

VI-033 - MODELO TEÓRICO DA AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL DE FÁRMACOS CONSUMIDOS EM BELO HORIZONTE-MG

Arthur Couto Neves⁽¹⁾

Graduando em Engenharia Ambiental e Sanitária pelo Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG). Bolsista de Iniciação Científica da Divisão de Pesquisa e Desenvolvimento da Fundação Ezequiel Dias (Funed).

Marcos Paulo Gomes Mol⁽²⁾

Engenheiro Ambiental pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Mestre e Doutor em Saneamento e Meio Ambiente pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Pesquisador da Diretoria de Pesquisa e Desenvolvimento da Fundação Ezequiel Dias (Funed).

Endereço⁽¹⁾: Av. Amazonas, 5.253, Nova Suíça, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30.421-169 – Brasil – Tel.: (31) 3319-7109 e-mail: coutoarthur@gmail.com

RESUMO

Uma avaliação de risco ambiental (ERA) proposta pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e sua aplicabilidade no Brasil foi realizada em 10 dos mais fármacos distribuídos pelo SUS para o município de Belo Horizonte. A concentração ambiental prevista (PECs) foi proposta, com alguns refinamentos para uma melhor representação da cidade de estudo. Durante o desempenho da diretriz da EMA, o cociente de risco foi estabelecido através da proporção de PECs e concentrações previstas sem efeito. Os PECs obtidos nas fases mais refinadas mostram que a avaliação inicial da diretriz da EMA, subdimensiona os riscos potenciais. O cociente de risco para todos os fármacos estudados varia de 0,05 (Clonazepam) a 1.834,53 (Losartan). Estes resultados indicam riscos potenciais para a vida aquática presente nos corpos hídricos que recebem o efluente da estação de tratamento de águas residuais. Esse risco pode ser disseminado, uma vez que os rios transportam esses contaminantes para outros corpos de água que podem servir de abastecimento para municípios a jusante. O ERA mostra que pode ser uma ferramenta útil para uma melhor compreensão e modelagem de destino farmacêutico no ambiente, especialmente em meio aquático. Além disso, o uso deste modelo mostra-se uma ferramenta útil para a determinação de contaminantes que devem ser estudados prioritariamente, já que a detecção e análise de produtos farmacêuticos em amostras ambientais são dispendiosas e tecnicamente desafiadoras.

PALAVRAS-CHAVE: Medicamentos, micropoluentes, avaliação de risco ambiental.

INTRODUÇÃO

Relatos de detecções de substâncias no meio ambiente como pesticidas, produtos farmacêuticos, produtos de saúde, e esteroides, em baixas concentrações, têm aumentado recentemente (K'OREJE et al., 2016). O crescimento de tais detecções só foi possível devido ao desenvolvimento de instrumentos e métodos analíticos, que permitem a identificação de compostos mesmo em níveis de traços (BÖGER et al., 2018).

Os medicamentos são uma parte essencial da medicina humana moderna e milhares de toneladas são usadas anualmente em todo o mundo. No entanto, ainda há uma falta considerável de conhecimento sobre seu destino no meio ambiente. Recentemente, pesquisadores têm relatado a presença de princípios ativos de fármacos em amostras ambientais em diferentes locais, especialmente na Europa e nos EUA (LEES et al., 2016). Este fato exige atenção principalmente para os riscos potenciais dos fármacos à vida biótica presente nos corpos d'água (DONG et al., 2013).

Dessa forma a presença de produtos farmacêuticos nos corpos d'água pode ser enfatizada, uma vez que as estações de tratamento de esgoto (ETE) convencionais não foram projetadas para eliminar esses microcontaminantes. Consequentemente, eles são descarregados parcialmente inalterados no ambiente através do efluente das ETEs. Destaca-se ainda que mesmo em níveis de traços, alguns medicamentos podem apresentar toxicidade para organismos presentes nos corpos d'água (RIVERA-UTRILLA et al., 2013).

A detecção de fármacos em amostras ambientais, normalmente em baixas concentrações, é considerada dispendiosa e onerosa. Assim, o desenvolvimento de modelos para Concentrações Ambientais Previstas (PECs) para micropoluentes em águas superficiais pode orientar estudos que avaliem a presença dessas substâncias, permitindo direcionar o foco apenas àquelas em que se espera algum risco mais acentuado para o meio ambiente. Esses modelos são estabelecidos através do levantamento de dados de diferentes fontes, incluindo informações específicas de uso/consumo da substância estudada, comportamento quando presente nas ETEs para cada fármaco e dados relativos ao local estudado (ALDER et al., 2010).

No Brasil e nos países em que o sistema de saneamento não alcançou a universalização, grandes quantidades de esgoto não tratado são descartadas diretamente em corpos d'água, tornando mais problemático o contexto dos fármacos, que chegam às águas superficiais (ANA, 2017; MONTAGNER et al., 2014). Mesmo com esse cenário agravante, os estudos sobre a presença de micropoluentes nas águas superficiais brasileiras ainda são escassos (Sodré et al., 2010).

Visando estudar os possíveis impactos gerados por estas substâncias, o objetivo deste trabalho foi executar uma avaliação de risco ambiental (ERA) dos dez medicamentos mais consumidos no sistema de saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais.

MATERIAIS E MÉTODOS

O modelo ERA proposto neste artigo avaliou uma simulação da presença no meio ambiente dos dez medicamentos mais usados em 2016 pelo sistema público de saúde do município de Belo Horizonte (2.513.451 habitantes). Belo Horizonte possui duas principais ETEs para atender sua região metropolitana como pode ser observado na Figura 1. Os efluentes dessas ETEs são descartados nos córregos Onça e Arrudas, que posteriormente são drenados para o rio das Velhas, pertencente à bacia do Rio São Francisco (BELO HORIZONTE, 2016).

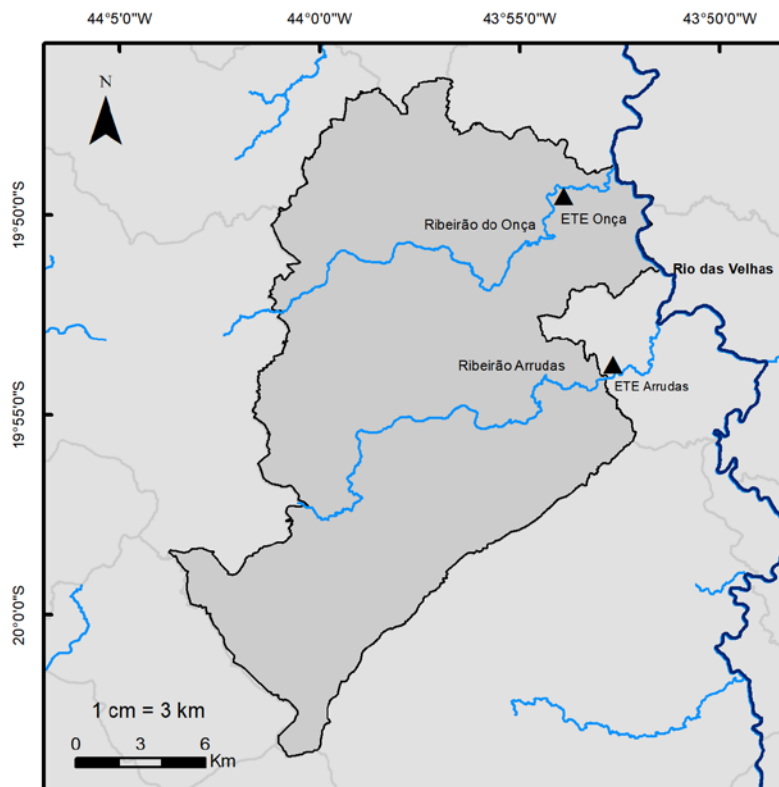


Figura 1 – Localização das principais Estações de Tratamento de Esgoto de Belo Horizonte

A avaliação deste estudo concentra-se apenas no compartimento aquático, avaliado através de uma concentração ambiental prevista. Neste estudo, algumas premissas foram utilizadas: os produtos farmacêuticos consumidos foram distribuídos uniformemente ao longo do ano e em toda a cidade; e o esgoto é a principal rota de entrada dessas substâncias nas águas superficiais (EMA, 2006). Medicamentos veterinários não foram incluídos nesta avaliação. Além disso, a sazonalidade, o descarte de medicamentos não utilizados e as presenças de metabólitos não foram contabilizadas.

O ERA foi realizado com base nas diretrizes da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) divulgados no “Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human” e “Guidance on information requirements and chemical safety assessment” (ECHA, 2008; EMA, 2006). O modelo de avaliação foi seguido, a medida do possível, de acordo com essas referências, embora fossem necessárias adaptações para uma melhor representação do cenário de uma cidade brasileira.

A metodologia ERA é um procedimento composto por duas fases. A Fase I representa uma estimativa baseada exclusivamente no medicamento, quando são considerados apenas valores padrões sugerido pela norma e é calculado pela Eq. 1.

$$PEC_{sw} = \frac{DOSE_{ai} [mg \text{ inh. } d^{-1}] \times F_{pen_standard}}{WASTEWinhab [L \text{ inh}^{-1} \cdot d^{-1}] \times DILUTION} \quad \text{Eq. 1}$$

Onde:

DOSE_{ai}: dose máxima diária do fármaco estudado, expresso em mg.dia⁻¹.

F_{penstandard} (sdt): representa a porção da população que está sendo tratada por uma droga específica.

WASTEWinhab: a quantidade de esgoto gerada diariamente por habitante.

DILUTION: o fator de diluição da água de esgoto nas águas superficiais.

Os valores sugeridos pela metodologia EMA usados para o PEC_{sw} Fase I (Eq. 1) foram: F_{penstandard} = 0,01; WASTEWinhab = 200L.hab⁻¹; DILUTION = 10 (EMA, 2006). Para DOSE_{ai}, os dados foram obtidos pelo Guia de Medicamentos da Funed (2009).

Valores acima de 0,01 µg.mL⁻¹ representam possível de impacto negativo no ambiente, e nestes casos, a avaliação é transferida para a Fase II. Algumas das informações sobre o destino e os efeitos ambientais para o cálculo do são: via de administração, forma farmacêutica, metabolismo, excreção, toxicidade e condições de remoção em um processo de tratamento de águas residuais (EMA, 2006).

Na Fase II, o PEC é recalculado, de acordo com a Eq. (2), incluindo a quantidade de fármacos que é excretada de forma inalterada, além da eficiência de remoção da substância por uma ETE. Segundo a prefeitura de Belo Horizonte (BELO HORIZONTE, 2016), nem todo o esgoto gerado em Belo Horizonte é coletado, sendo estimado que 14,6% é lançado diretamente nos corpos d'água sem tratamento. Dessa forma, a taxa de coleta de esgoto também foi considerada na Eq. (2).

$$PEC_{sw} = \frac{E_{local_water} [mg.L^{-1}] \times F_{stp_water} \times WASTEW_{collected}}{WASTEWinhab [L \text{ inh}^{-1} \cdot d^{-1}] \times CAPACITY_{stp} [inh] \times FACTOR \times DILUTION} \quad \text{Eq. 2}$$

Onde:

E_{localwater} = calculado segundo a EMA (2006)

F_{stp water} = fração dos fármacos que permanecem no efluente de uma ETE após o processo de tratamento de esgoto.

WASTEW_{collected} = fração de águas residuais que é interceptada pelos coletores da cidade que vai para a ETE.

WASTEWinhab: a quantidade de esgoto gerado diariamente por habitante.

DILUTION = o fator de diluição da água de esgoto nas águas superficiais.

CAPACITY_{stp} = capacidade de atendimento da ETE.

FACTOR = calculado Segundo a ECHA (2008)

Para as estimativas do PEC na Fase II, as duas principais ETEs que atendem à cidade, a ETE Onça e a ETE Arrudas, foram consideradas como uma só, através de uma capacidade combinada (COPASA, 2013). Estes dados foram adquiridos através de buscas em diferentes estudos científicos, nos quais a eficiência de remoção foi fornecida ao se utilizar o processo convencional de lodo. Os parâmetros FATOR e DILUIÇÃO foram calculados seguindo as instruções das normas (ECHA, 2008) e (TGD, 2003).

Finalmente, calcula-se o quociente de risco para cada um dos fármacos estudados. Este valor é obtido através da relação das concentrações previstas sem efeito (PNEC), que se baseia em ensaios de ecotoxicidade

apresentado pelo EMA (2008), e o PEC calculado nas fases Fase I e Fase II. Desse modo, em casos que a relação PEC/PNEC é maior do que uma unidade, há o indicativo de que a substância tem um alto potencial de causar impacto negativo para a biota local.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os fármacos estudados apresentaram um consumo anual total de 24,60 toneladas, alternando de 22 Kg (Clonazepam) a 16.805 Kg (Metformina) (BELO HORIZONTE, 2017). Organizando de acordo com o consumo mais elevado, tem-se nesta ordem os dez mais consumidos em Belo Horizonte em 2017: metformina (MET), ácido acetilsalicílico (AA), losartan (LOS), hidroclorotiazida (HYD), enalapril (ENA), omeprazol (OME), fluoxetina (FLU), sinvastatina (SIM), amlodipina (AML) e clonazepam (CLO).

Todas as concentrações obtidas na Fase I do PEC estavam acima do limite ($0,01 \mu\text{g.mL}^{-1}$), como mostrado na Tabela 1, portanto, todas as substâncias precisariam de uma investigação adicional na Fase II. Os valores encontrados na Fase II também foram incluídos na Tabela 1 e demonstraram que, considerando dados mais específicos, há um aumento do PEC para todos os fármacos estudados.

Tabela 1 - Concentrações ambientais previstas (PEC) em corpos de água de Belo Horizonte.

Fármaco	PEC Fase I [$\mu\text{g.mL}^{-1}$]	PEC Fase II [$\mu\text{g.mL}^{-1}$]
LOS	0,5	36,69
AML	0,05	10,92
HYD	1,00	2.255,00
OME	0,20	4,83
MET	12,5	2.121,89
AA	20,00	135,46
FLU	0,40	49,78
SIM	0,40	141,32
CLO	0,10	0,37
ENA	0,20	181,52

Legenda:

Negrito: valores acima de $0,01 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para Fase I;

PEC: Concentrações ambientais previstas;

PEC Fase II: cálculo considerando informações mais refinadas relacionadas sobre os fármacos.

A Tabela 2 apresenta o cálculo do quociente de risco (razão PEC/PNEC).

Tabela 2 – Quociente de Risco calculado para os fármacos em estudo.

Fármaco	RQ Fase I	RQ Fase II
LOS	25,00	1834,53
AML	0,17	37,64
HYD	0,01	22,55
OME	0,00	0,05
MET	0,20	33,15
AA	0,23	1,54
FLU	1,74	216,44
SIM	0,02	6,20
CLO	0,00	0,01
ENA	0,00	0,52

Legenda:

Negrito: valores acima de uma unidade;

RQ: quociente de risco (PEC:PNEC);

Fase II: cálculo considerando informações mais refinadas relacionadas sobre os fármacos.

A análise do RQ para os valores da Fase I mostrou que somente o LOS e FLU representaram um risco potencial para o meio ambiente, como indicado na Tabela 2. Porém, ao se considerar a Fase II, apenas os fármacos OME, CLO e ENA não representaram potencial de risco.

Geralmente, os estudos que avaliam os fármacos em matrizes ambientais apresentam dificuldades para detectar as substâncias selecionadas em concentrações mensuráveis. Isso ocorre pois as concentrações podem estar abaixo da detecção do equipamento ou o processo de amostragem pode ter sido realizado em um momento em que não havia vestígios dos produtos farmacêuticos no local de estudo. Assim, o PEC pode ser um bom indicador dos possíveis resíduos de um determinado fármaco que está atingindo o meio ambiente.

A abordagem prevista pode ser de difícil aplicabilidade para qualquer município brasileiro devido à falta de dados sobre consumo/vendas de produtos farmacêuticos. Essa deficiência de dados confiáveis torna o refinamento do PEC um desafio, principalmente para aquelas substâncias com PEC próximo de $0,01 \mu\text{g.mL}^{-1}$ na Fase I e RQ próximo a uma unidade. No entanto, seu uso pode ser adequado e recomendado devido à detecção dispendiosa e tecnicamente desafiadora desses micropoluentes. Esta ferramenta também pode evitar a investigação de um grande número de produtos químicos que não representam um risco para o meio ambiente (GRUNG et al., 2008).

Os resultados deste estudo indicam riscos potenciais para a vida aquática nos rios Onça e Arrudas, onde o efluente da cidade de Belo Horizonte está sendo lançado. Estes rios são afluentes do rio das Velhas, que passa pelo Estado de Minas Gerais e atinge cerca de 40 municípios e 4.885.442 habitantes (COSTA, 2008).

A maioria dos estudos que utilizou metodologia similar foi realizada em países desenvolvidos. Relatórios de detecção para essas substâncias em países em desenvolvimento ainda são escassos. Os altos custos para a detecção em amostras ambientais reais podem ser um dos fatores que limitam esse tipo de pesquisa, destacando o uso potencial de modelos ERA para estimar a presença de fármacos no ambiente.

Segundo Gunnarsson e Wennmalm (2008), a regulação desse tipo de emissão química na água tende a não ser criada até que o risco de saúde ambiental ou humana se torne perceptível e amplamente reconhecido. O uso de PECs pode ser adotado para aumentar discussões sobre este tipo de contaminação ambiental.

CONCLUSÕES

O ERA pode ser uma boa ferramenta para uma melhor compreensão e modelagem de destino de fármacos no ambiente, especialmente em corpos d'água. Esse tipo de avaliação é essencial para prever o impacto potencial desses micropoluentes no ambiente receptor. Ainda assim, mais estudos são necessários para se ter uma avaliação mais apurada dos impactos ambientais negativos da presença dos fármacos no ambiente.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG) pelo apoio financeiro acerca da participação no evento 30º Congresso Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental da ABES e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio financeiro na realização deste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alder, A.C., Schaffner, C., Majewsky, M., Klasmeier, J., Fenner, K. Fate of β -blocker human pharmaceuticals in surface water: Comparison of measured and simulated concentrations in the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Water Res.* 44, 936–948. 2010.
2. ANA, 2017. Atlas Esgotos: Despoluição de Bacias Hidrográficas. Brasília. ANA, 2017.
3. Belo Horizonte, Plano Municipal de Saneamento de Belo Horizonte: 2016/2019. Belo Horizonte: Prefeitura de Belo Horizonte, 2016.
4. Böger, B., Amaral, B. Do, Estevão, P.L. da S., Wagner, R., Peralta-Zamora, P.G., Gomes, E.C., Böger, B., Amaral, B. do, Estevão, P.L. da S., Wagner, R., Peralta-Zamora, P.G., Gomes, E.C. Determination of carbamazepine and diazepam by SPE-HPLC-DAD in Belém River water, Curitiba-PR/Brazil. *Ambient. e Água - An Interdiscip. J. Appl. Sci.* 13, 1. 2018.
5. Costa, M.A.M. Reflexões sobre a política participativa das águas: o caso CBH Velhas / MG. 2008.
6. Dong, Z., Senn, D.B., Moran, R.E., Shine, J.P. Prioritizing environmental risk of prescription pharmaceuticals. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 65, 60–67. 2013.
7. ECHA, 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R . 17: Estimation of exposure from articles, Reproduction.
8. EMA, 2006. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal 1–12.
9. Funed, 2009. Guia de Medicamentos da Funed [Funed's Drugs Guideline] (2009). Belo Horizonte.
10. Grung, M., Källqvist, T., Sakshaug, S., Skurtveit, S., Thomas, K. V., 2008. Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 71, 328–340. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2007.10.015>
11. GUNNARSSON, B.; WENNMALM, A. Drug Design Should Involve Consideration of Environmental Risk and Hazard. *Letters in Drug Design & Discovery*, v. 5, n. 4, p. 232–235, Jan. 2008
12. K'oreje, K.O., Vergeynst, L., Ombaka, D., De Wispelaere, P., Okoth, M., Van Langenhove, H., Demeestere, K., 2016. Occurrence patterns of pharmaceutical residues in wastewater, surface water and groundwater of Nairobi and Kisumu city, Kenya. *Chemosphere* 149, 238–244. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2016.01.095>
13. Lees, K., Fitzsimons, M., Snape, J., Tappin, A., Comber, S., 2016. Pharmaceuticals in soils of lower income countries: Physico-chemical fate and risks from wastewater irrigation. *Environ. Int.* 94, 712–723. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.018>
14. Montagner, C.C., Jardim, W.F., Von der Ohe, P.C., Umbuzeiro, G.A., 2014. Occurrence and potential risk of triclosan in freshwaters of São Paulo, Brazil-the need for regulatory actions. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 21, 1850–1858. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-2063-5>
15. Rivera-Utrilla, J., Sánchez-Polo, M., Ferro-García, M.Á., Prados-Joya, G., Ocampo-Pérez, R., 2013. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere* 93, 1268–1287. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.07.059>
16. Sodr , F.F., Pescara, I.C., Montagner, C.C., Jardim, W.F., 2010. Assessing selected estrogens and xenoestrogens in Brazilian surface waters by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Microchem. J.* 96, 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2010.02.012>