



programa interunidades de pós-graduação em
ANÁLISE AMBIENTAL INTEGRADA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS AMBIENTAIS, QUÍMICAS E FARMACÊUTICAS

CAMPUS DIADEMA

RAFAELA BARBOSA DE ANDRADE ARAGÃO

**Fármacos como poluentes emergentes em ambientes aquáticos:
panorama de consumo na Região Metropolitana de São Paulo e
quadro comparativo de políticas públicas entre países**

Diadema

2018

RAFAELA BARBOSA DE ANDRADE ARAGÃO

Fármacos como poluentes emergentes em ambientes aquáticos: panorama de consumo na Região Metropolitana de São Paulo e quadro comparativo de políticas públicas entre países

Dissertação de mestrado apresentada à Universidade Federal de São Paulo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Análise Ambiental Integrada

Orientadores:

Profa. Dra. Geórgia Christina Labuto Araújo

Prof. Dr. Décio Luis Semensatto Júnior

Co-orientador:

Prof. Dr. Leandro Augusto Calixto

Diadema

2018

Aragão, Rafaela Barbosa de Andrade
Fármacos como poluentes emergentes em ambientes aquáticos:
panorama de consumo na Região Metropolitana de São Paulo e quadro
comparativo de políticas públicas entre países / Rafaela Barbosa de Andrade
Aragão -- Diadema, 2018.

70 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências – Programa de Pós-Graduação
em Análise Ambiental Integrada) - Universidade Federal de São
Paulo - Campus Diadema, 2018.

Orientador: Geórgia Christina Labuto Araujo e Décio Luis
Semensatto Júnior

Co-Orientador: Leandro Augusto Calixto

1. Poluentes Emergentes. 2. Gestão de Recursos Hídricos. 3.
Fármacos. 4. Políticas Públicas Ambientais. I. Título.

CDD 628.16

BANCA AVALIADORA

Profa. Dra. Geórgia Christina Labuto Araújo

Presidente

Departamento de Química

Universidade Federal de São Paulo – Unifesp/Campus Diadema

Prof. Dr. Heron Dominguez Torres da Silva

Avaliador

Departamento de Química

Universidade Federal de São Paulo – Unifesp/Campus Diadema

Profa. Dra. Maria de Lourdes Leite de Moraes

Avaliadora

Departamento de Química

Universidade Federal de São Paulo – Unifesp/Campus Diadema

Dra. Maria Yumiko Tominaga

Avaliadora

Divisão de Análises Físico-Químicas

Companhia Ambiental do Estado de São Paulo – Cetesb

Essa dissertação foi produzida baseada em projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo sob o número 3239170816.

RESUMO

ARAGÃO, Rafaela Barbosa de Andrade. Fármacos como poluentes emergentes em ambientes aquáticos: panorama de consumo na Região Metropolitana de São Paulo e quadro comparativo de políticas públicas entre países. 2018. 70 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Análise Ambiental Integrada, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, 2018.

A poluição hídrica vem sendo uma preocupação cada vez mais constante para os responsáveis pelas ações e planejamento de políticas públicas. Neste trabalho são abordados os poluentes emergentes em ambientes aquáticos com o foco nos fármacos. O objetivo principal é identificar quais são os principais fármacos comercializados na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP) e comparar políticas públicas voltadas para esses no meio ambiente entre vários países. Para tanto, foram compilados e tratados dados relativos à comercialização de fármacos na RMSP entre abril/2016 e abril/2017, disponibilizados pela *Close-Up International*. Os 300 fármacos mais comercializados na RMSP dividem-se em 26 classes terapêuticas, nas quais enquadram-se 159 princípios ativos. O grupo de fármacos mais comercializado no período foi o pertencente às classes terapêuticas analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatórios não esteroidais e antirreumáticos, representando aproximadamente 48% da amostra. Os 10 princípios ativos mais comercializados somam 1.200 toneladas que circularam na RMSP. Dentre eles, em primeiro lugar está a dipirona com 488 toneladas comercializadas. As Políticas públicas voltadas para fármacos no meio ambiente mesmo em países desenvolvidos ainda passam por ajustes para melhoria da eficiência. Nota-se que não há um padrão internacional sobre como conduzir a questão, cada país adotando a política pública que melhor condiz com a realizada local. O Brasil apesar de possuir algumas legislações que caminham paralelamente à abordagem, ainda carece de políticas públicas eficientes e conscientização dos *stakeholders*. Nesse aspecto, é notória a necessidade de melhoria do sistema de logística reversa, de orientação ao consumidor sobre o descarte adequado de medicamentos, além da adoção da dose unitária como estratégia terapêutica.

Palavras chave: poluentes emergentes, gestão de recursos hídricos, fármacos, políticas públicas ambientais.

ABSTRACT

ARAGÃO, Rafaela Barbosa de Andrade. Pharmaceuticals as Emerging Pollutants in Aquatic Environments: consumption in the Metropolitan Region of São Paulo and a comparative picture of public policies among countries. 2018. 70 p. Dissertation (Master in Sciences) – Integrated Environmental Assessment, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, 2018.

Water pollution has been an increasingly constant concern to the responsables for planning and doing public policy actions. In this research, we discuss the emerging pollutants in aquatic environments with a focus on pharmaceuticals. The primary objective is to identify the main commercialized pharmaceuticals in the Metropolitan Region of São Paulo (MRSP) and to compare public policies focused on pharmaceuticals in the environment among several countries. For that, data related to the commercialization of pharmaceuticals in the MRSP between April / 2016 and April / 2017, available from *Close-Up International*, was compiled and processed. The 300 pharmaceuticals most commercialized in the MRSP were classified in 26 therapeutic classes, which include 159 drugs. The most commercialized pharmaceutical group in the period belong to the therapeutic classes: analgesics, antipyretics, nonsteroidal and antirheumatic anti-inflammatories, representing approximately 48% of the sample. The ten most commercialized active principles sum up 1,200 tons that circulated in the MRSP. Among them, the first is the dipyrone, with 488 tons commercialized. Public policies focused on pharmaceuticals in the environment even in developed countries still needs adjustments to improve efficiency. There is no international standard on how to conduct the issue, each country adopting the public policy that best matches to the local. Brazil, despite having some legislation that approaches the theme, still lacks efficient public policies and stakeholder awareness. In this aspect, the need for improvement of the reverse logistics system, consumer orientation to the adequate disposal of pharmaceuticals, and the adoption of the unit dose as a therapeutic strategy is evident.

Keywords: emerging pollutants, water resources management, pharmaceuticals, environmental public policies.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por ter me dado a oportunidade de participar desse programa de mestrado e colocar pessoas ao meu lado que foram fundamentais nessa jornada.

Aos meus orientadores Prof. Dr. Décio Luis Semensatto Júnior e Profa. Dra. Geórgia Christina Labuto Araújo e Co-orientador Prof. Dr. Leandro Augusto Calixto que sempre acreditaram em mim, mesmo quando eu já estava desacreditada. Tiveram paciência com minhas dificuldades e me ensinaram coisas que levarei para vida. Sem eles não teria sido possível finalizar meu trabalho. Essencial é uma palavra ainda fraca para o que eles representaram. Registro aqui toda minha gratidão e admiração pelas pessoas e profissionais que são.

Às titulares da banca de minha qualificação Profa. Dra. Adelaide Cassia Nardocci e Profa. Dra. Maria Yumiko Tominaga que fizeram apontamentos que melhoraram muito minha pesquisa e nos ajudaram a encontrar o direcionamento mais adequado para o caso. Fico feliz ao ver que minha pesquisa poderá contribuir de alguma forma.

À *Close-Up Intenational* que disponibilizou prontamente a base de dados necessária para nossa análise. De fato foram muito importantes para o resultado do trabalho.

Minha família também foi essencial no caminho percorrido. Minha vó Iracema Aragão por ser o começo de tudo e ensinar para todas as gerações posteriores o valor dos estudos. Todos os familiares por serem compreensíveis sobre minhas ausências durante esse período.

Aos meus pais Roberto Aragão e Maria José Aragão por sempre me incentivarem a estudar e me darem todo o suporte necessário para alcançar os meus sonhos. Também por compartilharem comigo cada pequena vitória e me passarem segurança a cada medo.

Aos meus dois irmãos: Roberto Aragão e Ricardo Aragão por serem meus melhores amigos e estarem sempre ao meu lado. Cada um deles teve sua maneira de contribuir, seja ouvindo minhas angústias ou me ajudando a encontrar soluções em caminhos que pareciam sem fim.

Ao meu parceiro Kleber Reis agradeço por sempre estar disponível pra mim e sempre me ajudar sem nem eu precisar pedir. Todas as noites em claro ele estava lá me incentivando e me convencendo que tudo daria certo. Deu um pouco de amor à essa fase tão dura.

Agradeço a todos os meus amigos que compartilharam esse percurso comigo como se fosse deles. Aline Pedrozo, Kamila Guimarães, Lucélia Almeida, Juliana Silva, Cibele

Campos, entre vários outros, inclusive de minha turma do mestrado. Todos foram mais do que necessários para que eu conseguisse chegar ao ponto final do mestrado.

À equipe da FGV Projetos, em especial meus coordenadores e amigos Robson Gonçalves e Silvio Guimarães que foram “pais” ao compreender a necessidade de ausências, fossem para assistir aulas ou escrever meu texto. Além deles, tive também todo o incentivo das amigas/irmãs da equipe: Adriana de Paiva, Andréa de Paiva e Bárbara Aparecida. Trabalhar e fazer mestrado ao mesmo tempo não é nada fácil. Sem essas pessoas talvez não tivesse sido nem possível.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	2
3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	2
4. REVISÃO DA LITERATURA	5
4.1. FÁRMACOS COMO POLUENTES EMERGENTES	5
4.2. EXCREÇÃO DE FÁRMACOS	11
4.3. TRATAMENTO DE ÁGUA EM RELAÇÃO AOS POLUENTES EMERGENTES	13
4.4. USO DE MEDICAMENTOS E PROJEÇÕES DE CRESCIMENTO DO CONSUMO	18
4.5. ÁREA DE ESTUDO: REGIÃO METROPOLITANA DE SÃO PAULO	20
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5.1. FÁRMACOS MAIS COMERCIALIZADOS NA RMSP	22
5.2. POLÍTICAS PÚBLICAS: BRASIL, CANADÁ, ESTADOS UNIDOS E UNIÃO EUROPEIA	27
5.2.1. MONITORAMENTO DE FÁRMACOS EM CORPOS HÍDRICOS	27
5.2.2. FRACIONAMENTO DE MEDICAMENTOS	30
5.2.3. DESCARTE E LOGÍSTICA REVERSA	35
5.2.4. SÍNTESE DA COMPARAÇÃO E PROPOSIÇÃO DE POLÍTICAS PÚBLICAS	40
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXO 1	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeitos e anomalias atribuídos a desreguladores endócrinos, de acordo com BILA e DEZOTTI (2007).	9
Tabela 2 – Percentual de excreção de ingredientes ativos não metabolizados para os fármacos selecionados, de acordo com WATTS et al. (2007).	13
Tabela 3 – Faixas de Eficiência na Remoção de Fármacos segundo Modalidades de Tratamento Convencional. Adaptado de WHO (2012).	15
Tabela 4 – Classes farmacológicas encontradas em diferentes matrizes ambientais e suas respectivas unidades de detecção e quantificação. Fonte: SOUZA (2013).	17
Tabela 5 – Quantidade de apresentações comercializadas por grupo anatômico em 2015 no Brasil. Fonte: ANVISA (2017).	19
Tabela 6 – Os 10 princípios ativos mais comercializados na RMSP entre abril/2016 e abril/2017, após tratamentos de dados brutos fornecidos pela <i>Close-Up International</i>	22
Tabela 7 – Classes terapêuticas e princípios ativos mais comercializados na RMSP entre abril/2016 e abril/2017, após tratamentos de dados brutos fornecidos pela <i>Close-Up International</i>	23
Tabela 8 – Massa dos hormônios comercializados na RMSP no período de abril/2016 a abril/2017. .	26
Tabela 9 – Quantidade de fármacos comercializados por tipo de recipiente na RMSP, entre abril/2016 e abril/2017, após tratamentos de dados brutos fornecidos pela <i>Close-Up International</i>	34
Tabela 10 – Comparação de políticas públicas entre Brasil, Canadá, Estados Unidos e União Europeia	41
Tabela 11 – Proposição de políticas públicas a serem adotadas no Brasil com sugestão de responsáveis pela execução e como aplicá-las.	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplo da soma do princípio ativo Paracetamol presente em mais de um medicamento (Elaboração própria).....	4
Figura 2 - Stakeholders do consumo de fármacos (Elaboração própria).....	7
Figura 3 - Consumo humano como fonte de ocorrência de resíduos de fármacos no meio ambiente e seus caminhos (Adaptado de Heberer, 2002).	10
Figura 4 - Consumo animal como fonte de ocorrência de resíduos de fármacos no meio ambiente e seus caminhos (Adaptado de Heberer, 2002).	11
Figura 5 - Consumo humano e animal como fonte para o descarte de fármacos no meio ambiente e seus caminhos (Adaptado de Heberer, 2002).	11
Figura 6 - Projeção da população de alguns países e da média de consumo de unidade padrão de medicamento / pessoas / dia (Adaptado de IMS Health, 2015).....	19
Figura 7 - Mapa da divisão sub-regional da Região Metropolitana de São Paulo – RMSP (EMPLASA, 2011).....	21
Figura 8 - Sistemas produtores da Bacia Hidrográfica Alto Tietê. Fonte: SABESP (2016) apud FABHAT (2016).	21
Figura 9 - Distribuição percentual dos princípios ativos em função das classes terapêuticas.	24
Figura 10 - Distribuição percentual dos princípios ativos (organizados em classe terapêutica) em função da massa (kg) comercializada na RMSP entre abril de 2016 e abril de 2017, após tratamentos de dados brutos fornecidos pela Close-Up International.	25

1. INTRODUÇÃO

A qualidade e quantidade de água têm impactos diretos na economia, sociedade e meio ambiente, além de ser essencial para a manutenção da vida. Por esses motivos, a água é um bem correlacionado com o planejamento estratégico, sendo que no Brasil é de responsabilidade do Estado (TUNDISI, 2014). A qualidade da água é uma das maiores preocupações globais para proteger a saúde humana, devido ao seu uso em diversos setores tais como alimentação e agropecuária, cada vez mais ameaçados pela crescente contaminação por poluentes emergentes (DAMSTRA et al., 2011). Essa qualidade depende diretamente de influências naturais e antrópicas, que muitas vezes resultam em aporte de substâncias dissolvidas e não dissolvidas nos corpos hídricos. Um dos grupos de especial interesse nesse aspecto são os fármacos. O presente trabalho foca nos poluentes emergentes farmacêuticos uma vez que, em ambientes urbanos, o seu consumo é intenso.

Os fármacos presentes no meio ambiente são considerados como poluentes emergentes, uma vez que não são comumente monitorados, mas têm potencial de entrar no ambiente e causar efeitos adversos ecológicos ou sobre a saúde humana suspeitos ou conhecidos (GEISSEN et al., 2015). Seu contínuo aporte em corpos hídricos gera diversos problemas na vida aquática, podendo consequentemente, causar problemas para os seres humanos, fato que vem sendo reportado há anos (SEMENZA et al., 1997; HALLING-SØRENSEN et al., 1998; RODGER-GRAY et al., 2000; GAGNÉ et al., 2001; DONK et al. 2015; GRENNI et al., 2018). A percepção de problemas como esses levou diversos países como Estados Unidos, Canadá e Inglaterra a criarem políticas e desenvolverem tecnologias para a detecção, remoção e monitoramento de fármacos nos corpos hídricos. Nas represas Billings e Guarapiranga, que abastecem juntas 6,4 milhões de pessoas na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP) e que recebem esgoto sem tratamento de forma irregular, também foram encontradas concentrações de diferentes tipos de medicamentos na água e no sedimento (ALMEIDA & WEBER, 2005; COTRIM et al., 2017). Os sistemas convencionais de tratamento de água utilizados no Brasil não removem essas substâncias da água e métodos de monitoramento de vários fármacos ainda estão em desenvolvimento, bem como respectivos estudos toxicológicos.

Tendo em vista o problema da poluição por fármacos nos ambientes aquáticos e as diversas formas como os países lidam com a questão, nesse trabalho foi traçado um panorama da comercialização de fármacos delimitando a RMSP como referência, o que indica a potencial carga nos ambientes aquáticos da região, bem como uma comparação das políticas públicas

associadas à comercialização fracionada e ao descarte e logística reversa em execução no Brasil e outros países de referência.

2. OBJETIVOS

Levantar, organizar e consolidar um conjunto de informações sobre os potenciais poluentes emergentes de origem farmacêutica na Região Metropolitana de São Paulo, para subsidiar agências e os órgãos ambientais na definição de programas de diagnóstico, priorização de monitoramento e de controle e para o desenvolvimento de legislação sobre o tema. Além disso, realizar uma comparação das políticas públicas adotadas em diversos países sobre o descarte de medicamentos, a fim de propor medidas a serem adotadas no Brasil para reduzir os impactos ambientais dos fármacos.

3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A presente pesquisa foi baseada na análise de dados secundários, obtidos a partir da consulta da bibliografia pertinente ao assunto na literatura científica, técnica, jurídica e legislativa, assim como órgãos brasileiros e internacionais, privados e públicos, relacionados aos temas abrangidos no projeto. A leitura e análise dos documentos e dados foram a base para comparações entre países e para a construção da discussão de políticas públicas no Brasil voltadas para os fármacos presentes no meio ambiente. A análise dos dados compilados deverá fornecer subsídios para reconhecimento da situação e para a projeção de cenários futuros.

Para delimitar a área de estudo, considerando a população residente e o potencial aporte de fármacos e metabólitos nos sistemas de abastecimento de águas via despejo direto de esgoto in natura ou após tratamento, o levantamento dos principais fármacos comercializados restringiu-se à Região Metropolitana de São Paulo.

Para a construção do cenário de consumo, foram solicitadas informações sobre o consumo de fármacos na RMSP para diversos órgãos públicos e empresas. Dentre aquelas que alegaram não possuir tal informação, cita-se o Conselho Regional de Farmácia de São Paulo (CRF-SP), a Associação Brasileira do Atacado Farmacêutico (ABAFARMA) e a ANVISA. Já a Distribuidora Santa Cruz e a Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico (ABCFARMA) repassaram uma lista com no máximo dez medicamentos, o que é pouco representativo tendo em vista o conjunto de produtos comercializados na RMSP. A Fundação

para o Remédio Popular (FURP) forneceu uma lista referente aos medicamentos distribuídos pela rede pública. Apenas a *Close-Up Internacional* forneceu um conjunto de informações qualitativas e quantitativas com maior representatividade, indicando os 300 medicamentos mais comercializados na RMSP no período de abril de 2016 a abril de 2017. Essa lista considerou os medicamentos comercializados em farmácias e hospitais do setor público e privado. Cabe ressaltar que não estão inclusos medicamentos veterinários, ativos dermatológicos e fármacos comercializados em mercado não regulado.

Apesar de os dados estarem detalhados, ainda foram necessários alguns tratamentos para adequação ao estudo. As dosagens e quantidades vendidas não estavam compiladas em uma unidade de massa padronizada, o que foi realizado nesse trabalho utilizando o editor de planilhas *Microsoft Excel* para facilitar a quantificação dos princípios ativos mais consumidos, adotando-se com unidade final o quilograma. A seguir, como por vezes o mesmo princípio ativo compunha mais de um medicamento, realizou-se o levantamento quantitativo de cada princípio ativo para cada um dos medicamentos da lista fornecida pela *Close-Up International*, sendo o total de cada princípio ativo comercializado somado de acordo com a equação 1 e exemplificado na Figura 1.

$$TPA = \sum_n^1(m_{PA1} + m_{PA_n}), \text{ onde:} \quad (\text{Eq. 1})$$

TPA: Massa total comercializada do princípio ativo

m_{PA_x} : Massa do princípio ativo no medicamento x .

MEDICAMENTO	PRINCÍPIO ATIVO	DOSAGEM	UND.	RECIP.	QNTD.	DOSAGEM X QNTD.	UND. VENDIDAS (04/2016 a 04/2017)	UND. VENDIDAS X TOTAL (DOSAGEM X QNTD.)
CIMEGRIPE CM5	CLORFENIRAMINA	400	MG	Cx	20	8000	7.059.674	56.477,39
	FENILEFRINA	400	MG			8000		56.477,39
	PARACETAMOL	20	MG			400		2.823,87
TORSILAX N.Q CPR	CAFEINA	30	MG	Cx	12	360	2.668.981	960,83
	CARISOPRODOL	125	MG			1500		4.003,47
	DICLOFENACO SODICO	50	MG			600		1.601,39
	PARACETAMOL	300	MG			3600		9.608,33
TANDRILAX ACH C	CARISOPRODOL	125	MG	Cx	15	1875	1.665.529	3.122,87
	DICLOFENACO SODICO	50	MG			750		1.249,15
	CAFEÍNA	30	MG			450		749,49
	PARACETAMOL	300	MG			4500		7.494,88
TYLENOL SINUS J.J	PARACETAMOL	500	MG	Cx	24	12000	1.464.249	17.570,99
	PSEUDOEFEDRINA	30	MG			720		1.054,26
TORSILAX N.Q CPR	CAFEINA	30	MG	Cx	30	900	1.372.813	1.235,53
	CARISOPRODOL	125	MG			3750		5.148,05
	DICLOFENACO SODICO	50	MG			1500		2.059,22
	PARACETAMOL	300	MG			9000		12.355,31

SOMA PARACETAMOL 47.045,24 kg

Figura 1 - Exemplo da soma do princípio ativo Paracetamol presente em mais de um medicamento (Elaboração própria).

Após o levantamento e a padronização de medidas, foram obtidas informações a respeito das classes terapêuticas as quais os princípios ativos pertencem. Para isso, foi consultado o Formulário Terapêutico Nacional de 2010, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010a) e o Guia de Medicamentos Genéricos (ANVISA, 2001). Como em alguns casos um mesmo princípio ativo pode ter atuação em mais uma classe terapêutica, foi adotada a classe terapêutica com maior indicação do Dicionário de Especialidade Farmacêutica (DEF) (EPUC, 2016).

A partir dos 300 fármacos mais comercializados na RMSP disponibilizados pela *Close-Up Internacional*, foram levantados os 10 princípios ativos mais consumidos e elencadas as classes terapêuticas com maior quantidade de princípios ativos consumidos.

Em relação ao tema das políticas públicas, o estudo concentrou-se na comparação das regulamentações sobre a venda fracionada e o descarte de medicamentos no Brasil, Estados Unidos, Canadá e União Europeia. Para tanto, a análise baseou-se no levantamento dos diversos instrumentos legais e orientações das autoridades públicas sobre esses dois aspectos.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. FÁRMACOS COMO POLUENTES EMERGENTES

Nota-se que na literatura há recorrente referência à presença de fármacos no meio ambiente referindo-se a eles como poluentes ou contaminantes emergentes. Em relação à terminologia adotada no Brasil, buscou-se as definições formalmente indicadas pelo Ministério do Meio Ambiente (MMA) e pela CETESB para os termos “contaminante”, “contaminação”, “poluente” e “poluição”. A escolha dessas duas fontes para consulta justifica-se no fato de que suas definições têm consequências políticas e jurídicas, pois servem como referência para elaboração de instrumentos do aparato jurídico-administrativo. A definição de “contaminante” não foi encontrado em nenhuma das duas fontes. O MMA não possui um glossário consolidado disponível para a questão da poluição, enquanto que o glossário institucional da CETESB¹ oferece as seguintes definições:

“Contaminação

Introdução no meio ambiente de organismos patogênicos, substâncias tóxicas ou outros elementos, em concentrações que possam afetar a saúde humana. É um caso particular de poluição”

“Poluente

Substância, meio ou agente que provoque, direta ou indiretamente qualquer forma de poluição”

“Poluição

Qualquer interferência danosa nos processos de transmissão de energia em um ecossistema. Pode ser também definida como um conjunto de fatores limitantes de interesse especial para o Homem, constituídos de substâncias nocivas (poluentes) que, uma vez introduzidas no ambiente, podem ser efetiva ou potencialmente prejudiciais ao Homem ou ao uso que ele faz de seu habitat”

A *Environmental Protection Agency* (EPA), dos Estados Unidos, referência internacional em padrões ambientais legais, no glossário “*Drinking Water Glossary: A Dictionary of Technical and Legal Terms Related to Drinking Water*”², cuja última atualização ocorreu em 2009, traz as definições da seguinte forma (em tradução livre):

“Contaminante. Qualquer substância ou matéria física, química, biológica ou radiológica que tenha um efeito adverso no ar, água ou solo”

¹ <http://www.cetesb.sp.gov.br/glossario/>

² As definições foram extraídas em busca no “Serviço de Terminologias” da EPA após busca a cada um dos termos e escolha da definição para “Drinking Water Technical & Legal Terms”, elaborado pelo Escritório de Águas Subterrâneas e Água Potável, atualizado pela última vez em 17 de fevereiro de 2009. O sistema de busca dos termos está disponível em: https://iaspub.epa.gov/sor_internet/registry/termreg/searchandretrieve/termsandacronyms/search.do

“Contaminação. A introdução na água de microrganismos, substâncias químicas, substâncias tóxicas, resíduos ou efluentes líquidos em concentração que torna a água não aproveitável para o próximo uso pretendido”

“Poluente. Geralmente, qualquer substância introduzida no ambiente que afeta adversamente a utilidade de um recurso”

“Poluição. Geralmente, a presença de matéria ou energia cuja natureza, localização ou quantidade produz efeitos ambientais indesejáveis. Sob a Lei de Água Limpa, por exemplo, o termo é definido como a alteração realizada ou induzida pelo Homem da integridade física, biológica e radiológica da água”

Nas definições da EPA, a principal diferença entre contaminante e poluente é que o primeiro tem efeito adverso no componente físico do ambiente (água, ar ou solo), enquanto o poluente tem efeito adverso sobre o uso de um recurso (que pode ser um componente biótico ou abiótico do ambiente). As definições da CETESB e da EPA são diferentes em sua essência principalmente para o termo “contaminação”; porém, percebe-se que o termo “poluente” é mais abrangente porque engloba os recursos ambientais. Desta forma, adotou-se nesse trabalho o termo “poluente emergente”. Neste sentido, GEISSEN et al. (2015) definem poluentes emergentes como substâncias químicas sintéticas ou de ocorrência natural que não são comumente monitoradas no meio ambiente, mas que têm potencial de entrar no meio ambiente e causar efeitos adversos conhecidos ou suspeitos nos ecossistemas e/ou na saúde humana. De acordo com a rede de laboratórios de referência, centros de estudos e organizações relacionadas ao monitoramento de substâncias emergentes no meio ambiente (*Norman Network*³), havia um total de 1.036 substâncias e poluentes emergentes reconhecidos em sua lista. Alguns dos poluentes emergentes encontrados são surfactantes, retardadores de chama, medicamentos e produtos de cuidados pessoais, aditivos de gasolina, pesticidas polares, produtos de degradação e vários outros compostos suspeitos ou com ação comprovada de desregulação endócrina. GEISSEN et al. (2015) destaca como classes proeminentes dos poluentes emergentes medicamentos, pesticidas, subprodutos de desinfecção, conservantes de madeira e químicos industriais.

Dentre os poluentes encontrados em corpos hídricos estão os fármacos. De acordo com RIVERA-UTRILLA et al. (2013), são classificados como poluentes emergentes por não terem ou por estarem em processo de regulamentação ambiental, embora as diretrizes e estruturas legais ainda não estejam definidas. A presença de poluentes e contaminantes relacionados aos fármacos em corpos hídricos vem despertando o interesse de comunidades científicas, de gestores de recursos hídricos e de órgãos de monitoramento e controle ambiental, por

³ www.norman-network.net/?q=node/19

apresentarem um potencial risco à saúde e ao meio ambiente, muitos ainda desconhecidos (GAVRILESCU et al., 2015; THOMAIDI et al., 2015).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Farmácia Comunitária, os fármacos são consumidos pelos seres humanos desde o Período Paleolítico (2,5 milhões a 10.000 a.C.), através do uso de plantas medicinais. O atual consumo de fármacos envolve um processo que engloba diferentes grupos com envolvimento ou interesse na área, denominados *stakeholders* (Figura 2).



Figura 2 - Stakeholders do consumo de fármacos (Elaboração própria).

Em relação aos órgãos reguladores para o uso de fármacos, no Brasil destaca-se a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que atua na regulamentação, registros e autorizações, fiscalização e monitoramento e educação e pesquisa de fármacos. Os órgãos reguladores possuem influência direta sobre as indústrias farmacêuticas, que desenvolvem e fabricam os medicamentos. Cabe ressaltar que os órgãos reguladores além da influência direta nas indústrias farmacêuticas, exercem também uma influência em todo o restante da cadeia já que esta recebe apenas os medicamentos autorizados por esses órgãos.

Em 2016, havia no Brasil 456 indústrias farmacêuticas registradas e 108.243 farmácias, entre públicas e privadas (CFF, 2016). Elas exercem influência direta nos médicos, veterinários e farmácias/drogarias e distribuidoras. Além disso, influenciam também diretamente os consumidores finais através de suas ações de marketing. De uma maneira resumida, um consumidor adquire medicamentos a partir da prescrição de médicos e dentistas, indicação de farmacêuticos, ou através da automedicação, podendo ser influenciado pelas ações de marketing.

Em toda essa interação para produção e consumo de fármacos, há ainda os órgãos de inteligência de mercado, que acompanham e projetam as vendas dos medicamentos. No caso desse estudo, destaca-se a *Close-Up Internacional*, que forneceu os dados de venda de medicamentos na RMSF relativos ao período de abril de 2016 a abril de 2017.

O consumo dos medicamentos gera um aporte de seus resíduos no meio ambiente que pode advir do que é excretado inalterado após o consumo, metabólitos e/ou produtos de degradação e também do descarte inadequado no meio ambiente. Com o início do monitoramento e preocupação com a qualidade das águas, iniciou-se também uma preocupação com o aporte dos medicamentos nos corpos hídricos. Por serem continuamente introduzidos no meio ambiente, mesmo em baixas concentrações, efeitos adversos têm sido encontrados na biota aquática e, conseqüentemente, podem causar um impacto à saúde humana (GOMES & LESTER, 2003; SCHWARZENBACH et al., 2006; RIVERA-UTRILLA et al., 2013; PETRIE et al., 2015).

Um exemplo do impacto do aporte dos fármacos nos corpos hídricos é o caso dos hormônios estrona, 17β -estradiol e 17α -etinilestradiol. Eles estão presentes nos anticoncepcionais e são continuamente excretados nos esgotos, tendo como agravante o fato de que as Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) não conseguem removê-los completamente com as técnicas convencionais (LIU et al., 2015; AHMED et al., 2017). RODGER-GRAY et al. (2000) demonstraram que nos efluentes em que foi detectada a presença desses estrogênios em ETEs no Reino Unido, foi observado um aumento nos níveis de vitelogenina no plasma de peixes da espécie *Rutilus rutilus*. Quando encontradas concentrações ambientalmente relevantes de 17β -estradiol, é possível que ocorra a indução da síntese de vitelogenina também em tartarugas e em mexilhões (GAGNÉ et al., 2001).

BILA e DEZOTTI (2007) trouxeram em uma publicação uma relação de efeitos e anomalias atribuídos a alguns desreguladores endócrinos. A tabela 1 apresenta os hormônios que constam na relação apresentada no estudo.

Os fármacos podem ser aportados no meio ambiente através de excreção após metabolizados pelos seres vivos, que ao serem consumidos são lançados em redes de esgotos compondo uma mistura da composição original em conjunto com metabólitos (HEBERER, 2002). Outra forma dessas substâncias chegarem ao meio ambiente é através do descarte inadequado de medicamentos não utilizados ou vencidos em lixo comum ou esgoto, podendo os compostos bioativos das substâncias atingirem águas superficiais e subterrâneas (McNEFF et al., 2015). Desta forma, o mapeamento mais preciso do destino desses poluentes no ambiente ainda é um desafio a ser superado (ONG et al., 2018).

Tabela 1 – Efeitos e anomalias atribuídos a desreguladores endócrinos, de acordo com BILA e DEZOTTI (2007).

Espécie	Poluente	Efeitos	Referência⁴	
Peixe	17 β -estradiol	Feminização de peixes	Rodger-Gray et al., 2001; Korner et al., 2000; Knorr & Braunbeck, 2002.	
		Alteração nas gônadas	Panter, Thompson & Sumpter, 2000.	
		Hermafroditismo	Koger, Teh & Hinton, 2000; Hartley et al., 1998.	
		Incidência de testículo-óvulos nas gônadas	Kang et al., 2002.	
		Declínio na reprodução	Koger, Teh & Hinton, 2000; Shioda & Wakabayashi, 2000.	
		Inibição do crescimento testicular	Panter, Thompson & Sumpter, 1998.	
		Mortalidade elevada dos descendentes	Knorr & Braunbeck, 2002.	
		Indução da síntese de VTG	Routledge et al., 1998; Panter, Thompson & Sumpter, 2000; Moncaut, Nostro & Maggese, 2003; Rose et al., 2002.	
		Estrona	Indução da síntese de VTG	Thompson & Sumpter, 2000; Panter, Thompson & Sumpter, 1998
			Inibição do crescimento testicular	Panter, Thompson & Sumpter, 1998
Tartaruga	17 α -etinilestradiol	Indução da síntese de VTG	Rose et al., 2002; Schmid et al., 2002; Folmar et al., 2000.	
		Mortalidade da espécie	Schmid et al., 2002.	
		Declínio na reprodução	Robinson et al., 2002.	
		Indução à síntese de VTG no sangue e alterações na produção de ovos	Irwin, Gray & Oberdorster, 2001	

VTG: vitolegenina

⁴ As referências listadas foram consultadas por BILA E DEZOTTI (2007).

Ainda existem outras fontes, tais como a utilização de medicamentos em criações de animais, em que as excretas contendo o metabólito e/ou o medicamento inalterado podem ser utilizadas como fertilizante, expondo também o solo e as águas superficiais e subterrâneas aos poluentes (McNEFF et al., 2015). A exposição e lançamento no ambiente podem se dar também através de certos efluentes industriais e da aquicultura. As figuras 3 e 4 apresentam as possíveis fontes e caminhos para a ocorrência de resíduos de fármacos no meio ambiente. A figura 5 apresenta os caminhos do descarte de fármacos a partir dos consumos humanos e animais.



Figura 3 - Consumo humano como fonte de ocorrência de resíduos de fármacos no meio ambiente e seus caminhos (Adaptado de Heberer, 2002).

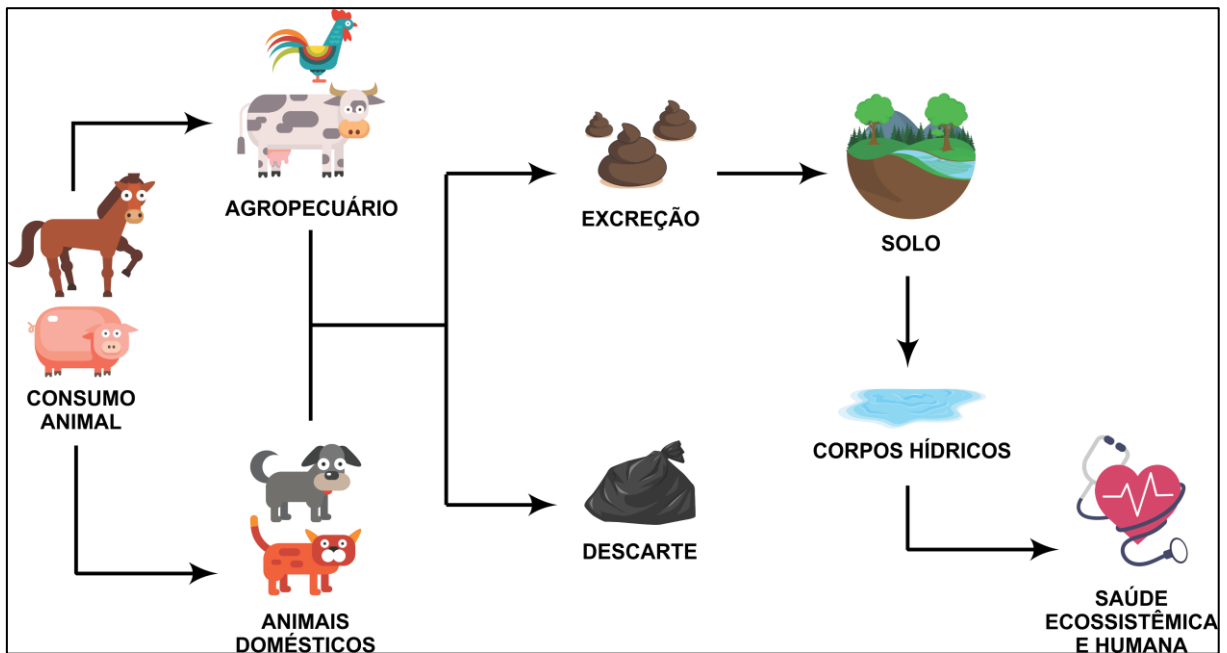


Figura 4 - Consumo animal como fonte de ocorrência de resíduos de fármacos no meio ambiente e seus caminhos (Adaptado de Heberer, 2002).



Figura 5 - Consumo humano e animal como fonte para o descarte de fármacos no meio ambiente e seus caminhos (Adaptado de Heberer, 2002).

4.2. EXCREÇÃO DE FÁRMACOS

Geralmente, os fármacos quando absorvidos por um organismo podem ser excretados sem nenhuma etapa de biotransformação, em sua forma inalterada, sofrer degradação, ou ainda serem metabolizados por reações de biotransformação. Os compostos orgânicos têm 3

comportamentos (RICHARDSON & BOWRON, 1985): (i) podem ser, em última análise, biodegradáveis, ou seja, mineralizados a CO₂ e água, como por exemplo o ácido acetilsalicílico; (ii) podem passar por algum processo metabólico ou ser degradado parcialmente, como a amoxicilina; ou (iii) podem ser persistentes, como anti-inflamatórios e antilipidêmicos (STUMPF et al., 1999).

As reações de biotransformação podem ser divididas em reações de fase I e de fase II. As de fase I são reações de oxidação, redução, hidrólise e alquilação. As de fase II são reações como sulfatação e glicuronidação, nas quais são formados conjugados mais polares e hidrofílicos e excretados pela urina, bile, fezes ou esterco animal na forma de um metabólito ou uma mistura de vários, sendo frequentemente encontrada no esgoto doméstico (KÜMMERER, 2009). Dessa forma, quando um medicamento é ingerido por um ser vivo, o organismo pode biotransformar esse fármaco (conversão em metabólitos), degradar através das condições do ambiente ou ainda excretar sem nenhuma transformação. Essa excreção é geralmente feita através de urina e fezes, e as substâncias permanecem na coluna d'água dos corpos hídricos, ou são depositadas no sedimento, quando despejadas diretamente sem tratamento prévio. Há casos que os produtos de biotransformação são tóxicos, como por exemplo, os subprodutos do ácido acetilsalicílico, triclosan e fluoxetina e da ciclofosfamida (FARRÉ et al., 2008). O percentual excretado de cada composto depende das interações químicas que o composto tem com o organismo. WATTS et al. (2007) basearam-se em resultados disponíveis na literatura e forneceram uma relação com o percentual estimado de excreção na urina da forma original de alguns fármacos, (Tabela 2).

Uma vez excretados, os fármacos e seus subprodutos podem ser aportados nos sistemas de esgotos, em situações onde saneamento básico inexistente ou não é dedicado à sua remoção. No caso da RMSP em 2017 apenas 68% do esgoto passava por tratamento (PORTAL TRATAMENTO DE ÁGUA, 2018).

Essas substâncias podem passar pelas ETEs sem serem retidas, isto por não contemplarem tecnologia adequada para tal, acabando por atingirem os sistemas de água superficiais e prejudicar a qualidade da água potável (GAGNÉ et al., 2001, 2006; PETRIE et al., 2013; LIU et al., 2015). Quando não há saneamento básico, o problema pode ser agravado, uma vez que sem o tratamento o contato com essas águas pode ocasionar diversas doenças, além dos efeitos toxicológicos e ecotoxicológicos dos fármacos em organismos que habitam e se associam aos ambientes aquáticos.

Tabela 2 – Percentual de excreção de ingredientes ativos não metabolizados para os fármacos selecionados, de acordo com WATTS et al. (2007).

Composto	Grupo farmacêutico	Excretado na forma inalterada (%)	Referência⁵
Atenolol	Beta bloqueador	90	Bound & Voulvoulis, 2005
Amoxicilina	Antibiótico	60	Bound & Voulvoulis, 2005
Cetirizina	Antihistamínico	50	Bound & Voulvoulis, 2005
Benzafibrato	Regulador de lipídio	50	Bound & Voulvoulis, 2005
Felbamato	Antiepilético	40-50	Bound & Voulvoulis, 2005
Eritromicina	Antibiótico	25	Bound & Voulvoulis, 2005
Diclofenaco	Antinflamatório	15	Alder et al., 2006
Ibuprofeno	Analgésico	10	Bound & Voulvoulis, 2005
Ácido clofíbrico	Ativometabólito	6	Alder et al., 2006
Carbamazepina	Antiepilético	3	Bound & Voulvoulis, 2005

4.3. TRATAMENTO DE ÁGUA EM RELAÇÃO AOS POLUENTES EMERGENTES

Os fármacos e seus metabólitos chegam até as ETEs de diversas formas, entre elas por meio da excreção. Essas substâncias não são tratadas de forma adequada no sistema de tratamento convencional de esgoto, podendo retornar para consumo humano, quando ocorre a liberação desse esgoto já tratado para o solo, ambiente aquático e outros meios (DEBLONDE et al., 2011; GAVRILESCU et al., 2015).

Outra consideração importante é a exposição dos organismos a essas substâncias, que poderá se dar de forma crônica, devido à baixa dose que pode ser absorvida pelo organismo de forma progressiva (JONES et al., 2005; VASQUEZ et al., 2014). Além disso, muitas substâncias possuem potencial mutagênico e carcinogênico, e são considerados disruptores endócrinos; porém, ainda existem muitas substâncias sem estudos acerca de seus impactos (CPDB, 2011).

Levando em consideração fatores como a biodegradabilidade e a taxa percentual de retirada de uma substância química em processos tradicionais em ETEs, a Organização Mundial da Saúde (WHO) divulgou em 2013 as faixas de eficiência na remoção de fármacos segundo modalidades de tratamento convencional (Tabela 3). Vale ressaltar que a faixa de

⁵ As referências listadas foram consultadas por WATTS et al. (2007).

eficiência pode variar significativamente entre diferentes instalações de tratamento ou em diferentes períodos de tempo dentro da mesma instalação de tratamento (VIENO, TUHKANEN & KRONBERG, 2007).

A preocupação com a remoção dos fármacos não deve se restringir à ETEs. Um estudo realizado por Lima et al. em 2017, apresentou uma compilação dos fármacos presentes em fontes de água no Brasil, incluindo as com possibilidade de uso para abastecimento público. Considerando a tecnologia convencional no tratamento de água, Lima et al. chegaram à conclusão que operações unitárias de separação sólido-líquido são geralmente ineficientes para a remoção dos fármacos e a aplicação de cloro apresenta eficiência variável de acordo com sua concentração.

Portanto, ainda hoje as ETEs e ETAs (Estações de Tratamento de Água) no Brasil não contemplam métodos que removam os resíduos desses fármacos, tampouco é realizado o monitoramento periódico de seu aporte pelos órgãos ambientais. A grande diversidade de compostos e as baixas concentrações dificultam o desenvolvimento de métodos, sua detecção e análise, além de representar um desafio para os processos de tratamento de água e esgoto (WESTERHOFF et al., 2005). Nesse aspecto em especial, deve-se destacar que o desenvolvimento de métodos de análises de amostras e monitoramento são muitas vezes bastante custosos em termos de reagentes e conjunto de equipamentos necessários. Embora a indústria farmacêutica desenvolva novos fármacos e lance-os no mercado, com a devida autorização dos órgãos regulamentadores em saúde, fica evidente que os custos de desenvolvimento de detecção e monitoramento ambiental não são cobertos por essa mesma indústria. Assim, nota-se que no Brasil o limite de responsabilidade sobre os efeitos ambientais dos fármacos e seus respectivos custos não recai sobre o setor fabricante, mas tão somente aos órgãos de controle ambiental. Considerando a infraestrutura de diagnóstico e monitoramento instalada desses órgãos, além de pessoal dedicado e de sua grande diferença entre as regiões do país, está claro que a capacidade nacional de diagnóstico, monitoramento, controle e remediação de fármacos no ambiente está ainda muito aquém das necessidades. A indústria farmacêutica deveria ser chamada a contribuir no desenvolvimento de métodos de detecção e monitoramento de seus produtos no ambiente.

Mesmo que alguns fármacos possam ser naturalmente biodegradáveis em alguns ambientes, nos sistemas hídricos urbanos, o aporte desses poluentes é contínuo, tornando essas substâncias “pseudopersistentes” independentemente de sua meia-vidas (HARTEMANN, 2004; KOSCHORRECK & KNECHT, 2004; HERNANDO et al., 2006). Um dos problemas dos poluentes emergentes é o desconhecimento a respeito dos seus

impactos a médio e longo prazo na saúde humana e no meio ambiente, principalmente nos ambientes aquáticos bem como dos efeitos sinérgicos de combinações com diferentes substâncias também aportadas no meio ambiente (DEBLONDE et al., 2011). Chama-se de efeito sinérgico quando a ação combinada de dois agentes pode aumentar os efeitos nocivos da soma dos agentes individuais (EVSTRATOVA et al., 2018). Poucos estudos abordam o destino e comportamento dos fármacos no meio ambiente, não estando claros seus potenciais efeitos toxicológicos em todos os organismos, uma vez que a concentração dessas substâncias muitas vezes está abaixo dos limites de quantificação e de detecção do instrumental analítico disponível (FARRÉ et al., 2008; ONG et al., 2018). Apesar de alguns compostos apresentarem alta taxa de redução pelos processos de tratamento de água e esgoto, em torno de 95% dos mesmos são continuamente introduzidos no ambiente, o que justifica a constante necessidade de monitoramento por apresentarem alto potencial para produção de subprodutos (WESTERHOFF et al., 2005).

Tabela 3 – Faixas de Eficiência na Remoção de Fármacos segundo Modalidades de Tratamento Convencional. Adaptado de WHO (2012).

Método de Tratamento	Faixa de Eficiência (%)	Fonte de Água	Área Estudada	Referência⁶
Lodos Ativados	11 – 99	Esgoto Bruto	Austrália	Watkinson, Murby & Costanzo (2007)
	7 – 100	Esgoto Primário	Europa, Japão	DWI (2007)
	<20 – 80	Esgoto Primário	França	Gabet-Giraud et al. (2010)
	8 – 98	Não Especificado	Brasil, Europa, Japão	Ziylan & Ince (2011)
Filtro Biológico	6 – 71	Esgoto Primário	Europa	DWI (2007)
Decantação Primária	3 – 45	Não Especificado	Brasil, Europa, Japão	Ziylan & Ince (2011)
Coagulação, Decantação e Filtração	5 – 36	Não Especificado	Brasil, Europa, Japão	Ziylan & Ince (2011)
Filtro de Areia em Sequência a lodos ativados	0 – 99	Efluentes de Lodos Ativados	Brasil, Europa, Japão	Ziylan & Ince (2011)

A ozonização (HUBER et al. 2005), radiação ultravioleta (CARLSON et al., 2015), filtração por membrana (GANIYU et al., 2015; TAHERAN et al., 2016) e adsorção por carbono ativado (LUO et al., 2014; YANG et al., 2017), são tratamentos em potencial que poderiam promover uma alta taxa de remoção de poluentes emergentes, cada uma com suas limitações. Porém, algumas dessas alternativas podem aumentar muito o custo de operação da

⁶ As referências listadas foram consultadas por WHO (2012).

ETE e da ETA, o que gera uma externalidade aos usuários que nem sempre é absorvida no mercado de produção de distribuição de água potável.

Nos Estados Unidos, Canadá, Inglaterra e alguns outros países desenvolvidos, a preocupação com esse tipo de aporte nos corpos hídricos levou ao desenvolvimento e adoção de novas tecnologias que fossem capazes de remover esses poluentes da água bruta para abastecimento público tais como os processos de separação por membranas (JACANGELO et al., 1997; ANDREWS, 2015; DWI, 2018) e adsorção e degradação em carvão biologicamente ativo (OWEN et al., 1998; HUCK et al., 2000). Além dessas tecnologias, existem também estudos que mostram que processo oxidativos, como os Processos Oxidativos Avançados (POA), ozonização (O_3/H_2O_2) e fotocatalise (H_2O_2/UV) são tecnologias promissoras na remoção de micropoluentes no tratamento de água potável e de outros sistemas aquosos (KLAVARIOTI et al., 2009).

A legislação brasileira que trata sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes é a Resolução CONAMA n° 357, de 17 de março de 2005, e resoluções complementares (BRASIL, 2005). O Ministério da Saúde também dispõe sobre procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade na Portaria n° 5 de 28 de setembro de 2017 – Anexo XX (Ministério da Saúde, 2017). Porém, nenhuma delas abrange valores de intervenção para fármacos em ambientes aquáticos. Considerando que não há regulamentação ambiental brasileira sobre os fármacos, os sistemas de tratamento de água residuais, de esgoto e para fins de abastecimento público ainda não abrangem esse tipo de poluente no país. No Brasil, a tecnologia mais amplamente utilizada no tratamento de água para abastecimento é o sistema convencional, contemplando as etapas de coagulação, floculação, sedimentação, filtração e desinfecção (FIGUEIREDO, 2014). Como a grande maioria dos sistemas de abastecimento no Brasil possui mais de 30 anos, atualmente as ETAs enfrentam problemas com relação à remoção de poluentes até então desconhecidos ou que não haviam sido quantificados (FERREIRA-FILHO & MARCHETTO, 2006). Além da questão do tempo de funcionamento, existe também a questão da pequena concentração e continuidade do aporte dos fármacos emergentes. São aportes contínuos, porém em concentrações muito pequenas, não sendo detectadas por métodos comuns de análises. Vale ressaltar que apesar das baixas concentrações, é possível que tenham alta toxicidade, tais como os fármacos de tratamento oncológicos. No caso da análise de fármacos residuais e/ou seus metabólitos e produtos de transformação de efluentes de ETE, em águas superficiais, águas subterrâneas e água potável, é necessário o desenvolvimento de métodos mais sensíveis com capacidade de detecção de concentrações na faixa de partes por milhão (ppm) e partes

por bilhão (ppb), (RICHARDSON, 2008). As razões para tal necessidade baseiam-se no fato de serem moléculas com atividades biológicas definidas (terapêuticas ou não), algumas são ambientalmente persistentes, podendo afetar não somente organismos-alvo, mas organismos de espécies distintas que apresentem semelhanças bioquímicas, como sítios em receptores ativos compatíveis para essas moléculas (CHRISTENSEN & PAULY, 1998; FENT et al., 2006). Através de métodos mais sensíveis na capacidade de detecção, SOUZA (2013) indicou alguns fármacos que foram identificados e/ou quantificados em água no Brasil (Tabela 4).

Tabela 4 – Classes farmacológicas encontradas em diferentes matrizes ambientais e suas respectivas unidades de detecção e quantificação. Fonte: SOUZA (2013).

Classe farmacológica	Unidade	Matriz ambiental	Referências ⁷
Antibióticos, hormônios, anti-inflamatórios	μgL^{-1}	Águas superficiais	Lin et al., 2008
Antibióticos, anti-inflamatórios, antiepiléticos	μgL^{-1}	Efluente hospitalar, de indústria farmacêutica, de fazendas de gado e doméstico	Sin et al., 2011
Antibiótico e antidepressivo	ngg^{-1}	Lodo de ETE	Lahti e Oikari, 2011
Antilipídêmicos, anti-inflamatórios e metabólitos	μgL^{-1}	Efluentes domésticos e águas naturais	Stumpf et al., 1999*
Antibióticos, anti-inflamatórios, analgésicos, Antiepiléticos	μgL^{-1} ngL^{-1}	Águas superficiais	Hordern, Dinsdale, Guwy, 2008
Antibióticos, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, Antiepiléticos	ngL^{-1}	Estações de tratamento de esgoto e corpos d'água receptores	Aukidy et al., 2012
Antibióticos, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, Antiepiléticos,antineoplásicos	ngL^{-1}	Águas superficiais	Serna, Petrovic, Barceló, 2012
Antibióticos, antidepressivos, analgésicos, Hormônios	ngL^{-1}	Esgoto bruto e tratado e águas superficiais	Hedgspeth et al., 2012
Antibióticos, anti-inflamatórios, analgésicos, Antitérmico antiepilético e hormônio	ngL^{-1}	Estação de tratamento de esgoto	Xiaolin, Wei, Walton, 2013
Antibióticos, anti-hipertensivos e antiepiléticos	ngL^{-1}	Águas superficiais, subterrâneas e potável	Jongh et al., 2012

* = Primeiro estudo realizado no Brasil, que detectou fármacos em matrizes ambientais

⁷ As referências listadas foram consultadas por SOUZA (2013).

Alguns estudos sobre potencial ecotoxicológico mostram resultados preocupantes, como feminização de peixes e répteis (hormônios naturais e sintéticos), resistência microbiana (antibióticos) e danos funcionais (anti-inflamatórios), quando a exposição aguda e/ou crônica é levada em consideração (MIRANDA; CASTILLO, 1998; JØRGENSEN & HALLING-SØRENSEN, 2000; BILA & DEZOTTI, 2007). Dessa forma, com o potencial toxicológico que os fármacos presentes no meio ambiente têm, cabe cada vez mais estudos que sejam desenvolvidos a fim de descobrir mais propriedades e comportamentos deles no ambiente aquático, para que medidas de mitigação e remediação de impactos sejam tomadas.

4.4. USO DE MEDICAMENTOS E PROJEÇÕES DE CRESCIMENTO DO CONSUMO

Recentemente a EVALUATEPHARMA[®] (2015) mostrou em seu relatório que os cinco grupos terapêuticos mais vendidos no mundo em 2014 foram os oncológicos, antirreumáticos, antivirais, antidiabéticos e broncodilatadores. Em 2015, o *IMS Health*, divulgou as 20 classes terapêuticas mais vendidas no mundo, sendo as cinco primeiras: oncológicos, antidiabéticos, analgésicos, doenças autoimunes e do sistema cardiovascular.

No caso específico do Brasil, segundo o Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2015 da Anvisa, as classes terapêuticas, segundo grupos anatômicos, mais comercializadas foram: sistema cardiovascular (15,7%) e aparelho digestivo e metabolismo (14,1%). Tabela 5 apresenta esse levantamento.

Segundo o *Institute For Healthcare Informatics* (IMS, 2015), o uso global de medicamentos deve aumentar 4,5 trilhões de doses até 2020, o que representa um aumento de 24% em relação ao ano de 2015. O IMS aponta ainda que os gastos globais com medicamentos deverão crescer entre 29 e 32% até 2020, estimando-se que mais de 50% da população mundial vai consumir mais de uma dose de medicamento por pessoa por dia. Utilizando taxas de câmbio atuais e previstas, a projeção é que o gasto absoluto global com fármacos vai aumentar de USD 182 bilhões no período de 2010 a 2015 para USD 349 bilhões no período de 2016 a 2020.

O prognóstico do IMS aponta que o Brasil passará de um consumo de 2,04 medicamentos por pessoa por dia em 2015, para 2,82 em 2020, representando um aumento de 38% do consumo diário por pessoa no país (Figura 6). Na publicação é dado como um dos motivos chave para o aumento do consumo dos medicamentos a expansão das redes públicas de saúde e da rede de seguros privados. A consequência do aumento global e nacional na produção e

consumo de fármacos é um aporte potencialmente maior dessas substâncias no meio ambiente do que os patamares atuais.

Tabela 5 – Quantidade de apresentações⁸ comercializadas por grupo anatômico em 2015 no Brasil. Fonte: ANVISA (2017).

Classe Terapêutica	Quantidade	
	Unidade	Percentual
Sistema Cardiovascular	621.534.350	15,7%
Aparelho Digestivo e Metabolismo	555.350.739	14,1%
Sistema Nervoso Central	521.791.037	13,2%
Sistema Musculoesquelético	370.292.257	9,4%
Soluções hospitalares	361.849.149	9,2%
Aparelho Respiratório	356.166.577	9,0%
Sistema Geniturinário e Hormônios Sexuais	314.505.441	8,0%
Anti-Infeciosos em Geral	235.693.133	6,0%
Dermatologia	178.728.250	4,5%
Preparações Hormonais	139.227.144	3,5%
Órgãos Sensoriais	111.823.312	2,8%
Parasitologia	81.689.242	2,1%
Sangue e Órgãos Formadores de Sangue	76.334.783	1,9%
Agentes Antineoplásicos e Imunomoduladores	16.947.784	0,4%
Agentes Diagnósticos	7.408.254	0,2%
Diversos	2.388.014	0,1%

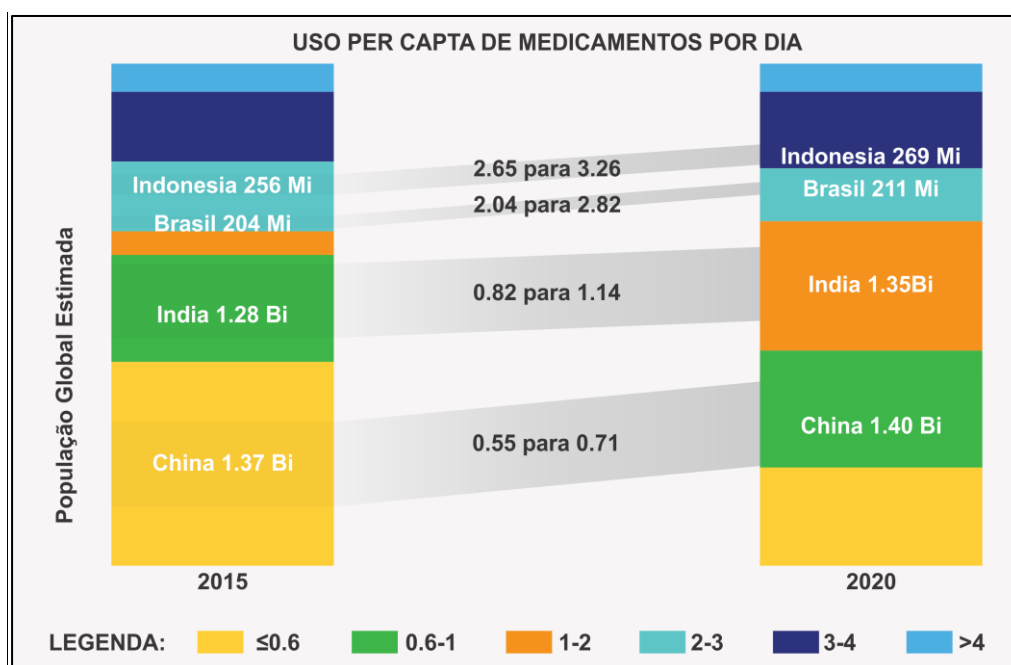


Figura 6 - Projeção da população de alguns países e da média de consumo de unidade padrão de medicamento / pessoas / dia (Adaptado de IMS Health, 2015).

⁸ Correspondente ao Código Nacional de Produtos informado, contendo a(s) concentração(ões) de princípio(s) ativo(s), forma farmacêutica, embalagem e quantidade farmacotécnica na embalagem, conforme publicado no Diário Oficial da União para o registro do medicamento.

Segundo o “Perfil da Indústria Farmacêutica e Aspectos Relevantes do Setor” divulgado em 2018 pelo Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo (SINDUSFARMA, 2018), o Brasil está 8º lugar em faturamento no ranking das 20 principais economias do mercado farmacêutico. Neste mesmo relatório, com base nas informações da auditoria do mercado farmacêutico – IQVIA, foi reportado um crescimento do mercado brasileiro de medicamentos, em reais, de 11,73% em comparação do ano 2016 com 2017. A previsão de crescimento para 2018 em relação a 2017 é de 8% a 9% (SINDUSFARMA, 2018).

4.5.ÁREA DE ESTUDO: REGIÃO METROPOLITANA DE SÃO PAULO

A Região Metropolitana de São Paulo (RMSP) foi criada em 1973 com a Lei Complementar Federal nº 14, de 8 de junho de 1973, inicialmente denominada “Região Metropolitana da Grande São Paulo”. Em 1974, na Lei Complementar Estadual nº 94, de 29 de maio de 1974, ela passa a ser chamada de “Região Metropolitana de São Paulo – RMSP”. Em 2011, na Lei Complementar Estadual nº 1.139, de 16 de junho de 2011, ela foi reorganizada.

A RMSP é composta por 39 municípios (Figura 7), sendo eles: Arujá, Barueri, Biritiba-Mirim, Caieiras, Cajamar, Carapicuíba, Cotia, Diadema, Embu, Embu-Guaçu, Ferraz de Vasconcelos, Francisco Morato, Franco da Rocha, Guararema, Guarulhos, Itapecerica da Serra, Itapevi, Itaquaquecetuba, Jandira, Juquitiba, Mairiporã, Mauá, Mogi das Cruzes, Osasco, Pirapora do Bom Jesus, Poá, Ribeirão Pires, Rio Grande da Serra, Salesópolis, Santa Isabel, Santana de Parnaíba, Santo André, São Bernardo do Campo, São Caetano do Sul, São Lourenço da Serra, São Paulo, Suzano, Taboão da Serra e Vargem Grande Paulista.

Segundo dados do IBGE de dezembro de 2015 a Região Metropolitana de São Paulo é a mais populosa do país, com 21,2 milhões de habitantes representando 10,3% da população total do Brasil. Para atender à essa população existem oito principais sistemas de abastecimento de água. A figura 8 identifica esses oito principais sistemas de abastecimento de água.

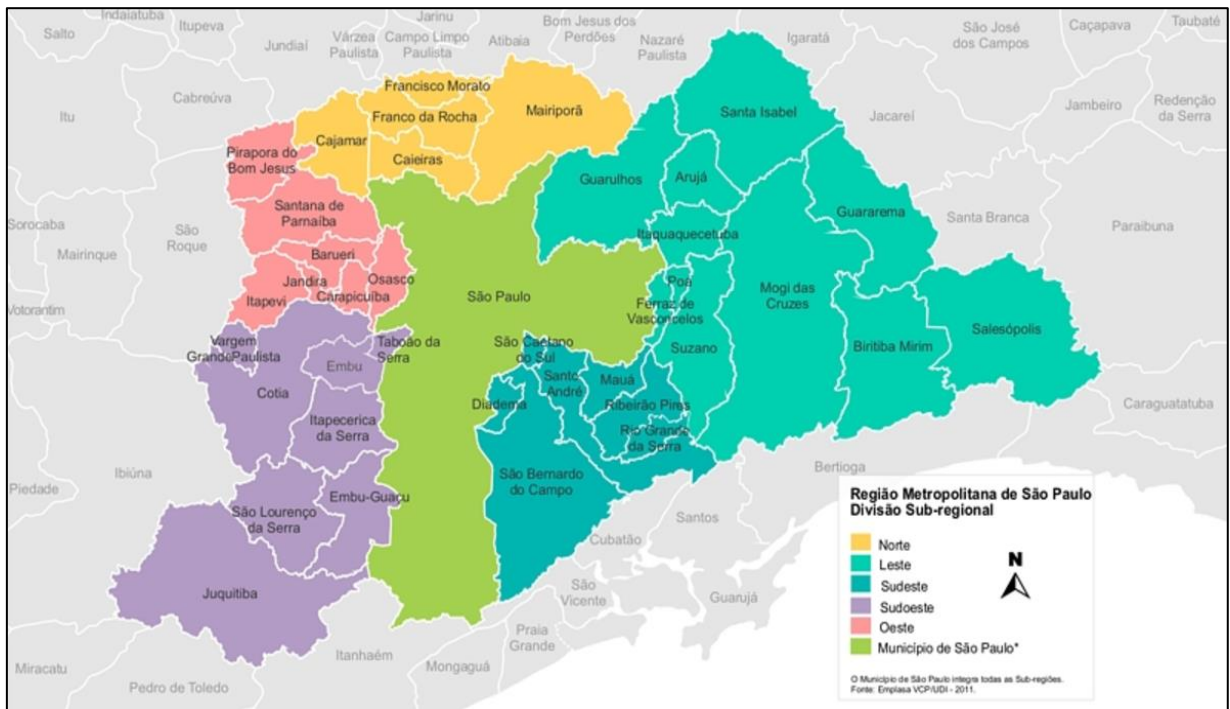


Figura 7 - Mapa da divisão sub-regional da Região Metropolitana de São Paulo – RMS (EMPLASA, 2011)

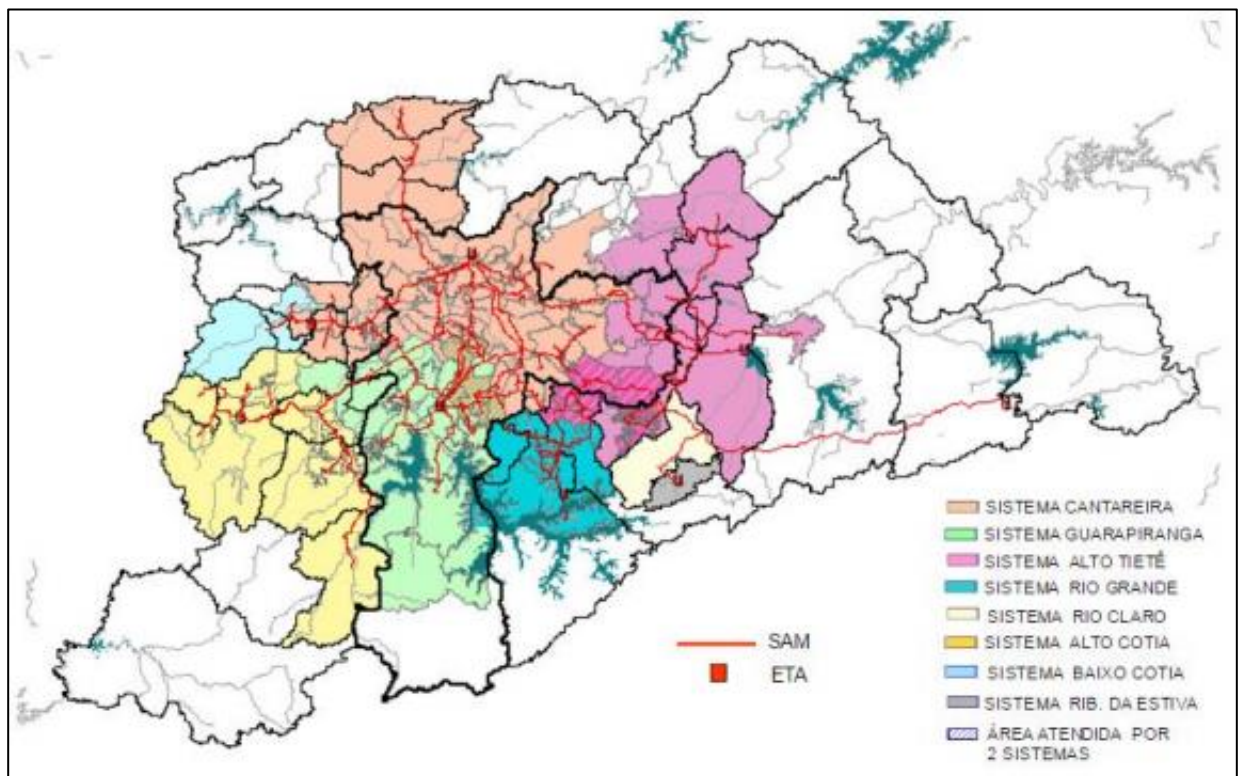


Figura 8 - Sistemas produtores da Bacia Hidrográfica Alto Tietê. Fonte: SABESP (2016) apud FABHAT (2016).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. FÁRMACOS MAIS COMERCIALIZADOS NA RMSP

Considerando que o Brasil é sempre indicado pelos órgãos de inteligência internacionais para comércio de medicamentos como um mercado consumidor com grandes possibilidades de expansão, torna-se relevante avaliar o potencial impacto ambiental que tal expansão do uso de fármacos deve causar. Há um interesse em especial na RMSP porque ela concentra 10% da população brasileira e a respectiva agência ambiental estadual, a CETESB, ainda não conta com padrões definidos para priorização de fármacos a serem monitorados no ambiente, embora trabalhos científicos já reportem sua presença em água e sedimentos de reservatórios metropolitanos (e.g. ALMEIDA & WEBER, 2005; COTRIM et al., 2017).

A partir do tratamento dos dados fornecidos pela *Close-Up International*, foi elaborado um *ranking* com os 10 princípios ativos mais comercializados na RMSP entre abril/2016 e abril/2017 (Tabela 6), que somam juntos por 1.200 toneladas de princípios ativos. Dos 10 princípios ativos mais comercializados na RMSP, foram encontrados para 4 deles em suas bulas os percentuais referentes a excreção na forma inalterada. No conjunto total, são 26 classes terapêuticas para 159 princípios ativos (Tabela 7 e Figura 7), que totalizaram 1.499 toneladas (Anexo 1).

Tabela 6 – Os 10 princípios ativos mais comercializados na RMSP entre abril/2016 e abril/2017, após tratamentos de dados brutos fornecidos pela *Close-Up International*.

Princípio Ativo	Massa Comercializada (kg)	Classe Terapêutica	Excreção na Forma Inalterada (%)
Dipirona	488.445	Analgésicos, Antipiréticos e Anti-inflamatório não esteroideal	-*
Metformina	310.067	Antidiabéticos	100
Paracetamol	94.881	Analgésicos, Antipiréticos e Anti-inflamatório não esteroideal	3,5-5
Fenilefrina	57.202	Descongestionante Nasal	-*
Clorfeniramina	56.666	Antialérgicos e Anti-histamínicos	-*
Losartana	42.337	Anti-hipertensivos	4
Bicarbonato de Sódio	41.709	Antiácidos	-*
Ácido cítrico	39.895	Antiácidos	-*
Ibuprofeno	37.110	Analgésicos, Antipiréticos e Anti-inflamatório não esteroideal	1
Zinco	33.747	Eletrólitos e nutrição	-*

* Valores não especificados nas bulas dos medicamentos.

A classe terapêutica com maior massa comercializada é a de analgésicos e/ou antipiréticos, representando 44,3%, seguida de antidiabéticos, eletrólitos e nutrição e de anti-hipertensivos, respectivamente com 20,8, 6,7 e 4,5%. Essas quatro classes terapêuticas representam cerca de 3/4 da massa comercializada de princípios ativos (Figura 9). A figura 10 apresenta a distribuição percentual dos princípios ativos (organizados em classe terapêutica) em função da massa comercializada.

Tabela 7 – Classes terapêuticas e princípios ativos mais comercializados na RMSF entre abril/2016 e abril/2017, após tratamentos de dados brutos fornecidos pela *Close-Up International*.

Classes Terapêuticas	Princípios Ativos (PA)
Analgésicos, Antipiréticos e Anti-inflamatório não esteroideal 20 PAs	Ácido Acetilsalicílico / Adifenina / Codeína / Dipirona / Ergotamina / Ibuprofeno / Isometepteno / Mepiramina / Naratriptano / Paracetamol / Salicilato de Etilenoglicol / Salicilato de Metila/ Benzidamina / Cetoprofeno / Diclofenaco Dietilamonio / Diclofenaco Potássico / Diclofenaco Sódico / Flurbiprofeno / Naproxeno / Nimesulida
Antiácidos 3 PAs	Bicarbonato de Sódio / Carbonato de Sódio / Hidróxido de Magnésio
Antialérgicos e Anti-histamínicos 8 PAs	Bronfeniramina / Clorfeniramina / Cloridrato de Ciproptadina / Dexclorfeniramina / Fexofenadina / Loratadina / Oxomemazina / Prometazina
Antiasmáticos e Broncodilatadores 7 PAs	Beclometasona / Brometo de Ipratropio / Budesonida / Fenoterol / Furoato de Fluticasona / Formoterol / Salbutamol
Anticoagulantes 1 PA	Clopidogrel
Antidiabéticos 4 PAs	Glibenclamida / Gliclazida / Insulina Humana Isofana / Metformina
Antidiarreicos, adsorventes e antifiséticos intestinais 4 PAs	Dimeticona / Loperamida / <i>Saccharomyces boulardii</i> / Simeticona
Antieméticos 4 PAs	Dimenidrinato / Domperidona / Metoclopramida / Ondansetrona
Antiespasmódicos 1 PA	Butilescopolamina
Antigotosos 1 PA	Alopurinol
Anti-hipertensivos 15 PAs	Anlodipino / Atenolol / Captopril / Didroergotamina / Enalapril / Espironolactona / Furosemida / Hidralazina / Hidroclorotiazida / Isorbida 5-Mononitrato / Losartana / Metoprolol / Nifedipino / Propatilnitrato / Propranolol
Anti-inflamatórios Esteroidais 7 PAs	Betametasona / Betametasona Fosfato Dissódico / Dexametasona / Dipropionato de Betametasona / Furoato de Mometasona / Prednisolona / Prednisona
Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários) 14 PAs	Amoxicilina / Bacitracina / Benzoato de Sódio / Cefalexina / Cetoconazol / Ciprofloxacino / Cloreto de Benzalconio / Clorexidina / Fluconazol / Ivermectina / Neomicina / Nistatina / Nitrofurantoina / Tartarato de Bismuto e Sódio
Antipilêmicos e Redutores de Colesterol 3 PAs	Ciprofibrato / Rosuvastatina / Sinvastatina
Antitussígenos e Expectorantes 8 PAs	Ambroxol + Mel / Cânfora / Clobutinol / Doxilamina / Guaifenesina / Levomentol / Mentol / Iodeto de Potássio
Antiulcerosos 2 PAs	Omeprazol / Pantoprazol
Cafeína 1 PA	Cafeína

Classes Terapêuticas	Princípios Ativos (PA)
Descongestionante Nasal 3 PAs	Cloridato de Nafazolina / Fenilefrina / Pseudoefedrina
Disfunção Erétil 1 PA	Sildenafil
Eletrólitos e Nutrição 17 PAs	Acetato de Tocoferol / Ácido Cítrico / Ácido Fólico / Carboximetilcelulose Sódica / Cloreto de Sódio / Hidroxipropilmetilcelulose / Nicotinamida / Óleo de Fígado de Bacalhau / Riboflavina (Vitamina B2 - Fosfato Sódico) / Vitamina A (Retinol) / Vitamina B1 (Tiamina) / Vitamina B12 (Cianocobalamina) / Vitamina B6 (Piridoxina) / Vitamina C (Ácido Ascórbico) / Vitamina D / Vitamina D3 (Colecalciferol) / Zinco
Fármacos que atuam no sistema nervoso (Anticonvulsivantes, Antidepressivos, Relaxantes Musculares e Ansiolíticos) 7 PAs	Carisoprodo / Citrato de Orfenadrina / Clonazepam / Difenil-Hidantoina (Fenitoina) / Fenobarbital / Sertralina / Zolpidem
Fitoterápicos 5 PAs	<i>Cassia senna</i> 1DH / <i>Collinsonia canadensis</i> 1CH / <i>Ginkgo biloba</i> / <i>Passiflora incarnata</i> / <i>Polygonum punctatum</i> 1CH
Hormônios 11 PAs	Ciproterona / Desogestrel / Dienogeste / Drospirenona / Estradiol / Etinilestradiol / Gestodeno / Levonorgestrel / Levotiroxina / Noretisterona / Testosterona
Laxantes 2 PAs	Bisacodil / Picossulfato de Sódio
Produtos de Ação Local 6 PAs	Borato de 8-Hidroxiquinolina / Cloridrato de Procaina / Dexapantenol / Dexapantenol / Óleo de Eucalipto / Trolamina
Soluções Oftálmicas 4 PAs	Cetorolaco / Dextrana / Timol / Timolol

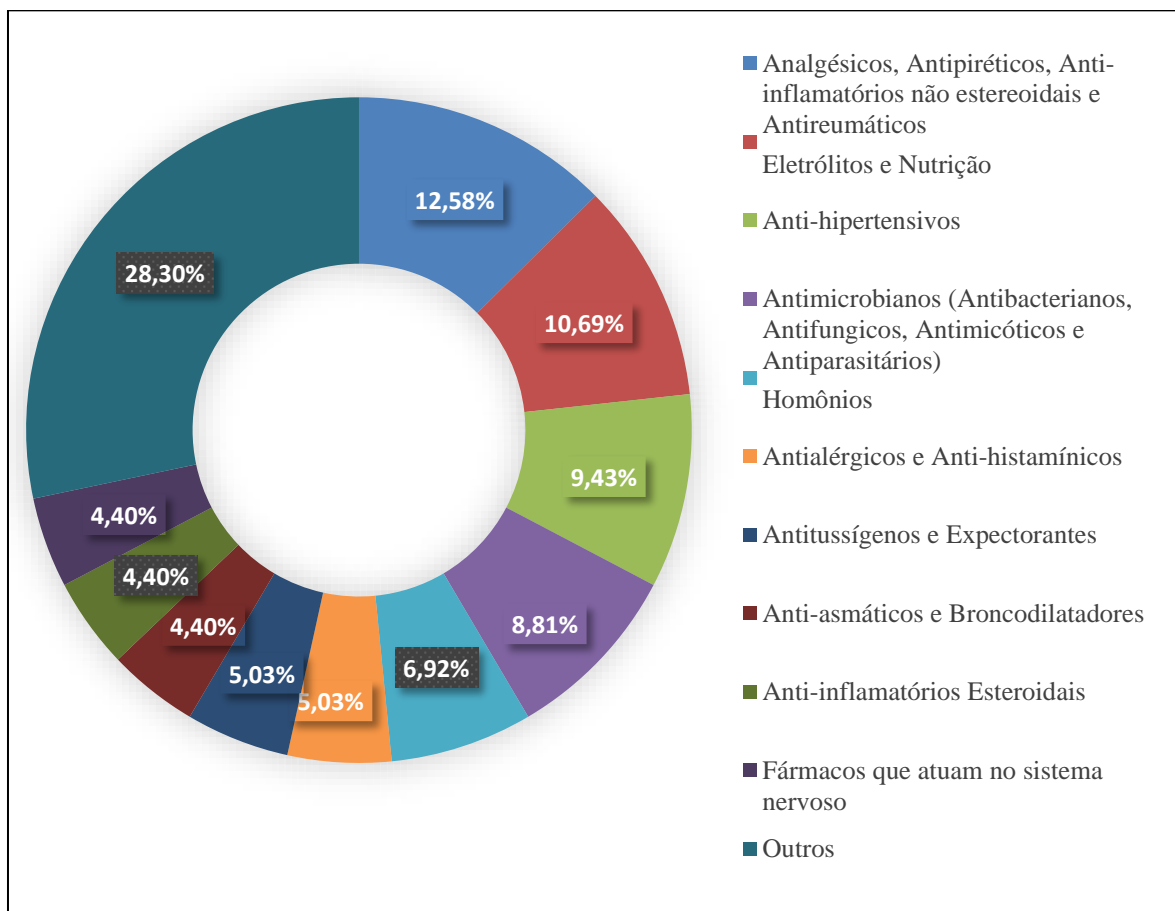


Figura 9 - Distribuição percentual dos princípios ativos em função das classes terapêuticas.

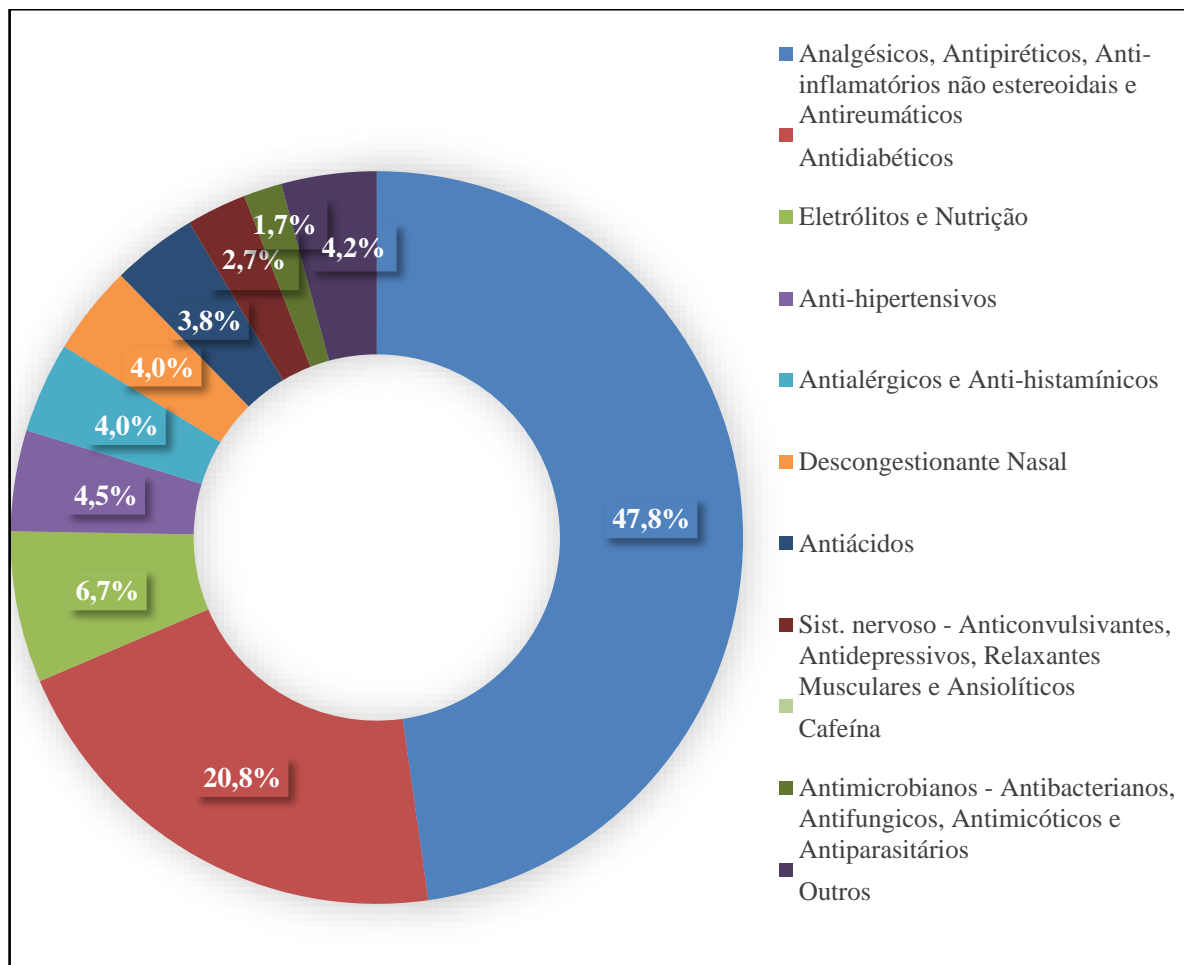


Figura 10 - Distribuição percentual dos princípios ativos (organizados em classe terapêutica) em função da massa (kg) comercializada na RMSP entre abril de 2016 e abril de 2017, após tratamentos de dados brutos fornecidos pela *Close-Up International*.

Uma classe terapêutica que merece destaque é a de hormônios. Apesar de não estar entre as 10 com maior quantidade de massa comercializada, esta classe terapêutica está em 5º lugar em quantidade de princípios ativos, contendo ao todo 11 princípios ativos. Além disso, diversos estudos mostram os efeitos dos hormônios na biota presente em corpos hídricos (PARROT & BLUNT, 2005; ZEILINGER et al., 2009; PÉREZ et al., 2012; BATTAGLIN et al., 2018). Portanto, a tabela 8 apresenta a massa comercializada dos 11 hormônios presentes entre os 159 princípios ativos mais comercializados na RMSP no período de abril/2016 a abril/2017.

Além dos dados utilizados para a realização da análise, foram fornecidos também dados sobre a comercialização de medicamentos pela Santa Cruz Distribuidora e do Programa Dose Certa da rede pública do Estado de São Paulo. Porém, é difícil estabelecer uma comparação direta entre esses dados e os dados fornecidos pela *Close-Up Internacional* pelos seguintes motivos: (i) localidade da coleta dos dados; (ii) abrangência dos dados (rede pública, privada,

etc); (iii) informações de massa disponibilizada; (iv) período de coleta dos dados. Neste ponto, destaca-se apenas que a partir dos dados fornecidos pela Fundação para o Remédio Popular (FURP) sobre Programa Dose Certa da rede pública do Estado de São Paulo, correspondente ao primeiro semestre de 2016 a amoxicilina aparece como o princípio ativo mais comercializado, sendo que na lista da *Close-Up Internacional* que considera toda a RMSP e um período e abrangência maior, ela não aparece nem entre os 10 primeiros. A dipirona aparece como o 3º princípio ativo mais consumido na lista do Programa Dose Certa. Como a Santa Cruz Distribuidora não disponibilizou dados de massa comercializada, não foi possível realizar esse tipo de análise.

Tabela 8 – Massa dos hormônios comercializados na RMSP no período de abril/2016 a abril/2017.

Hormônio	Massa Comercializada (kg)
Dienogeste	1.564,92
Estradiol	1.339,44
Drospirenona	127,88
Testosterona	126,64
Ciproterona	67,56
Etinilestradiol	58,63
Levonorgestrel	56,46
Noretisterona	54,07
Levotiroxina	14,16
Desogestrel	4,90
Gestodeno	0,95
Total	3.415,62

É importante ressaltar que, embora a massa comercializada de um princípio ativo seja um indicador de sua potencial presença no meio ambiente, ela não está necessariamente relacionada aos efeitos que esse princípio ativo pode provocar. É necessário que essa informação seja conjugada com outras variáveis, tais como mutagenicidade, carcinogenicidade, interferência na via estrogênica, potencial de ligação e receptor estrogênico, meia-vida no solo, no sedimento e na água, mobilidade, dose letal mediana (LD₅₀), remobilidade do esgoto e fator de bioacumulação/bioconcentração, tal como executado por SANTOS (2015) para priorização de avaliação de fármacos em água para consumo humano. Esse tipo de análise (comportamento ambiental do fármaco integrado à massa comercializada) pode auxiliar na definição de políticas públicas e de escolha de quais fármacos podem ser prioritariamente monitorados no ambiente pelos órgãos ambientais.

5.2. POLÍTICAS PÚBLICAS: BRASIL, CANADÁ, ESTADOS UNIDOS E UNIÃO EUROPEIA

Dentre os aspectos associados às políticas públicas que tratam da produção e uso de medicamentos, há três em especial que se conectam ao potencial de introdução no ambiente: o monitoramento de fármacos em corpos hídricos, a comercialização por fracionamento e a responsabilização pelo descarte e cadeia de logística reversa. O monitoramento traz a base para a comparação das políticas entre os países, de modo a identificar quais países já possuem limites máximos de concentração de fármacos na água e que fazem o monitoramento regular.

Em relação ao fracionamento, a venda condicionada de um medicamento em determinada quantidade além da indicação prescrita ao paciente pode gerar resíduos que potencialmente serão lançados no meio ambiente de forma inadequada. Como não há orientações nem campanhas a respeito do descarte adequado de medicamentos com prazo de uso vencido ou adquiridos em excesso, a tendência é que pacientes os descartem em destinos inadequados, como vasos sanitários e lixo comum. Conectando-se a essa situação, devem estar muito claros e serem aplicados com rigor os procedimentos de logística reversa, de responsabilidade de todo a cadeia de produção/transporte/comercialização. A execução de políticas públicas que tem esses aspectos em seu escopo pode reduzir substancialmente a carga potencial de entrada de fármacos no meio ambiente. Deste modo, é relevante comparar as políticas públicas vigentes em diferentes países para que se tenha um panorama sobre pontos fortes e fracos na regulamentação brasileira.

5.2.1. MONITORAMENTO DE FÁRMACOS EM CORPOS HÍDRICOS

De acordo com estudo publicado pela OMS em 2012, a maioria dos países não possui programas rotineiros de monitoramento dos fármacos em água potável devido ao alto custo, baixa disponibilidade de tecnologias e métodos analíticos de rotina e infraestrutura laboratorial. Dessa forma, a maioria dos dados disponíveis sobre a ocorrência de fármacos em corpos hídricos advém de projetos, investigações e pesquisas científicas orientadas a objetivos acadêmicos, geralmente com o intuito de desenvolver, testar e ajustar métodos de detecção e análise.

Nos Estados Unidos a EPA existe um mecanismo para monitoramento de contaminantes não regulamentados “*Unregulated Contaminant Monitoring Rule (UCMR)*”, uma vez que a cada cinco anos é lançada uma lista com até 30 contaminantes não regulamentados a serem monitorados pelo sistema público de água (EPA, 2016). Todas as empresas de abastecimento de água que atendam mais de 10.000 pessoas precisam monitorar esses contaminantes trimestralmente ou semestralmente (SNYDER et al., 2010). Atualmente a lista está em sua 4ª publicação, que o monitoramento deve acontecer de 2018 a 2020. Nesta lista não há nenhum fármaco selecionado. Porém, na 3ª publicação da lista, que foi válida para o período de 2013 a 2015, sete hormônios estavam selecionados, sendo eles: 17- β -estradiol, 17- α -etinilestradiol (etinilestradiol), 16- α -hidroxiestradiol (estriol), equilina, estrona, testosterona e 4-androstene-3,17-diona (EPA, 2016). São feitas análises toxicológicas e de risco sobre as concentrações encontradas com esse monitoramento para determinar se ele deve ser regulamentado, passado para uma lista chamada “*Candidate Contaminant List (CCL)*” ou ser retirado dos monitoramentos.

A CCL tem o propósito de priorizar os poluentes que devem ser melhor avaliados em termos de toxicidade. Da mesma forma que a UCMR, também é lançada uma lista de CCL a cada 5 anos. Porém, Diferentemente da UCMR, essa lista abrange aqueles poluentes que são conhecidos ou encontrados nos sistemas públicos de água, mas que ainda não estão sujeitos a nenhuma regulamentação nacional. Em sua terceira publicação, em 2009, houve a presença de fármacos, incluído nove hormônios esteroides e um antibiótico – eritromicina (SNYDER et al., 2010).

Após a publicação da CCL, a EPA deve determinar se regula ou não pelo menos 5 poluentes presentes na CCL. Os critérios para essa seleção são: se o contaminante pode ter um efeito adverso na saúde humana; se o contaminante está presente ou se há uma grande probabilidade de presença em sistemas públicos de água com alta frequência e níveis que preocupem a saúde pública; e a regulamentação do contaminante apresente uma oportunidade significativa para reduzir os riscos à saúde das pessoas atendidas pelo sistema público de água. Caso a EPA considere que esses três critérios foram atendidos e fizer uma determinação final para regular o contaminante, a agência tem 24 meses para publicar uma meta máxima de concentração do contaminante “*Maximum Contaminated Level Goal (MCLG)*” e uma regulação nacional primária de água potável “*National Primary Drinking Water Regulation (NPDWR)*”. Após a proposição, a agência tem 18 meses para publicar e promulgar um final MCLG e NPDWR (EPA, 2016).

Ressalta-se que esse mecanismo adota nos Estados Unidos é importante para a questão da regulamentação de poluentes emergentes, estabelecendo limites de concentrações. Porém, ainda não é suficiente para suprir a necessidade de um monitoramento regular da presença de fármacos em corpos hídricos.

No caso da União Europeia, a Directiva 2013/39/EU traz em seu artigo 8b o termo “*watch list*” determinando que a comissão deveria elaborar uma lista de substâncias em observação, sobre as quais deveriam ser monitorados dados para apoiar futuramente exercícios de priorização, em consonância com o artigo 16(2) da Directiva 2000/60/EC, para complementar dados, análises e revisões. O artigo 8c fala sobre provisões específicas para substâncias farmacêuticas: até 2015 deveriam ser desenvolvidas abordagens estratégicas para a poluição da água por fármacos.

O site da *European Commission* informa que a estratégia está em desenvolvimento. Até o momento foi publicado um documento intitulado de “*Options for a strategic approach to pharmaceuticals in the environment*”. Uma consulta pública sobre o assunto ficou aberta até fevereiro de 2018.

Portanto, a legislação preconiza que os Estados membros devem tomar as medidas necessárias para assegurar que a água destinada ao consumo humano esteja livre de substâncias em concentrações que ofereçam perigo potencial para a saúde humana. Porém, ainda não há uma legislação que determine os níveis máximos de produtos farmacêuticos em água potável (CHEMTRUST, 2014).

No Canadá, em 2006 o governo lançou o “*Chemicals Management Plan*”, que tem como propósito reduzir os riscos impostos pelos produtos químicos à saúde humana e meio ambiente. Uma de suas funções é o investimento em pesquisa e monitoramento ambiental. Neste plano está incluso também o monitoramento de fármacos e produtos de higiene pessoal. Esse programa fornece a base para formulação de políticas públicas no país. Foram feitas iniciativas de monitoramento com cientistas do Ministério da Saúde e Ministério do Meio Ambiente do Canadá, além de parceiros externos e pesquisadores. O monitoramento envolve coleta regular de dados físicos, químicos e biológicos usando métodos e protocolos padrão para detectar e caracterizar. No monitoramento é quantificado o nível de exposição e gerada informação científica necessária para identificar os riscos e o seu gerenciamento, além de entender o comportamento das substâncias no meio ambiente e avaliar o desempenho de ações de controle (GOVERNMENT OF CANADA, 2012).

No Brasil, o monitoramento de fármacos não é regulamentado nacionalmente. Há iniciativas de alguns órgãos, como a CETESB, que fazem o monitoramento de alguns

fármacos mas sem um critério de priorização ambiental. Iniciativas buscando essa priorização estão sendo realizadas, de forma que o presente estudo contribui nesse sentido, informando a massa comercializada dos medicamentos na RMSP de abril de 2016 a abril de 2017.

5.2.2. FRACIONAMENTO DE MEDICAMENTOS

Segundo (WHO, 2002) o uso racional de medicamentos envolve que os pacientes recebam medicações apropriadas às suas necessidades clínicas, em doses que atendam às suas necessidades individuais, por um período de tempo adequado e com menor custo para eles e para a comunidade. Embalagens de medicamentos estão começando a levar em consideração preocupações ambientais sem comprometer a segurança ou acessibilidade dos medicamentos (LO, 2012).

Pensando no uso racional dos medicamentos, em certos países já é uma prática comprar medicamentos na quantidade exata para o tratamento do paciente. Na Europa, Estados Unidos e Canadá, um Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária (SDMDU) tem funcionado com êxito nos hospitais nas últimas décadas, reduzindo perdas e erros de administração de medicamentos (RIBEIRO, 1993; MURRAY & SHOJANIA, 2001). Nas farmácias desses países, a comercialização dos medicamentos que necessitam de prescrição médica é realizada na quantidade exata da prescrição (WEBPACKIN, 2014; INTERPACK, 2015; FDA, 2017a).

Nos Estados Unidos, a agência que controla a comercialização dos medicamentos é a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Há duas categorias de medicamentos: RX, que são prescritos, e *Over-the-Counter* (OTC), que podem ser adquiridos sem prescrição médica. Os medicamentos do tipo RX devem ser prescritos por médicos, são comprados apenas em farmácias, prescritos e destinados ao uso por apenas uma pessoa, além de serem regulados pela FDA. Essa categoria de medicamentos não é vendida em embalagem montada em fábrica, mas sim de forma fracionada. No ato da compra pelo paciente, o farmacêutico verifica a prescrição, retira o medicamento de sua embalagem de fábrica e deposita a quantidade exata em frascos que são posteriormente rotulados com as informações sobre o produto. Os medicamentos da categoria OTC são regulados pela FDA e não necessitam de prescrição médica, podendo ser comprados em prateleiras de lojas. Os Estados Unidos disponibilizam uma lista com os medicamentos que se enquadram nessa categoria. Geralmente são medicamentos baratos e com efeitos fracos (MEDICINE CONVENTION,

2018). Diferentemente dos RX, os OTC são comprados na embalagem de fabricação e não são necessariamente fracionados.

Os EUA desenvolveram em 1960 um sistema de “*Unit Doses*”, ou doses unitárias, aplicado em seus hospitais visando diminuir a possibilidade de erros de medicação, diminuir o custo dos medicamentos e diminuir suas perdas (RIBEIRO, 1993; ANACLETO et al., 2005). Este sistema consiste em dispensar medicamentos prescritos com doses prontas para entrega conforme quantidade indicada pela prescrição médica ao paciente (ANACLETO et al., 2005). Essas embalagens devem seguir regras pré-estabelecidas nos EUA pela FDA e pela *Drug Enforcement Agency* (DEA), além de atender os preceitos das boas práticas de manufatura (*Good Manufacturing Practices – GMP*).

Os hospitais podem comprar medicamentos embalados em doses unitárias pelo próprio fabricante, sem necessidade de cálculo e manuseio por enfermeiros (ANACLETO et al., 2005). Assim, por exemplo, uma embalagem de 1000 comprimidos consistiria em 1000 comprimidos embalados individualmente, rotulados e com código de barras. Esse tipo de embalagem torna a aquisição dos medicamentos mais acessível, uma vez que os pacientes pagam apenas pela quantidade exata de medicamentos que irão utilizar. Além disso, permite as pessoas que usam vários medicamentos ao dia, saber exatamente a quantidade de cada medicamento precisa tomar, evitando intoxicações (SAM et al., 2012).

Na Europa, os medicamentos vendidos em farmácias sob prescrição médica também são fracionados, assim como nos EUA. Porém, geralmente não são retirados de sua embalagem original e colocados em frascos, mas sim são vendidos em “blisters” fracionáveis (WEBPACKIN, 2014; INTERPACK, 2015). Tal procedimento torna a aquisição mais segura, pois reduz a probabilidade de erro na farmácia no momento em que o profissional separa a quantidade prescrita do medicamento. Além da venda em forma fracionada, o sistema de dose unitária também é aplicado nos hospitais, com a dose específica prescrita ao paciente (EAHP, 2002; GOLDBERG, 2010). Na Bélgica, o sistema é obrigatório e em vários outros países europeus, como Reino Unido e Alemanha, há normas que recomendam a implantação do sistema (EAHP, 2002; CLARK, 2014). No Reino Unido, alguns hospitais implantaram máquinas que preparam a dose unitária de acordo com a prescrição a partir de um *software*. Os resultados no Hospital Universitário de Leicester (UHL), em que o sistema foi implantado em abril de 2015, mostram que oito meses após a implantação do sistema os gastos com medicamentos na enfermaria caíram de 12 a 29%, o número de itens dispensados por dia diminuiu de 45 a 60% e o número de itens dispensados desaparecidos diminuiu de 37 a 45% (CLARK, 2015).

No Canadá, a regulamentação dos medicamentos é de responsabilidade da *Therapeutic Products Directorate* (TPD). A maioria dos departamentos de farmácias dos hospitais fornece um sistema de distribuição diária de dose unitária para pacientes (SCHNEIDER et al., 2018). Cada dose inclui um rótulo apropriado com as informações do medicamento e pronto para sua administração. Com a dose unitária, os erros de medicação são menos frequentes (sem a dose unitária os pacientes recebem diversas medicações em dosagens diferentes e intervalos de tempo diferentes, o que torna mais complexa a dispensação) e há uma perda de medicamentos muito menor, embora exija uma equipe maior e melhor preparada (MURRAY, 2001). Havendo menos perdas, há menos resíduos que potencialmente podem chegar no ambiente.

Os diferentes tipos de embalagens e formas de comercialização e dispensação possibilitam ao consumidor o acesso à quantidade exata para o tratamento. Assim, a exposição dos fármacos ao meio ambiente é menor, uma vez que não há sobras do medicamento durante o tratamento. Levando em consideração os problemas que a exposição pode causar, a adoção de políticas de embalagens que permitem a comercialização de doses unitárias de medicamentos torna-se um ponto relevante de discussão.

No Brasil, a prática é diferente dos Estados Unidos, Canadá e Europa. Os medicamentos geralmente são vendidos em embalagens não fracionáveis conforme fabricados, com quantidade pré-determinada do medicamento. Exemplificando, no caso em que uma prescrição médica indica que o paciente precisará de 10 comprimidos para o tratamento, e apenas seja comercializada embalagem com 12 comprimidos, o paciente levará a embalagem lacrada e comprará 2 comprimidos a mais, sem a opção do fracionamento, que poderão potencialmente ser descartados de forma indevida ou até mesmo utilizados posteriormente sem a prescrição adequada. Ao mesmo tempo em que essa situação gera a eventual automedicação, representa a possibilidade de converter o excedente em poluente ambiental.

Políticas visando a mudança desse cenário, sustentadas na necessidade de fracionar os medicamentos, estão sendo avaliadas em termos legais no Brasil desde a década de 1990. O Decreto Federal nº 793/1993, traz pela primeira vez a intenção legal de fracionar os medicamentos. Ele altera o inciso II do parágrafo 2º, Art. 9º, do Decreto Federal nº 74.170/1974, passando à seguinte redação (BRASIL, 1993):

“§ 2.º As farmácias poderão fracionar medicamentos, desde que garantida a qualidade e a eficiência terapêutica originais dos produtos, observadas ainda as seguintes condições:

I – que o fracionamento seja efetuado na presença do farmacêutico;

II – que a embalagem mencione os nomes do produto fracionado, dos responsáveis técnicos pela fabricação e pelo fracionamento, o número do lote e o prazo de validade.”

Ainda em 1993, a Portaria SVS/MS nº 112/1993 trouxe algumas exigências técnicas para o fracionamento de medicamento. Porém, posteriormente, a Resolução nº 328/1999, do Conselho Federal de Farmácia, em seu Anexo I proíbe as farmácias e drogarias de realizarem o fracionamento de medicamentos. Tal prática foi mantida proibida no Brasil até 2005, quando a Resolução ANVISA/RDC nº 135/2005 regulamentou a dispensação e produção dos medicamentos em embalagens fracionáveis (ANVISA, 2005). A resolução trouxe também critérios e exigências técnicas que deveriam ser seguidas para o fracionamento. Porém, apesar de mais completa do que as legislações sobre fracionamento anteriores, a norma ainda não contemplava todas as atualizações de políticas voltadas para a saúde nacional (OLIVEIRA, 2009). Dessa forma, poucos meses depois a resolução já sofreu alterações. A Resolução ANVISA/RDC nº 80/2006 revogou a Resolução ANVISA/RDC nº 135/2005 e é atualmente a legislação vigente sobre o fracionamento de medicamentos no Brasil. Em seu primeiro artigo, a lei traz uma síntese (ANVISA, 2006a):

*“Art. 1º As farmácias e drogarias poderão fracionar medicamentos a partir de embalagens especialmente desenvolvidas para essa finalidade de modo que possam ser dispensados em quantidades individualizadas para atender às necessidades terapêuticas dos consumidores e usuários desses produtos, desde que garantidas as características asseguradas no produto original registrado e observadas as condições técnicas e operacionais estabelecidas nesta resolução.
Parágrafo único. O fracionamento de que trata esta resolução não se aplica aos medicamentos sujeitos ao controle especial”*

Sendo assim, em 2006 a ANVISA traz o conceito de medicamentos fracionados em seu Guia para Farmacêuticos sobre medicamentos fracionados (ANVISA, 2006b):

“Fracionamento de medicamentos é o procedimento capaz de promover o uso racional de medicamentos por meio da dispensação de unidades farmacotécnicas ao usuário, na quantidade estabelecida pela prescrição médica, odontológica ou necessária ao tratamento correspondente, nos casos dos medicamentos isentos de prescrição, sob orientação e responsabilidade do farmacêutico.”

Logo, trata-se da subdivisão de cartelas de medicamentos, de forma que o consumidor consiga comprar exatamente a quantidade de medicamento necessária para o seu tratamento. O termo utilizado para essas novas cartelas no Brasil é “embalagens fracionáveis”. Essas embalagens estão disponíveis tanto para medicamentos vendidos sob prescrição médica, como para aqueles de livre acesso. Na lista de medicamentos fracionados da ANVISA, atualizada em 30/06/2017, constavam 2.255 produtos fracionáveis. Apesar de haver previsão de fracionamento na forma da lei há mais de 10 anos, ainda não é uma prática difundida entre as

farmácias e drogarias. Esse fato pode ser constatado na lista de medicamentos mais comercializados na RMSP disponibilizada pela *Close-Up International*. Mais da metade dos fármacos (64%) foram comercializados em caixas com quantidades pré-determinadas de medicamentos, não sendo realizado o fracionamento conforme quantidade exata da prescrição médica (Tabela 9). Os frascos foram utilizados para cerca de 25% dos medicamentos da lista. Essa categoria representa os fármacos líquidos, também já comercializados em quantidades pré-determinadas pelos fabricantes.

Tabela 9 – Quantidade de fármacos comercializados por tipo de recipiente na RMSP, entre abril/2016 e abril/2017, após tratamentos de dados brutos fornecidos pela *Close-Up International*.

Recipiente	Quantidade	%
Caixa	192	64,0
Frasco	75	25,0
Bisnaga	12	4,0
Blister	7	2,3
Ampola (intravenosa, subcutânea e intramuscular)	7	2,3
Outros (envelope, dispositivos, saches, tubos)	7	2,3
Total	300	100

Pode-se atribuir o motivo da não difusão do fracionamento dos medicamentos à própria legislação que somente permite o fracionamento, mas não o torna obrigatório. Está em tramitação no Senado Federal o Projeto de Lei nº 98/2017, que altera a Lei do Controle Sanitário do Comércio de Medicamentos (Lei 5.991/73), tornando obrigatório farmácias e drogarias fracionarem medicamento.

Em um estudo elaborado por MURAKAMI et al. (2012), foi constatado um desperdício médio de 40,8% de medicamentos da quantidade prescrita em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) em Cotia/SP. O estudo foi realizado comparando a quantidade de medicamentos prescritos nas receitas recebidas pela UBS com a quantidade de medicamentos que eram dispensados. MENDES et al. (2010) constataram em Portugal um desperdício global de 21,7% de medicamentos da quantidade prescrita, sendo 9,7% atribuído à dimensão da embalagem dispensada.

Levando em consideração que mundialmente já há uma preocupação com o fracionamento dos medicamentos, o Brasil precisa avançar para que a legislação seja de fato aplicada. O uso contínuo de fármacos por múltiplos indivíduos pode resultar em níveis consideráveis de poluentes no meio ambiente (RUHOY & DAUGHTON, 2008). Com o olhar voltado para o meio ambiente é importante que o consumidor possa ter acesso a quantidade exata de medicamento por dois motivos: (i) quando o consumidor recebe a dosagem exata do

tratamento, evita que sobras sejam descartadas no meio ambiente; e (ii) quando o consumidor recebe uma quantidade maior de medicamentos, há um incentivo à automedicação, aumentando a probabilidade de um consumo maior do que o necessário, que conseqüentemente através da excreção irá chegar ao meio ambiente, seja na forma original ou metabólitos.

5.2.3. DESCARTE E LOGÍSTICA REVERSA

Os EUA não possuem um programa nacional de logística reversa de medicamentos, limitando-se a iniciativas apenas no âmbito local. Para os casos em que essas iniciativas não estão presentes, a FDA estabelece três maneiras de descarte de medicamentos de uso doméstico, dependendo do fármaco (FDA, 2017b).

O primeiro modo de descarte é através da pia ou vaso sanitário. O órgão considera para essa alternativa alguns medicamentos com elevado risco de intoxicação por consumo acidental, quando não há possibilidade para o paciente de outro descarte mais adequado. A FDA disponibiliza uma lista com medicamentos que recomenda esse tipo de descarte (*flushing list*), sendo que até abril de 2018 a lista continha 14 princípios ativos: benzidrocodona/acetaminofeno, buprenorfina, fentanil, diazepam, hidrocodona, meperidina, metadona, metilfenidato, morfina, oxicodona, oximorfona, tapentadol e oxibato de sódio (FDA, 2018). Nesta mesma lista, a FDA menciona que os riscos ambientais decorrentes desse tipo de descarte são muito menores do que os riscos sanitários. KHAN et al. (2017) reforçam essa informação da FDA e afirmam que as estimativas das concentrações desses medicamentos no meio ambiente apontam para riscos ecotoxicológicos negligenciável, mesmo a partir de premissas conservadoras sobre os comportamentos ambientais desses medicamentos.

O segundo é a opção intitulada de “*take-back*”, ou seja, a devolução dos medicamentos em locais indicados, considerada pela FDA a forma mais segura de descarte. Geralmente há pontos permanentes de coleta dos medicamentos ou eventos periódicos para o recolhimento, como o *National Prescription Drug Take-Back* (FDA, 2017b).

O terceiro modo é o do descarte no lixo doméstico. Caso na região não tenha programas de “*take-back*” e o medicamento não tenha condições específicas de descarte (tal como a “*flushing list*”), a FDA orienta como descartar no lixo doméstico (FDA, 2017b): (i) misturar o medicamento com alguma substância não comestível, como areia de gato, borra de café usado ou sujeira; (ii) colocar a mistura em algum recipiente, como um saco plástico selado; (iii)

jogar o recipiente no lixo doméstico; e (iv) apagar as informações do paciente e da prescrição no recipiente que continha o medicamento.

A EPA conduziu um estudo em 2008 sobre os fármacos não utilizados nos serviços de saúde, tais como hospitais e clínicas de longa permanência (EPA, 2008). A agência indica que esses estabelecimentos são responsáveis por uma grande quantidade de medicamentos não utilizados.

Na Europa, a Federação Europeia de Indústrias e Associações Farmacêuticas (EFPIA) colabora com a organização e implementação da maior parte dos programas de logística reversa dos medicamentos (HIRATUKA, 2013). Em 2004 a União Europeia implantou a Directiva 2004/27/CE, que estabelece em seu artigo 127º-B que os “Os Estados-Membros assegurarão a criação de sistemas adequados de recolha de medicamentos não utilizados cujo prazo de validade tenha expirado” (UNIÃO EUROPEIA, 2004). Além disso, foi estabelecida no artigo 54j a exigência que a embalagem dos medicamentos deverá incluir a especificação de como descartar os medicamentos não utilizados. A adoção dessas políticas fez com que em 2013, 19 dos 27 Estados-Membros da União Europeia tivessem programas de coleta de medicamentos (HIRATUKA, 2013). Apesar de a legislação obrigar os Estados-Membros a eliminar os medicamentos não utilizados, não está claro se todos os países Europeus realmente implementaram o sistema (HCWH, 2013).

Nos países em que foram implantados sistemas de coleta, apesar da cobertura na maior parte das vezes ser nacional, a implementação pode ser nacional, regional, local ou no nível da farmácia, podendo os custos serem financiados por diferentes interessados, embora mais da metade dos programas existentes são financiados pela própria indústria farmacêutica. Além disso, a principal fonte de coleta nos países Europeus são as farmácias (HCWH, 2013; HIRATUKA, 2013).

Mesmo na União Europeia em que há normas no sentido de implantar um sistema de coleta de medicamentos não utilizados, ainda há políticas públicas a serem trabalhadas. Detalhes sobre a implantação e eficiência desses programas estão faltando ou não são registrados regularmente. Quando a informação existe, está segmentada por nível nacional, regional ou local, o que dificulta comparações entre elas (HCWH,2013).

O Canadá não possui uma legislação federal que aborde o descarte de medicamentos não utilizados (HIRATUKA, 2013). Porém, todas as 3 esferas do governo possuem uma função na gestão de resíduos. A maioria das províncias canadenses possuem algum tipo de sistema de coleta para os medicamentos não utilizados, justificando esse procedimento para aumentar a segurança do consumidor e de crianças, reduzir custos, melhorar o resultado terapêutico e

reduzir o potencial impacto ambiental (DAUGHTON, 2013). Caso não haja locais com programas de retorno no local, o governo canadense indica que o descarte seja realizado no lixo doméstico, com recomendações muito semelhantes às dos Estados Unidos. Entretanto, não é recomendado o descarte em pias e vasos sanitários. No Canadá existe ainda a *Post-Consumer Pharmaceutical Association (PCPSA)*, organização sem fins lucrativos que dá suporte às províncias que possuem programas de gerenciamento desses descartes (HIRATUKA, 2013).

No Brasil, segundo o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde atualizado em 2018, há 323.417 estabelecimentos de saúde registrados (BRASIL, 2018). Os consultórios isolados representam cerca de 49% desses estabelecimentos, seguido de clínicas/centros especializados com 15%. Esses estabelecimentos são geradores de Resíduos de Serviço de Saúde (RSS), que incluem medicamentos. O IBGE publicou em 2008 a Pesquisa Nacional de Saneamento Básico (PNSB), a mais atualizada do tipo para todo o Brasil, na qual informa que eram coletadas 8.909 toneladas/dia de resíduos sépticos em serviços de saúde no país (IBGE, 2008). Entretanto, o “Panorama dos Resíduos Sólidos no Brasil em 2016” publicado pela Associação Brasileira de Empresas de Limpeza Pública e Resíduos Especiais (ABRELPE), fornece dados a partir dos quais é possível estimar que em 2015 foram coletadas 702 toneladas/dia de resíduos de serviços de saúde (RSS) em 4.495 municípios (ABRELPE, 2016). Neste mesmo documento, a associação indica que 25,7% dos municípios brasileiros destinaram os RSS sem declarar o tratamento prévio. No Estado de São Paulo, foram coletados ao longo de 2016 o equivalente a 278,5 toneladas de RSS por dia. Ainda segundo os dados do panorama, em 2016 São Paulo tinha uma capacidade instalada para tratamento dos RSS acima do que era gerado. No Brasil, os órgãos públicos envolvidos no gerenciamento do descarte de medicamento são o CONAMA, o Ministério da Saúde, Ministérios do Meio Ambiente e a ANVISA (FERREIRA et al., 2015).

Em março de 2018 a ANVISA publicou a RDC n°222 que regulamenta as boas práticas de gerenciamento dos RSS. Nesta resolução, fica estabelecido que todo serviço gerador deve dispor de um Plano de Gerenciamento de RSS (PGRSS). A agência considera como grupo B os resíduos contendo produtos químicos que podem apresentar riscos à saúde pública ou ao meio ambiente, englobando nela os produtos farmacêuticos. O gerenciamento desses resíduos deve ser feito respeitando a periculosidade das substâncias presentes (ANVISA, 2018):

“Art. 59 Os resíduos de medicamentos contendo produtos hormonais e produtos antimicrobianos; citostáticos; antineoplásicos; imunossuppressores; digitálicos, imunomoduladores; anti-retrovirais, quando descartados por serviços assistenciais de saúde, farmácias, drogarias e distribuidores de medicamentos ou apreendidos,

devem ser submetidos a tratamento ou dispostos em aterro de resíduos perigosos - Classe I.”

No caso de RSS que não possuam riscos radiológicos, químicos ou biológicos, é possível que sejam destinados para logística reversa. Quando o descarte é feito por serviços assistenciais de saúde, farmácias, drogarias e distribuidores de medicamentos, as boas práticas são regulamentadas.

O Município de São Paulo possui a lei 13.487/2002 que dispõe sobre a organização do Sistema de Limpeza Urbana do Município de São Paulo. Em seu artigo 94 fica estabelecido que (SÃO PAULO, 2002):

“(...) são considerados resíduos sólidos de serviços de saúde todos os produtos resultantes de atividades médico-assistenciais e de pesquisa na área de saúde, voltadas às populações humana e animal, compostos por materiais biológicos, químicos e perfurocortantes, contaminados por agentes patogênicos, representando risco potencial à saúde e ao meio ambiente, conforme definidos em resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente - Conama”

Dessa forma, os fármacos estão inclusos nessa categoria e os estabelecimentos geradores de RSS, tais como hospitais, farmácias, clínicas médicas, odontológicas e veterinárias, centros de saúde, laboratórios, ambulatórios, centros de zoonoses, prontos-socorros e casas de saúde estão sujeitos a essa legislação. Esses estabelecimentos devem ser cadastrados na Autoridade Municipal de Limpeza (AMLURB), para as empresas contratadas pela prefeitura façam a coleta e transporte desses resíduos, dando a devida destinação.

No Brasil essas normas mencionadas são aplicadas para estabelecimentos de serviços em saúde. A Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), instituída pela Lei Federal nº 12.305/2010 e regulamentada pelo Decreto Federal 7.404/2010, tem como um de seus principais objetivos a responsabilidade compartilhada pelo ciclo de vida dos produtos, o que envolve também a responsabilidade da população usuária dos medicamentos sobre o seu descarte. A PNRS traz, em seu art. 33, a responsabilidade dos consumidores sobre a devolução dos produtos que serão descartados. Essa política traz também a obrigação da implementação da logística reversa. A PNRS define logística reversa como (BRASIL, 2010b):

“Instrumento de desenvolvimento econômico e social caracterizado por um conjunto de ações, procedimentos e meios destinados a viabilizar a coleta e a restituição dos resíduos sólidos ao setor empresarial, para reaproveitamento, em seu ciclo ou em outros ciclos produtivos, ou outra destinação final ambientalmente adequada”

Apesar de presente na PNRS, quando se trata do descarte de medicamentos a logística reversa até 2014 não era aplicada nacionalmente, havendo iniciativas apenas estaduais ou municipais (GRACIANI & FERREIRA 2014). No que diz respeito a forma e os prazos para a implementação da logística reversa, o decreto que regulamenta a PNRS diz que serão definidos posteriormente através de acordos setoriais, regulamentos específicos ou termos de compromisso firmados entre o setor privado e o Poder Público.

Em 2016, a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) publicou a NBR 16457:2016 Logística Reversa de Medicamentos de Uso Humano Vencidos e/ou em Desuso – Procedimento. Essa norma traz requisitos para a logística reversa de medicamentos descartados pelo consumidor e para a proteção e prevenção dos riscos ao meio ambiente.

A RDC nº 44/2009 da ANVISA, permite em seu artigo 93 que farmácias e drogarias participem de programas de coleta de medicamentos a serem descartados pela comunidade. Algumas indústrias farmacêuticas possuem em seu *website* informações sobre o descarte correto de medicamentos para a população e disponibilizam pontos de coleta.

O Estado do Paraná possui legislação local sobre como deve ser realizado o descarte dos medicamentos domiciliares. O Decreto nº 9.213/2013 que regulamenta a Lei nº 17.211/2012, que dispõe sobre a responsabilidade da destinação dos medicamentos em desuso no Estado do Paraná e seus procedimentos. Esta lei estabelece que os estabelecimentos que comercializam ou distribuem produtos farmacêuticos ficam obrigados a aceitar a devolução das unidades usadas, vencidas ou inservíveis, cujas características sejam similares aquelas comercializadas ou distribuídas. As empresas fabricantes, importadoras, distribuidoras, revendedoras e farmácias, compartilham a responsabilidade sobre a destinação desses produtos. Desta forma, o artigo 7º traz a seguinte informação:

Art. 7º A responsabilidade compartilhada a que se refere o art. 6º deste decreto será implementada de forma individualizada e encadeada da seguinte forma:

I - a entrega voluntária dos medicamentos em desuso nos pontos de coleta caberá aos consumidores, e será estimulada de modo permanente por meio de processos de divulgação sobre danos decorrentes do lançamento indevido no meio ambiente sem tratamento e de orientação pós-consumo;

II - o recebimento dos resíduos dos domicílios, o acondicionamento adequado, a identificação, o armazenamento temporário e a manutenção dos registros do gerenciamento caberão aos estabelecimentos que comercializam ou distribuem medicamentos ao consumidor final, através da instalação de pontos de coleta no interior dos mesmos;

III - a coleta externa, o transporte, o tratamento e a destinação final caberão às distribuidoras, transportadoras, fabricantes e importadoras.

Além disso, a lei ainda traz em seu artigo 9º que os consumidores serão orientados e estimulados a realizar a entrega voluntária dos medicamentos em desuso nos pontos de coleta

a serem elaborados e divulgados de forma permanente, sob a responsabilidade técnica e financeira das empresas fabricantes, importadoras e distribuidoras.

Apesar de no Estado do Paraná já existir lei regulamentada sobre o assunto, não há em nível nacional uma legislação específica ou orientações formais para o descarte domiciliar de medicamentos (FERREIRA et al., 2015).

UEDA et al. (2009) entrevistaram 141 pessoas associadas à comunidade da Universidade de Campinas (UNICAMP), em Campinas, e verificaram que 88,6% dos entrevistados realiza o descarte no lixo doméstico e 9,2% descartam no esgoto. PINTO et al. (2014) entrevistaram 613 alunos de uma faculdade de Paulínia (SP) e observaram que 62% dos entrevistados descartam os medicamentos no lixo comum doméstico e 19% na água corrente. Além disso, 92% responderam não conhecer locais de recolhimento dos medicamentos. FERREIRA et al. (2015) entrevistaram em Belo Horizonte (MG) 386 pessoas para verificar o destino de medicamentos vencidos. O resultado mostrou que a maior parte dos entrevistados descarta em casa no lixo comum (52%), seguido do descarte em casa na pia/vaso sanitário (32%). Ainda ficou evidenciado que a maior parte da população entrevistada não sabia como descartar corretamente os medicamentos (82%) e afirmou nunca ter recebido orientação sobre como o descarte deve ser feito (87%). Por fim, SILVA & MARTINS (2017) indicam que a implementação da logística reversa de medicamentos a partir das farmácias e drogarias ainda está longe do que preconiza a regulamentação do setor, utilizando como exemplo a situação em Goiânia (GO). Dentre os estabelecimentos avaliados, somente 1/3 realiza a logística reversa, sendo que aqueles que não a realizam justificam, em sua maior parte, desconhecer o assunto, não ter recursos para implementá-la ou que não há viabilidade no processo. Dentre os consumidores, pouco mais da metade desconhece os impactos do descarte incorreto de medicamentos e 96% não conhecem nenhum ponto de recolhimento, sendo que 86,4% destinam ao lixo comum. Todos esses resultados ilustram que uma das barreiras à implementação da logística reversa é o desconhecimento da população a respeito de sua regulamentação e a falta de consciência a respeito dos riscos ambientais gerados pelo descarte inadequado dos medicamentos.

5.2.4. SÍNTESE DA COMPARAÇÃO E PROPOSIÇÃO DE POLÍTICAS PÚBLICAS

Tendo apresentado os principais aspectos em relação as políticas públicas aplicadas no Brasil, Canadá, Estados Unidos e União Europeia no que diz respeito ao monitoramento de

fármacos em corpos hídricos, fracionamento de medicamentos e descarte, a tabela 10 traz uma síntese das informações apresentadas.

Tabela 10 – Comparação de políticas públicas entre Brasil, Canadá, Estados Unidos e União Europeia

	Brasil	Canadá	Estados Unidos	União Europeia
Órgãos Reguladores	CONAMA, Ministério da Saúde, Ministério do Meio Ambiente, Anvisa	Governo Canadense, <i>Post-Consumer Pharmaceutical Association</i> (PCPSA)	<i>U.S. Food and Drug Administration</i> (FDA), U.S. <i>Environmental Protection Agency</i> (EPA)	Agencia Ambiental da Europa (AAE), Federação Europeia de Indústrias e Associações Farmacêuticas (EFPIA)
Monitoramento de Fármacos em Corpos Hídricos	Iniciativas pontuais sem regulamentação	<i>Chemicals Management Plan</i>	<i>Unregulated Contaminant Monitoring Rule e Candidate Contaminant List</i>	<i>Options for a strategic approach to pharmaceuticals in the environment</i> (consulta pública)
Obrigatoriedade de Fracionamento de Medicamentos	Não	Sim	Sim	Sim
Dose Unitária	Não	Sim	Sim	Sim
Coleta de Medicamentos	Responsabilidade compartilhada do ciclo de vida dos produtos. Poucas farmácias aceitam	Realizada em âmbito local. Pontos de coleta em farmácias	Realizada em âmbito local. Pontos de coleta em farmácias e ações periódicas	Realizada em âmbito local. Pontos de coleta em farmácias

Levando em consideração as práticas adotadas nos países analisados e os pontos destacados sobre o Brasil, foram elaboradas oito proposições que poderiam ser aplicadas no país, assim como a forma de aplicação e os responsáveis por viabilizá-las. A tabela 11 apresenta essas proposições.

Tabela 11 – Proposição de políticas públicas a serem adotadas no Brasil com sugestão de responsáveis pela execução e como aplicá-las.

Proposição	Como	Responsável(is)
Divulgar informações para os usuários sobre os riscos ambientais que o consumo de fármacos apresenta (consumo e descarte)	Veículos de comunicação (televisão, rádio, mídias sociais e orientação em estabelecimentos de saúde)	Ministério da Saúde, Anvisa e Indústria Farmacêutica
Conscientizar os profissionais de saúde envolvidos com a dispensação e comercialização de medicamentos	Campanhas e eventos	Ministério da Saúde, Anvisa e Indústria Farmacêutica
Ensinar nos cursos da área de saúde (de técnico a superior) ações de prevenção de despejo de resíduos farmacêuticos no meio ambiente	Inclusão do tema em currículos dos cursos técnicos e superiores	Ministérios da Educação, Ministério da Saúde, institutos e universidades
Tornar obrigatório a apresentação de informações sobre o descarte do medicamento em sua embalagem	Legislação	Ministério da Saúde e Anvisa
Chamar a indústria farmacêutica à sua responsabilidade conforme estabelecido na PNRS 2010	Regulamentação, fiscalização e penalidades	Ministério do Meio Ambiente
Adotar efetivamente o modelo de dose unitária nos hospitais	Legislação	Ministério da Saúde e Anvisa
Tornar obrigatório o fracionamento de medicamentos receitados, na quantidade exata para o tratamento	Legislação	Ministério da Saúde e Anvisa
Promover o tema dos resíduos farmacêuticos no âmbito das escolas por meio da educação ambiental	Inclusão do tema nos currículos escolares	Ministério da Saúde e Ministério da Educação
Desenvolver e aplicar métodos analíticos para monitoramento de princípios ativos, metabólitos e produtos de degradação de fármacos em ambientes aquáticos	Parceria entre os responsáveis pela produção e distribuição para financiamento e priorização	Órgãos ambientais das esferas federal e estadual, institutos de pesquisa, universidades e indústria farmacêutica

Cabe destacar que as campanhas de divulgação, conscientização e ensino dizem respeito à educação ambiental, fator fundamental para o desenvolvimento de políticas públicas voltadas para o tema.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presença de fármacos no ambiente, sobretudo em ecossistemas aquáticos, tem sido reportada de forma recorrente em todo o mundo por meio da literatura científica e técnica. Para alguns fármacos há evidências concretas que apontam seus impactos ambientais

negativos, embora os efeitos da grande maioria dessas substâncias permanecem desconhecidos. Conforme os métodos, técnicas e equipamentos analíticos se desenvolveram nos últimos anos, além do crescimento do interesse sobre o assunto, novas informações sobre o transporte e destino dos fármacos no ambiente auxiliaram no planejamento de ações e execução de políticas públicas em todo o mundo.

No Brasil, a RMSF, área que concentra 10% da população brasileira, merece especial atenção uma vez que seus reservatórios superficiais têm sido degradados nas últimas décadas e os fármacos estão presentes nesses ambientes. O volume de medicamentos comercializados na RMSF aponta para quais são os princípios ativos que potencialmente podem acumular nos ambientes que recebem esgoto, em especial os reservatórios próximos à zona urbana. Esses números tendem a crescer significativamente considerando as projeções de avanço no consumo de medicamentos no Brasil, oferecida para a indústria farmacêutica pelos órgãos de inteligência de mercado. Se o tratamento de água bruta e de esgoto considerasse sua remoção, certamente haveria uma externalidade significativa aos usuários, pois o tratamento convencional, mais aplicado no país, não é eficiente para os fármacos. Assim, a adoção do tratamento convencional deve decorrer mais de uma conveniência econômica do que do não reconhecimento de um problema que deve ser enfrentado. Uma definição mais precisa de quais fármacos devem ser alvo de maior atenção, tanto para detecção quanto para o monitoramento no ambiente e na água distribuída para consumo, demanda a integração dos dados de massa comercializada com outras características químicas e de desempenho ambiental de tais fármacos. Nesse sentido, o presente trabalho cumpre uma parte dessa tarefa.

Outro ponto que merece destaque é a questão das políticas públicas relacionadas ao presente problema. De certa forma, vários países preveem mecanismos para minimizar o aporte inadequado de fármacos no meio ambiente, variando apenas em certos detalhes envolvendo orientações à população. No Brasil, já há regulamentação nacional para o assunto. Entretanto, o que se percebe é que o cenário deficitário da cobertura da rede de saneamento básico associado à falta de informação de agentes envolvidos com fármacos sobre como realizar seu correto descarte (desde usuários, passando pelos profissionais em saúde e chegando até a cadeia de distribuição e venda) resultam na ineficiência da execução das regulamentações em vigência e maior exposição aos riscos tanto de humanos como do ambiente. Para além de eventuais aprimoramentos nos textos legais, é claramente necessário investir em campanhas de divulgação e conscientização para o problema, especialmente sobre os profissionais de saúde envolvidos com a dispensação e comercialização de medicamentos. Se devidamente instruídos, esses agentes poderão capilarizar as orientações corretas de

descarte de medicamentos aos pacientes e consumidores. Além disso, é importante chamar a indústria farmacêutica à sua responsabilidade nestas questões, desde o reconhecimento de que seu produto é um agente poluente significativo até ao estabelecimento de uma estrutura de logística reversa efetiva e ao apoio no desenvolvimento de técnicas e métodos de detecção, monitoramento e remediação de princípios ativos, metabólitos e produtos de degradação de fármacos no ambiente.

Outra medida que também deve reduzir o impacto ambiental dos fármacos, com o benefício adicional de minimizar riscos de intoxicação, automedicação e consequente redução de custos, é a adoção efetiva da dose unitária no tratamento de doenças. Esse modelo já se provou mais eficiente em diversos países, cuja aplicação ampla já remonta à década de 1970. Caso o Brasil supere essa barreira, deverá gerar uma redução no aporte de fármacos ao ambiente, com consequente redução nos custos de tratamento e monitoramento da água e aumento da segurança da água distribuída à população.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRELPE (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE LIMPEZA PÚBLICA E RESÍDUOS ESPECIAIS). Panorama dos resíduos sólidos no Brasil 2016 São Paulo, 59 p., 2016.
- AHMED, M.B.; ZHOU, J.L.; NGO, H.H.; GUO, W.; THOMAIDIS, N.S.; XU, J. Progress in the biological and chemical treatment technologies for emerging contaminant removal from wastewater: A critical review. *Journal of Hazardous Materials*, v. 323, Part A, p. 274-298, 2017.
- ALMEIDA, G.A.; WEBER, R.R. Fármacos na Represa Billings. *Revista Saúde e Ambiente*, v. 6, n. 2, p. 7-13, 2005.
- ANACLETO, T.A.; PERINI, E.; ROSA, M.B.; CÉSAR, C.C. Medication errors and drug-dispensing system in a hospital pharmacy. *Clinics*, v. 60, n. 4, p. 325-332, 2005.
- ANDREWS, R.C. Membrane Processes: advancements for drinking water treatment. Toronto: Canadian Water Network, 5 p., 2015. Disponível em: < <http://www.cwn-rce.ca/assets/End-User-Reports/Municipal/Andrews/CWN-EN-Andrews-2015-5Pager-Web.pdf>>. Acesso em 28 ago. 2018.
- ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). Guia de Medicamentos Genéricos. Brasília: Ministério da Saúde, 213 p., 2001.
- ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). Resolução de Diretoria Colegiada nº 135, de 18 de maio de 2005. Dispõe sobre os critérios que devem ser obedecidos para o fracionamento de medicamentos a partir da sua embalagem original para fracionáveis. Brasília: Diário Oficial da União, 2005.
- ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). Resolução de Diretoria Colegiada nº 80. Brasília: Diário Oficial da União, 2006a.
- ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). Medicamentos fracionados [guia para farmacêuticos]. Brasília, 26 p., 2006b.
- ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). Anuário estatístico do mercado financeiro 2015. Brasília, 32 p., 2017.
- ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA). Resolução da Diretoria Colegiada Nº 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as boas práticas de gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 2018.
- BATTAGLIN, W. A.; BRADLEY, P. M.; IWANOWICZ, L.; JOURNEY, C. A.; WALSH, H. L.; BLAZER, V. S. Pharmaceuticals, hormones, pesticides, and other bioactive contaminants in water, sediment, and tissue from Rocky Mountain National Park, 2012-2013. V. 643, p. 651-673. 2018.
- BHARATE, S.S.; KUMARA, V.; VISHWAKARMA, R.A. Determining Partition Coefficient (Log P), Distribution Coefficient (Log D) and Ionization Constant (pKa) in Early Drug Discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, v. 19, n. 6, p. 461-469, 2016.
- BILA, D.M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Química Nova*, v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007.
- BRASIL. Decreto nº 793. Altera os Decretos nºs 74.170, de 10 de junho de 1974 e 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamentam, respectivamente, as Leis nºs 5.991, de 17 de janeiro de 1973, e 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 1993.
- BRASIL. MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (CONAMA). Resolução nº 357. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para

- o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 2005.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. 2ª Ed., Brasília: Ministério da Saúde, 1135 p., 2010a.
- BRASIL. Lei Federal nº 12.305. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei no 9.605, de 12 de fevereiro de 1998; e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 2010b.
- BRASIL. Decreto Federal nº 7.404. Regulamenta a Lei n 12.305, de 2 de agosto de 2010, que institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos, cria o Comitê Interministerial da Política Nacional de Resíduos Sólidos e o Comitê Orientador para a Implantação dos Sistemas de Logística Reversa, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 2010.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria de Consolidação nº 5, Anexo XX. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Brasília: Diário Oficial da União, 2017.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde 2018. Disponível em: <http://cnes2.datasus.gov.br/Mod_Ind_Unidade.asp?VEstado=00>. Acesso em: 31 jul. 2018.
- CARLSON, J.C.; STEFAN, M.I.; PARNIS, J.M.; METCALFE, C.D. Direct UV photolysis of selected pharmaceuticals, personal care products and endocrine disruptors in aqueous solution. *Water Research*, v. 84, p. 350-361, 2015.
- CHEM TRUST. Pharmaceuticals in the environment: a growing threat to our tap water wildlife. p.1-36, 2014. Disponível em: <<http://www.chemtrust.org/wp-content/uploads/CHEM-Trust-Pharma-Dec14.pdf>>. Acesso em: 16 novembro 2018.
- CHRISTENSEN, V.; PAULY, D. Changes in models of aquatic ecosystems approaching carrying capacity. *Ecological Applications*, v. 8, p. S104-S109, 1998.
- CLARK, C. Unit dose gathers pace. *Hospital Pharmacy Europe*, n. 74, 2014. Disponível em: <<http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/unit-dose-gathers-pace>>. Acesso em: 20 maio 2018.
- CLARK, C. Unit-dose drug system frees up nurses and ‘removes potencial for error’. *The Pharmaceutical Journal*, 2015. Disponível em: <<https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/event/unit-dose-drug-system-frees-up-nurses-and-removes-potential-for-error/20200238.article>>. Acesso em: 17 maio 2018.
- CFE (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA). Dados 2016. Disponível em: <http://www.cfe.org.br/pagina.php?id=801&menu=801&titulo=Dados+2016>. Acesso em: 01 out. 2017.
- COTRIM, M.E.B.; MARTINS, E.A.J.; FURUSAWA, H.A.; SHIHOMATSU, H.M.; MONTEIRO, L.R.; LEBRE, D.T.; OTOMO, J.I.; SILVA, L.L.; ADAME, G.; BRITO, C.F.; PEREIRA, K.P.; SILVA, J.C.; SILVA, D.B.; FAUSTINO, M.G.; MARQUES, J.R.; STELLATO, T.B.; SILVA, T.B.S.C.; PIRES, M.A.F. Qualidade ecológica da Represa Guarapiranga: água e sedimentos superficiais: multitraçadores ambientais – metais, elementos-traço, interferentes endócrinos, HPAs e fármacos. *In: BICUDO, C.E.M.; BICUDO, D.C. (Orgs.) 100 anos da Represa Guarapiranga*. Curitiba: Editora CRV, p. 309-382, 2017.
- CPDB (Carcinogenic Potency Database). The Carcinogenic Potency Project. Disponível em: <http://potency.berkeley.edu>. Acesso em: 01 out. 2017.

- DAMSTRA, T.; BARLOW, S.; BERGMAN, A. KAVLOCK, R.; van der KRAAK, G. (Eds.) Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva: World Health Organization (WHO), International Labour Organization (ILO), United Nations Environment Programme (UNEP), 2011. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/>.
- DAUGHTON, C.G. Cradle-to-Cradle Stewardship of Drugs for Minimizing Their Environmental Disposition While Promoting Human Health. II. Drug Disposal, Waste Reduction, and Future Directions. *Environmental Health Perspectives*, v. 111, n. 5, p. 775-785, 2003.
- DEBLONDE, T.; COSSU-LEGUILLE, C.; HARTEMANN, P. Emerging pollutants in wastewater: A review of the literature. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, v. 214, n. 6, p. 442-448, 2011.
- DONK, E.V.; PEACOR, S.; GROSSER, K.; DOMIS, L.N.S.; LÜRLING, M. Pharmaceuticals May Disrupt Natural Chemical Information Flows and Species Interactions in Aquatic Systems: Ideas and Perspectives on a Hidden Global Change. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 238, p. 91-105, 2015.
- DWI (DRINKING WATER INSPECTORATE). Approval of Membrane Filtration Systems & Associated Equipment. Department for Environment, Food and Rural Affairs, 6 p., 2018. Disponível em: <<http://www.dwi.gov.uk/drinking-water-products/advice-and-approval/Advicesheet6.pdf>>. Acesso em 28 ago. 2018.
- EHP (EUROPEAN ASSOCIATION OF HOSPITAL PHARMACISTS). Hospital pharmacies in the European Union. Oosterzele-Bal, 63 p., 2002.
- EMPLASA. Região Metropolitana de São Paulo. 2011. Disponível em: <<https://www.emplasa.sp.gov.br/RMSP>>. Acesso em: 01 nov 2017.
- EPA (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY). Unused pharmaceuticals in the health care industry: Interim report. Washington D.C.: 2008. Disponível em: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-11/documents/unused-pharms-health-care_interim-report_2008.pdf>. Acesso em: 01 ago 2018.
- EPA (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY). Monitoring unregulated drinking water. Third unregulated contaminant monitoring rule. Disponível em: <<https://www.epa.gov/dwucmr/third-unregulated-contaminant-monitoring-rule#assess>>. Acesso em 16 nov 2018.
- EPA (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY). Monitoring unregulated drinking water. Fourth unregulated contaminant monitoring rule. Disponível em: <<https://www.epa.gov/dwucmr/fourth-unregulated-contaminant-monitoring-rule>>. Acesso em 16 nov 2018.
- EPUC. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. 44ª Ed. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas Ltda., 672 p., 2016.
- EUROPEAN COMMISSION. Strategies against chemical pollution of surface waters. Disponível em: <<http://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/index.htm#prior>>. Acesso em 16 nov 2018.
- EVALUATEPHARMA®. World preview 2015, outlook to 2020. 8th Ed., 69 p., 2015.
- EVSTRATOVA, E.S.; PETIN, V.G.; ZHURAKOVSKAYA, G.P. Synergistic effects and their potential significance for the influence of natural intensities of environmental factors on cell growth. *Sinergy*, v. 6, p. 1-8, 2018.
- FABHAT. Fundação Agência da Bacia Hidrográfica do Alto Tietê. Relatório I – Plano da Bacia Hidrográfica do Alto Tietê – UGRHI 06. 2016. Disponível em: <<http://www.sigrh.sp.gov.br/public/uploads/events/CBH-AT/4331/4minuta-de-deliberacao-cbh-at-31-de-30.11.2016----anexo----relatorio-i.pdf>> Acesso em: 30 jan 2018.

- FARRÉ, M.; PÉREZ, S.; GAJDA-SCHRANTZ, K.; OSORIO, V.; KANTIANI, L.; GINEBREDA, A.; BARCELÓ, D. First determination of C₆₀ and C₇₀ fullerenes and N-methylfulleropyrrolidine C₆₀ on the suspended material of wastewater effluents by liquid chromatography hybrid quadrupole linear ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Hydrology*, v. 383, n. 1-2, p. 44-51, 2010.
- FARRÉ, M.; PÉREZ, S.; KANTIANI, L.; BARCELÓ, D. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *Trends in Analytical Chemistry*, v. 27, n. 11, p. 991-1007, 2008.
- FDA (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION). Prescription drugs and over-the-counter (OTC) drugs: questions and answers. Silver Spring, 2017a. Disponível em: <<https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm100101.htm>>. Acesso em: 21 maio 2018.
- FDA (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION).. Where and how to dispose of unused medicines. 2017b. Disponível em: <<https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm101653.htm>>. Acesso em: 04 ago 2018.
- FDA (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION). List of medicines recommended for disposal by flushing. 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/SafeDisposalofMedicines/UCM588196.pdf>>. Acesso em: 28 jul 2018.
- FENT, K.; WESTON, A.A.; CAMINHADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, v. 76, n. 2, p. 122-159, 2006.
- FERREIRA-FILHO, S.S.; MARCHETTO, M. Otimização multi-objetivo de estações de tratamento de águas de abastecimento: remoção de turbidez, carbono orgânico total e gosto e odor. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v. 11, n. 1, p. 7-15, 2006.
- FERREIRA, C.L.; RODRIGUES, S.C.; SANTOS, M.A.S. Análise do conhecimento da população sobre descarte de medicamentos em Belo Horizonte - Minas Gerais. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente*, v. 3, n. 2, p. 9-18, 2015.
- FIGUEIREDO, N. G. Avaliação da remoção de interferentes endócrinos, ativos farmacêuticos e cafeína em água para abastecimento público do estado de São Paulo. Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 110 p., 2014.
- GAGNÉ, F.; BLAISE, C.; SALAZAR, M.; SALAZAR, S.; HANSEN, P. D.. Evaluation of estrogenic effects of municipal effluents to the freshwater mussel *Elliptio complanata* *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology & Pharmacology*, v. 128, p. 213-225, 2001.
- GAGNÉ, F.; BLAISE, C.; ANDRÉ, C. Occurrence of pharmaceutical products in a municipal effluent and toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 64, n. 3, p. 329-336, 2006.
- GANIYU, S.O.; HULLEBUSCH, E.D.; CRETIN, M.; ESPOSITO, G.; OTURAN, M.A. Coupling of membrane filtration and advanced oxidation processes for removal of pharmaceutical residues: A critical review. *Separation and Purification Technology*, v. 156, Part 3, p. 891-914, 2015.
- GAVRILESCU, M.; DEMNEROVÁ, K.; AAMAND, J.; AGATHOS, S.; FAVA, 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, 2015.

- GEISSEN, V.; MOL, H.; KLUMPP, E.; UMLAUF, G.; NADAL, M.; VAN DER POEG, M.; VAN DE ZEE, S.E.A.T.M.; RITSEMA, C.J. Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management. *International Soil and Water Conservation Research*, v. 3, n. 1, p. 57–65, 2015.
- GOLDBERG, L.A. Unit dose drug distribution in Europe. 2010. *Hospital Pharmacy Europe*, n. 50, 2010. Disponível em: <<http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/unit-dose-drug-distribution-europe>>. Acesso em: 19 maio 2018.
- GOMES, R.L.; LESTER, J.N. Endocrine disrupters in receiving waters. *In*: BIRKETT, J.W.; LESTER, J.N. (Eds.) *Endocrine Disrupters in Wastewater and Sludge Treatment Processes*. Boca Raton: CRC Press, p. 171-218, 2003.
- GOVERNMENT OF CANADA. Monitoring and surveillance activities under Canada's Chemicals Management Plan. 2012. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/chemical-substances/chemicals-management-plan/monitoring-surveillance.html>> Acesso em: 16 nov 2018.
- GRACIANI, F.S.; FERREIRA, G.L.B.V. Descarte de medicamentos: Panorama da logística reversa no Brasil. *Espacios*, v. 35, n. 5, p. 11, 2014.
- GRENNI, P.; ANCONA, V.; CARACCILO, A.B. Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review. *Microchemical Journal*, v. 136, p. 25-39, 2018.
- HALLING-SØRENSEN, B.; NIELSEN, S.N.; LANZKY, P.F.; INGERSLEV, F.; HOLTEN-LÜTZHØFT, H.C.; JØRGENSEN, S.E. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review. *Chemosphere*, v. 36, n. 2, p. 357-393, 1998.
- HARTEMANN, P. Risk Assessment of Organic Xenobiotics in the Environment. *In*: KÜMMERER, K. (Ed.) *Pharmaceutical in the environment: sources, fate, effects and risks*. Berlin: Springer-Verlag, p. 251-267, 2004.
- HCWH (HEALTH CARE WITHOUT HARM). Unused pharmaceuticals where do they end up? A snapshot of European collection schemes. Brussels, 32 p., 2013.
- HEBERER, T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceuticals residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters*, v. 131, n. 1-2, p. 5-17, 2002.
- HERNANDO, M.D.; MEZCUA, M.; FERNANDEZ-ALBA, A.R.; BARCELÓ, D. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta*, v. 69, n. 2, p. 334-342, 2006.
- HIRATUKA, C.; VARGAS, M.A.; FRACALANZA, P.; ROSANDISKI, E.N.; CORAZZA, E.N.; OLIVEIRA, A.L.R.; LUNA, I. Logística reversa para o setor de medicamentos. Brasília: ABDI (Associação Brasileira de Desenvolvimento Industrial), 137 p., 2013.
- HUBER, M.M.; GÖBEL, A.; JOSS, A.; HERMANN, N.; LÖFFLER, D.; McARDELL, C.S.; RIED, A.; SIEGRIST, H.; TERNES, T.A.; von GUNTEN. U. Oxidation of Pharmaceuticals during Ozonation of Municipal Wastewater Effluents: A Pilot Study. *Environmental Science & Technology*, v. 39, n. 11, p. 4290-4299, 2005.
- HUCK, P.M.; COFFEY, B.M.; AMIRTHARAJAH, A.; BOUWER, E.J. *Optimizing Filtration in Biological Filters*. Denver: American Water Works Association Research Foundation (AWWA), 268 P., 2000.
- IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA). Pesquisa nacional de saneamento básico - PNSB. 2008. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/multidominio/meio-ambiente/9073-pesquisa-nacional-de-saneamento-basico.html?=&t=resultados> Acesso em: 30 jul 2018.

- IMS (INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS). Global medicines in 2020 – Outlook and implications. Parsippany: IMS Institute for Healthcare Informatics, 43 p. 2015. Disponível em: <www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2016.
- INTERPACK. Worldwide blister market is booming Interpack Processing & Packaging, 2015. Disponível em: <https://www.interpack.com/cgi-bin/md_interpack/lib/pub/tt.cgi/Worldwide_blister_market_is_booming.html?oid=48342&lang=2&ticket=g_u_e_s_t>. Acesso em: 06 jun. 2018.
- JACANGELO, J.G.; TRUSSELL, R.R.; WATSON, M. Role of membrane technology in drinking water treatment in the Unites States. *Desalination*, v. 113, n. 2-3, p. 119-127, 1997.
- JONES, O.A.; LESTER, J.N.; VOULVOULIS, N. Pharmaceuticals: a threat to drinking water? *Trends in Biotechnology*, v. 23, n. 4, p. 163-167, 2005.
- JØRGENSEN, S.E.; HALLING-SØRENSEN, B. Drugs in the environment. *Chemosphere*, v. 40, n. 7, p. 691-699, 2000.
- KHAN, U.; BLOOM, R.A.; NICELL, J.A.; LAURENSEN, J.P. Risks associated with the environmental release of pharmaceuticals on the U.S. Food and Drug Administration "flush list". *Science of The Total Environment*, v. 609, p. 10-23-1040, 2017.
- KLAVARIOTI, M.; MANTZAVINOS, D.; KASSINOS, D. Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes. *Environmental International*, v. 35, n. 2, p. 402-417, 2009.
- KOSCHORRECK, J.; KNECHT, J. Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals in the EU - A Regulatory Perspective. In: KÜMMERER, K. (Ed.) *Pharmaceutical in the environment: sources, fate, effects and risks*. Berlin: Springer-Verlag, p. 289-310, 2004.
- KÜMMERER, K. Antibiotics in the aquatic environment – a review – part I. *Chemosphere*, v. 75, n. 4, p. 417-434, 2009.
- LIMA, D. R. S.; TONUCCI, M. C.; LIBÂNIO, M.; AQUINO, S. F. Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. *Eng Sanit Ambient*, v. 22, n. 6, p.1043-1054, 2017.
- LIU, Z.H.; LU, G.N.; YIN, H.; DANG, Z.; RITTMANN, B. Removal of Natural Estrogens and Their Conjugates in Municipal Wastewater Treatment Plants: A Critical Review. *Environmental Science and Technology*, v. 49, n. 9, p. 5288-5300, 2015.
- LO, C. Safe, simple, sustainable: pharma packaging trends. *Pharmaceutical Technology*, 2012. Disponível em: <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/featuresafe-simple-sustainable-pharma-packaging-trends/> Acesso em: 06 jun. 2018.
- LUO, Y.; GUO, W.; NGO, H.H.; NGHIEM, L.D.; HAI, F.I.; ZHANG, J.; LIANG, S.; WANG, X.C. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. *Science of The Total Environment*, v. 473-474, p. 619-641, 2014.
- MANALLACK, D.T. The pKa distribution of drugs: Application to drug discovery. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, v. 1, p. 25-38, 2007.
- McNEFF, G.; SCHMIDT, W.; QUINN, B. Pharmaceuticals in the aquatic environment: a short summary of current knowledge and the potential impacts on aquatic biota and humans. EPA Research Report no. 142. Wexford, Ireland: EPA Research Programme 2014-2020, 43 p., 2015.

- MEDICINE CONVENTION. Rules for drug sales in the United States of America: a detailed guide. Disponível em: <<http://medicineconvention.com/rules-of-drugs-sale-in-the-united-states-of-america-a-detailed-guide/>>. Acesso em 22 maio 2018.
- MENDES, Z.; CRISÓSTOMO, S.; MARQUES, A.P.; RODRIGUES, V.; RIBEIRO, C.F. Desperdício de medicamentos no ambulatório em Portugal. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, v. 26, n. 1, p. 12-20, 2010.
- MIRANDA, C.D.; CASTILLO, G. Resistance to antibiotic and heavy metals of motile aeromonads from Chilean freshwater. *Science of The Total Environment*, v. 224, n. 1-3, p. 167-176, 1998.
- MITANI, G.; STEINBERG, I.; LIEN E.J.; HARRISON E.C.; ELKAYAM U. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clinical Pharmacokinetics*, v.12, n. 4, p. 253-291, 1987.
- MURAKAMI, I.; RIBEIRO-NETO, L.M.; SILVA, A.M. A importância do fracionamento de medicamentos para o SUS: um estudo piloto. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 93, n. 2, p. 221-224, 2012.
- MURRAY, M.D.; SHOJANIA, K.G. Unit-Dose Drug Distribution Systems. In: SHOJANIA, K.G.; DUNCAN, B.W., MCDONALD K.M., WACHTER, R.M., MARKOWITZ, A.J. (Eds.). *Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Evidence Report/Technology Assessment*, n. 43, p. 101-110, 2001.
- OLIVEIRA, N.D. Estudo da implementação do fracionamento de medicamentos no Brasil: aspectos regulatórios, acesso e uso racional. Dissertação de Mestrado (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 151 p., 2009.
- ONG, T.T.X.; BLANCH, E.W.; JONES, O.A.H. Predicted environmental concentration and fate of the top 10 most dispensed Australian prescription pharmaceuticals. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 25, n. 11, p. 10966-10976, 2018.
- OWEN, D.M.; CHOWDHURY, Z.K.; SUMMERS, R.S.; HOOPER, S.M.; SOLARIK, G.; GRAY, K. Removal of DBP precursors by GAC adsorption. Denver: American Water Works Association Research Foundation (AWWA), 248 p., 1998.
- PARANÁ. Decreto nº 9213, de 23 de outubro de 2013. Regulamenta a Lei nº 17.211, de 03 de julho de 2012, que dispõe sobre a responsabilidade da destinação dos medicamentos em desuso no Estado do Paraná e seus procedimentos, e dá outras providências. *Diário Oficial do Estado*, 23 de outubro de 2013.
- PÉREZ, M. R.; FERNANDINO, J. I., CARRIQUIRIBORDE, P., & SOMOZA, G. M. Feminization and altered gonadal gene expression profile by ethinylestradiol exposure to pejerrey, *Odontesthes bonariensis*, a South American teleost fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, v. 31(5), p. 941-946, 2012.
- PETRIE, 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.
- PETRIE, B.; MCADAM, E.J.; WHELAN, M.J.; LESTER, J.N.; CARTMELL, E. The determination of nonylphenol and its precursors in a trickling filter wastewater treatment process. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 405 n. 10, p. 3243-3253, 2013.
- PINTO, G.M.F.; SILVA, K.R.; PEREIRA, R.F.A.B.; SAMPAIO, S.I. Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil. *Engenharia Sanitária e Ambiental*. v. 19, n. 3, p. 219-224, 2014

- PORTAL TRATAMENTO DE ÁGUA. Segurança hídrica e abastecimento na Região Metropolitana de São Paulo. 2018. Disponível em: <<https://www.tratamentodeagua.com.br/artigo/seguranca-hidrica-e-abastecimento-na-regiao-metropolitana-de-sao-paulo/>> Acesso em 18 nov 2018.
- RIBEIRO, E. Dose unitária: sistema de distribuição de medicamentos em hospitais. *Revista de Administração de Empresas*, v. 33, n. 6, p. 62-73, 1993.
- RICHARDSON, M. L.; BOWRON, J. M. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 37, n. 1, p. 1-12, 1985.
- RICHARDSON, S.D. Environmental Mass Spectrometry: Emerging Contaminants and Current Issues. *Analytical Chemistry*, v. 80, n. 12, p. 4373-4402, 2008.
- RIVERA-UTRILLA, J.; SÁNCHEZ-POLO, M.; FERRO-GARCÍA, M.Á.; PRADOS-JOYA, G.; OCAMPO-PÉREZ, R. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere*, v. 93, n. 7, p. 1268-1287, 2013.
- RODGER-GRAY, T. P.; JOBLING, S.; MORRIS, S.; KELLY, C.; KIRBY, S.; JANBAKHSH, A.; HARRIES, J.E.; WALDOCK, M. J.; SUMPTER, J. P.; TYLER, C. R. Long-term temporal changes in the estrogenic composition of treated sewage effluent and its biological effects on fish. *Environmental Science and Technology*, v. 34, p. 1521-1528, 2000.
- RUHOY, I.S.; DAUGHTON, C.G. Beyond the medicine cabinet: an analysis of where and why medications accumulate. *Environmental International*, v. 34, n. 8, p. 1157-1169, 2008.
- SAM, T.; ERNEST, T.B.; WALSH, J.; WILLIAMS, J.L. A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms – An application for paediatric dosage form selection. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 435, n. 2, p. 115-123, 2012.
- SANTOS, C.E.M. Priorização de fármacos em água destinada ao consumo humano baseada em avaliação da toxicidade e do comportamento ambiental por meio de modelos computacionais (*in silico*) para fins de gestão ambiental. Dissertação de Mestrado (Pós-Graduação em Saúde Pública), Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. São Paulo, 127 p., 2015.
- SÃO PAULO (Município). Lei Municipal nº 13.478, de 30 de dezembro de 2002. Dispõe sobre a organização do Sistema de Limpeza Urbana do Município de São Paulo; cria e estrutura seu órgão regulador; autoriza o Poder Público a delegar a execução dos serviços públicos mediante concessão ou permissão; institui a Taxa de Resíduos Sólidos Domiciliares - TRSD, a Taxa de Resíduos Sólidos de Serviços de Saúde - TRSS e a Taxa de Fiscalização dos Serviços de Limpeza Urbana - FLSURB; cria o Fundo Municipal de Limpeza Urbana - FMLU, e dá outras providências. São Paulo: Diário Oficial do Município de São Paulo, 30 de dezembro de 2002.
- SCHNEIDER, P.J.; PEDERSEN, C.A.; SCHECKELHOFF, D.J. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration—2017. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 15, n. 16, p. 1203-1226, 2018.
- SCHWARZENBACH, R.P.; ESCHER, B.I.; FENNER, K.; HOFSTETTER, T.B.; JOHNSON, C.A.; VON GUTTEN, U.; WEHRLI, B. The challenge of micropollutants in aquatic systems. *Science*, v. 313, n. 5790, p. 1072-1077, 2006.
- SEMENZA, J.C.; TOLBERT, P.E.; RUBIN, C.H.; GUILLETTE, L.J.; JACKSON, R.J. Reproductive toxins and alligator abnormalities at Lake Apopka, Florida. *Environmental Health Perspectives*, v. 105, n. 10, p. 1030-1032, 1997.

- SILVA, A.F.; MARTINS, V.L.F.D. Logística reversa de pós-consumo de medicamentos em Goiânia e região metropolitana – Um estudo de caso. *Boletim Goiano de Geografia (Online)*, v. 37, n. 1, p. 55-73, 2017.
- SINDUSFARMA. Perfil da indústria farmacêutica 2018. p. 1-9. 2018. Disponível em: <<http://sindusfarma.org.br/arquivos/Perfil-IF2018.pdf>>. Acesso em: 18 nov 2018.
- SINDUSFARMA. Apesar das incertezas, mercado espera crescer entre 8% e 9% este ano. Disponível em: <http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap_noticias/noticia/2076> Acesso em: 18 nov 2018.
- SNYDER, S.; LUE-HING, C.; COTRUVO, J.; DREWES, J. E.; EATON, A.; PLEUS, R. C.; SCHLENK, D. Pharmaceuticals in the water environment. *NACWA Report*, p. 1-38, 2010.
- SOUZA, R. C. Avaliação da remoção de amoxicilina e cefalexina da urina humana por oxidação avançada (H₂O₂/UV) com vistas ao saneamento ecológico. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2013.
- STUMPF, M.; TERNES, T.; WILKEN, R.D.; RODRIGUES, S.V.; BAUMANN, W. Polar drug residues in sewage and natural waters in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Science of the Total Environment*, v. 225, n. 1-2, p. 135-141, 1999.
- TAHERAN, M.; BRAR, S.; VERMA, M.; SURAMPALLI, R.Y.; ZHANG, T.C.; VALERO, J.R. Membrane processes for removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) from water and wastewaters. *Science of The Total Environment*, v. 547, p. 60-77, 2016.
- THOMAIDI, V.S.; STASINAKIS, A.S.; BOROVA, V.L.; THOMAIDIS, N.S. Is there a risk for the aquatic environment due to the existence of emerging organic contaminants in treat domestic wastewater? Greece as a case-study. *Journal of Hazardous Materials*, v. 283, p. 740-747, 2015.
- TUNDISI, J.G. Recursos hídricos no Brasil: Problemas, Desafios e Estratégias para o Futuro, Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, 76 p., 2014.
- UEDA, J.; TAVERNARO, R.; MAROSTEGA, V.; PAVAN, W. Impacto ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema. *Ciência dos Ambiente On-Line*. v. 5, n.1, p. 1-6, 2009.
- UNIÃO EUROPEIA. Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 que altera a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. *Jornal da Oficial da União Europeia*, p. 34-57, 30 de abril de 2004.
- UNIÃO EUROPEIA. Directiva 2012/39/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Agosto de 2013 que altera a Directiva 2000/60/EC e 2008/105/EC no que diz respeito às substâncias prioritárias no campo da política da água. *Jornal da Oficial da União Europeia*, 11 de agosto de 2013.
- VASQUEZ, M.I.; LAMBRIANIDES, A.; SCHNEIDER, M.; KÜMMERER, K.; FATTA-KASSINOS, D. Environmental side effects of pharmaceutical cocktails: What we know and what we should know. *Journal of Hazardous Materials*, v. 279, p.169-189, 2014.
- VIENO, N.; TUHKANEN, T.; KRONBERG, L. Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland. *Water Research*, v. 41 p.1001–1012, 2007.
- WATTS, C.; MAYCOCK, D.; CRANE, M.; FAWELL, J.; GOSLAN, E. Desk based review of current knowledge on pharmaceuticals in drinking water and estimation of potential levels. Final Report. Drinking Water Inspectorate (DWI), Department for Environment, Food and Rural Affairs, 107 p., 2007. Disponível em: <http://dwi.defra.gov.uk/research/completed-research/reports/dwi70-2-213.pdf>. Acesso em: 20 nov 2017.

- WEBPACKING. Global blister pack industry on the rise: it's no longer just film and cardboard anymore. Pharma by Webpacking: The interactive digital publication for healthcare and pharmaceutical packaging, n. 2, 2014. Disponível em: <<https://www.webpackaging.com/en/portals/webpac/assets/11132746/global-blister-pack-industry-on-the-rise/>>. Acesso em: 06 jun 2018.
- WESTERHOFF, P.; YOON, Y.; SNYDER, S.; WERT, E. Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environmental Science & Technology*, v. 39, n. 17, p. 6649–6663, 2005.
- WHO. Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives in Medicine. Geneva: WHO Press, 6 p. 2002.
- WHO (World Health Organization). Pharmaceutical in drinking-water. França: WHO Press, 35 p., 2012.
- YANG, Y.; OK, Y.S.; KIM, K.H.; KWON, E.E.; TSANG, Y.F. Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. *Science of The Total Environment*, v. 596-597, p. 303-320, 2017.
- ZEILINGER, J.; SETEGGER-HARTMANN, T.; MASER, E.; GOLLER, S.; VONK, R.; LANGE, R. Effects of synthetic gestagens on fish reproduction. *Environmental Toxicology and Chemistry*, v. 28, n. 12, p. 2663-2679, 2009.

ANEXO 1

Lista em ordem alfabética dos 159 princípios ativos mais comercializados na Região Metropolitana de São Paulo no período entre abril/2016 e abril/2017, após tratamento de dados fornecidos pela *Close-Up International*.

Princípio Ativo	Total (kg)	Classe Terapêutica
Acetato de Tocoferol	283,08	Eletrólitos e Nutrição
Acetilsalicílico Ácido	9.189,55	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Adifenina	86,43	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Alopurinol	2.267,31	Antigotosos
Ambroxol	382,93	Antitussígenos e Expectorantes
Amoxicilina	5.506,50	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Anlodipino	208,98	Anti-hipertensivo
Atenolol	5.371,53	Anti-hipertensivo
Bacitracina	154,99	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Beclometasona	5,71	Antiasmáticos e Broncodilatadores
Benzalcônio Cloreto	8,93	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Benzidamina	25,90	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Benzoato de Sódio	1.193,70	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Betametasona	12,65	Anti-inflamatórios Esteroidais
Betametasona Fosfato Dissódico	4,30	Anti-inflamatórios Esteroidais
Bisacodil	181,57	Laxantes
Borato de 8-Hidroxiquinolina	2,39	Produtos de Ação Local
Bronfeniramina	428,84	Antialérgicos e Anti-histamínicos
Budesonida	23,29	Antiasmáticos e Broncodilatadores
Butilescopolamina	1.255,65	Antiespasmódicos
Cafeína	28.674,12	Cafeína
Canfora	2.522,45	Antitussígenos e Expectorantes
Captopril	2.403,04	Anti-hipertensivo
Carboximetilcelulose Sódica	31,35	Eletrólitos e Nutrição
Carisoprodoal	20.638,71	Fármacos que atuam no sistema nervoso (Anticonvulsivantes, Antidepressivos, Relaxantes Musculares e Ansiolíticos)
<i>Cassia senna</i> 1DH	109,28	Fitoterápicos
Cefalexina	9.340,96	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Cetoconazol	840,43	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Cetoprofeno	4.642,68	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos

Princípio Ativo	Total (kg)	Classe Terapêutica
Cetorolaco	69,24	Soluções Oftálmicas
Ciprofibrato	1.732,72	Antipilêmicos e Redutores de Colesterol
Ciprofloxacino	3.971,98	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Ciproterona	67,56	Hormônios
Citrato de Orfenadrina	12.429,67	Fármacos que atuam no sistema nervoso (Anticonvulsivantes, Antidepressivos, Relaxantes Musculares e Ansiolíticos)
Cítrico Ácido	39.895,46	Eletrólitos e Nutrição
Clobutinol	284,54	Antitussígenos e Expectorantes
Clonazepam	53,86	Fármacos que atuam no sistema nervoso (Anticonvulsivantes, Antidepressivos, Relaxantes Musculares e Ansiolíticos)
Clopidogrel	1.236,95	Anticoagulantes
Clorexidina	346,86	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Clorfeniramina	56.665,51	Antialérgicos e Anti-histamínicos
Cloridato de Nafazolina	327,41	Descongestionante Nasal
Cloridrato de Ciprooptadina	578,28	Antialérgicos e Anti-histamínicos
Cloridrato de Procaína	160,53	Produtos de Ação Local
Codeína	3.445,66	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
<i>Collinsonia canadensis</i> 1CH	819,59	Fitoterápicos
Desogestrel	4,90	Hormônios
Dexametasona	7,28	Anti-inflamatórios Esteroidais
Dexapantenol	432,38	Produtos de Ação Local
Dexclorfeniramina	309,40	Antialérgicos e Anti-histamínicos
Dexpantenol	2.462,22	Produtos de Ação Local
Dextrana	14,34	Soluções Oftálmicas
Diclofenaco Dietilamônio	1.590,86	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Diclofenaco Potássico	1.460,30	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Diclofenaco Sódico	11.756,76	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Didroergotamina	13,11	Anti-hipertensivo
Dienogeste	1.564,92	Hormônios
Difenil-Hidantoina (Fenitoina)	2.434,47	Fármacos que atuam no sistema nervoso (Anticonvulsivantes, Antidepressivos, Relaxantes Musculares e Ansiolíticos)
Dimenidrinato	3.957,67	Antieméticos
Dimeticona	1.833,82	Antidiarreicos, Adsorventes e Antifiséticos Intestinais
Dipirona	488.444,78	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Dipropionato de Betametasona	21,32	Anti-inflamatórios Esteroidais
Domperidona	206,60	Antieméticos
Doxilamina	53,35	Antitussígenos e Expectorantes

Princípio Ativo	Total (kg)	Classe Terapêutica
Drospirenona	127,88	Hormônios
Enalapril	1.751,66	Anti-hipertensivo
Ergotamina	24,33	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Espironolactona	427,21	Anti-hipertensivo
Estradiol	1.339,44	Hormônios
Etinilestradiol	58,63	Hormônios
Fenilefrina	57.201,56	Descongestionante Nasal
Fenobarbital	1.914,60	Fármacos que atuam no sistema nervoso (Anticonvulsivantes, Antidepressivos, Relaxantes Musculares e Ansiolíticos)
Fenoterol	78,53	Antiasmáticos e Broncodilatadores
Fexofenadina	550,35	Antialérgicos e Anti-histamínicos
Fluconazol	773,00	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Flurbiprofeno	201,73	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Fluticasona Furoato	89,46	Antiasmáticos e Broncodilatadores
Fólico Ácido	73,37	Eletrólitos e Nutrição
Formoterol	0,41	Antiasmáticos e Broncodilatadores
Furoato de Mometasona	3,79	Anti-inflamatórios Esteroidais
Furosemida	2.142,33	Anti-hipertensivo
Gestodeno	0,95	Hormônios
<i>Ginkgo biloba</i>	2.451,19	Fitoterápicos
Glibenclamida	246,23	Antidiabéticos
Gliclazida	1.566,38	Antidiabéticos
Guaifenesina	1.790,54	Antitussígenos e Expectorantes
Hidralazina	1.079,70	Anti-hipertensivo
Hidroclorotiazida	7.742,58	Anti-hipertensivo
Hidroxipropilmetilcelulose	43,02	Eletrólitos e Nutrição
Ibuprofeno	37.109,59	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Insulina Humana Isofana	50,27	Antidiabéticos
Ipratropio Brometo	3,42	Antiasmáticos e Broncodilatadores
Isometepteno	2.729,33	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Isorbida 5-Mononitrato	328,74	Anti-hipertensivo
Ivermectina	7,54	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Levomentol	2.290,71	Antitussígenos e Expectorantes
Levonorgestrel	56,46	Hormônios
Levotiroxina	14,16	Hormônios
Loperamida	32,39	Antidiarreicos, Adsorventes e Antifiséticos Intestinais
Loratadina	1.252,28	Antialérgicos e Anti-histamínicos
Losartana	42.336,52	Anti-hipertensivo
Magnésio Hidroxido	5.614,09	Antiácidos
Mentol	283,08	Antitussígenos e Expectorantes

Princípio Ativo	Total (kg)	Classe Terapêutica
Mepiramina	17,30	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Metformina	310.067,48	Antidiabéticos
Metila Salicilato	1.224,61	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Metoclopramida	131,26	Antieméticos
Metoprolol	1.663,70	Anti-hipertensivo
Naproxeno	10.859,53	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Naratriptano	22,28	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Neomicina	488,35	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Nicotinamida	964,28	Eletrólitos e Nutrição
Nifedipino	482,52	Anti-hipertensivo
Nimesulida	20.882,85	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
Nistatina	1.675,68	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Nitrofurantoina	1.563,77	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Noretisterona	54,07	Hormônios
Óleo de Eucalipto	555,33	Produtos de Ação Local
Óleo de Fígado de Bacalhau	3.620,92	Eletrólitos e Nutrição
Omeprazol	3.821,84	Antiulcerosos
Ondansetrona	32,20	Antieméticos
Oxomemazina	119,37	Antialérgicos e Anti-histamínicos
Pantoprazol	827,38	Antiulcerosos
Paracetamol	94.881,37	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos
<i>Passiflora incarnata</i>	4.141,89	Fitoterápicos
<i>Polygonum punctatum</i> 1CH	819,59	Fitoterápicos
Potássio Iodeto	5.968,48	Antitussígenos e Expectorantes
Prednisolona	172,77	Anti-inflamatórios Esteroidais
Prednisona	557,53	Anti-inflamatórios Esteroidais
Prometazina	42,78	Antialérgicos e Anti-histamínicos
Propatilnitrato	377,53	Anti-hipertensivo
Propranolol	2.078,77	Anti-hipertensivo
Pseudoefedrina	1.751,01	Descongestionante Nasal
Riboflavina (Vitamina B2 - na forma de Fosfato Sódico)	108,43	Eletrólitos e Nutrição
Rosuvastatina	208,95	Antipilêmicos e Redutores de Colesterol
<i>Saccharomyces boulardii</i>	1.943,34	Antidiarreicos, Adsorventes e Antifiséticos Intestinais
Salbutamol	48,50	Antiasmáticos e Broncodilatadores
Salicilato de Etilenoglicol	539,39	Analgésicos, Antipiréticos, Anti-inflamatórios não esteroidais e Antirreumáticos

Princípio Ativo	Total (kg)	Classe Terapêutica
Sertralina	2.127,24	Fármacos que atuam no sistema nervoso (Anticonvulsivantes, Antidepressivos, Relaxantes Musculares e Ansiolíticos)
Sildenafil	1.093,12	Disfunção Erétil
Simeticona	4.577,51	Antidiarreicos, Adsorventes e Antifiséticos Intestinais
Sinvastatina	3.450,00	Antipilêmicos e Redutores de Colesterol
Sódio Bicarbonato	41.708,89	Antiácidos
Sódio Carbonato	9.067,15	Antiácidos
Sódio Cloreto	8.988,55	Eletrólitos e Nutrição
Sódio Picossulfato	273,20	Laxantes
Tartarato de Bismuto E Sódio	267,55	Antimicrobianos (Antibacterianos, Antifúngicos, Antimicóticos e Antiparasitários)
Testosterona	126,64	Hormônios
Timol	155,88	Soluções Oftálmicas
Timolol	33,32	Soluções Oftálmicas
Trolamina	837,87	Produtos de Ação Local
Vitamina A (Retinol)	406,05	Eletrólitos e Nutrição
Vitamina B1 (Tiamina)	827,47	Eletrólitos e Nutrição
Vitamina B12 (Cianocobalamina)	14,81	Eletrólitos e Nutrição
Vitamina B6 (Piridoxina)	1.374,82	Eletrólitos e Nutrição
Vitamina C (Acido Ascórbico)	9.779,22	Eletrólitos e Nutrição
Vitamina D	3,33	Eletrólitos e Nutrição
Vitamina D3 (Colecalciferol)	3,82	Eletrólitos e Nutrição
Zinco	33.747,21	Eletrólitos e Nutrição
Zolpidem	112,67	Fármacos que atuam no sistema nervoso (Anticonvulsivantes, Antidepressivos, Relaxantes Musculares e Ansiolíticos)