

## Risco ambiental provocado por resíduos de medicamentos na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, durante a pandemia por SARS-Cov19

Environmental risk caused by drug waste in the city of Rio de Janeiro, Brazil, during the SARS-Cov19 pandemic

Carla Patricia Figueiredo Antunes de Souza (<https://orcid.org/0000-0002-8782-0372>)<sup>1</sup>

Débora Cynamon Kligerman (<https://orcid.org/0000-0002-7455-7931>)<sup>1</sup>

Giselle Mendes Bezerra (<https://orcid.org/0000-0003-4801-8325>)<sup>2</sup>

Jaime Lopes da Mota Oliveira (<https://orcid.org/0000-0002-0361-3457>)<sup>1</sup>

**Abstract** *The relationship between the distribution of medicines used in the Pandemic by SARS-COV-19 in the municipality of Rio de Janeiro and the estimated level of environmental risk caused by their residues was evaluated. The amount of medicines distributed by primary health care (PHC) units between 2019 and 2021 were collected. The risk quotient (RQ) corresponded to the ratio between the estimated predictive environmental concentration (PECest) obtained by the consumption and excretion of each drug and its non-effective predictive concentration (PNEC). Between 2019 and 2020, the PECest of azithromycin (AZI) and ivermectin (IVE) increased between 2019 and 2020, with a decrease in 2021 probably due to shortages. Dexchlorpheniramine (DEX) and fluoxetine (FLU) fell, returning to growth in 2021. While the PECest of diazepam (DIA) increased over these 3 years, ethinylestradiol (EE2) decreased possibly due to the prioritization of PHC in the treatment of COVID-19. The largest QR were from FLU, EE2 and AZI. The consumption pattern of these drugs did not reflect their environmental risk because the most consumed ones have low toxicity. It is worth noting that some data may be underestimated due to the incentive given during the pandemic to the consumption of certain groups of drugs.*

**Key words** COVID-19, Environmental hazards, Pandemics, Pharmaceutical preparations, Toxicity

**Resumo** *Foi avaliada a relação entre a distribuição de medicamentos usados na pandemia por SARS-COV-19 no município do Rio de Janeiro e o nível de risco ambiental estimado provocado por seus resíduos. Foi coletada a quantidade de medicamentos distribuídos pelas unidades de atenção primária à saúde (APS) entre 2019 e 2021. O quociente de risco (QR) correspondeu à razão entre a concentração ambiental preditiva estimada (PECest), obtida pelo consumo e excreção de cada fármaco, e a sua concentração preditiva não efetiva (PNEC). Os PECest da azitromicina e da ivermectina aumentaram entre 2019 e 2020, tendo uma queda em 2021 provavelmente devido ao desabastecimento. Já o da dexclorfeniramina (DEX) e da fluoxetina (FLU) tiveram uma queda, retornando o crescimento em 2021. Enquanto o PECest do diazepam (DIA) aumentou ao longo desses três anos, o etinilestradiol (EE2) diminuiu, possivelmente pela priorização da APS no tratamento da COVID-19. Os maiores QR foram de FLU, EE2 e AZI. O padrão de consumo desses medicamentos não refletiu seu risco ambiental, pois os mais consumidos possuem baixa toxicidade. Vale destacar que alguns dados podem estar subestimados devido ao incentivo que foi dado durante a pandemia para o consumo de determinados grupos de fármacos.*

**Palavra-chave** COVID-19, Pandemias, Preparações farmacêuticas, Riscos ambientais, Toxicidade

<sup>1</sup> Departamento de Saneamento e Saúde Ambiental, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. R. Leopoldo Bulhões 1.480, Manguinhos. 21041-210. Rio de Janeiro RJ Brasil. [cpatricia.farma@gmail.com](mailto:cpatricia.farma@gmail.com)  
<sup>2</sup> Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro RJ Brasil.

## Introdução

Os medicamentos têm grande importância em nossa sociedade no combate a doenças e enfermidades, proporcionando um aumento na expectativa de vida da população. Contudo, também podem ser precursores de agravos à saúde quando utilizados de forma inadequada ou para fins diferentes de sua indicação terapêutica<sup>1</sup>. Esse uso inadequado representa a segunda maior causa de intoxicação doméstica no Brasil<sup>2</sup>, que é o sétimo maior consumidor mundial de medicamentos<sup>3</sup>. Uma das causas desse alto consumo está nas estratégias de vendas e *marketing* utilizadas pelos produtores<sup>4</sup>. Destaca-se ainda que, durante a pandemia por SARS-COV19, a influência da mídia e os incentivos governamentais provocaram um aumento no consumo de diferentes grupos de medicamentos<sup>5</sup>. Se por um lado a intoxicação por essas substâncias pode ter aumentado durante a pandemia devido à automedicação, por outro pouco se sabe sobre a possibilidade de os resíduos desses medicamentos caírem nos sistemas hídricos e afetarem a biota selvagem.

As possíveis fontes desses resíduos no meio ambiente são o descarte incorreto dos medicamentos devido a sobra e/ou vencimento e por meio de sua excreção natural após a metabolização<sup>6</sup>. Logo, mesmo quando totalmente consumidos, os resíduos de medicamentos podem cair nos sistemas de drenagem e esgotamento sanitário das cidades, vindo a contaminar os mananciais<sup>7</sup>. Diversos autores vêm relatando a ocorrência de resíduos de medicamentos nos sistemas hídricos em quase todos os continentes: Europa<sup>8-10</sup>, América do Norte<sup>11</sup>, Ásia<sup>12,13</sup>, Oceania<sup>14,15</sup> e América do Sul<sup>16</sup>.

Esses compostos são denominados poluentes emergentes, pois ainda não existe regulamentação quanto à sua segurança no meio ambiente<sup>17</sup>. Seus efeitos podem ser observados em baixíssimas concentrações (ng/L) e em diferentes espécies aquáticas<sup>18-23</sup>. Entre eles, a resistência antimicrobiana provocada por resíduos de antibióticos no ambiente e os efeitos estrogênicos observados em peixes em razão da presença dos hormônios são os mais citados na literatura<sup>24</sup>.

Estudos têm utilizado a determinação do quociente de risco (QR) na avaliação de risco ecológico para poluentes emergentes<sup>25,26</sup>. Um dos meios de calcular é a partir do quociente entre a concentração encontrada nos sistemas hídricos (PEC) e a concentração máxima que não causa efeito observado em determinado organismo aquático modelo (PNEC). Os valores de PNEC

são constantemente atualizados/revalidados para que a avaliação do risco possa ter maior efetividade<sup>27</sup>. Valores maiores de QR mostram que as suas concentrações no ambiente excedem o limiar de segurança ecológica (PNEC), representando uma ameaça às espécies aquáticas<sup>28</sup>. Mas quando o PEC está abaixo do PNEC, o risco pode ser considerado insignificante (Tabela 1).

Uma forma indireta de se estimar os valores de concentração de determinado medicamento no sistema hídrico (PEC<sub>exc</sub>) é a partir de seu consumo. Para isso é necessário o conhecimento do grau de metabolização e excreção do fármaco, bem como a possibilidade de sua remoção/degradação pelos sistemas de tratamento de esgotos<sup>29</sup>.

A cidade do Rio de Janeiro tem uma população estimada de mais de 6,5 milhões de habitantes<sup>30</sup>, com 58% sendo atendidos pelas unidades de atenção primária à saúde (APS)<sup>31</sup>. Apenas 56% do esgoto da cidade é coletado e tratado<sup>32</sup>, mas a maior parte dos resíduos de fármacos não são removidos pelos sistemas convencionais de tratamento de esgotos<sup>18,33-35</sup>.

Este estudo avaliou o risco ambiental estimado provocado pelos resíduos de alguns medicamentos utilizados durante a pandemia por SARS-COV-19 em função da sua distribuição pela APS. Para isso, foi considerado que todo o medicamento distribuído foi devidamente consumido e que os resíduos de fármacos excretados pela urina foram lançados nos sistemas de esgotamento sanitário sem remoção/degradação pelos sistemas de tratamento de esgotos.

## Metodologia

### Delineamento do estudo

Este estudo foi de caráter exploratório, com a busca de medicamentos distribuídos para população da cidade do Rio de Janeiro atendidos pela

**Tabela 1.** Classificação do risco de exposição da biota aquática aos resíduos de fármacos.

Classificação do risco	
QR ≤ 0,1	Insignificante
0,1 < QR ≤ 1	Baixo
1 < QR ≤ 10	Moderado
QR > 10	Alto

Fonte: Environmentally Classified Pharmaceuticals, 2014.

APS durante o período de 2019 a 2021 e o risco ambiental estimado dos resíduos desses fármacos no meio ambiente. Esse período se justifica em razão de parte dos medicamentos listados terem sido utilizados no controle da pandemia por SARS-COV-19, decretada em 2020.

### Consumo de medicamentos

A coleta de dados dos medicamentos distribuídos para a população atendida pelo sistema público de saúde da cidade do Rio de Janeiro entre 2019 e 2021 foi realizada por meio dos sistemas SIGMA e SPPW/EXTRANET, de uso restrito. Essa coleta teve anuência dos órgãos envolvidos com as respectivas aprovações nos comitês de Ética em Pesquisa (ENSP 50881321.7.0000.5240 e SMSRJ 50881321.7.3001.5279). Os medicamentos incluídos no presente estudo foram: azitromicina (antibiótico), ivermectina (antiparasitário), dexclorfeniramina (anti-histamínico), diazepam (benzodiazepínico) e fluoxetina (antidepressivo), que foram amplamente utilizados durante a pandemia por SARS-COV-19, e o hormônio 17 $\alpha$ -etinilestradiol, que é conhecidamente um fármaco com alto potencial de risco e perigo ambiental<sup>36</sup>.

### Estimativa de excreção dos fármacos pela população

A excreção de cada fármaco foi determinada a partir da farmacocinética de cada um, baseando-se na bula do medicamento e em outras fontes bibliográficas<sup>37-42</sup>. Foi considerado somente sua excreção na forma inalterada pela via urinária, devido à escassez de dados sobre sua excreção fecal. A partir desses valores, a quantidade de fármaco excretada diariamente (QFexc) foi calculada utilizando a equação 1.

$$QFexc = (Dose \times QTDE \text{ distribuída}) / 365 \times \%exc$$

(Equação 1)

Em que:

*Dose* é a quantidade em massa do fármaco em cada apresentação medicamentosa; *QTDE distribuída* é a quantidade de medicamentos distribuída para a população atendida por ano; e *%exc* se refere ao percentual do fármaco eliminado pela urina após sua administração.

O volume de esgoto gerado diariamente (*Vol Esgoto*) pela população atendida APS foi calculado a partir da equação 2.

$$Vol \text{ Esgoto} = Pop \text{ total} \times 0,58 \times Per \text{ capita de esgoto}$$

(Equação 2)

Em que:

*Pop Total* é a população total estimada da cidade do Rio de Janeiro<sup>30</sup>; 0,58 corresponde a população atendida pela APS<sup>31</sup>; e *Per capita de esgoto* é a quantidade de esgoto gerado diariamente por pessoa<sup>43</sup>.

A concentração do fármaco excretada ou a sua concentração ambiental preditiva estimada (PECest) em microgramas/litro ( $\mu\text{g/L}$ ) pela população atendida pela APS foi determinada a partir da equação 3.

$$PECest = QFexc / (Vol \text{ Esgoto}) \times 1.000$$

(Equação 3)

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

### Quociente de risco

O risco potencial ou quociente de risco (QR) foi calculado a partir dos valores de PECest e da concentração preditiva não efetiva (PNEC) de cada fármaco, utilizando a equação 4.

$$QR = PECest / PNEC$$

(Equação 4)

Os valores de PNEC para organismos aquáticos de água doce estão disponíveis na base de dados de ecotoxicologia da NORMAN (2022). A classificação do QR foi baseada na Environmentally Classified Pharmaceutical (2014) (Tabela 1).

## Resultados e discussão

### Consumo de medicamentos

O Gráfico 1 mostra a quantidade de medicamentos consumidos por ano pela população atendida pela APS. O medicamento diazepam teve um ligeiro aumento no seu consumo nos anos de 2020 e 2021 em relação a 2019, enquanto o etinilestradiol teve uma redução. A azitromicina e a ivermectina apresentaram aumento de consumo em 2020 e queda em 2021. Já a dexclor-

feniramina e a fluoxetina apresentaram queda no consumo em 2020 e aumento em 2021.

O diazepam já era um medicamento muito utilizado para alívio da tensão e de outras queixas somáticas ou psicológicas associadas à síndrome da ansiedade. Por essas características, muitas pessoas recorreram ao seu uso durante a pandemia, de modo que seu consumo teve aumento entre 2019-2021<sup>44,45</sup>.

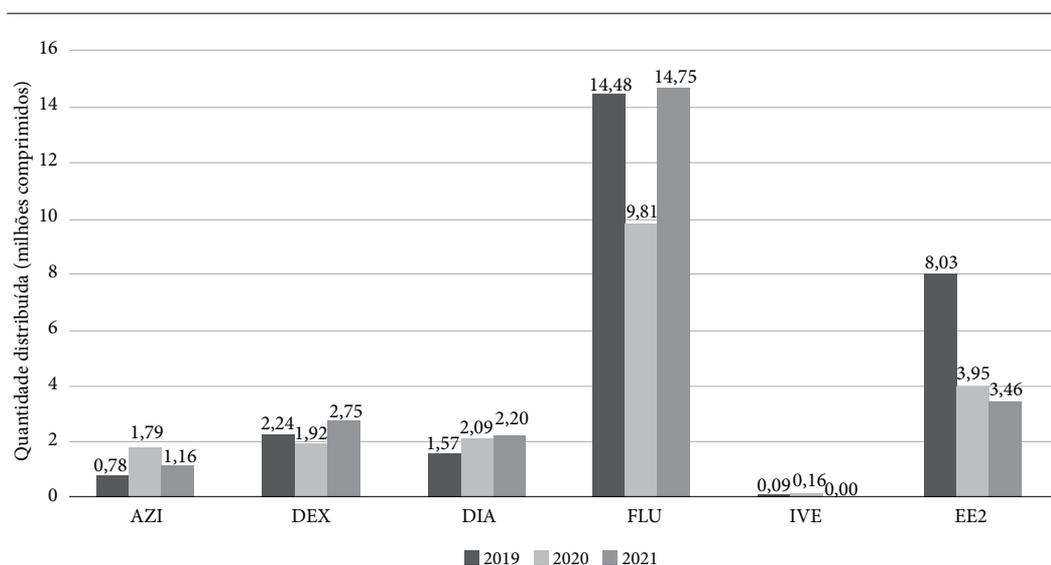
Destaca-se que ele pertence a um grupo de medicamentos chamado benzodiazepínicos, indicados para tratamento de distúrbios intensos, incapacitantes ou para dores extremas.

O medicamento levonogestrel, associado ao etinilestradiol, é um contraceptivo oral indicado na prevenção da gravidez e no controle de irregularidades menstruais. Embora seu consumo não tenha relação com a pandemia de COVID-19, seu uso está muito associado às políticas públicas de controle de natalidade. A redução de seu consumo em 2020 e 2021 se justifica pela priorização das unidades de saúde no atendimento de casos graves de COVID e de síndrome respiratória aguda-grave (SRAG)<sup>46</sup>, apesar de não ter havido desabastecimento durante esse período. Neste trabalho, estamos considerando a farmacocinética somente do 17 $\alpha$ -etinilestradiol, pois diversos autores vêm apontando seus efeitos deletérios na biota selvagem aquática<sup>17,36,47,48</sup>, o que justifica seu baixo valor de PNEC (0,000035  $\mu$ g/L). Esse fármaco foi incluído neste estudo como parâmetro

de comparação do seu risco ambiental estimado em relação aos demais fármacos<sup>49</sup>.

A azitromicina foi muito consumida durante a pandemia devido a suas propriedades, pois tem sido recomendada no tratamento de outras infecções virais. Seus efeitos anti-inflamatórios poderiam ajudar na redução dos danos provocados pelos vírus nos tecidos, especialmente se fosse administrado no início do curso da doença<sup>50</sup>. Com isso, esse medicamento fez parte do denominado “kit COVID”, amplamente divulgado pela mídia brasileira, mas que não possui comprovação científica quanto à sua eficácia no tratamento da COVID-19<sup>51</sup>.

A ivermectina é um fármaco usado no tratamento de vários tipos de infestações por parasitas, como estrogiloidíase intestinal, oncocercose, filariose, escabiose e pediculose<sup>39</sup>. Durante a pandemia, a ivermectina foi amplamente recomendada por alguns profissionais de saúde na prevenção e no tratamento de COVID-19. Apesar de não haver evidência científica de sua efetividade para esse uso, essas especulações provocaram uma maior procura por parte da população, o que pode ter justificado o aumento de 76% em seu consumo em 2019 a 2020 pela APS. Essa maior procura pode ter provocado seu desabastecimento na rede no ano seguinte (2021). Segundo a IQVIA, em conjunto com o Conselho Federal de Farmácia do Brasil<sup>52</sup>, entre 2019-2020 houve um aumento de mais de 500% no consu-



**Gráfico 1.** Comparativo de quantidade de medicamento por ano.

Fonte: Autores, a partir dos dados coletados (2019-2021).

mo de ivermectina, o que causou desabastecimento no mercado. Um dos problemas em seu consumo elevado é a intoxicação, podendo causar danos hepáticos e inclusive levar à morte.

A dexclorfeniramina é um anti-histamínico de primeira geração indicado para o tratamento de alergias, urticária, prurido, rinites alérgicas, picada de inseto, conjuntivite alérgica, dermatite atópica e eczemas alérgicos. Por esse motivo, foi incluído em alguns protocolos para tratamento de COVID-19<sup>53</sup>. Outro fator que justifica o aumento no seu consumo em 2020-2021 foi o surto de influenza que acometeu o município do Rio de Janeiro<sup>54</sup>.

A fluoxetina é o ingrediente ativo de inúmeras drogas psicotrópicas que atua como um inibidor seletivo da recaptação da serotonina. Esse medicamento é administrado para o tratamento de depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade e bulimia nervosa. Assim, tornou-se um dos medicamentos mais amplamente prescritos em todo o mundo<sup>55</sup>, inclusive nos sistemas públicos de saúde. Durante a pandemia, houve um aumento na procura por este fármaco, logo é provável que tenha havido um desabastecimento em 2020. A utilização de psicofármacos é preocupante para a saúde pública, uma vez que a fluoxetina é consumida em quase todas as faixas etárias<sup>56,57</sup>. Sendo assim, há necessidade de alertar a população quanto ao uso indiscriminado dessa classe de medicamentos, sensibilizando-a quanto aos riscos para a saúde e a qualidade de vida, bem como em relação aos efeitos adversos e seus impactos no meio ambiente<sup>5</sup>.

### Excreção de medicamentos e risco ambiental

Considerando a população atendida pela APS (58%) na cidade do Rio de Janeiro, o volume de esgoto produzido por habitante (150L/hab. dia) e a farmacocinética de cada medicamento foi calculada a concentração de cada fármaco excretado (equações 1 e 2).

A azitromicina tem como principal via de excreção a biliar, mas 6% do fármaco são eliminados na urina após sua administração oral<sup>42</sup>. A dexclorfeniramina e seus metabólitos são primariamente excretados pela urina, com 19% da dose aparecendo em 24 horas e um total de 34% em 48 horas<sup>38</sup>. A metabolização humana do diazepam produz metabólitos que podem ocorrer a partir de reações de biotransformação enzimática em ativos que prolongam seu tempo de ação. Os

principais metabólitos formados são o nordiazepam, o termazepam e o oxazepam, dado que o termazepam e o oxazepam são também utilizados como medicamentos ansiolíticos em diversos países<sup>58</sup>. Essas substâncias são excretadas por conjugação com o ácido glicurônico, juntamente com quantidades que variam de 5% a 50% do diazepam sob a forma inalterada pela urina<sup>40</sup>.

O principal metabólito da fluoxetina é a norfluoxetina, que possui a mesma potência e seletividade. A sua eliminação ocorre 80% pela urina e aproximadamente 15% são excretados nas fezes<sup>41</sup>. A ivermectina é metabolizada nos microsomas hepáticos humanos e sua excreção ocorre principalmente pelas fezes, apenas 1% pela urina<sup>39</sup>. O etinilestradiol é primariamente metabolizado por hidroxilação aromática, formando alguns metabólitos e conjugados. O etinilestradiol conjugado é excretado na bile e sujeito à recirculação entero-hepática. Cerca de 40% do fármaco são excretados na urina e 60% são eliminados nas fezes<sup>37</sup>. Logo, os valores aplicados de excreção neste estudo foram: aziromicina – 6%, dexclorfeniramina – 19%, diazepam – 50%, fluoxetina – 80%, ivermectina – 1% e etinilestradiol – 40%.

A Tabela 2 mostra a quantidade de cada medicamento diariamente excretada pela urina (QF<sub>exc</sub>) e sua concentração estimada no esgoto (PEC<sub>est</sub>). Como efeito de comparação, foi realizada uma revisão da literatura sobre os valores de PEC desses seis fármacos<sup>17,59-62</sup>.

Os valores médios de PEC encontrados na literatura para azitromicina, dexclorfeniramina, diazepam, fluoxetina, ivermectina e etinilestradiol foram de 0,563, 0,025, 2,4.10<sup>-5</sup>, 0,54, 0,2 e 0,07 µg/L, respectivamente. De todos os PEC<sub>est</sub> obtidos a partir dos dados de distribuição/consumo dos medicamentos na cidade do Rio de Janeiro, apenas o diazepam e a fluoxetina tiveram valores acima. Esse resultado mostra que os medicamentos para a saúde mental estão sendo os mais consumidos na cidade do Rio de Janeiro, provavelmente devido aos problemas sociais que a cidade vem suportando ao longo dos anos<sup>44,57,63</sup>. Esse quadro pode ter se agravado durante a pandemia. Apesar de ter sido inferior, o PEC da azitromicina em 2020 chegou a quase 50% dos PEC encontrados na literatura, o que refletiu o seu maior consumo no tratamento da COVID-19.

A partir dos dados de excreção (PEC<sub>est</sub>) e do PNEC de cada medicamento, foi possível calcular o QR (Tabela 3).

Os medicamentos ivermectina, dexclorfeniramina e diazepam apresentaram risco estimado insignificante durante o período estudado. Em

**Tabela 2.** Quantidade excretada e concentração por medicamento de 2019 a 2021.

Medicamento	2019		2020		2021	
	Quantidade excretada por dia (mg/dia)	Concentração Excreção Estimada (µg/litro)	Quantidade excretada por dia (mg/dia)	Concentração Excreção Estimada (µg/litro)	Quantidade excretada por dia (mg/dia)	Concentração Excreção Estimada (µg/litro)
Azitromicina	64.324	0,1091	146.808	0,2490	95.151	0,1614
Dexclorfeniramina	2.330	0,040	1.996	0,0034	2.863	0,0049
Diazepam	10.720	0,0182	14.289	0,0242	15.085	0,0256
Fluoxetina	634.837	1,0770	429.998	0,7295	646.557	1,0968
Ivermectina	15	0,0000	26	0,0000	0	0,0000
Etinilestradiol	264	0,0004	130	0,0002	114	0,0002

Fonte: Autores, a partir dos dados coletados (2019-2021).

**Tabela 3.** Comparação do coeficiente de risco (QR) estimado entre os anos 2019 a 2021.

Medicamento	QR estimado 2019 (risco)	QR estimado 2020 (risco)	QR estimado 2021 (risco)
Azitromicina 500mg	0,6326 (baixo)	1,4438 (moderado)	0,9357 (baixo)
Dexclorfeniramina 2mg	0,0120 (insignificante)	0,0102 (insignificante)	0,0147 (insignificante)
Diazepam 5mg	0,0314 (insignificante)	0,0419 (insignificante)	0,0442 (insignificante)
Fluoxetina 20mg	10,7696 (alto)	7,2946 (moderado)	10,9684 (alto)
Ivermectina 6mg	0,0002 (insignificante)	0,0003 (insignificante)	0 (insignificante)
Etinilestradiol 0,03mg	12,8006 (alto)	6,3015 (moderado)	5,5060 (moderado)

Fonte: Autores, a partir dos dados coletados (2019-2021).

bora a ivermectina tenha apresentado esse nível de risco, não se pode descartar que esta avaliação esteja subestimada. Isso porque este estudo foi realizado somente com dados de distribuição pela APS, e segundo dados do CFF (2021), no período 2019-2020 houve desabastecimento desse fármaco devido à elevada procura pelas demais redes (privada e hospitalar). No caso do diazepam, mesmo tendo uma PECest muito elevada em relação aos valores citados pela literatura, seu risco ambiental também foi insignificante. Vale destacar que a ivermectina pode causar aumento de crescimento em animais com superdosagem<sup>64</sup>, e o diazepam pode provocar alteração de comportamento em peixes expostos a seus resíduos<sup>59</sup>.

A azitromicina apresentou risco baixo em 2019 e atingiu risco moderado em 2020. Esse resultado reflete seu uso como um dos medicamentos recomendados pelo sistema de saúde (“kit COVID”) no tratamento durante a pandemia. Apesar desse risco ter se reduzido em 2021 (risco baixo), não se pode descartar um possível desabastecimento na rede pública<sup>65</sup>. Por outro lado, esse resultado também pode estar relacionado ao início das campanhas de vacinação, princi-

palmente nas faixas etárias mais vulneráveis. Um ponto preocupante sobre o risco associado à azitromicina é a possibilidade do desenvolvimento e proliferação de bactérias resistente a antibióticos<sup>60</sup>.

A fluoxetina mostrou um risco ambiental alto e com valores semelhantes em 2019 e 2021. Embora o risco em 2020 tenha sido moderado, o valor foi próximo ao limite moderado-alto, e isso pode estar relacionado ao desabastecimento. Tanto a fluoxetina quanto seus metabólitos são tóxicos ao meio ambiente, tendo inclusive um valor 6 para o índice PBT (persistência-bioacumulação-toxicidade), que varia numa escala de 0 a 9 de acordo com Environmental Classified Pharmaceuticals<sup>55,66</sup>. Já foi descrito que a presença de fluoxetina no meio ambiente pode interferir no desenvolvimento e causar alterações comportamentais de animais aquáticos<sup>67</sup>.

O fármaco etinilestradiol apresentou risco estimado alto apenas em 2019. Em 2020 e 2021, as unidades da APS ficaram dedicadas ao atendimento prioritário aos pacientes com síndrome respiratória aguda-grave (SRAG)<sup>46</sup>, logo a distribuição de medicamentos para o controle de na-

talidade, que inclui o etinilestradiol, foi reduzida. Isso pode estar associado ao nível moderado de risco ambiental observado neste período (Tabela 3). O etinilestradiol no meio ambiente pode interferir no sistema reprodutivo, desviar a proporção sexual em uma espécie, além de provocar anormalidades nucleares nos organismos aquáticos<sup>68</sup>.

Embora a distribuição de medicamentos esteja diretamente relacionada com o aumento de sua exposição no meio ambiente, o risco ambiental estimado (QR) vai depender de quão tóxico é o fármaco e seus metabólitos. Apesar de determinados medicamentos terem sido mais consumidos, isso não se refletiu em uma significância no seu risco. Por outro lado, medicamentos que possuem maior toxicidade ambiental aumentaram ou permaneceram com o mesmo nível de risco ambiental estimado. Dada a importância do tema, torna-se necessária a busca por respostas quanto ao impacto ambiental provocado principalmente pelos medicamentos utilizados na saúde mental, por terem sido mais consumidos no período estudado. Além disso, faz-se necessário o monitoramento dos resíduos dos diferentes fármacos nos recursos hídricos para a obtenção de

um PEC dentro das realidades locais brasileiras e assim conhecer melhor a relação entre o consumo e a excreção/descarte de seus resíduos no meio ambiente.

## Conclusão

Devido ao maior consumo provocado pelo seu uso no tratamento da COVID-19, a azitromicina teve o seu risco ambiental aumentado em 2020. Essa tendência no risco não foi acompanhada pelo medicamento ivermectina, devido ao seu desabastecimento. O risco ambiental estimado provocado pela fluoxetina foi constante (alto), com uma ligeira queda em 2020, provavelmente em razão do desabastecimento durante a pandemia. O etinilestradiol foi o único medicamento cujo risco foi mais reduzido no período 2020-2021, em função da logística dos atendimentos executados pela APS durante esse período.

Os resultados primários da pesquisa que foram usados na elaboração deste artigo estão disponíveis em: <https://doi.org/10.48331/scielodata.QZOVID>

## Colaboradores

CPFA Souza: concepção e delineamento do artigo, análise e interpretação dos dados e redação do artigo. DC Kligerman: redação do artigo, revisão crítica, aprovação da versão a ser publicada. JLM Oliveira: redação do artigo, revisão crítica, aprovação da versão a ser publicada. GM Bezerra: análise e interpretação dos dados e redação do artigo.

## Agradecimentos

Ao apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) para a revisão e a tradução do artigo, por meio do projeto (E-26./210.882/2021).

## Referências

- UEDA J. Impacto ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema. *Rev Cienc Ambiente* 2009; 5(1):1-6.
- Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas. *Dados Nacionais*. 2009. [acessado 2022 fev 15]. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>
- The IQVIA Institute. Global Medicine Spending and Usage Trends: Outlook to 2025. 2021. [acessado 2022 mar 20]. Disponível em: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-medicine-spending-and-usage-trends-outlook-to-2025#:~:text=Report%20Summary,projected%20to%20be%20%24157%20billion>
- Barros JAC. A (des)informação sobre medicamentos: o duplo padrão de conduta das empresas farmacêuticas. *Cad Saude Publica* 2000; 16(2):421-427.
- Silva RD, Rodrigues LHO, Souza ICS, Seixas KB, Lima AKBS, Maia RP. Dispensação de ansiolíticos e antidepressivos em farmácias privadas durante a pandemia de COVID-19. *Temas Saude* 2021; 21(6):314-333.
- Zapparoli ID, Camara MRG, BECK C. Medidas mitigadoras para a indústria de fármacos Comarca de Londrina – PR, Brasil: impacto ambiental do despejo de resíduos em corpos hídricos. En: In *3º International Workshop Advanced in Cleaner Production. Cleaner Production Initiatives and Challenges for a Sustainable World*. São Paulo; 2011.
- Escher M, Américo- Pinheiro J, Torres N, Ferreira L. A problemática ambiental da contaminação dos recursos hídricos por fármacos. *Brazilian J Environ Sci* 2019; 51:141-148.
- Maria Gavriescu KDJASAFF. Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. *New Biotechnol* 2015; 32(1):147-156.
- Bijlsma L, Serrano R, Ferrer C, Tormos I, Hernández F. Occurrence and behavior of illicit drugs and metabolites in sewage water from the Spanish Mediterranean coast (Valencia region). *Sci Total Environ* 2014; 487:703-709.
- Kummerer K. Pharmaceuticals in the Environment. *The Annual Rev Environ Resour* 2010; 35:57-75.
- Kankaanpää A, Ariniemi K, Heinonen M, Kuoppasalmi K, Gunnar T. Use of illicit stimulant drugs in Finland: a wastewater study in ten major cities. *Sci Total Environ* 2014; 487:696-702.
- Richardson J, Lam KS, Martin. Emerging chemicals of concern: pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Asia, with particular reference to Southern China. *Mar Pollut Bull* 2005; 50(9):913-920.
- Sacdal R, Madriaga J, Espino MP. Overview of the analysis, occurrence and ecological effects of hormones in lake waters in Asia. *Environ Res* 2020; 182:109091.
- Chen C, Kostakis , Gerber P, Tschärke J, Irvine J, White M. Towards finding a population biomarker for wastewater epidemiology studies. *Sci Total Environ* 2014; 487:621-628.
- Yadav K, Short MD, Gerber C, Akker VD, Aryal R, Saint P. Occurrence, removal and environmental risk of markers of five drugs of abuse in urban wastewater systems in South Australia. *Environm Sci Pollut Res Int* 2018; 26(33):33816-33826.
- Griffero L, Alcántara-Durán J, Alonso C, Rodríguez-Gallego L, Moreno-González D, García-Reyes JF, Molina-Díaz A, Pérez-Parada A. Basin-scale monitoring and risk assessment of emerging contaminants in South American Atlantic coastal lagoons. *Sci Total Environ* 2019; 697:134058.
- Gomes JP, Timo GO, Paula ML, Costa VL, Rocha Júnior PBS, Mello HH, Oliveira JLM. Occurrence of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol in Paranoá Lake watershed (Brasília, Brazil): sewage, freshwater and treated water. *Rev Amb Agua* 2021; 16(4):1-15.
- Montagnera C, Vidala C. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos. *Quim Nova* 2017; 40(9):1094-1110.
- Chimchirian RF, Suri RPS, Fu H. Free synthetic and natural estrogen hormones in influent and effluent of three municipal wastewater treatment plants. *Water Environ Res* 2007; 79(9):969-974.
- Martín J, Camacho-Muñoz D, Santos JL, Aparicio L, Alonso E. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact on wastewater discharges and sludge disposal. *J Hazard Mater* 2021; 239-240:40-47.
- Queiroz FB, Brandt EMF, Aquino SF, Chernicharo CAL, Afonso RJCF. Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw sewage and their behavior in UASB reactors operated at different hydraulic retention times. *Water Sci Technol* 2012; 66(12):2562-2569.
- Pessoa GP, Souza NC, Vidal CB, Alves JAC, Firmino PIM, Nascimento RF, Santos AB. Occurrence and removal of estrogens in Brazilian wastewater treatment plants. *Sci Total Environ* 2014; 490:288-295.
- Froehner S, Piccioni W, Machado KS, Aisse MM. Removal capacity of caffeine, hormones, and bisphenol by aerobic and anaerobic sewage treatment. *Water Air Soil Pollut* 2011; 216:463-471.
- Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV, Fleck K, Arrais PSD. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cad Saude Publica* 2021; 37(4):e00053221.
- Albuquerque AF, Ribeiro JS, Kummrow F, Nogueira AJ, Montagner CC, Umbuzeiro GA. Pesticides in Brazilian freshwaters: a critical review. *Environ Sci Process Impacts* 2016; 18(7):779-787.
- Sodré FF, Dutra PM, Santos VP. Pharmaceuticals and personal care products as emerging micropollutants in Brazilian surface waters: a preliminary snapshot on environmental contamination and risks. *Ecletica Quimica* 2018; 43: 22-34.
- Caldwell DJ, Mastrocco F, Anderson PD, Lange R, Sumpter JP. Predicted-no-effect concentrations for the steroid estrogens estrone, 17 $\beta$ -estradiol, estriol, and 17 $\alpha$ -ethinylestradiol. *Environ Toxicol Chem* 2012; 31(16):1396-1406.

28. González S, López-Roldán R, Cortina JL. Presence and biological effects of emerging contaminants in Llobregat River basin: a review. *Environ Pollut* 2012; 161:83-92.
29. Gamarra JJS, Godoi AFL, Vasconcelos EC, Souza KMT, Oliveira CMR. Environmental Risk Assessment (ERA) of diclofenac and ibuprofen: a public health perspective. *Chemosphere* 2015; 120:462-469.
30. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Rio de Janeiro [Internet]. 2021. Acessado 2022 mar 25]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/rio-de-janeiro/panorama>
31. Santos PRd, Pereira , Graever , Guimarães M. e-SUS AB na cidade do Rio de Janeiro: projeto e implantação do sistema de informação em saúde. *Cad Saude Colet* 2021; 29(esp.):199-204.
32. Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS). *Panorama de Saneamento no Brasil. Brasília: Secretaria Nacional de Saneamento*. 2021. [acessado 2023 jan 26]. Disponível em: <https://www.gov.br/mdr/pt-br/assuntos/saneamento/snis/produtos-do-snis/panorama-do-saneamento-basico-do-brasil>
33. Ribas PP, Santos EO, Costa CC, Gonzáles PLS. Estudos sobre remoção de micropoluentes emergentes em efluentes no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Bras Meio Ambiente* 2021; 9(1):165-175.
34. Quadra GR, Souza HO, Costa RS, Fernandez MAS. Do pharmaceuticals reach and affect the aquatic ecosystems in Brazil? A critical review of current studies in a developing country. *Environ Sci Pollut Res* 2017; 24(2):1200-1218.
35. Petri B, Barden R, Kasprzyk-Hordern B. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Res* 2015; 72:3-27.
36. Cunha DL, Paula LM, Silva SMC, Bila DM, Fonseca EM, Oliveira JLM. Ocorrência e remoção de estrogênios por processos de tratamento biológico de esgotos. *Rev Ambiente Agua* 2017; 12(2):249-262.
37. Cano A, Roura AC, Cortit LI. Farmacología de los anticonceptivos hormonales orales. In: Buil C, editores. *Manual de anticoncepción hormonal oral*. Zaragoza: Sociedad Española de Contracepción; 1997. p. 75-99.
38. Criado PR, Maruta CW, Criado RFJ, Machado Filho CD. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *Ana Bras Dermatol* 2010; 85(2):195-210.
39. González Canga A, Sahagún Prieto AM, Diez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans - a mini-review. *AAPS J* 2008; 10(1):42-46.
40. West E, Rowland SJ. Aqueous Phototransformation of Diazepam and related human metabolites under simulated sunlight. *Environ Sci Technol* 2012; 46(9):4749-4756.
41. Andrés-Costa MJ, Proctor K, Sabatini MT, Gee AP, Lewis SE, Pico Y, Kasprzyk-Hordern B. Enantioselective transformation of fluoxetine in water and its ecotoxicological relevance. *Sci Rep* 2017; 7(1):15777.
42. Rodvold KA, Piscitelli SC. New oral macrolide and fluoroquinolone antibiotics: an overview of pharmacokinetics, interactions, and safety. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl. 1):S192-S199.
43. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). NBR 13969 – Tanques sépticos – Unidades de tratamento complementar e disposição final dos efluentes líquidos – Projeto, construção e operação. 1997.
44. Alcantara A, Figel F, Campese M, Silva M. Prescrição de psicofármacos na atenção primária à saúde no contexto da pandemia da COVID-19. *Res Soci Develop* 2022; 11(4):e19911420210.
45. Centro de Estudos e Pesquisas em Emergências e Desastres em Saúde (Cepedes). Fundação Oswaldo Cruz. *Psicofármacos na COVID-19* [Internet]. 2020. [acessado 2021 ago 3]. Disponível em: [https://www.fiocruz-brasil.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/06/cartilha\\_psicofarmacos.pdf](https://www.fiocruz-brasil.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/06/cartilha_psicofarmacos.pdf)
46. Rio de Janeiro. Resolução nº 4.330, de 17 de março de 2020. Dispõe sobre as orientações sobre a prevenção da transmissão e infecção pelo novo coronavírus (SAR-COV-2) e organização dos serviços de atenção primária à saúde do município do Rio de Janeiro. *Diário Oficial do Rio de Janeiro* 2020; 17 mar.
47. Ascenzo GD, Corcia A, Gentili A, Mancini R, Mastropasqua R, Nazzari M, Samperi R. Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. *Sci Total Environ* 2003; 302(1-3):199-209.
48. Velicu M, Suri R. Presence of steroid hormones and antibiotics in surface water of agricultural, suburban and mixed-use areas. *Environ Monit Assess* 2009; 154(1-4):349-59.
49. Bansal HK, Bala M, Gulshan. Reproductive drugs and environmental contamination: quantum, impact assessment and control strategies. *Environ Sci Pollut Res* 2018; 25(26):25822-25839.
50. Hinks TSC, Cureton L, Knight R, Wang A, Cane JL, Barber VS, Black J, Dutton SJ, Melhorn J, Jabeen M, Moss P, Garlapati R, Baron T, Johnson G, Cattle F, Clarke D, Elkhodair S, Underwood J, Lasserson D, Pavord ID, Morgan S, Richards D. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised. *Lancet* 2021; 9(10):1130-1140.
51. Catherine E. Oldenburg SM, Benjamin A. Pinsky MP, Jessica Brogdon MT, Chen MC. Effect of oral azithromycin vs placebo on COVID-19 symptoms in outpatients with SARS-COV-2 Infection. *JAMA* 2021; 326(6):490-498.
52. Conselho Federal de Farmácia. Venda de remédios sem eficácia comprovada contra a Covid disparada [Internet]. 2021. [acessado 2022 mar 29]. Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6197&titulo=Venda+de+rem%C3%A9dios+sem+efic%C3%A1cia+comprovada+contra+a+Covid+disparada>
53. Silva J, Rego M, Santos L. Potenciais interações medicamentosas envolvendo fármacos reposicionados para COVID-19. *Sci Elec Archi* 2021; 14(11):1-24.

54. Castro R. Agência Fiocruz de Notícias. Infogripe aponta aumento de 135% de casos de SRAG no Brasil [Internet]. 2022. [acessado 2022 set 9]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/infogripe-aponta-aumento-de-135-de-casos-de-srag-no-brasil>
55. Zindler F, Tisler S, Loerracher AK, Zwiener C, Braunbeck T. Norfluoxetine is the only metabolite of fluoxetine in zebrafish (*Danio rerio*) embryos that accumulates at environmentally relevant exposure scenarios. *Environ Sci Technol* 2020; 54(7):4200-4209.
56. Lobo L, Rieth C. Saúde mental e COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. *Saude Debate* 2021; 45(130):885-901.
57. Quemel G, Silva E, Conceição W, Gomes M, Rivera J, Quemel G. Revisão integrativa da literatura sobre o aumento no consumo de psicotrópicos em transtornos mentais como a depressão. *BASR* 2021; 5(3):1384-1403.
58. Wang C, Hou L, Li J, Xu Z, Gao T, Yang J. Occurrence of diazepam and its metabolites in wastewater and surface waters in Beijing. *Environ Sci Pollut Res Int* 2017; 24(18):15379-15389.
59. Alcântara G. *Estimativa do consumo e predição da concentração ambiental de diazepam via epidemiologia do esgoto*. Brasília: Universidade de Brasília.
60. Danner MC, Robertson A, Behrends, Reiss J. Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects. *Sci Total Environ* 2019; 664:793-804.
61. Brooks BW, Foran CM, Richards SM, Weston J, Turner PK, Stanley JK, Solomon KR, Slattery M, La Point TW. Aquatic ecotoxicology of fluoxetine. *Toxicol Lett* 2003; 142(3):169-183.
62. Fick J, Lindberg RH, Tysklind M, Larsson DG. Predicted critical environmental concentrations for 500 pharmaceuticals. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 58(3):516-523.
63. Valécio M. Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ). COVID-19 aumenta venda de ansiolíticos, medicamentos para insônia e vitaminas [Internet]. 2020. [acessado 2022 set 9]. Disponível em: <https://ictq.com.br/varejo-farmaceutico/1552-covid-19-aumenta-venda-de-ansioliticos-medicamentos-para-insonia-e-vitaminas#:~:text=Covid%2D19%20aumenta%20venda%20de%20ansiol%C3%ADticos%2C%20medicamentos%20para%20ins%C3%BAnia%20e%20vitaminas,-Por%20Marcelo%>
64. Mancini L, Lacchetti I, Chiudioni F, Cristiano W, Di Domenico K, Marcheggiani S, Carere M, Bindi L, Borrello S. Need for a sustainable use of medicinal products: environmental impacts of ivermectin. *Ann Ist Super Sanita* 2020; 56(4):492-496.
65. Chaves LA, Osorio-de Castro C, Caetano M, Silva R, Luiza V. *Nota técnica: Desabastecimento: uma questão de saúde pública global. Sobram problemas, faltam medicamentos* [Internet]. 2020. [acessado 2021 set 9]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/documento/nota-tecnica-desabastecimento-uma-questao-de-saude-publica-global-sobram-problemas-faltam>
66. Stockholm County Council. *Environmentally Classified Pharmaceuticals*. Stockholm: Stockholm County Council; 2014.
67. Costa Junior IL, Pletsch AL, Torres YR. Ocorrência de fármacos antidepressivos no meio ambiente - revisão. *Rev Virtual Quim* 2014; 6(5):1408-1431.
68. Branco FOL, Cárdenas SMM, Serrão ICG, Cunha IRV, Amado LL, Kutter T. Contaminantes emergentes nas bacias hidrográficas brasileiras e seus potenciais efeitos a espécies ameaçadas de extinção. *Rev Bras Meio Ambiente* 2021; 9(2):140-174.

Artigo apresentado em 07/04/2022

Aprovado em 30/09/2022

Versão final apresentada em 02/10/2022

Editores-chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva