

845 – AVALIAÇÃO DE RISCO DE COMPOSTOS FARMACÊUTICOS PRESENTES EM AMBIENTE AQUÁTICO NO BRASIL

Carolina Rodrigues dos Santos⁽¹⁾

Engenheira Civil pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Mestre e Doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos (PPGSMARH) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Gemima Santos Arcaño⁽²⁾

Engenheira Ambiental pela Universidade Federal de Viçosa (UFV). Mestre e Doutoranda em Engenharia Civil, área de concentração Saneamento e Ambiental, da UFV. Professora Adjunta no Departamento de Engenharia Ambiental da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Guilherme Otávio Rosa e Silva⁽³⁾

Engenheiro Químico pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Mestrando no Programa de Pós-graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos (PPGSMARH) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Lucilaine Valéria de Souza Santos⁽⁴⁾

Engenheira Química pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Mestre e Doutora pelo Programa de Pós-graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos (PPGSMARH) da UFMG. Pós-Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Tecnologia de Produtos e Processos do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET/MG).

Míriam Cristina Santos Amaral⁽⁵⁾

Engenheira Química pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Mestre e Doutora pelo Programa de Pós-graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos (PPGSMARH) da UFMG. Professora associada do Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental (DESA) da UFMG.

Endereço⁽¹⁾: Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha - Belo Horizonte - MG, CEP: 31270-901 – Brasil – Tel.: (31) 999036204 – e-mail: carolbh95@gmail.com

RESUMO

Compostos farmacêuticos ativos (CFAs) são micropoluentes detectados em efluentes brutos e tratados, águas superficiais e água potável em todo o mundo. Esses compostos podem causar impactos negativos aos organismos aquáticos mesmo em baixas concentrações e, para mensurar esses impactos, a avaliação dos riscos ecotoxicológicos é uma ferramenta essencial. Essa avaliação é estimada por meio do quociente de risco, que leva em consideração a concentração dos compostos em compartimentos aquáticos e a toxicidade relacionada a eles. Desta forma, a avaliação de risco permite identificar os CFAs mais perigosos, cuja remoção do meio aquático deve ser priorizada. No entanto, essa avaliação ainda é pouco explorada para muitos CFAs e, quando disponível, são realizadas somente para alguns compostos isolados. É importante ressaltar que no meio ambiente os CFAs podem interagir entre si e com outros poluentes, causando o aumento da toxicidade. Nesse sentido, este trabalho teve como objetivo mensurar o risco ecotoxicológico agudo e crônico, assim como o risco da mistura, para CFAs detectados em corpos d'água no Brasil. O estudo mostrou que o cetoprofeno e a loratadina apresentaram alto risco agudo e crônico, o que indica a necessidade de suas remoções por meio de tecnologias avançadas de tratamento de efluentes.

PALAVRAS-CHAVE: Ecotoxicologia, fármacos, organismos aquáticos, risco agudo, risco crônico.

INTRODUÇÃO

Os compostos farmacêuticos ativos (CFAs) são substâncias químicas importantes na prevenção e tratamento de doenças e, por isso, são essenciais para garantir a saúde e a qualidade de vida da população. No entanto, o uso excessivo de CFAs tem sido motivo de preocupação em vários países, uma vez que contribui para o aumento desses compostos no meio ambiente (BUSFIELD, 2015). Esses CFAs podem chegar às Estações de Tratamento de Efluentes (ETEs) por meio de excreções liberadas pelo corpo humano em esgotos domésticos e por disposição irregular (DOS SANTOS et al., 2021). No entanto, muitos tratamentos atualmente utilizados

em ETEs não são eficazes para a remoção completa dos CFAs, o que é demonstrado pela presença de vários fármacos em águas residuais tratadas, águas superficiais e até mesmo água potável (REIS et al., 2019).

Os CFAs são geralmente encontrados no ambiente aquático em níveis de concentração de ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$, porém, estudos baseados em testes ecotoxicológicos têm mostrado que esses compostos podem influenciar o ecossistema mesmo em baixas concentrações (WANG et al., 2020). Diversos CFAs apresentam valores de toxicidade altamente preocupantes para organismos aquáticos ($<1 \text{ mg L}^{-1}$ para toxicidade aguda ou $<0,1 \text{ mg L}^{-1}$ para toxicidade crônica) (WANG et al., 2020). Nesse contexto, os valores das concentrações de CFAs no meio aquático e os dados de toxicidade a eles relacionados são fundamentais para mensurar os seus riscos. Os riscos ambientais são determinados usando o quociente de risco para avaliar se um poluente representa um perigo para os organismos aquáticos, classificando-o como negligente, baixo, médio ou alto. Assim, essa ferramenta permite identificar os compostos mais perigosos, cuja remoção do ambiente aquático deve ser priorizada (DOS SANTOS et al., 2021).

Mensurar os riscos ambientais é fundamental, principalmente no Brasil, uma vez que ainda não existem legislações vigentes estabelecendo os limites de concentração desses compostos em compartimentos aquáticos. Sabe-se ainda que os CFAs podem se misturar e interagir entre eles e com outros compostos no meio ambiente, aumentando ainda mais o potencial tóxico (IESCE et al., 2019). No entanto, apesar da crescente preocupação global com os CFAs, o risco ambiental para muitos desses compostos ainda é desconhecido no Brasil, principalmente em relação à mistura desses compostos em águas superficiais.

OBJETIVOS

Este estudo teve como objetivo realizar um levantamento das concentrações de compostos farmacêuticos ativos detectados em compartimentos aquáticos do Brasil e dos dados ecotoxicológicos relacionados a eles, a fim de mensurar os riscos ambientais agudos e crônicos desses CFAs e de suas misturas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para o realizar o levantamento dos dados referentes às concentrações de CFAs em compartimentos aquáticos no Brasil e a toxicidade aguda e crônica relacionada a eles, as bases de dados *Scopus* e o Google Acadêmico foram selecionadas para pesquisa na literatura. Para isso, foram utilizadas palavras-chave (em português e inglês), como: “fármacos em águas superficiais no Brasil”, “toxicidade de fármacos” e “avaliação de risco ambiental”. Desta forma, foram selecionados os CFAs com dados de concentração e toxicidade disponíveis, cujo risco ambiental era ainda desconhecido.

Os valores de toxicidade dos CFAs foram classificados de acordo com a Comissão Europeia (1996): baixa preocupação ($>100 \text{ mg L}^{-1}$), preocupação moderada ($1-100 \text{ mg L}^{-1}$) e alta preocupação ($<1 \text{ mg L}^{-1}$) para toxicidade aquática aguda e baixa preocupação ($>10 \text{ mg L}^{-1}$), preocupação moderada ($0,1-10 \text{ mg L}^{-1}$) e preocupação alta ($<0,1 \text{ mg L}^{-1}$) para toxicidade crônica. A interpretação dos resultados de toxicidade foram simplificadas, convertendo os valores de concentração de efeito (CE50) ou concentração de efeito não observada (CENO) em valores de unidade tóxica (UT), conforme a equação: $UT = 100/CE50$ ou $UT = 100/CENO$.

Para avaliar os riscos ambientais agudos e crônicos, medidos a partir do quociente de risco (QR), foram utilizadas as concentrações máximas de cada CFA, com base nos dados compilados. Os valores de QR foram obtidos através do quociente entre a concentração do CFA e a concentração prevista sem efeito (CPSE). Para o cálculo do CPSE foi aplicado um fator de correção aos dados de toxicidade aguda ou crônica de cada fármaco, seguindo os critérios: 10 para CENO de pelo menos três espécies representando três níveis tróficos; 50 para CENO de espécies que representam dois níveis tróficos; 100 para CENO de apenas um nível trófico; ou 1000 para CE50 (COMISSÃO EUROPEIA, 1996). Além disso, para o cálculo do risco, foram considerados os valores de CE50 ou CENO mais tóxicos aos organismos aquáticos. Assim, pode-se determinar a situação de risco mais crítica.

Buscando estimar a interação de CFAs em corpos d'água brasileiros, os riscos cumulativos foram estimados. O risco da mistura foi calculado a partir do índice de risco (IR), que representa a soma dos riscos encontrados para cada CFA (COMISSÃO EUROPEIA, 1996). Os valores de QR e IR são classificados como:

risco alto (maior do que 1), médio (entre 0,1 e 1), baixo (entre 0,01 e 0,1) e negligível (abaixo de 0,01) (COMISSÃO EUROPEIA, 1996).

RESULTADOS

Os CFAs detectados em águas superficiais no Brasil pertencem às classes dos analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, antifúngicos, anti-histamínicos, hormônios e fármacos psiquiátricos, e tiveram valor de concentração variando entre 0,01 e 193 $\mu\text{g L}^{-1}$ (Tabela 1). O diclofenaco e o paracetamol, detectados no rio Beberibe, no estado de Pernambuco (Veras et al., 2019), tiveram as maiores concentrações relatadas, seguidos da betametasona, encontrada em águas superficiais no estado de Minas Gerais (REIS et al., 2019), o estradiol, encontrado no rio Atibaia, no estado de São Paulo (MONTAGNER et al., 2019), e da prednisona, também detectada em Minas Gerais.

Tabela 1: Concentração ($\mu\text{g L}^{-1}$) de compostos farmacêuticos ativos (CFAs) em corpos d'água no Brasil

Classe terapêutica	CFA	Concentração (μL^{-1})	Referência
Analgésico	Paracetamol	42	Veras <i>et al.</i> (2019)
	Betametasona	4,11	Reis <i>et al.</i> (2019)
Anti-inflamatório	Cetoprofeno	0,30	Reis <i>et al.</i> (2019)
	Diclofenaco	193	Veras <i>et al.</i> (2019)
	Prednisona	2,44	Reis <i>et al.</i> (2019)
Antibiótico	Amoxicilina	0,01	Montagner <i>et al.</i> (2019)
Antifúngico	Fluconazol	0,58	Reis <i>et al.</i> (2019)
Anti-histamínico	Loratadina	0,49	Reis <i>et al.</i> (2019)
Hormônio	Etinilestradiol	0,31	Montagner <i>et al.</i> (2019)
	Estradiol	2,51	Montagner <i>et al.</i> (2019)
Psiquiátrico	Diazepam	0,34	Ferreira (2014)

Para cada um desses CFAs encontrados em corpos d'água brasileiros, foi realizado um levantamento dos dados ecotoxicológicos. Como demonstrado na Figura 1a, os fármacos cetoprofeno, diclofenaco, loratadina e estradiol apresentam toxicidade aguda alta ($UT > 100$). Em relação à toxicidade crônica (Figura 1b), apenas a loratadina e o estradiol apresentaram alta toxicidade para organismos aquáticos ($UT > 1000$).

A partir das concentrações de CFAs em águas superficiais e dos dados ecotoxicológicos, foi possível calcular o risco agudo e crônico para cada composto, expresso pelo quociente de risco (QR). Na Figura 2 é possível observar que os fármacos cetoprofeno, diclofenaco, loratadina e estradiol tiveram alto risco agudo ($QR > 1$), enquanto o paracetamol, diclofenaco e estradiol tiveram alto risco crônico ($QR > 1$). A betametasona, prednisona, fluconazol, loratadina e etinilestradiol apresentaram riscos agudos ou crônicos médios ($0,1 < QR < 1$). Em contrapartida, o diazepam apresentou apenas riscos baixos ($0,01 < QR < 0,1$) e a amoxicilina apenas riscos negligíveis ($QR < 0,01$).

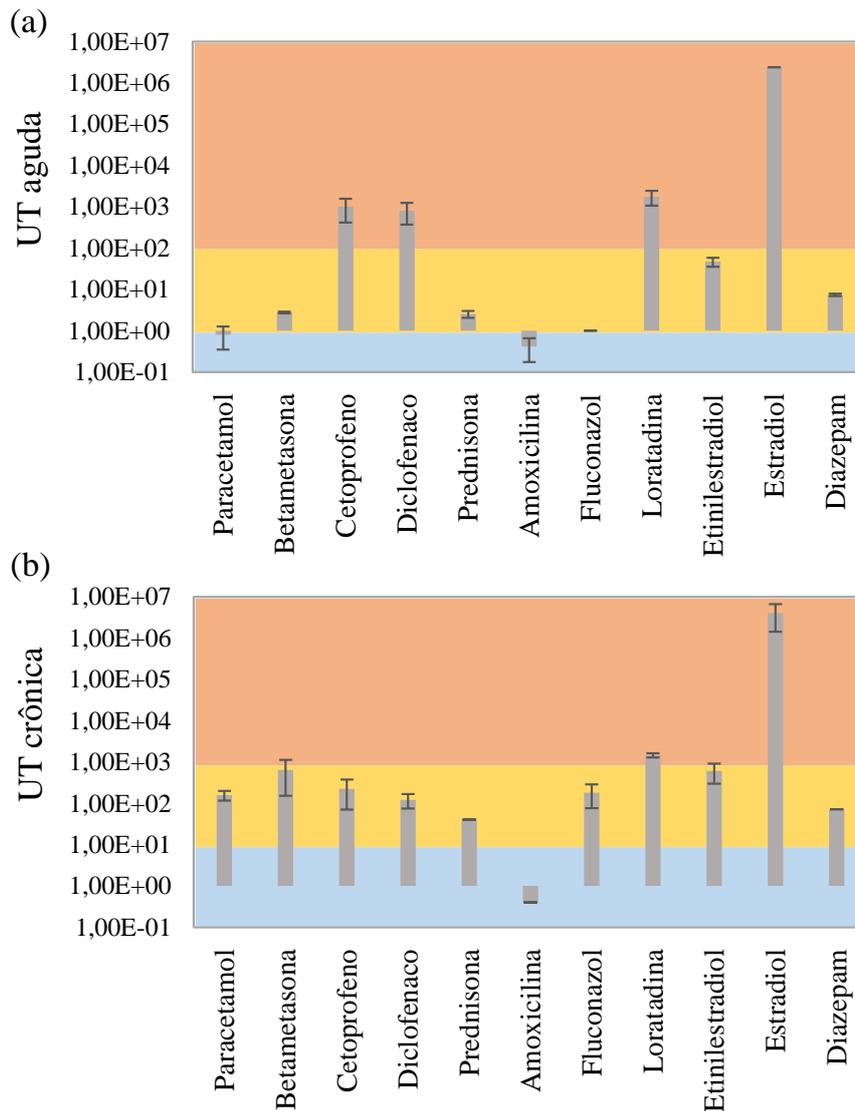


Figura 1: Toxicidade (a) aguda e (b) crônica de CFAs, expressas em unidade tóxica (UT). Obs.: UT alta (vermelho); UT moderada (amarelo); UT baixa (azul). Referência: Dos Santos et al. (2021).

O índice de risco (IR), que representa o risco da mistura entre os fármacos encontrados em corpos d'água brasileiros foi alto (Figura 2), principalmente devido aos fármacos que mesmo sozinhos apresentaram $QR > 1$. No entanto, mesmo considerando no cálculo de IR apenas os fármacos que não tiveram risco alto para toxicidade aguda e crônica, o risco da mistura foi considerado alto, sendo $IR = 1,3$ e $IR = 1,2$, para toxicidade aguda e crônica, respectivamente.

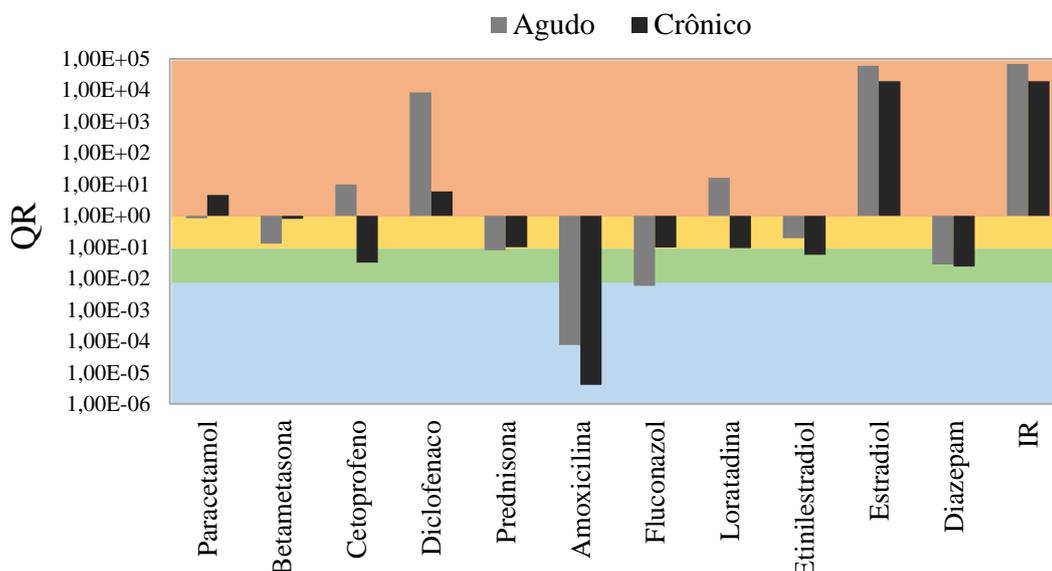


Figura 2: Risco agudo e crônico expressos em quociente de risco (QR) e índice de risco (IR) para CFAs.
 Obs.: QR ou IR vermelho, amarelo, verde e azul representam risco alto, médio, baixo e negligível, respectivamente.

ANÁLISE RESULTADOS

O diclofenaco e o paracetamol, fármacos com as maiores concentrações relatadas, pertencem à classe dos anti-inflamatórios e analgésicos, respectivamente. Dos Santos et al. (2020) destaca que existe uma relação entre a taxa de consumo e a presença de CFAs no ambiente. De fato, principalmente os anti-inflamatórios são motivo de preocupação no Brasil e no mundo, devido ao alto e crescente consumo (BUSFIELD, 2015). Além disso, esses CFAs pertencem ao grupo mais detectados em águas superficiais de diversos países (DOS SANTOS et al., 2021). Isso evidencia a necessidade de melhorar a eficiência das ETEs para garantir a proteção dos corpos d'água contra o lançamento de efluentes contendo CFAs.

Em relação à toxicidade, destaca-se a loratadina e o estradiol, uma vez que ambos apresentaram toxicidade aguda e crônica altas. Estudos mostram que a loratadina pode causar impactos ambientais severos aos organismos aquáticos, como imobilidade ao crustáceo *Daphnia magna* ($CE_{50} = 0,83 \text{ mg L}^{-1}$) e inibição de crescimento para as algas *Raphidocelis subcapitata* ($CENO = 0,05 \text{ mg L}^{-1}$) (FASS.SE, 2020). Da mesma forma, o estradiol apresenta valores de toxicidade geralmente altos, principalmente para organismos que possuem sistema endócrino. Esses hormônios naturais, como o estradiol, ou sintéticos encontrados em águas superficiais podem induzir, por exemplo, o aumento dos níveis de vitelogenina em peixes machos (ROSE et al., 2002).

Devido às altas concentrações e/ou alto potencial tóxico, o diclofenaco e estradiol tiveram risco ambiental agudo e crônico altos. Em estudo de Li et al. (2021) esses CFAs também foram classificados como de alto risco e considerados prioritários, pois podem representar um grande perigo ao ambiente aquático. A priorização desses CFAs quanto à remoção em corpos d'água, foi baseada em dados de consumo, eficiência de remoção em ETEs, ocorrência ambiental e toxicidade. Da mesma forma, o risco da mistura entre os fármacos avaliados foi alto. É importante considerar que para o cálculo do IR foram considerados apenas os CFAs encontrados na literatura, no entanto, outros micropoluentes podem estar presentes em águas superficiais, aumentando ainda mais o risco potencial. Além disso, mesmo os CFAs que isolados não apresentaram riscos, quando considerados em uma mistura podem apresentar risco agudo e crônico altos. Isso mostra a importância de considerar a interação entre os compostos no meio ambiente.

CONCLUSÕES

O diclofenaco e o estradiol apresentaram alto risco ambiental agudo e crônico, o que classifica esses CFAs como prioritários quanto à remoção nos compartimentos aquáticos do Brasil. A concentração de CFAs no esgoto municipal pode ser reduzida, por exemplo, com campanhas educativas para o descarte adequado de medicamentos vencidos, uma vez que muitas vezes são descartados de forma irregular nos aparelhos sanitários. Da mesma forma, são necessárias tecnologias de tratamento de efluentes mais avançadas e eficazes na remoção de CFAs, de forma que as ETEs atuem como uma barreira para que os poluentes não cheguem aos corpos d'água. Ainda, a avaliação de risco ambiental é uma ferramenta eficiente para identificar os fármacos mais perigosos, no entanto, destaca-se a importância de legislações que limitem as concentrações de CFAs no meio aquático.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BUSFIELD, J. *Assessing the overuse of medicines*. *Soc. Sci. and Med.*, 131, 199–206, 2015.
2. Comissão Europeia. *Technical guidance document in support of Commission directive - risk assessment for new notified substances and Commission regulation*, EC n. 1488. European Communities, 1996.
3. DOS SANTOS, C.R., ARCANJO, G.S., DE SOUZA SANTOS, L.V., KOCH, K., AMARAL, M.C.S. *Aquatic concentration and risk assessment of pharmaceutically active compounds in the environment*. *Environ. Poll.*, 2021.
4. Fass.se., *Environmental drug information reports*. <https://www.fass.se/LIF/startpage?userType=0> (Acesso em 11/2022).
5. FERREIRA, P.A. *Environmental investigation of psychiatric pharmaceuticals: Guandu River, Rio De Janeiro State, Southeast Brazil*. *Jour. of Chem. Heal. Risk.*, 4, n.3, 2014.
6. IESCE, M. R., LAVORGNA, M., RUSSO, C. *Ecotoxic effects of loratadine and its metabolic and light-induced derivatives*. *Ecot. and Envir. Safe.*, 170, 664-672, 2019.
7. LI, Y., TAGGART, M. A., MCKENZIE, C., ZHANG, Z., LU, Y., PAP, S., & GIBB, S. W. *A SPE-HPLC-MS/MS method for the simultaneous determination of prioritised pharmaceuticals and EDCs with high environmental risk potential in freshwater*. *Jour. of Envir. Sci.*, 100, 18–27, 2021.
8. MONTAGNER, C. C., SODRÉ, F. F., ACAYABA, R. D., VIDAL, C., CAMPESTRINI, I., LOCATELLI, M. A., JARDIM, W. F. *Ten years-snapshot of the occurrence of emerging contaminants in drinking, surface and ground waters and wastewaters from São Paulo State, Brazil*. *Jour. of the Braz. Chem. Soc.*, 30, 614–632, 2019.
9. REIS, E. O., FOUREAUX, A. F. S., RODRIGUES, J. S., MOREIRA, V. R., LEBRON, Y. A. R., SANTOS, L. V. S., AMARAL, M. C. S., LANGE, L. C. *Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants*. *Envir. Poll.*, 773–781, 2019.
10. ROSE, J., HOLBECH, H., LINDHOLST, C., NØRUM, U., POVLSSEN, A., KORSGAARD, B., & BJERREGAARD, P. *Vitellogenin induction by 17β-estradiol and 17α-ethinylestradiol in male zebrafish (Danio rerio)*. *Tox. and Pharm.*, 131, 531–539, 2002.
11. VERAS, T. B., LUIZ RIBEIRO DE PAIVA, A., DUARTE, M. M. M. B., NAPOLEÃO, D. C., & DA SILVA PEREIRA CABRAL, J. J. *Analysis of the presence of anti-inflammatory drugs in surface water: A case study in Beberibe river - PE, Brazil*. *Chem.*, 222, 961–969, 2019.
12. WANG, Z., GAO, S., DAI, Q., ZHAO, M., & YANG, F. *Occurrence, and risk assessment of psychoactive substances in tap water from China*. *Envir. Poll.*, 261, 114163, 2020.