

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Juliana Levy Domingos Jorge

Fármacos no meio ambiente

São Paulo

2022

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Fármacos no meio ambiente

Juliana Levy Domingos Jorge

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador: Dr. Paulo Victor Cuesta Calvo

São Paulo

2022

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Destino das retiradas de água doce: Consumo global e produção de águas residuais pelo principal setor de uso de água (2010)

Figura 2 - Partição dos constituintes orgânicos de efluentes

Figura 3 - Diagrama do processo de síntese

Figura 4 - Esquema de produção do produto P, vindo de A e B

Figura 5 - Comparação entre produtos e efluentes da indústria química tradicional e indústria verde.

Figura 6 - Esquemas de fluxo simplificados para a acilação de anisol. Esquerda: processo de lote clássico. Direita: novo processo contínuo catalisado de zeólito

Figura 7 - Síntese de tradicional do Ibuprofeno

Figura 8 - Síntese Verde do Ibuprofeno

Figura 9 - Fluxograma de fabricação do Ibuprofeno

Figura 10 - Estrutura molecular da Rosiglitazona

Figura 11 - Esquema de reação no microrreator

Figura 12-A - Rota Sintética 1 da Rosaglitazona

Figura 12-B - Rota Sintética 2 da Rosaglitazona

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Percentual de tipos de medicamento sobre o total da quantidade comercializada

Tabela 2 - Quantidade fármaco comercializada por grupo anatômico.

Tabela 3 - Ranking de fármacos por quantidade de apresentações comercializadas, por princípio ativo, das 20 substâncias e associações mais comercializadas

Tabela 4 - Produção e formação de lixo em vários setores da indústria

Tabela 5 - Estrutura da indústria química

Tabela 6 - Exemplo da posição dos produtos químicos finos na indústria química:
Liptor (Atorvastatina)

Tabela 7 - Comparação de acilação Friedel-Crafts clássica e catalisada por Zeólito.³⁷

LISTA DE ABREVIATURAS

COP	Conferência das Nações Unidas sobre as Mudanças Climáticas
CPEN	Concentração Prevista de Efeito não Ambiental
CP	Ciente de Perigo
CAC	Concentração Ambiental Crítica
GRSS	Gerenciamento de Resíduos e Serviços de Saúde
DQO	Demanda Química de Oxigênio
QV	Química Verde
TZD	Tiazolidina-2,4-diona
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CAESB	Companhia de Saneamento Ambiental do Distrito Federal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. PROBLEMAS AMBIENTAIS E A ESCASSEZ DE ÁGUA	9
3. POLUIÇÃO INDUSTRIAL	11
3.1 POLUIÇÃO EM ÁGUAS SUBTERRÂNEAS	11
3.2 POLUIÇÃO POR FÁRMACOS E SEUS PROBLEMAS.....	12
3.2.1 Fármacos mais encontrados no meio ambiente	16
3.3 DESCARTE IRREGULAR DE RESÍDUOS FARMACÊUTICOS	17
4. TRATAMENTO DE EFLUENTES INDUSTRIALIS – PANORAMA GERAL	23
4.1 TRATAMENTO DE RESÍDUOS QUÍMICO - FARMACÊUTICOS	23
4.2 SÍNTESE DE FÁRMACOS	28
4.2.1 Produção e solventes	32
4.3 QUÍMICA VERDE.....	34
4.3.1 Síntese do Ibuprofeno.....	38
4.3.2 Síntese de glitazonas: Rosiglitazona e Lobeglitazona	40
5. REMOÇÃO DE FÁRMACOS NAS ESTAÇÕES DE TRATAMENTO.....	44
6. CONCLUSÃO	46
7. BIBLIOGRAFIA	47

RESUMO

Jorge, J. L. D. **Fármacos no meio ambiente.** 2022. 54 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

A contaminação das águas superficiais por fármacos já é observada há pelos menos três décadas. Ela é proveniente principalmente do consumo e excreção de fármacos, de seu descarte irregular e dos efluentes advindos do processo de fabricação. Os efeitos da exposição crônica a esse tipo de poluição em seres humanos ainda são muito pouco conhecidos e, devido à sua baixíssima concentração (de $\mu\text{g L}^{-1}$ à ng L^{-1}), por vezes é negligenciado. A literatura mostra que a exposição a esse tipo de poluente afeta a vida de seres vivos que têm contato com a água, como dáfnias, peixes e sapos. A falta de padronização dos meios de detecção de análises e coleta de amostras faz com a detecção desta poluição seja imprecisa. A utilização da Química Verde é uma forma de diminuir a geração destes efluentes e estudos para sua remoção nas Estações de Tratamento de Água estão sendo realizados em escala laboratorial. Este trabalho teve como objetivos estudar como ocorre a contaminação do meio ambiente por fármacos, quais suas consequências e o que pode ser feito para a diminuição deste problema. O trabalho foi realizado através de uma revisão bibliográfica, com seleção e análise de artigos científicos em bases de dados. Foram analisados artigos científicos e livros a respeito da poluição causada por fármacos e seu impacto nos organismos e sua quantificação, a respeito do perfil de consumo e descarte dos medicamentos, a respeito de seu processo de fabricação e inovações propostas pela Química Verde. A poluição causada por fármacos atinge praticamente todos os locais do mundo e já há evidências de sua interferência nos organismos. A conscientização a respeito do descarte correto de fármacos, junto com a implementação da Química Verde no processo de fabricação dos medicamentos são fatores que podem contribuir para a redução deste tipo de poluição no meio ambiente.

Palavras-chave: Fármaco, meio ambiente, efluentes, exposição.

1. INTRODUÇÃO

A poluição ambiental é um assunto muito discutido na atualidade, principalmente devido à conscientização da humanidade, dos líderes mundiais, especialistas e indústrias em torno deste assunto. A COP, Conferência das Nações Unidas sobre as Mudanças Climáticas, é um exemplo desta relevância, ao reunir líderes de diversos países, empresas, especialistas, cidadãos, para discutir ações de financiamento, desenvolvimento e preservação do meio ambiente, diminuição emissão de gases que provocam efeito estufa, aquecimento global, entre outros tópicos (GOVERNO FEDERAL, 2021; UNEP, 2022).

No ramo industrial, busca-se meios de mitigar a contaminação gerada pelo consumo e extração do petróleo, dos agrotóxicos, do lixo em si, e de diversos outros contaminantes oriundos da indústria química pois, geram consequências para o meio ambiente, fauna, flora, para a sociedade atual e para as gerações futuras (ECKENFELDER, 1989).

No segmento da indústria químico-farmacêutica, os resíduos provenientes de medicamentos têm ganhado destaque devido ao descarte irregular desta classe de materiais. De acordo com Patel *et al.* (2019), resíduos de fármacos foram encontrados em quase todas as regiões do planeta nas últimas três décadas e em diversos lugares, como: esgoto domésticos, águas superficiais, águas subterrâneas, e até em lugares ermos, como nas regiões polares.

A contaminação por fármacos é notória principalmente no ambiente aquático. Outro fator que intensifica esta problemática é a escassez dessa fonte de vida. A quantidade e a composição dos resíduos e efluentes gerados foram alteradas em proporções mundiais nas últimas décadas devido à expansão da sociedade, globalização e industrialização, tornando a escassez de água um problema atual e muitas pessoas já carecem deste líquido (CETESB, 2022a; CETESB, 2022b).

A contaminação no ambiente aquático pode se refletir em mudanças em determinados organismos: a presença de antibióticos na água pode acarretar o aumento da resistência bacteriana, assim como a presença de estrogênio pode acarretar a feminilização de determinadas espécies de peixes (KANG *et al.*, 2002; BILA; DEZOTTI, 2003).

No século XX a penicilina foi descoberta e, desde então, inúmeros antibióticos são produzidos. O surgimento do anticoncepcional na década de 60 revolucionou a

vida das mulheres (PATEL, 2019). De acordo com o Jornal Estadão, no ano 2016 o brasileiro consumiu em média 700 doses de medicamento, podendo ser transcrita como duas doses de medicamento diária. O aumento e envelhecimento da população, o maior cuidado com a saúde e o acesso aos medicamentos facilitados – graças aos medicamentos genéricos – são fatores que justificam hoje o crescimento no consumo de medicamentos.

Diante deste cenário, buscamos entender de que forma a produção, o consumo e o descarte de medicamentos causam a poluição do meio ambiente e; quais os fármacos que são mais comumente encontrados como contaminantes das águas superficiais; e como isso afeta a vida de animais encontrados nesses ecossistemas. Ao entendermos melhor o caminho percorrido pelo fármaco, desde sua obtenção até seu consumo e excreção, e suas consequências no meio ambiente, podemos contribuir com melhorias no processo industrial e no tratamento de da água, visando diminuir este tipo de poluição no meio ambiente.

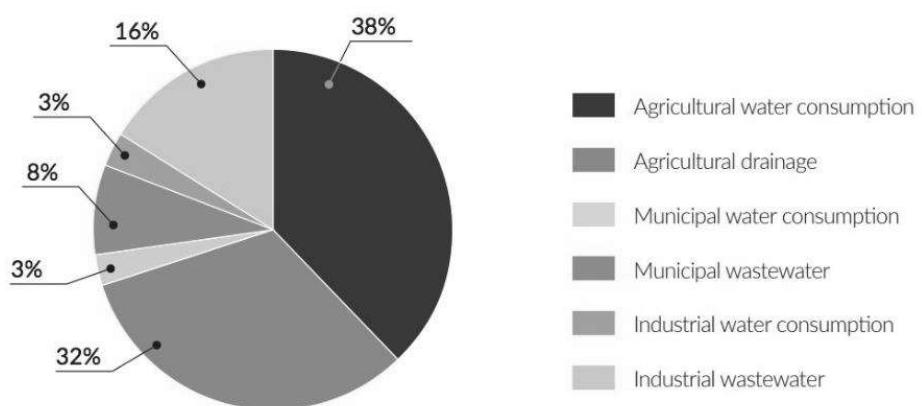
2. PROBLEMAS AMBIENTAIS E A ESCASSEZ DE ÁGUA

Poluição ambiental é a contaminação dos componentes físicos e biológicos do sistema terrestre e atmosférico a tal ponto que os processos ambientais são afetados de forma adversa (Muralikrishna. et al 2017). De acordo com diversas ONGs e ambientalistas, as principais preocupações ambientais do Brasil e do mundo, incluem: poluição das águas e do meio ambiente; mudanças climáticas; deflorestação; espécies em extinção; degradação do solo; superpopulação; insegurança de comida e água.

De acordo com a Encyclopédia Britannica, escassez hídrica pode ser definida como a falta de água doce para suprir as necessidades humanas e ambientais de uma determinada região. Suas causas são diversas: superpopulação; aumento da poluição; mudanças climáticas e aquecimento global. Ela pode ser dividida em: causas físicas – quando a região não possui água o suficiente para suprir sua demanda (pode ser sazonal); e econômica: quando não há infraestrutura adequada para levar a água disponível em boas condições para o seu consumo.

O gráfico da Figura 1 mostra o consumo e a geração de águas residuais divididos por setores. Podemos ver que a agricultura consome 70% do recurso de água doce disponível.

Figura 1 - Destino das retiradas de água doce: Consumo global e produção de águas residuais pelo principal setor de uso de água (2010).



Fonte: Adaptado de The United Nations World Water Development Report, 2017.

Dados da UNICEF informam que quase dois terços da população mundial sofrem com a escassez hídrica pelo menos durante um mês ao ano; mais de dois bilhões de pessoas vivem em lugares onde o suprimento de água é inadequado; até

o ano de 2025 metade da população mundial poderá estar vivendo em locais onde há escassez de água e, até o ano 2030, em torno de 700 milhões de pessoas poderão ter que se deslocar do lugar onde vivem devido ao mesmo problema. Espera-se que em 2040 uma em cada quatro crianças esteja vivendo em áreas de extrema falta de água.

Conforme a complexidade química dos poluentes aumenta, o meio ambiente não consegue se “reciclar”. (Sullivan et al, 2005). No mesmo sentido, a tecnologia necessária para o tratamento de tais produtos e substâncias resultantes da atividade industrial também se amplia, no entanto, por questões de custo, ainda são pouco aplicadas. A legislação referente à poluição da água na maioria dos países do mundo apenas tange que os recursos hídricos apresentem um nível de qualidade basal (Sullivan et al, 2005). Como exemplo, temos que em 1960, no estado da Califórnia, nos Estados Unidos da América, a lei apresentava como definição:

- Contaminação: deficiência na qualidade da água causada por esgoto ou lixo industrial que cause danos à saúde pública, gerando envenenamento ou espalhando doenças;
- Poluição: deficiência na qualidade da água causada por esgoto ou lixo industrial que não cause males à saúde da população, mas que afete a qualidade da água utilizada na agricultura, recreação, uso doméstico etc;
- Incômodo: mal cheiro ou qualquer incomodo semelhante à comunidade que seja causado por prática desmedida relacionadas à lixo industrial ou esgotos.

As fontes de poluição podem ser denominadas fixas quando podem ser relacionadas a um ponto reconhecível de descarga e podemos rastrear seu impacto – exemplo: resíduos industriais provenientes de uma fábrica -, ou difusas quando os poluentes impactam áreas diversas e é difícil de rastrear sua fonte e, por consequência, mais difícil de monitorá-la – exemplo: agrotóxicos que através da chuva podem poluir diversos corpos d’água (CETESB, 2020). Fazer essa distinção entre as fontes poluidoras é importante pois, ao lidarmos com fontes fixas, o contato do poluente com a água/meio ambiente pode ser prevenido, já no caso de fontes difusas isso é bem mais complexo.

3. POLUIÇÃO INDUSTRIAL

A criação de novos tipos de indústria na década de 1930, como a eletrônica, de plásticos, pesticidas, farmacêutica, dentre muitas outras, gerou novos tipos e fontes de poluição química (SULLIVAN *et al.*, 2005)

Muralikrishna e Manickam (2017) explicam que o efeito da poluição no ambiente aquático é imprevisível. Quando ela é causada por produtos químicos persistentes, provavelmente não será assimilada pela natureza e continuará poluído os recursos hídricos por longos períodos.

3.1 POLUIÇÃO EM ÁGUAS SUBTERRÂNEAS

O comportamento de químicos orgânicos e inorgânicos nas águas podem ser bastante diferentes. Ao falarmos, por exemplo, de águas subterrâneas, os químicos podem:

- circular livremente junto com o fluxo de água;
- interagirem com as rochas porosas e então terem a circulação desacelerada em relação ao fluxo d'água;
- interagir com os minerais da água e se precipitarem, assim sendo removidos do fluxo d'água;
- caso haja solo acima das águas, o químico pode se volatilizar, ou sofrer ação microbiana ou química.

Observa-se a tendência de que os compostos inorgânicos se precipitem, dada as características químicas dos aquíferos, ou então se comportarão como íons dissolvidos. Por exemplo, cátions metálicos carregados positivamente, como sódio, cálcio, ferro, ou ânions não metálicos carregados negativamente, como cloreto e sulfato.

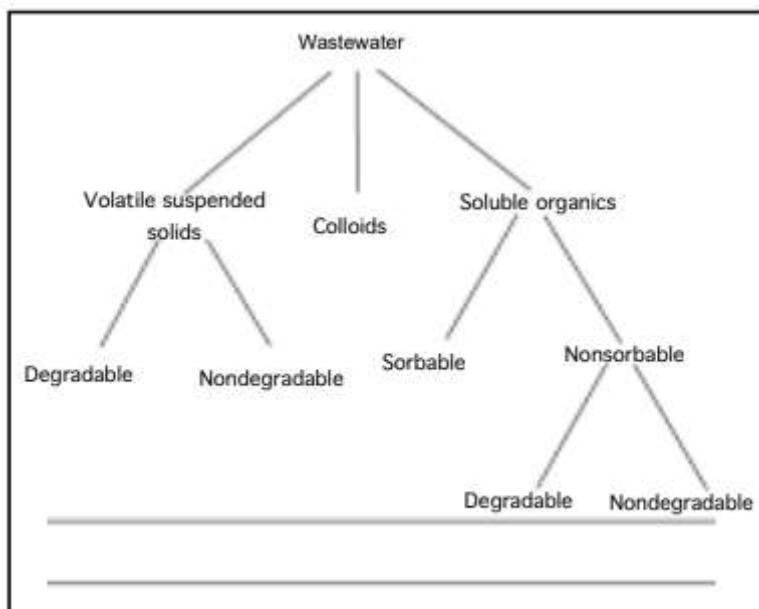
Conforme a água subterrânea se move por um aquífero, devido à presença de matéria orgânica natural e de sólidos inorgânicos, onde ambas podem exibir superfícies carregadas negativamente, em alguns momentos as cargas catiônicas podem ser absorvidas e em outros devolvidas à água, conforme ela se movimenta. É por essa razão que ânions inorgânicos se movimentam mais livremente pela água

subterrânea do que cátion metálicos. Ainda assim, as características da água em si, os poluentes que nela estão e as características geológicas do aquífero irão interferir no comportamento de cada tipo de contaminante (PATRICK *et al.*, 2007).

Já os poluentes orgânicos podem ser degradados pelo próprio solo ou microrganismos, podem ser decompor ou volatilizar. No entanto, caso isso não aconteça, eles tendem a ser mais persistentes no meio ambiente. É notado que seu comportamento, tanto em solo quanto em água, é muito afetado pela geoquímica e morfologia do ambiente que percorre. A polaridade do composto dissolvido e sua capacidade de ionização determinarão se ele será adsorvido ou não pelo meio em que se encontra e, a porcentagem de carbono orgânico também é um grande influenciador nesta questão.

A complexidade da poluição aquática orgânica está ilustrada no fluxograma da Figura 2.

Figura 2 - Partição dos constituintes orgânicos de efluentes.



Fonte: Eckenfelder, 1989.

3.2 POLUIÇÃO POR FÁRMACOS E SEUS PROBLEMAS

Bolong *et al.* (2006) enquadraram os poluentes farmacêuticos na classe de micro poluentes. Além dos fármacos, pertencem a este grupo os agroquímicos, produtos de cuidados pessoal e hormônios esteroides. Estas substâncias podem ser encontradas em estações de tratamento de água, e em águas superficiais e profundas em

concentrações que nanogramas até microgramas por litro. Elas são despejadas de forma contínua no meio ambiente, em grande parte através do sistema de tratamento de esgoto doméstico. Por serem substâncias tão variadas, sua detecção e remoção em estações de tratamento de água potável e efluentes é dificultada.

A poluição do meio ambiente por fármacos pode ser oriunda da própria indústria farmacêutica, do descarte inadequado de medicamentos, mas a maior fonte poluidora é a própria excreção por seres humanos de fármacos que foram consumidos e excretados nos recursos hídricos na forma inalterada ou em metabólitos ativos.

A indústria agropecuária, por fazer usos de antibióticos e outros medicamentos nos animais criados também é responsável pela contaminação da natureza por fármacos. Nesse caso, há mais de uma rota de poluição: os fármacos podem ser excretados pelos animais diretamente na água, mas essa excreção também pode acontecer no solo, que sofre lixiviação e polui os recursos hídricos (SAYADI *et al.*, 2010).

Fármacos são planejados para serem estáveis e a resistirem a diversas transformações físico-químicas dentro do corpo humano e a fazerem efeito em receptores por muitas vezes bastante específicos. Portanto, é esperado que ao atingir o meio ambiente, eles possam ser persistentes e se acumular, assim alcançando concentrações detectáveis e surtindo efeito em organismos presentes ali (KHETAN; COLINS, 2008).

Um fármaco menos resistente às ações do meio ambiente e às estações de tratamento de água ainda pode causar impacto negativo na natureza. Caso seja um medicamento de consumo diário e consumido por parcela significante da população, sua remoção ou desativação é compensada pelo grande volume que é introduzido como poluente com frequência (PETROVIC *et al.*, 2003).

Brown *et al* (2006) explicam que, ao ser lançado na água, a concentração dos fármacos diminui consideravelmente até as estações de tratamento de águas residuais. Ele usa como exemplo a detecção de Ofloxacina (fluorquinolona) em efluentes hospitalares do Novo México. Neste ponto de coleta, o fármaco foi detectado em concentrações de até 35,5ng/L. Nas estações de tratamento de águas residuais houve uma redução de aproximadamente 77% da concentração desta substância, e no Rio Grande este fármaco já não foi mais detectado. Além da diluição, há a

influência dos fatores citados anteriormente, como a adsorção em sólidos suspensos e matéria orgânica, a degradação microbiana, fotodegradação e outras transformações químicas (QUESADA *et al.*, 2019).

Luo *et al.* (2014) explica que assim como ocorre no corpo humano, produtos farmacêuticos que estão presentes na natureza podem ter efeitos sinérgicos. Isso faz com que esse tipo de poluição possa ser mais perigoso e imprevisível, já que esse efeito pode ser negligenciado pelas entidades responsáveis, e a detecção da concentração de diferentes tipos fármacos em um local pode ser imprecisa.

Atualmente há aproximadamente 12000 fármacos para uso humano e 2500 para uso veterinário e o consumo de medicamentos aumenta anualmente, graças ao menor custo do medicamento genérico, os benefícios dos planos de saúde e as demandas por tratamentos de doenças crônicas e envelhecimento (SAYADI *et al.*, 2010; QUESADA *et al.*, 2019). Daughton e Ternes (1999) compararam a quantidade de fármacos utilizados em todo mundo a quantidades semelhantes de produtos agroquímicos.

Embora já haja evidências de que a poluição oriunda de resíduos farmacêuticos tenha efeitos colaterais no meio ambiente e vida que o habita, os estudos relacionados a isso são poucos, e foram conduzidos em sua maioria na América do Norte e Europa Ocidental. Ainda assim, a comparação de dados de cada região pode ser uma tarefa difícil, pois as metodologias analíticas podem ser significativamente diferentes, assim como a abrangência de analitos pesquisados (WILKINGSON *et al.*, 2021).

Quesada *et al.* (2019) explicam que mensurar os efeitos de produtos farmacêuticos no meio ambiente é um desafio tanto pela complexidade destas substâncias, quanto pela falta de dados a respeito de seus efeitos no meio ambiente a longo prazo. Muitas literaturas atuais utilizam o índice de Concentração Prevista de Efeito não Ambiental (CPEN), que se refere à concentração na qual determinado fármaco não produz efeito no meio ambiente. Utilizando isso, criou-se então a medida chamada de Cociente de Perigo (CP), que é a razão entre Concentração Prevista de Efeito não Ambiental (CPEN) e a concentração detectada naquele ambiente.

Estudos que determinam em qual concentração determinada substância é prejudicial ao meio ambiente (Concentração Ambiental Crítica – CAC) também já existem: eles detectam a concentração de produtos farmacêuticos no plasma de

certos organismos aquáticos e, caso o valor seja próximo à faixa terapêutica em humanos, espera-se que os efeitos deste fármaco sejam possíveis (WILKINSON *et al.*, 2021).

Gunnarsson *et al.* (2019) explica que fármacos que são lançados em sua forma ativa no meio ambiente podem ter efeitos em vias metabólicas que são encontradas tanto em organismos aquáticos quanto terrestres. Os riscos disso são potenciais efeitos toxicológicos e farmacológicos nos organismos, assim como o desenvolvimento de resistência microbiana (SAYADI *et al.*, 2010).

Antibióticos consumidos por humanos e animais podem ser excretados inalterados ou descartados de forma incorreta. Ao alcançarem a água, terão suas concentrações reduzidas. Bactérias que entrarem em contato com esse fármaco criam resistência a ele e seguirão naturalmente a cadeia alimentar. Ao serem consumidas por humanos, essas bactérias podem causar uma infecção cujo tratamento por determinados antibióticos será ineficiente (SAYADI *et al.*, 2010)

Por estarem presentes nos recursos hídricos e na água potável, os produtos farmacêuticos também podem atuar como desreguladores endócrinos de serem humanos e organismos aquáticos (BOLONG *et al.*, 2009). O hormônio 7a-etinilestradiol é semissintético e está presente em pílulas anticoncepcionais. Sua produção na União Europeia é de aproximadamente 200 quilos e o consumo diário per capita é de 0,84 a 2,59 µg. Este fármaco é potente e persistente no meio ambiente, e mesmo em concentrações baixas de 1-4 ng/L, ele já causa efeito sobre a reprodução de peixes. Além de dessa alteração, este fármaco, assim como o diclofenaco, pode causar a ruptura das células renais e intestinais dos peixes e modificar seu metabolismo (QUESADA *et al.*, 2019).

Rivera Jaimas (2018) calculou a medida Cociente de Perigo (CP) para três diferentes níveis tróficos: algas, peixes e dáfniias (pulgas d'água). Esse estudo foi realizado no México, em Cuernavaca. Os fármacos atenolol, diclofenaco, gemfibrozil, ibuprofeno e ácido salicílico se mostraram mais tóxicos para os peixes. As algas eram mais afetadas pela indometacina, sulfametoxazol e trimetoprima e as dáfniias eram mais sensíveis ao paracetamol, gemfibrozil, carbamazepina e naproxeno. Rivera concluiu que o maior CP pertencia aos fármacos ibuprofeno, sulfametoxazol, diclofenaco e naproxeno.

3.2.1 Fármacos mais encontrados no meio ambiente

A concentração de fármacos em águas superficiais pode variar de acordo com o consumo local da população, de acordo com a regulamentação sanitária do país, a renda per capita e a infraestrutura de tratamento de água (WILKINSON *et al.*, 2021; QUESADA *et al.*, 2019).

Um estudo realizado por Wilkinson, Boxall e Kolpin (2021) e mais 124 contribuidores procurou identificar fármacos ativos analisando a água de 258 rios em diversos pontos, totalizando 104 países, utilizando sempre o mesmo método analítico, tendo como alvo 61 substâncias. Alguns medicamentos em particular foram detectados em apenas alguns continentes: como a artemisinina (antimalárico) e clotrimazol (antifúngico) foram detectados apenas na África, enquanto oseltamivir (antiviral) e cetoconazol (antifúngico) foram detectados apenas na Ásia. Já a carbamazepina (antiepileptico), metformina (hipoglicemiante), cafeína (estimulante e faz parte do estilo de vida), nicotina (estimulante e faz parte do estilo de vida), acetaminofeno/paracetamol (analgésico) e cotinina (metabólito da nicotina) tiveram a frequência de detecção muito similar em todos os continentes, exceto Antártida.

Os fármacos que tiveram maior índice de detecção foram: carbamazepinas, metformina e cafeína. E os que foram encontrados em todos os continentes, incluindo a Antártida, foram: cafeína, nicotina e cotinina. Excluindo então a Antártida, os fármacos que foram encontrados em todos os continentes restantes foram: atenolol (β -bloqueador), carbamazepina (antiepileptico), cetirizina (anti-histamínico), citalopram (antidepressivo), desvenlafaxina (antidepressivo), fexofenadina (anti-histamínico), gabapentina (anticonvulsivo), lidocaína (anestésico), metformina (antihiperídemic), naproxeno (anti-inflamatório), sitagliptina (hipoglicemiante), temazepam (benzodiazepínico para tratamento de insônia), trimetoprima (antimicrobiano) e venlafaxina (antidepressivo). E por fim, alguns fármacos não foram encontrados em nenhuma amostra, devido à características particulares, como instabilidade, afinidade por determinados sólidos, e alta quantidade de analito necessário para detecção. São eles: cloxacilina (antimicrobiano), difenidramina (anti-histamínico), miconazol (antimicrobiano), norfluoxetina (antidepressivo), oxazepam (benzodiazepínico), oxitetraciclina (antimicrobiano), raloxifeno (tratamento de osteoporose) e sertralina (antidepressivo).

Do total das regiões, 26% delas apresentaram a concentração de pelo menos um fármaco (entre os 61) maior do que a considerada segura para organismos aquáticos.

Wilkinson *et al.* (2021) explicam que fármacos com acesso menos controlado devido à legislação local tendem a ter altas concentrações nos rios. É o caso de antibióticos no continente africano, onde fármacos deste tipo foram detectados em concentração três vezes maior do que a médica dos continentes próximos. Da mesma forma, o nível de desenvolvimento dos países também influencia na poluição relacionada a fármacos: países em desenvolvimento tendem a ter infraestrutura de tratamento de água mais precária em comparação a países desenvolvidos, mas ao mesmo tempo, têm mais acessos a medicamentos do que países pobres. Isso faz com que seus rios tenham a maior concentração de fármacos, quando comparados às outras classes de países.

O consumo de diferentes tipos de fármacos também é influenciado pela situação econômica dos países: nos mais ricos, a concentração de hipoglicemiantes e antidepressivos foi maior do que em países de renda alta. Ao mesmo tempo, a concentração de antibióticos e analgésicos foi maior em países de renda média a baixa (KOOKANA *et al.*, 2014).

No estudo de Wilkinson *et al.* (2021), as maiores concentrações de fármacos foram encontradas em locais que têm indústrias farmacêuticas, ou que recebem esgotos não tratados. Os locais com menor concentração de fármacos foram os que tinham influência antropológica limitada; que faziam pouco uso da medicina moderna; que possuíam tratamento de esgoto sofisticado; ou locais que apresentavam alto fluxo de água, causando a diluição dos fármacos (como Manaus, no Brasil). Nos rios analisados, apenas na Islândia e na região Yanomami não houve detecção de fármacos.

3.3 DESCARTE IRREGULAR DE RESÍDUOS FARMACÊUTICOS

O setor farmacêutico é um considerável gerador de resíduos devido à complexidade das reações envolvidas na rota da síntese de fármacos e os solventes utilizados na purificação. Soma-se a isso o fato de a poluição gerada pelo descarte

inadequado de medicamentos afetar de forma significativa o meio ambiente, conforme já discutido (LINNINGER, *et al.* 2000).

O Conselho Regional de Farmácia de SP (CRF-SP), em 2019, apontou que 77% dos brasileiros têm o hábito de se automedicar. Destas pessoas, quase metade delas se automedica uma vez por mês e um quarto delas se automedica pelo menos uma vez por semana. Outro tipo de comportamento também foi detectado nesta pesquisa: o paciente recebe o diagnóstico e a receita para a aquisição do medicamento, porém durante seu uso há a ocorrência de determinado efeito colateral, fazendo com que a pessoa reduza a dose do indicada no tratamento.

Dentre os medicamentos mais utilizados pelos brasileiros (com e sem prescrição médica) nos últimos 6 meses da data da pesquisa estavam: antibióticos (42%), analgésicos e antitérmicos (50%) e relaxantes musculares (24%). Foi revelado que 76% dos entrevistados descartam os medicamentos que sobram ou vencem de forma incorreta, descartando-os no lixo comum ou no esgoto doméstico (vaso sanitário, pias etc.).

Jonathan *et al.* (2005) explica em sua pesquisa que, apesar da maioria das pessoas considerar que medicamentos podem ser potencialmente perigosos à saúde, apenas metade dos entrevistados considera que eles podem ser igualmente perigosos ao meio ambiente. Ao mesmo tempo, o descarte de medicamentos estava mais ligado ao perigo que os mesmos representam dentro de casa às crianças, do que ao meio ambiente.

No Brasil, a principal lei que rege a logística reversa de medicamentos vencidos ou em desuso é a Lei da Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), Nº. 12.305/2010. Ela prevê a redução na geração de resíduos através da reciclagem e reutilização. A RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) Nº. 306 da ANVISA de 07 de dezembro de 2004 trata do Gerenciamento de Resíduos e Serviços de Saúde (GRSS). Ela informa que os detentores do registro do medicamento são os responsáveis por fornecer informações referentes à disposição final do produto ou resíduo gerado. Por causarem danos ao meio ambiente quando descartados no esgoto ou lixo comum e por não serem totalmente removidos da água por meio de tratamentos como clorificação, adsorção, ozonização e outros métodos, (HUERTA-FONTENELA *et al.*, 2011) a logística reversa para medicamentos se faz necessária.

De acordo com o Ministério do Meio Ambiente, é dever das farmácias e drogarias informar aos consumidores sobre o descarte correto dos medicamentos que estão vencidos e/ou em desuso, assim como de suas respectivas embalagens. O usuário, por sua vez, deve efetuar o descarte dos mesmos nos pontos de recebimentos instalados em farmácias e drogarias. Cabe aos fabricantes e importadores dos medicamentos dar o desfecho ambientalmente correto aos produtos. Atualmente há mais de três mil pontos de descarte de medicamentos no Brasil. No caso de medicamentos de sobras de medicamento não domiciliares, o Ministério do Meio Ambiente informa que desde 2004 existe um sistema adequado de destinação final destes resíduos, por incineração ou aterro sanitário (LOGMED, 2022).

No caso do descarte inadequado de medicamentos, ele pode ocorrer da seguinte forma:

- 1) Na fossa séptica - quando a residência não possui saneamento básico e então o medicamento vai direto para o solo via infiltração e atinge o aquífero ou lençol freático.
- 2) Esgoto – no caso de residências que possuem saneamento básico. Então a pessoa descarta o medicamento na pia ou vaso sanitário. Este então vai para as estações de tratamento de esgoto e água e acaba também poluindo os lençóis freáticos e aquíferos.
- 3) Descarte no lixo – o medicamento acaba indo para aterros sanitários comuns e após sua decomposição contamina o solo através da dissolução e lixiviação.

O anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico de 2019/20 informa que em 2019 foram comercializadas 5,3 bilhões de embalagens de medicamentos, um crescimento de 15,4% em relação a 2018. O número de princípios ativos comercializados e o número de subclasses terapêuticas também aumentou desde 2015 (ANVISA, 2021).

De acordo com a Tabela 1, dentre os tipos de medicamentos mais vendidos, estão os de tarja vermelha, seguidos dos medicamentos isentos de prescrição e então os de tarja preta. Podemos notar então, que os brasileiros consomem quase quatro vezes mais os medicamentos que necessitam de prescrição, do que os que são isentos dela.

Tabela 1 - Percentual de tipos de medicamento sobre o total da quantidade comercializada

Medicamento	Quantidade de embalagem comercializada				
	Ano	2015	2016	2017	2018
Isentos de prescrição		741.353.012	908.537.866	893.366.204	940.728.870
Tarja Preta		97.727.062	100.781.221	99.098.277	104.352.067
Tarja Vermelha		3.072.274.558	3.394.205.553	3.337.525.758	3.514.467.886
Total		3.911.354.632	4.403.524.640	4.329.990.239	4.559.548.823
					5.261.265.960

Fonte: CMED/Anvisa – Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2019/20 Adaptado

Ao separarmos os fármacos por grupos anatômicos, a Tabela 2 mostra que fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central, seguidos dos que atuam no Sistema Cardiovascular e então no Aparelho Digestivo e Metabolismo têm maior expressão na quantidade de embalagens comercializadas de medicamentos.

Tabela 2 - Quantidade fármaco comercializada por grupo anatômico.

Grupo Anatômico	Quant. de embalagens comercializadas	% sobre o total
Agentes Antineoplásicos e Imunomoduladores	23.359.935	0,44%
Sistema Nervoso Central	807.668.409	15,35%
Aparelho Digestivo e Metabolismo	679.808.670	12,92%
Anti-infecciosos em geral	306.495.210	5,83%
Sistema Cardiovascular	768.024.148	14,60%
Sistema Musculoesquelético	452.679.790	8,60%
Aparelho Respiratório	483.017.038	9,18%
Sangue e órgãos formadores de sangue	78.949.633	1,50%
Sistema Geniturinário e Hormônios Sexuais	330.293.944	6,28%
Preparações Hormonais	184.543.853	3,51%
Dermatologia	291.789.911	5,55%
Órgãos Sensoriais	423.638.671	8,05%
Soluções Hospitalares	348.664.008	6,63%
Agentes Diagnósticos	5.131.491	0,10%
Parasitologia	73.589.982	1,40%
Diversos	3.574.603	0,07%
Fitoterápicos	36.664	0,00%
Total	5.261.265.960	100%

Fonte: CMED/Anvisa – Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2019/20 Adaptado

Por fim, temos um ranking apresentado pela Tabela 3, com os princípios ativos e associações com maiores quantidade de apresentações comercializadas em 2019. Podemos ver que o Cloreto de Sódio foi o princípio ativo mais comercializado. Isso se justifica pelo fato dele ser indicado para diversas situações: descongestionante, limpeza de ferimentos, e outros. Já a Losartana Potássica, que ocupa o segundo lugar no ranking, é um medicamento indicado para o tratamento de hipertensão arterial.

Tabela 3 - Ranking de fármacos por quantidade de apresentações comercializadas, por princípio ativo, das 20 substâncias e associações mais comercializadas.

Ranking	Principal Ativo
1	Cloreto de sódio
2	Losartana Potássica
3	Cloridrato De Metformina
4	Dipirona
5	Nimesulida
6	Hipromelose;Dextrana
7	Hidroclorotiazida
8	Ibuprofeno
9	Levotiroxina Sódica
10	Cloridrato De Nafazolina
11	Paracetamol
12	Levonorgestrel;Ethinilestradiol
13	Atenolol
14	Citrato De Sildenafil
15	Colagenase;Cloranfenicol
16	Sinvastatina
17	Carmelose Sódica
18	Maleato De Enalapril
19	Paracetamol;Maleato De Clorfeniramina;Cloridrato De Fenilefrina
20	Paracetamol;Diclofenaco Sódico;Carisoprodol;Cafeína

Fonte: CMED/Anvisa – Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2019/20

Em abril de 2021 o Estado de São Paulo firmou, através da CETESB, da Secretaria do Meio Ambiente e da Secretaria de Infraestrutura, uma parceria com empresas do setor de medicamentos que institui um sistema de logística reversa para medicamentos de uso domiciliar e suas embalagens. Participam desta parceria

importadores, distribuidores, fabricantes, comerciantes e consumidores (CETESB, 2021).

Os medicamentos coletados por meio desse sistema serão destinados à incineração e as embalagens à reciclagem. De acordo com a ABRAFARMA, uma das empresas parceiras, em 2020 foram recolhidos pelas redes de farmácia desta entidade um total de 130 toneladas de resíduos de medicamentos e embalagens.

4. TRATAMENTO DE EFLUENTES INDUSTRIAS – PANORAMA GERAL

4.1 TRATAMENTO DE RESÍDUOS QUÍMICO - FARMACÊUTICOS

A indústria farmacêutica não é popularmente conhecida como uma indústria muito poluente, porém, no ano de 1995 a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos reportou que as farmacêuticas estavam lançando no ambiente anualmente mais de 50 mil toneladas de poluentes atmosféricos, terrestres e aquáticos, compostos de 104 diferentes substâncias químicas. Foi em 2010 que, devido a um programa de gerenciamento do meio ambiente, houve uma diminuição dos poluentes gerados para menos de 10% do que era geral em 1995. Ainda assim, os resíduos e efluentes derivados desta indústria são potencialmente (BREMS; LAPKIN; BAEYENS, 2012).

Kessler (2010) explica que recentemente foi documentado que as diversas instalações de produção de fármacos, na verdade, são fontes contaminantes de produtos farmacêuticos muito mais expressivas do que o medicamento consumido e excretado por humanos e animais.

A indústria farmacêutica difere das outras porque ela não é uma indústria que produz um produto apenas. Ela é composta de outras indústrias interconectadas e dependente da matéria prima ou bem produzido por elas. Sendo assim, seus resíduos são igualmente variados: água suja, resultante de diversas fontes, como resfriamento e lavagens de tanques, e processos químicos, como fermentações se extrações aquosas; fenol, substância bastante tóxica, é comumente utilizada na limpeza de tanques; solventes, que também são utilizados em grandes volumes nesta indústria por participarem de sínteses químicas e reações de extração, formas nitrogenadas e sólidos solúveis. (ANDREASSEN; FLETCHER, 1993).

Os fármacos residuais são efluentes que merecem atenção especial pois, são desenvolvidos para serem persistentes e manter suas propriedades químicas durante grande parte de sua passagem pelo corpo humano. Assim também é no meio ambiente: várias dessas substâncias não são completamente removidas nas Estações de Tratamentos de Efluentes e resistem a vários processos utilizados no tratamento convencional de água (BILA; DEZOTTI, 2003).

Sheldon (2007) menciona o Fator E (Environmental Factor), um conceito que visa medir a quantidade de lixo gerado pelas indústrias químicas e bioquímicas versus a quantidade de produto gerada: $E\text{ Factor} = \text{kg de resíduos} / \text{kg de produtos}$. Quanto maior for o Fator E, significa que maior é a quantidade de resíduos gerado. O valor E ideal é zero, representando que toda matéria-prima e substâncias utilizadas nos diversos processos não viraram lixo. Por essa análise, as indústrias com materiais mais finos são as que têm maior Fator E, de acordo com a Tabela 4:

Tabela 4 - Produção e formação de lixo em vários setores da indústria.

Segmento industrial	Tonelagem de produto	Fator E (kg resíduo/kg produto)
Refinaria de petróleo	$10^6\text{-}10^8$	<0,1
Químicos à granel	$10^4\text{-}10^6$	< 1 – 5
Químicos finos	$10^2\text{-}10^4$	5 – 50
Farmacêutico	$10\text{-}10^3$	25 - 100

Fonte: Adaptado de The E factor: fifteen Years on. Sheldon, R. A., 2007.

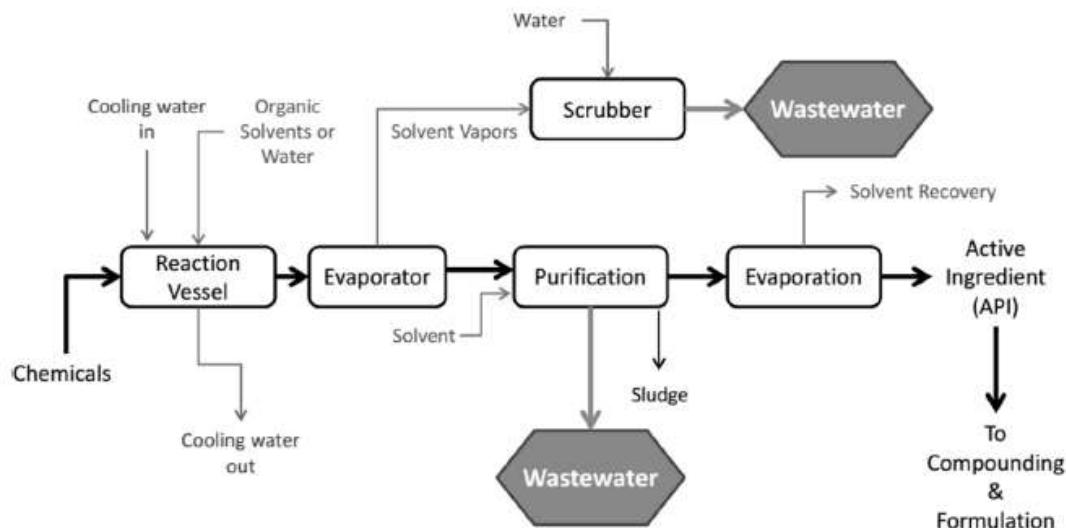
De acordo com a Tabela 4, a indústria farmacêutica não é a maior geradora de resíduos em valores absolutos, mas ela tem o maior fator E, isto quer dizer que a cada tonelada de produto gerado, ela é a que gera mais resíduos.

Seus efluentes podem ser gerados por diversas atividades: pesquisa e desenvolvimento, síntese química, extração de produtos naturais, fermentação, preparação de medicamentos (BREMS, LAPKIN et BAEYENS, 2012). Como característica inerente, as áreas de P&D produzem resíduos bastante variados; dentre eles podemos encontrar: solventes, compostos organometálicos, produtos naturais, biomassa, oxidantes, ácidos e bases, e outros componentes variados. Apesar de o volume de descarte do P&D ser menor, podem ser compostos muito tóxicos (ANDREASSEN; FLETCHER, 1993).

A síntese química é responsável pela geração da maior parte dos fármacos, e seus processos são constituídos por várias reações em bateladas, e então seus produtos são sujeitos à separação e purificação, conforme demonstrado na Figura 3. Uma quantidade muito grande e variada de solvente é utilizada, assim como produtos químicos orgânicos e inorgânicos. Os efluentes gerados nesta etapa são os mais complexos, muito variados em composição e em quantidade, devido a grande

quantidade de fármacos que podem ser produzidos e à sazonalidade das produções. Os controles internos da planta de fabricação, juntos às medidas de recuperação de solvente e separação e tratamento dos resíduos perigosos darão as características dos efluentes desta indústria (ANDREASSEN; FLETCHER, 1993; KABDASLI *et al.*, 1999).

Figura 3 - Diagrama do processo de síntese.



Fonte: ANDREASSEN, 2014.

A extração de produtos naturais pode utilizar animais, vegetais ou fungos. Para tanto, são utilizados solventes orgânicos (benzeno, clorofórmio, acetona, amônia, dentre outros) em quantidade muito maior do que a quantidade de produto final extraído, além de ácidos e bases. Também são utilizados metais para a precipitação. Os efluentes gerados desse processo contém também resíduos sólidos de biomassa (BREMS; LAPKIN; BAEYENS, 2012).

No processo de fermentação são obtidos principalmente vacinas e antibióticos. São comumente feitos em bateladas, seguidas de separação e purificação. Muitos produtos são utilizados neste método, incluindo o nitrogênio e o fósforo, que são utilizados para alimentar os microrganismos. Um grande volume de efluentes é gerado, contendo solventes, além de rejeitos sólidos provenientes de filtrações (JOZALA *et al.*, 2016).

A etapa de preparação e dosagem do medicamento é a que gera menor quantidade de rejeitos, mas devido as análises instrumentais, a variação do tipo de rejeito é ampla. Além dos próprios fármacos participantes desta etapa, os efluentes podem ser frutos de água de lavagens de equipamento e pisos, e rejeitos sólidos como embalagens (BREMS; LAPKIN; BAEYENS, 2012).

Os efluentes gerados variam bastante de composição, complexidade e concentração. Para que eles possam ser tratados antes de serem devolvidos ao meio ambiente, são caracterizados de forma a determinar a quantidade de matéria orgânica, matéria inorgânica, sólidos (que podem estar na forma dissolvida, suspensa, sedimentada, ser volátil ou não volátil) (KABDASLI *et al.*, 1999).

Alguns solventes utilizados na indústria podem ser reciclados e utilizados em partes anteriores ao processo em que eram originalmente empregados. No entanto, quando um solvente está contaminado por outro, sua reciclagem pode ficar impossibilitada. Então deve-se escolher entre recuperar o solvente (normalmente por destilação) ou descartá-lo. Cabe à indústria avaliar o custo x benefícios de tal ação levando em conta não apenas o valor monetário, mas também as questões ambientais envolvidas (ANDREASSEN; FLETCHER, 1993). De acordo com Kabdasli *et al.* (1999), os poluentes mais comuns resultantes da síntese química são solventes orgânicos, cianetos, formas nitrogenadas e sólidos solúveis.

O tratamento biológico representa a melhor relação custo-benefício e é ambientalmente correto. No entanto, ele ainda apresenta problemas, pois demanda muito espaço para ser realizado. O tratamento de efluentes na indústria pode estar ligado ao tamanho da mesma, já que, como mencionando, alguns métodos demandam áreas grandes (GORAHY *et al.*, 1995; KABDASLI *et al.*, 1999). Gulmez *et al.* (1998) explica que é necessário que seja feito um pré-tratamento físico-químico, que acerta o pH, sedimenta, filtra e precipita componentes tóxicos do efluente, diminuindo assim a carga de trabalho que será realizada pelos microrganismos.

De acordo com Wang *et al.* (2021) e Mareddy (2017), as etapas do Tratamento de Efluentes Líquidos são:

- Pré tratamento: busca equalizar o efluente para que ele vá padronizado para a estação de tratamento biológico, de forma a não prejudicar os microrganismos. É

importante que o pH esteja neutro e os óleos e graxas também são removidos (GULMEZ *et al.*, 1998).

- Tratamento primário: consiste na remoção dos sólidos através de processos de penetração; sedimentação para remover partículas menores; precipitação química, para remover determinadas substâncias solúveis; flotação, para remover partículas sólidas ou gotas de uma fase líquida. Nesta etapa, o objetivo é reduzir a carga orgânica que vai ser encaminhada para o tratamento biológico.
- Tratamento secundário – Este tratamento utiliza de microrganismos, mais comumente bactérias, para realizarem a decomposição bioquímicas dos efluentes em produtos estáveis finais. Neste processo o número de microrganismos pode aumentar e há geração de lodo, água, dióxido de carbono e produtos finais (MAREDDY, 2017). Ele é feito por microrganismos adaptados para esta finalidade.

Pode ser feito por:

- Lagoa de aeração – são utilizados microrganismos anaeróbios e não há recirculação do lodo, pode levar dias para tratar o efluente.
- Lodo ativado – Este é tratamento aeróbico é muito utilizado e é eficiente para vários tipos de efluentes. Há recirculação de parte do lodo e o tratamento leva de 4 a 8 horas e é dependente de temperatura. Fármacos como Ibuprofeno, Naproxeno, e estrogênios mostraram alto grau de remoção, mas outros como carbamazepina, diclofenaco, sulfametoxazol e outras sulfas não foram bem removidos (GADIPELY *et al.*, 2014).
- Filtro biológico – os microrganismos estão aderidos em uma coluna, por onde o efluente passa e os componentes tóxicos são degradados.
- Biogestor anaeróbio – recomendado para efluentes que tem alta DBO, ou seja, de alta concentração. É uma operação que gera menos lodo e tem menor custo energético. Há formação de metano, que pode ser comercializado ou utilizado como fonte de energia. (SABESP, 2022; GOHARY *et al.*, 1995; GADIPELLY, 2014)

- Tratamento terciário – Ele é opcional e é considerado uma extensão do tratamento secundário. Visa remover contaminantes persistentes, assim como nitratos e nitritos, pois eles consistem em uma operação de desnitrificação. Esse processo pode ser feito via digestão anaeróbia, ou por processos físico-químicos, como

adsorção, floculação, membranas de filtração avançada, dentre outros (WANG *et al.*, 2021; GADIPELLY, 2014).

- Tratamento quaternário – são processos adicionais cujo objetivo é produzir um efluente de maior qualidade do que o alcançado até o momento. Visa remover de substâncias orgânicas tóxicas que podem ser persistentes, como fármacos e inseticidas. Espera-se que os tratamentos anteriores removam entre 85% a 95% da Demanda Biológica de Oxigênio (DBO) e sólidos suspensos, fazendo com que o tratamento quaternário se faça necessário, dependendo do caso. Em casos em que há a presença de componentes tóxicos para as bactérias presentes no tratamento secundário, este tratamento também é uma opção (PALMA, 2018; MAREDDY, 2017).

Estima-se que no mundo, metade dos resíduos provenientes da indústria farmacêutica sejam despejados sem tratamento específico. Entender a natureza e composição do resíduo gerado, assim como seu processo, é essencial para a diminuição da geração de contaminantes, bem como para a melhoria e otimização de cada etapa de produção.

A classificação dos tipos de resíduos sólidos está presente na Norma Brasileira NBR 10004. Assim, eles podem ser classificados em:

- Classe I – perigoso – representam efeitos adversos ao meio ambiente quando descartados de forma inadequada.
- Classe II A – não inerte – mas não é perigoso
- Classe II B – inerte – não é perigoso

4.2 SÍNTESE DE FÁRMACOS

Na indústria química, as matérias primas orgânicas e inorgânicas, como água, minerais e petróleo são a base para a síntese de infinitos outros compostos. Esta pouca variedade de materiais pode sofrer reações químicas entre si e formar um novo grupo de compostos: os produtos se base, que por sua vez também podem participar de reações químicas, dando origem a produtos intermediários. O grupo constituído por produtos químicos e de base formam as commodities. Por fim, processos e reações mais complexas produzem os produtos finos, cuja variedade de moléculas sintetizada é imensa (CYBULSK *et al.*, 2001).

A Tabela 5 mostra que conforme avançamos da obtenção de matérias – prima até os produtos finos, a quantidade de reações aumenta, assim como a complexidade da molécula obtida e seu valor agregado (MOULIJ, MAKKEE, DIEPEN, 2013).

Tabela 5 - Estrutura da indústria química.

Classificação	Quantidade	Exemplos de produtos	Finalidade
Matérias - primas	10	Petróleo, gás natural, minerais, água	Produtos para consumo, especialidades, produtos químicos avançados
Produtos de base	20	Buteno, benzeno, amônia, metanol, ácido sulfúrico	
Produtos intermediários	300	Ácido acético, formaldeído, ureia, acrilonitrila, acetaldeído	Commodities
Produtos Finos	30.000	Plásticos, solventes, detergentes, inseticidas, fármacos	

Fonte: Adaptado de MOULIJN, 2013.

Os fármacos são considerados produtos finos, porém, uma vez que recebem a adição de excipientes (e outros produtos) para que possam ser consumidos, se tornam especialidades. Em comparação com as commodities e materiais mais brutos, os produtos finos são produzidos em quantidades bem menores e por isso, no passado, não se dava tanta atenção para os métodos de produção utilizados. Sua produção normalmente é feita por plantas multipropósito ou multiprodutos, que podem sintetizar uma gama de produtos variados, de acordo com a sazonalidade ou necessidade, mas utilizando sempre os mesmos equipamentos (MOULIJ, MAKKEE, DIEPEN, 2013).

Cybulsk *et al.* (2001) explicam que a produção de commodities é feita predominantemente em processos contínuos. Eles são muito eficientes e bastante inflexíveis, ou seja, normalmente não há o redesenho da planta para se adequar a algum novo tipo de síntese ou nova tecnologia. Já os químicos finos normalmente são produtos em formato de batelada, em plantas multipropósitos ou multiprodutos.

Plantas Multiprodutos: produzem substâncias com estrutura química parecida e cuja síntese é semelhante. Normalmente, as etapas e sequências de fabricação são sempre as mesmas para cada produto desejado e um produto é manufaturado por vez.

Plantas Multipropósito: é possível produzir uma ampla gama de produtos com reações de síntese e etapas podendo ser bem diferentes a cada tipo de substância. A rota de produção e os equipamentos utilizados podem variar e os processos de produção podem variar conforme a necessidade.

Em ambas as plantas, reatores de tanque agitado são uma peça-chave. Eles se assemelham a uma versão maior dos fracos utilizados em laboratório e a reação em batelada permite flexibilidade na produção em relação às mudanças do mercado. Esse tipo de equipamento é de fácil obtenção, já que não é desenvolvido para algum processo específico.

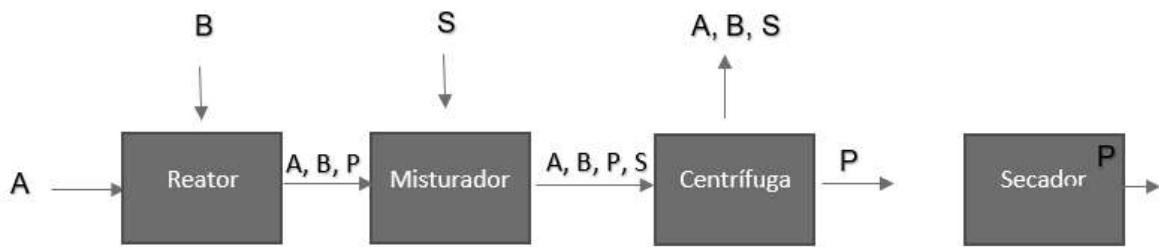
É uma característica dos produtos finos serem produzidos em processos de batelada ou semi-batelada e as respectivas plantas terem um volume de produção baixo, um alto custo e o produto ser de altíssimo valor agregado. Especificamente na produção de fármacos, há alta geração de efluentes com complexidade e variabilidade expressivas, que frequentemente podem ser perigosos. (HARDING; FLOUDAS, 1997).

Esse tipo de planta apresenta a vantagem da produção de diversos produtos em pequenas quantidades. Sendo assim, as matérias primas (cujo custo é elevado) podem ser manuseadas em quantidades menores diminuindo o desperdício. Neste caso, o controle da temperatura das reações pode ser feito por trocadores de calor. Esses equipamentos são de fácil acesso e aquisição, uma vez determinada a escala de produção da indústria e a operação é de baixo custo, pois há pouca sofisticação.

O rendimento deste tipo de planta costuma ser de menos de 50%, considerado baixo. Portanto, há alta geração de resíduos, cujo tratamento também é custoso.

Abaixo (Figura 4) podemos ver um fluxograma simplificado da síntese de um único lote de um produto fictício, onde a Figura 4 mostra equipamentos universais, que não são desenhados para processos específicos.

Figura 4 - Esquema de produção do produto P, vindo de A e B.



Fonte: Adaptado de CYBULSKI, 2001

As moléculas dos produtos químicos commodities são simples, têm inúmeras aplicações, baixo valor monetário e alto volume de produção. Já as moléculas dos produtos finos são complexas têm aplicações muito específicas, baixo volume de produção e alto valor monetário. Abaixo podemos observar na tabela as expressivas diferenças entre estes tipos de produtos, através da produção do fármaco Liptor, da Pfizer e das moléculas utilizadas em sua síntese. (MOULIJN *et al*, 2013). A Tabela 6 ilustra as diferenças entre commodities, produtos finos e especialidades.

Tabela 6 - Exemplo da posição dos produtos químicos finos na indústria química: Liptor (Atorvastatina).

Commodities			Produtos finos			Especialidade
Parâmetros	Metanol	Ác. Acético	Intermediário (I)	Intermediário (II)	Atorvastatina (III)	Liptor
Fórmula Molecular	CH ₃ OH	CH ₃ COOH	C ₆ H ₁₀ NO ₃	C ₁₄ H ₃₀ NO ₄	C ₃₃ H ₃₄ FN ₂ O ₅	-
Aplicações	>100	>50	10	1	1	-
Preço (\$/kg)	0,3	0,7	Não disponível	250	2500	50000
Produtores	100	25	15	5	1	1
Tipo de planta	Contínua, Dedicada	Contínua, Dedicada	Batelada, Multipropósito	Batelada, Multipropósito	Batelada, Multipropósito	Formulação
Número de reações	1	2	7	15	20	-

Fonte: Adaptado de MOULIJN, 2013

As indústrias farmacêuticas devem ficar localizadas em distritos industriais. Isso traz o benefício da sinergia pois, entre as diversas indústrias que ocupam a área, pode haver o rateio da infraestrutura fornecedora de água, energia, vapor, gases, tratamento de efluentes etc., assim como estrutura de recebimento e escoamento de produtos e matérias primas. As instalações deste ramo de atividade contam normalmente com equipamentos de pequena capacidade que são: reatores de batelada, tanques de agitação, secados, bombas para transporte de produtos de matérias líquidas e sólidas, destiladores etc. Este maquinário é utilizado para a produção, síntese, purificação e separação de diversos produtos. (MC GUIRE *et al.*, 2000)

4.2.1 Produção e solventes

Nas etapas para a produção de fármacos, os solventes representam aproximadamente 80% do volume de material utilizado e 75% do uso de energia do processo. Portanto, a escolha de um adequado é um ponto de atenção. É comum que durante etapas do processo haja a troca do tipo de solvente utilizado e isso pode causar então a contaminação entre solventes, fato que dificulta a reciclagem do mesmo. Em uma planta, em torno de menos de 50% do volume dos solventes utilizados são reciclados enquanto o restante pode ser descartado como efluentes (CYBULSKI *et al.*, 2001).

Dentro do universo dos solventes utilizados para a produção dos químicos finos existem os “indesejados”, os “preferidos” e os simplesmente “utilizáveis”. Essa classificação é baseada na toxicidade do solvente, suas características físico-químicas e na logística necessária a sua obtenção e utilização segura (ALFONSI *et al.*, 2014).

- Solventes preferidos: água, acetona, etanol
- Solvente utilizáveis: ciclo hexano, tolueno
- Solventes indesejados: pentano, hexano

Quando um solvente indesejado é o preferido para determinada reação, ele pode ser substituído por seu solvente alternativo correspondente.

A água é amplamente consumida na indústria farmacêutica. Ela é utilizada em processos químicos e na lavagem de equipamentos e portanto, ela constitui uma parcela significativa dos efluentes gerados. Devido à complexidade das sínteses nesta indústria, assim como das moléculas produzidas, há uma grande variedade de componentes nos efluentes industriais, mesmo entre bateladas do mesmo produto. Os poluentes são bastante concentrados, visto que na síntese orgânica busca-se a maior concentração do meio reacional, podendo atingir 10000 ppm (CYBULSKI *et al.*, 2001).

Os efluentes são compostos de matéria orgânica, compostos nitrogenados, cianetos, sólidos dissolvidos, dentre outros, estando os fármacos estão contidos neste conjunto. O tratamento biológico destes poluentes leva em consideração o pH, a temperatura, a concentração de sólidos dissolvíveis e sedimentáveis da mistura. É comum fazer a aclimatação dos microrganismos, através de pequenas dosagens do efluente, e verificar se eles estão morrendo ou digerindo a matéria. Quando há diversos tipos de resíduos a serem tratados, sua combinação pode ser benéfica, no caso da junção de efluentes ácidos com básicos, ou de frio com quentes, alcançando uma mistura mais neutra (KABDAŞH, GÜREL E TÜNAY, 1999)

Gulmez *et al.* (1998) explica que as estações de tratamento biológicos podem gerar lodo e adsorver os fármacos, ao invés de degradá-los. Então, caso posteriormente esse lodo seja usado como fertilizante, as substâncias farmacêuticas presentes nele poderiam então contaminar o solo e o lençol freático.

Diversas são as fontes dos efluentes: na produção do paracetamol ela vem principalmente da lavagem do destilador; na mefenoxalona ela vem da lavagem do cristalizador do fármaco; em outros casos é o próprio solvente, que pode estar contaminado com fármacos ou outros solventes, impossibilitando sua reutilização e, cujo custo é alto para a reciclagem (OCHOA-TERÁN; RIVERO, 2008).

Ocorre a geração de quilos de efluentes a cada batelada de produção e uma forma comum de caracterizá-los é através da Demanda Química de Oxigênio (DQO), que indica qual é a quantidade de oxigênio necessária para decompor a matéria orgânica. Existe diferença em como será a digestão/decomposição dos diferentes fármacos pelos microrganismos, por exemplo: o tratamento biológico do paracetamol não necessita de pré-tratamento, porém, a diluição ajuda a preservar os

microrganismos e aumentar a eficiência; o omeoprazol tem que ser oxidado antes de ser tratado, para não intoxicar os microrganismos. A eficiência de decomposição quando há a mistura desses dois fármacos é maior do que se estiverem sozinhos. Eventualmente o efluente que recebe o tratamento microbiológico pode apresentar a problemas de geração de espuma, cor escura, e outros, de forma que ele tem que ser tratado para se adequar na legislação local (MOUJIN *et al*, 2013).

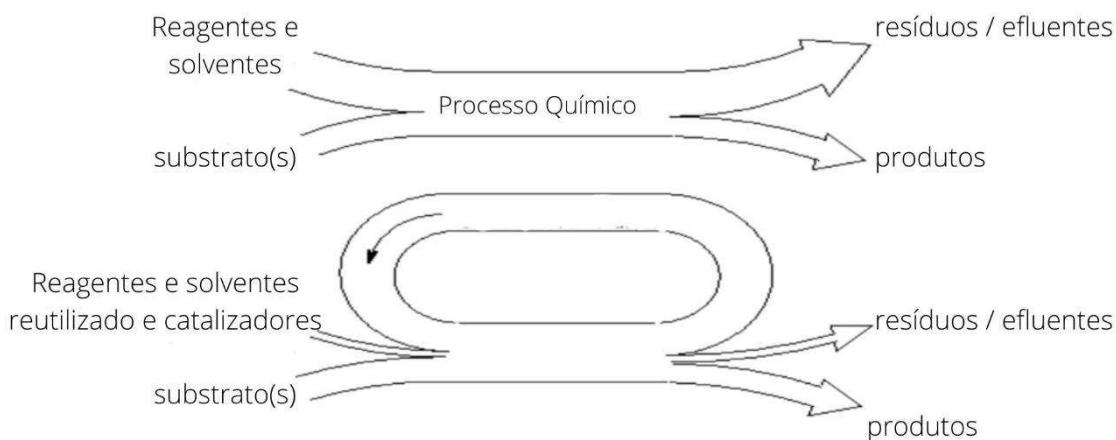
4.3 QUÍMICA VERDE

A química verde ganha fama em 1995 com a proposta de alcançar uma síntese química livre de riscos e economicamente viável. Nas últimas duas décadas muitas indústrias farmacêuticas se esforçam para praticá-la e tal ato contribuiu e ainda contribui para a reduzir a quantidade de resíduos despejados no meio ambiente. Por definição, ela é o design de processos químicos e produtos que reduzem ou eliminam a utilização de substâncias tóxicas. Pode ser aplicada ao ciclo de vida inteiro do produto, desde seu design, manufatura, uso e eliminação (KAR *et al.*, 2022).

A empresa GlaxoSmithKline (GSK) reportou que aproximadamente 80% de seus efluentes são compostos por solventes e, outras farmacêuticas apresentam um cenário semelhante. Portanto, a recuperação e reciclagem de solventes, junto com estruturas adequadas, podem controlar os danos ambientais causados pela toxicidade dos mesmos. É devido ao volume expressivo de solventes utilizados que a química verde se foca principalmente neles (KABDASLI *et al.*, 1999) e neste tipo de química sustentável, a redução do Fator E é esperada, indicando processos químicos mais sustentáveis (KAR *et al.*, 2022).

Podemos ver na Figura 5 representações gráficas mostrando na prática as principais diferenças entre a química tradicional e a química verde.

Figura 5 - Comparação entre produtos e efluentes da indústria química tradicional e indústria verde.



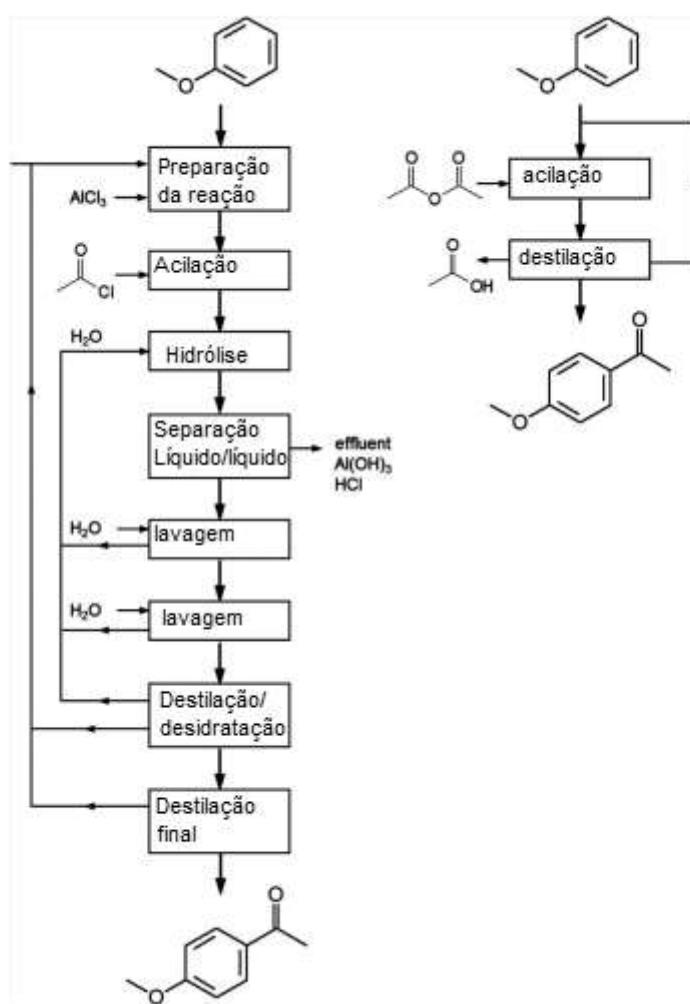
Fonte: Adaptado de GUJRAL, 2012.

Os principais pilares da Química Verde (QV) são:

- utilização de matérias-primas que possam preferencialmente ser recicladas, minimizando a geração de resíduos
- utilização de materiais que possam ser degradados pela natureza e não sejam persistentes.
- desenvolvimento de métodos de síntese onde todo material inserido seja utilizado, buscando a economia atômica de 100%
- reações multicomponentes, diminuindo as etapas de produção
- preferência na utilização de processos contínuos, que necessitam de menos matéria-prima e energia e cujas análises podem ser feitas em tempo real, prevenindo a poluição
- no caso de haver geração de resíduos, dar o devido tratamento a eles, de forma a eliminar sua toxicidade.
- preferência na utilização de catalizadores ou biocatalisadores
- o design de produtos químicos que sejam biodegradáveis

Na química verde a substituição de solventes por catalizadores é um passo promissor. Com isso, menos efluentes são gerados e, a depender da reação desejada, a regiosseletividade é pode ser muito promissora. Podemos ver na Figura 6 a diferença entre a rota clássica da acilação de Friedel-Crafts em um metoxibenzeno e pela utilização do catalizador de zeólito, e na Tabela 7 há a comparação quantitativa do processo:

Figura 6 - Esquemas de fluxo simplificados para a acilação de anisol. Esquerda: processo de lote clássico. Direita: novo processo contínuo catalisado de zeólito.



Fonte: Adaptado de MOULIJN, 2013.

Tabela 7 - Comparação de acilação Friedel-Crafts clássica e catalisada por Zeólito.

	Friedel-Crafts Clássica	Friedel-Crafts Zeólito
Processo	Batelada	Contínuo
Reagente / Catalizador	AlCl ₃ (não recuperável)	Zeólito (regenerável)
Utilização de solvente	Sim: 1,2 diclorometano	não
Separação de fases	Sim	não
Destilação da fase orgânica	Sim	Sim
Rentabilidade (%)	85-95	>95
Geração de efluentes aquoso (kg/kg de produto)	4,5	0,035
Composição dos resíduos (% em peso):		
H ₂ O	68,7	99
Al ³⁺	5	-
Cl ⁻	24	-
Orgânicos	2,3	1

Fonte: Adaptado de MOULIJN, 2013

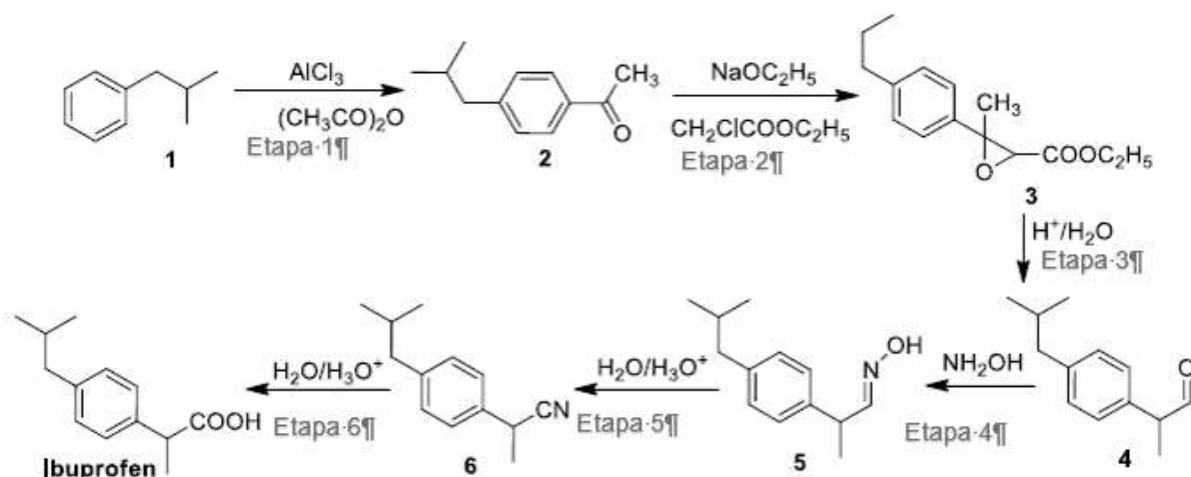
Podemos ver que a quantidade de efluentes gerados reduziu consideravelmente e o produto foi obtido com maior pureza e rentabilidade. Esses fatores tornam a síntese mais ecológica e economicamente mais viável. Neste tipo de química sustentável, a redução do Fator E é esperada, indicando processos químicos mais sustentáveis (KAR *et al.*, 2022).

A utilização do fluídos supercríticos como solventes, especialmente o CO₂ também tem se mostrado um interessante aliado a química verde. O solvente está em condições de pressão e temperatura onde ele não é gás nem líquido e sua densidade varia muito de acordo com a pressão e temperatura, permitindo uma separação fácil entre produto e solvente. O CO₂ é o fluido supercrítico mais utilizado devido à sua temperatura e pressão críticas serem relativamente baixas, por ele não ser tóxico, ter baixo custo e não ser inflamável. Ele permite aplicações em condições amenas, evitando assim a degradação de compostos sensíveis à temperatura e por isso também é muito interessante para extração de compostos vegetais (KAR *et al.*, 2022).

4.3.1 Síntese do Ibuprofeno

O fármaco Ibuprofeno é da classe dos AINES (antiinflamatórios não esteroidais), comumente utilizado como analgésico. Ele foi patenteado pela empresa Boot em 1960. Inicialmente sua síntese consistia em 6 etapas (Figura 7).

Figura 7 - Síntese de tradicional do Ibuprofeno.

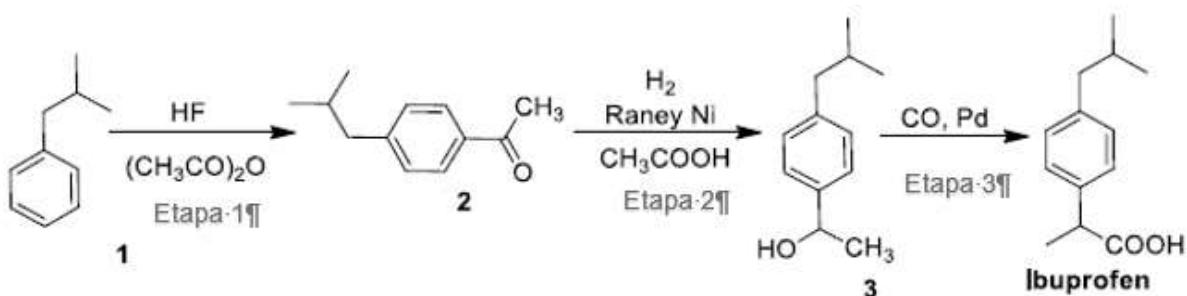


Fonte: Adaptado de KAR, 2022

A síntese tradicional se inicia com o isobutilbenzeno (1), que sofre uma acetilação de Friedel-Crafts na presença de AlCl_3 e anidrido acético para produzir 1-(4-isobutilfenil)-etenona (2). Este composto reage com etil cloroacetato para o surgimento do epóxido (3), que na próxima etapa é descarboxilado e hidroxilado, resultando no composto 4, que então reage com uma hidroxiamina, formando o produto 5, que sofre uma hidrólise em duas etapas, formando o produto 6 e por fim o Ibuprofeno.

O processo de Síntese Verde do Ibuprofeno surgiu quando a patente da Síntese de Boot acabou. Também conhecida como Boots–Hoechst–Celanese (BHC), ela também utiliza o mesmo componente de partida, porém é feita em três etapas (Figura 8) e em processo contínuo, ao contrário da síntese anterior. Ela apresenta vantagens como: menor demanda de energia, menor produção de resíduos, economia atômica e menos etapas de processamento (KAR *et al.*, 2022).

Figura 8 - Síntese Verde do Ibuprofeno.

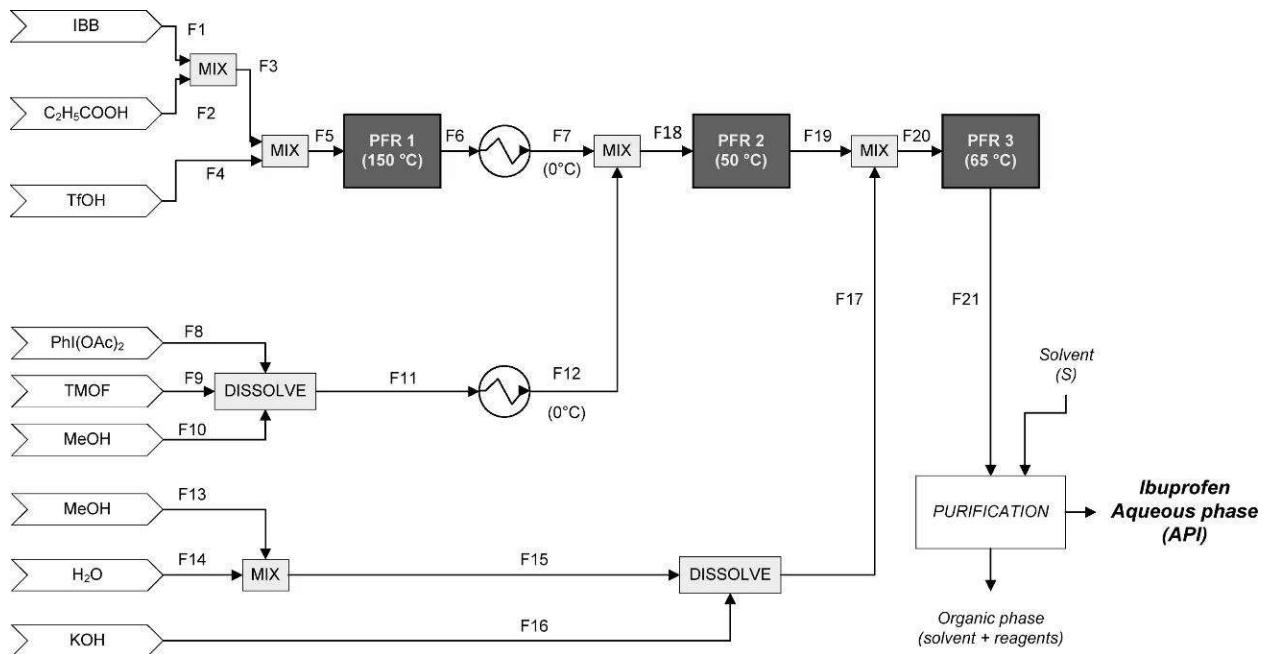


Fonte: KAR, 2022.

A Figura 8 mostra que a Síntese Verde, o metilpropilbenzeno (1) também sofre acetilação de Friedel-Crafts e produz o 1-(4-isobutilfenil)-etenona (2), mas ao invés de AlCl₃, é utilizado fluoreto de hidrogênio anidro na catálise. No próximo passo ocorre uma hidrogenação com níquel Raney, produzindo o álcool 1-(4-isobutilfenil)etanol (3) e por fim é utilizado cobalto e paládio como catalizadores para fazer a carbonilização que gera o Ibuprofeno.

Os autores Jolliffe e Gerogiorgis (2015) montaram um fluxograma simplificado do processo contínuo de síntese do Ibuprofeno (Figura 9).

Figura 9 - Fluxograma de fabricação do Ibuprofeno.



Fonte: JOLLIFFE, 2015.

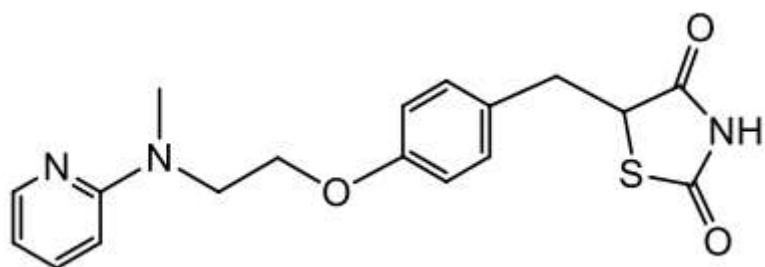
Neste processo há reações de mistura, dissolução, trocas de calor e purificação. Os três reatores utilizados são do tipo tubular, ideal para processos contínuos, onde os reagentes são consumidos ao longo do comprimento e apresentam vantagens como elevada conversão dos reagentes em produtos (FLOGLER, 2002).

Podemos comparar a eficiência dos dois tipos de síntese através da economia de átomos. Na tradicional, aproximadamente 40% dos átomos são utilizados, estimando-se que 60% do restante vira resíduos/efluentes. Já na Síntese Verde, há aproximadamente 77% de aproveitamento dos átomos utilizados e, se contarmos que o ácido acético pode ser reaproveitado, então seu aproveitamento é de 99% (Kar et al, 2022).

4.3.2 Síntese de glitazonas: Rosiglitazona e Lobeglitazona

As glitazonas são fármacos antiglicêmicos utilizados para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, tornando as células humanas mais sensíveis à insulina (CALVO, 2021; BAZARGAN et al., 2017). Elas possuem o núcleo da tiazolidina-2,4-diona (TZD). Sua estrutura molecular está representada na Figura 10.

Figura 10 - Estrutura molecular da Rosiglitazona.



Fonte: PubChem (2022).

A TZD é utilizada como molécula precursora (Building blocks) para diversos outros fármacos, com atividades anti-inflamatória, antioxidativa, bactericida, antifúngica, anticonvulsivante, anti-isquêmica e anti-HIV. A síntese de fármacos em

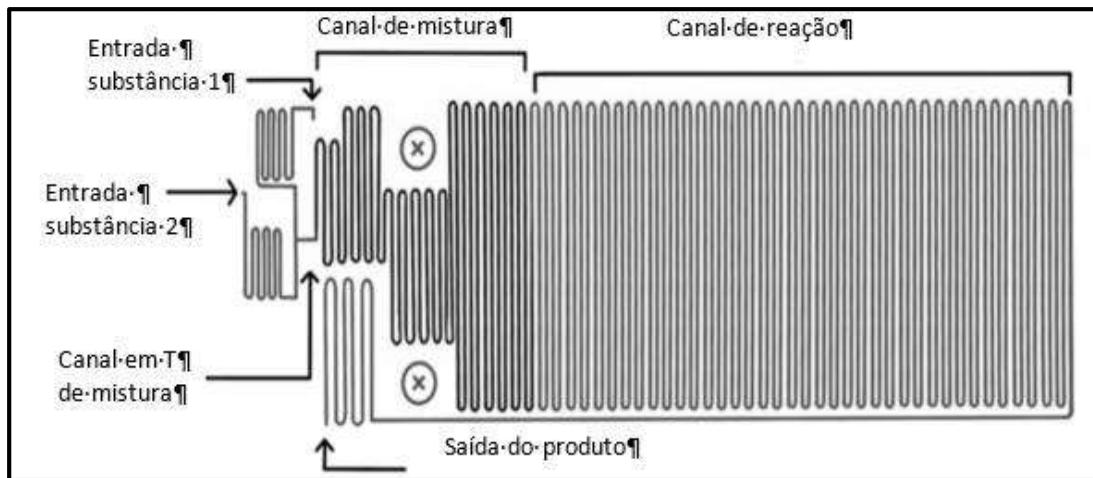
microrreatores e utilizando esse Building block é interessante pois pode incentivar mais pesquisas sobre esse tema e suas implementações na indústria (CALVO, 2021).

A produção da Rosaglitazona e da Lobeglitazona na indústria farmacêutica é feita através do processo de batelada (DE OLIVEIRA SILVA *et al.*, 2022) mas, como vimos, este é um processo de baixo rendimento e que gera muitos efluentes, principalmente devido à grande quantidade de solventes utilizados.

A utilização de microrreatores para a síntese de fármacos é recente, e têm se mostrado uma alternativa interessante aos processos de batelada devido as seguintes vantagens: maior rentabilidade, menor utilização de energia, possibilidade de análises em tempo real; ocupação de menor espaço e maior flexibilidade (CALVO *et al.*, 2021; DE OLIVEIRA SILVA *et al.*, 2022).

O microrreator é um reator de tamanho pequeno, que possui microcanais semelhantes à capilares, onde ocorrem as reações químicas (Figura 11). O fato de o diâmetro do canal ser pequeno facilita a homogeneização do meio reacional, já que a distância para difusão é curta, resultando em menor tempo para misturar os reagentes, alta conversão em produtos e alta taxa de transferência de calor. Essa tecnologia também possibilita a utilização de solventes no meio reacional em temperaturas supercríticas e de solventes voláteis, que se mantém líquido mesmo com a temperatura acima de seu ponto de ebulição, facilitando assim sua posterior remoção. Como o processo pode ser mais eficiente e o meio reacional tem menor volume, a geração de resíduos é consequentemente menor, gerando menor impacto no ambiente e menor custo da indústria com o tratamento de efluentes. Portanto, esta é uma tecnologia que favorece a obtenção de produtos com maior pureza, de forma rápida e com menor custo de produção (CALVO, 2021; CALVO *et al.*, 2021; DE OLIVEIRA SILVA *et al.*, 2022; CERVERA-PADRELL; WOODLEY, 2012).

Figura 11 - Esquema de reação no microrreator.

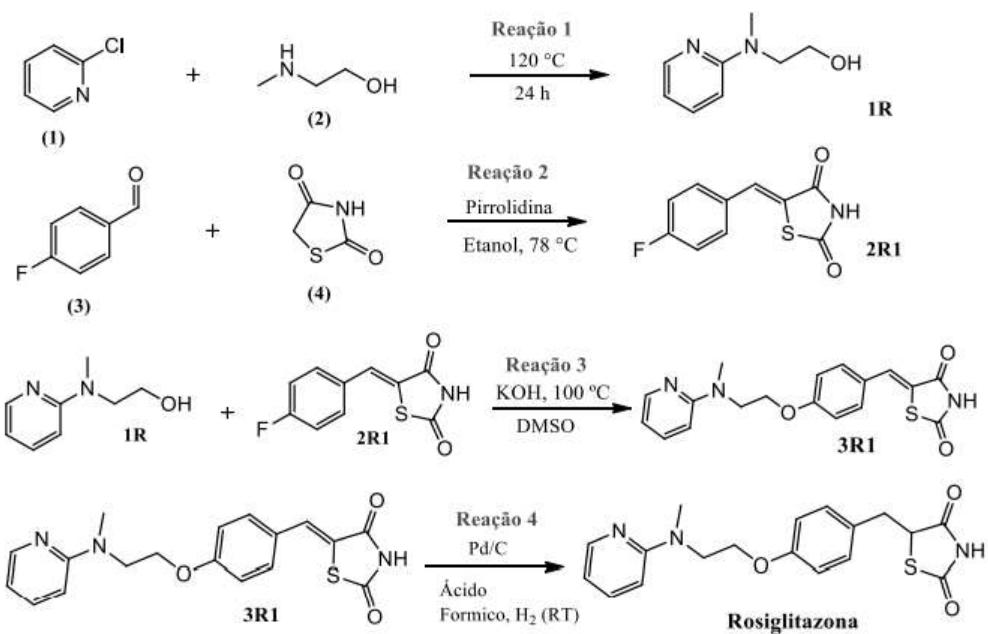


Fonte: DE OLIVEIRA SILVA *et al.*, 2022.

De acordo com Calvo (2021), Calvo *et al.* (2021) e De Oliveira Silva *et al.* (2022), apesar de estarmos falando de estudos laboratoriais, a tecnologia de microrreatores pode ser replicada em escala industrial com fidelidade e, para alcançar esse volume de mercado, três estratégias podem ser utilizadas: manter o processo em fluxo por um longo período de tempo (já que a síntese em microrreatores é mais rápida do que nos processos batelada); aumentar o volume do reator; fazer arranjos de microrreatores em paralelo., isso permite replicar as condições de laboratório, evitando escalar o processo da escala laboratorial para a escala industrial (etapa que representa uma dificuldade). Uma desvantagem desta tecnologia é que dentro dos microcanais pode ocorrer a formação de sais sólidos (decorrente das reações) e o consequente entupimento dos mesmos.

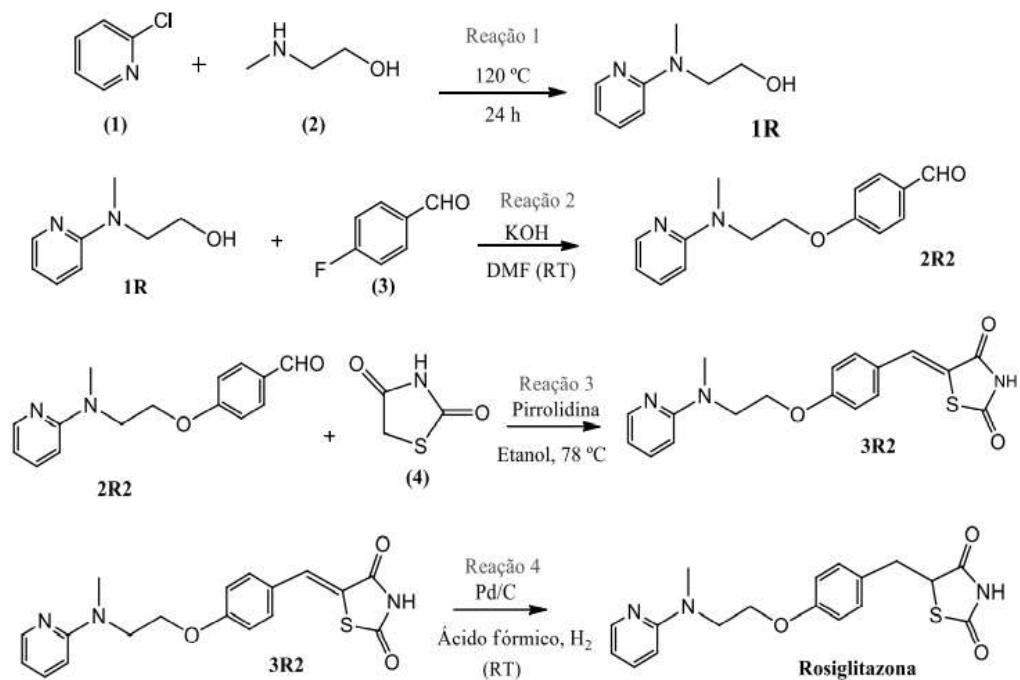
Calvo (2021) apresenta em seu trabalho duas formas otimizadas da síntese da Rosaglitazona, buscando o engajamento na química verde através de processos mais amigáveis e rentáveis, conforme mostra a Figura 12-A e a Figura 12-B:

Figura 12-A - Rota Sintética 1 da Rosaglitazona.



Fonte: CALVO, 2021.

Figura 12-B - Rota Sintética 2 da Rosaglitazona.



Fonte: CALVO, 2021.

Ambas as sínteses foram ser realizadas em processos de batelada e em micros reatores em escala laboratorial: foi realizada, para os intermediários, aqui denominados, 1R, 2R2 e 3R2 a síntese *one-pot* e para os intermediários 1R, 2R1 e 3R2 foi realizada a mudança do processo usual em batelada para fluxo contínuo no microrreator, com rendimentos de até 93% (Calvo, 2021).

A síntese *one-pot* também é uma tendência da Química Verde, ela consiste na realização de diversas reações químicas utilizando um único reator e não há necessidade de isolar intermediários, reduzindo o número de etapas e de purificações. Dessa forma, a produção da substância de interesse ocorre em menor tempo (MORADI; ATAEL, 2017).

Calvo (2021) explica que apesar de a síntese em microrreatores proposta em seu trabalho apresentar o mesmo rendimento da síntese batelada, o tempo para a formação do produto nos microrreatores é de ordem de minutos, enquanto na batelada é de ordem de dias. Na prática, isso significa uma grande economia de energia, contribuindo também para a química verde.

5. REMOÇÃO DE FÁRMACOS NAS ESTAÇÕES DE TRATAMENTO

As estações de tratamento de água dos serviços públicos de abastecimento têm como base a remoção de microrganismos (bactérias, vírus e protozoários); a remoção de substâncias nocivas e impurezas; e correção da cor, sabor e odor da água (CAESB).

Conforme mencionado anteriormente, já é possível detectar fármacos nas águas superficiais, em estações de tratamento de água e na água potável, em concentrações de ng L⁻¹ a µg L⁻¹ (QUESADA *et al.*, 2019; BOLONG *et al.*, 2009). Em 2018, no estado de São Paulo, a CETESB passou a monitorar a presença de fármacos antiinflamatórios glicocorticoides nas águas superficiais com o objetivo de avaliar sua captação para o abastecimento público. De um total de 16 amostras, 13% delas apresentou a detecção do fármaco (CETESB, 2020). A literatura aponta que uma das formas de remoção de inúmeros fármacos na Estações de Tratamento de Água poderia ser através de utilização de adsorbentes de baixo custo (QUESADA *et al.*, 2019).

O processo de adsorção é amplamente utilizado para remover substâncias presentes em fase fluida e transferi-las para uma fase sólida. É possível empregar isso em escala laboratorial para a remoção de fármacos. Este processo pode ser realizado em batelada ou coluna fixa, contendo uma certa massa de um adsorbente poroso (ALI *et al.*, 2012).

De acordo com Zhu (2017), vários materiais podem ser usados como adsorbentes de baixo custo, como por exemplo: carbono ativado de origem mineral, animal ou vegetal; resinas de troca iônica, nanotubos de carbono, resinas orgânicas, dentre outros. Porém, para avaliar seu sucesso na adsorção de fármacos, é necessário estudar o efeito do pH, forças iônicas, cinética, dessorção e outros fatores para cada fármaco que se pretende retirar do meio.

Os adsorbentes podem ser utilizados na forma in natura, onde passam apenas por uma lavagem; podem ser quimicamente tratados para a remoção de substâncias orgânicas e inorgânicas presentes em sua superfície; e podem ser aquecidos, visando um aumento da área de superfície de adsorção (QUESADA *et al.*, 2019).

Na literatura fica evidente que este tipo de tratamento é eficiente na adsorção de fármacos poluentes, no entanto, sua aplicação nas estações de tratamento de efluentes pode não ser viável: os estudos a respeito da remoção de fármacos em efluentes reais ainda são escassos. A maioria dos estudos em laboratório utiliza águas puras contaminadas por determinado fármaco, porém, nas águas de tratamento há a mistura de inúmeros contaminantes orgânicos e inorgânicos, e eles podem competir no processo de adsorção. E por fim, não há dados na literatura a respeito da durabilidade e resistência dos possíveis adsorventes a serem utilizados (SILVA *et al.* 2018).

6. CONCLUSÃO

A presença de fármacos no meio ambiente é um problema que ocorre há pelo menos três décadas e atualmente sua presença pode ser detectada praticamente em qualquer lugar do mundo. Vimos que uma das causas é o descarte irregular de fármacos. Para corrigir tal questão, medidas educativas a respeito do descarte correto e o aumento significativo no número de pontos de coleta dos mesmos é de grande valia. Outra fonte de poluição é a própria síntese dos fármacos em escala industrial, que utiliza de processos de bateladas e tem grande geração de efluentes. Estes, por sua vez, além poderem ser poluentes, a depender da substância, muitas vezes estão contaminados com fármacos. Os processos produtivos da Química Verde utilizam solventes eco-amigáveis e propõem reações com maior rentabilidade, por isso são ferramentas poderosas para a mitigação deste problema.

Apesar de já haver estudos a respeito dos efeitos dos fármacos sobre os organismos, são necessárias mais informações pois: ainda não há consenso a respeito das mínimas concentrações tóxicas que já seriam prejudiciais aos seres vivos locais; a interação entre fármacos no meio ambiente e o resultado nisso nos organismos não é conhecida; as consequências da exposição crônica a concentrações praticamente indetectáveis de fármacos são negligenciadas.

Faz-se necessária a padronização da coleta e análise de amostras para que os resultados obtidos sejam mais acurados e tragam confiabilidade em escala global.

Vimos também que o consumo e excreção dos fármacos é, na verdade, uma das principais causas deste tipo de contaminação. Logo, estudos de viabilidade para a implementação de tratamentos específicos nas Estações de Tratamento de água, tal qual a utilização de adsorbentes, podem também apresentar uma solução parcial para este problema.

7. BIBLIOGRAFIA

- ABRAFARMA., **SP implanta sistema de logística reversa para medicamentos.** mar/2022. Disponível em: <https://www.abrafarma.com.br/noticias/sp-implanta-sistema-de-logistica-reversa-para-medicamentos>. Acesso em 20 ago. 2022
- ALI, Imran; ASIM, Mohd; KHAN, Tabrez .A. **Low cost adsorbents for the removal of organic pollutants from wastewater.** Environ. Manag, v. 113, p. 170-183 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023039/>. Acesso em: 14 out. 2022.
- ALFONSI, Kim et al. **Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation.** Green Chemistry. v. 10 p. 31-36 2008. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2008/gc/b711717e>. Acesso em: 24 set. 2022.
- ANDREASSEN, L.; FLETCHER, N.A. **Pharmaceutical waste handling and disposal,** Pharmaceutical Engineering, p. 61-66, set-out/1993. Disponível em: <https://p2infohouse.org/ref/39/38799.pdf>. Acesso em: 10 set. 2022
- ANVISA, **ANUÁRIO Estatístico do Mercado Farmacêutico** 2019/2020 Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/informes/anuario-estatistico-2019-versao-final.pdf>. Acesso em: 14 ago. de 2022.
- BAZARGAN, M. et al. **Rosiglitazone Metabolism in Human Liver Microsomes Using a Substrate Depletion Method.** Drugs in R and D, Drugs R D v. 17, n. 1, p. 189–198, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28074333/>. Acesso em 30 set. 2022
- BILA, Daniele M; DEZOTTI, Márcia. **Fármacos no meio ambiente.** Scielo, ago./2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/CL8FpLGxhZqM66TMgPp9Xw/?lang=pt> . Acesso em: 07 mar. 2022.
- BREMS, Yannik; LAPKIN, Alexei; BAEYENS, Jan. **Pollution prevention in the pharmaceutical industry.** Wat. Sci. Tech. v.38. p. 344-351. dez/1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19397038.2012.730070>. Acesso em 20 set. 2022.
- BROWN, Kathryn et al. **Occurrence of antibiotics in hospital, residential, and dairy effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico.** Science of The Total Environment, v. 366, p. 772-783, ago/2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969705007667?via%3Dihub>. Acesso 27 mai. 2022.
- CAESB - Companhia de Saneamento Ambiental do Distrito Federal. **Como a Água é Tratada?** 2022. Disponível em: <https://www.caesb.df.gov.br/como-a-agua-e-tratada.html>. Acesso em: 23 set. 2022

CALVO, Paulo Victor Cuesta *et al.* **Flow Synthesis of 2-[Methyl(pyridin-2-yl)amino]ethanol: An Experimental and Computational Study.** Chemical Engineering Technology v. 44 p. 283-290 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ceat.202000423>. Acesso em: 29 set. 2022

CALVO, Paulo Victor Cuesta. **Desenvolvimento de rota sintética da Rosiglitazona em processo batelada e microrreator capilar.** Tese de Doutor em Ciências. Tecnologia Bioquímica-Farmaceutica. São Paulo 2021.

CETESB - Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. **Poluição das águas subterrâneas, 2022b.** Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/aguas-subterraneas/informacoes-basicas/poluicao-das-aguas-subterraneas/>. Acesso em 17 de março de 2022.

CETESB - Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. **O problema da escassez de água no mundo, 2022a.** Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/aguas-interiores/informacoes-basicas/tipos-de-agua/o-problema-da-escassez-de-agua-no-mundo/#:~:text=A%20escassez%20de%20%C3%A1gua%20no,da%20%C3%A1gua%20significa%20deter%20poder>. Acesso em: 17 de mar. 2022.

CETESB - Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. **Poluição das águas subterrâneas, 2022b.** Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/aguas-subterraneas/informacoes-basicas/poluicao-das-aguas-subterraneas/>. Acesso em 17 de março de 2022.

CETESB. **São Paulo sai na frente e implanta sistema de logística reversa para medicamentos.** fev/2022. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/blog/2021/02/17/sao-paulo-sai-na-frente-e-implanta-sistema-de-logistica-reversa-para-medicamentos/>. Acesso em: 18 ago. 2022

CONAMA. **Resolução no. 430, DE 13 de maio de 2011.**

CRF-SP; **Pesquisa aponta que 77% dos brasileiros têm o hábito de se automedicar.** 2022. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/noticias/10535-pesquisa-aponta-que-77-dos-brasileiros-t%C3%AAm-o-h%C3%A1bito-de-se-automedicar.html>. Acesso 09 ago. 2022

CYBULSKI, A. *et al* **Fine Chemicals Manufacture – Technology and Engineering.** Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands, p. 551. Dez/2001

DE OLIVEIRA SILVA, Renan Rodrigues *et al.* **Synthesis of Lobeglitazone intermediates seeking for continuous drug production in flow capillary microreactor.** Journal of Industrial and Engineering Chemistry, set/2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1226086X22004981>. Acesso em 01 out. 2022

ECKENFELDER, Willian Wesley Jr., **Industrial Water Pollution Control,** Singapore. McGraw-Hill, 1989.

GADIPELLY, Chandrakanth *et al.* **Pharmaceutical Industry Wastewater: Review of the Technologies for Water Treatment and Reuse.** Industrial & Engineering Chemistry Research v. 51 p. 11571-11592 2014. Disponíveis em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/ie501210j>. Acesso em 13 out. 2022.

GOHARY, F.A.E.; ELELA, S.I.A.; ALY, H.I. **Evaluation of biological technologies for wastewater treatment in the pharmaceutical industry**, Wat. Sci. Tech., vol.32, no.11, p. 13-20, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.2166/wst.1995.0389>. Acesso em: 11 set. 2022

GOVERNO FEDERAL. **Conferência do Clima.** Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/meio-ambiente-e-clima/2021/10/brasil-participa-da-cop26-conferencia-para-discutir-meio-ambiente-e-clima>>. Acesso em 01 mai. 2022.

GULMEZ, B.; OZTURK, I.; ALP, K.; ARIKAN, O.A. **Common anaerobic treatability of pharmaceutical and yeast industry wastewater**, Wat. Sci. Tech., v.38. no.4-5, p. 37-44. 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.2166/wst.1998.0576>. Acesso em: 15 set. 2022

GUNNARSSON, Lina *et al.* **Pharmacology beyond the patient – The environmental risks of human drugs.** Environment International v. 129, p. 320-332, ago/2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.075>. Acesso em: 03 jun. 2022

HARDING, S. T.; FLOUDAS, C. A. **Global Optimization in Multiproduct and Multipurpose Batch Design under Uncertainty.** Ind. Eng. Chem. Res. v. 36 p. 1644-1664, 1997. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ie960696y>. Acesso em: 10 set. 2022

HUERA-FONTELA, Maria; GALCERAN, Maria Tereza; VENTURA, Francesc. **Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment.** Water Research, v. 45, p. 1432-1442, jan/2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.10.036>. Acesso em 10 ago. 2022.

JOLLIFFE, Hikaru G.; Gerogiorgis, Dimitrios I. **Process modelling and simulation for continuous pharmaceutical manufacturing of ibuprofen.** Chemical Engineering Research and Design v. 97 p. 175-191, mai/2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2014.12.005>. Acesso em: 03 set. 2022

JOZALA, Angela Faustino *et al.* **Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification.** Brazilian Journal of Microbiology. v.47 p. 51-63. Dez/2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.007>. Acesso em 25 set. 2022.

KABDASLI, I.; GUREL, M.; TUNAY, O. **Pollution prevention and waste treatment in chemical synthesis processes for pharmaceutical industry**, Wat. Sci. Tech., vol.39, no.10-11, p. 265-271, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.2166/wst.1999.0666>. Acesso em: 15 set. 2022

KANG, Ik. Joon. *et al.* **Effect of 17b-estradiol on the reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*)**, Chemosphere, v. 47, 71-80 abr./2002 Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr020441w> 653501002053 Acesso em: 23 mai. 2022

KAR, Supratik *et al.* **Green Chemistry in the Synthesis of Pharmaceuticals.** Chem. Rev. v. 122 p. 3637–3710, 2022. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.1c00631> Acesso em: 24 out. 2022.

KESSLER, Rebecca. **Pharmaceutical Factories as a Source of drugs in Water.** Environ. Health Perspec, v. 118 p. A383-A385 set/2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811139-0.00012-8> Anji ReddyMareddy. Acesso em: 30 set. 2022

KHETAN ,Sushil K.; COLLINS, Terrence. **Human Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Challenge to Green Chemistry.** Chem. Rev. 2007, 107, 6, 2319–2364. mai./2007 Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr020441w>. Acesso em: 29 de mai. 2022

KOOKANA, Rai S. *et al.* **Potential ecological footprints of active pharmaceutical ingredients: an examination of risk factors in low-, middle- and high-income countries.** National Library of Medicine. nov/2014 Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0586>. Acesso em 01 jun. 2022.

LINNINGER, A. A., CHAKRABORTY, A., COLBERG, R.D., **Planning of waste reduction strategies under uncertainty,** Computers & Chemical Engineering, v. 24, p. 1043-8, 2000 Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0098-1354\(00\)00530-5](https://doi.org/10.1016/S0098-1354(00)00530-5). Acesso em: 03 jul 2022.

LOGMED., **Logística Reversa de Medicamentos beneficia 70 milhões em menos de 1 ano, com 3,6 mil pontos de coleta.** 2022. Disponível em: <https://logmed.org.br/LogMed-Cartilha.pdf> . Acesso em 10 ago. 2022

MAGALHÃES, Alline; WENECK, Carolina; BATISTELLA, Paulo; BERALDO, Paulo; AGUIAR, Plínio; ABDO, Sara; TEÓFILO, Sarah. **Estadão Online.** Seção Focas. Disponível em: <https://infograficos.estadao.com.br/focas/tanto-remedio-paraque/checkup-1.php> Acesso em: 25 mai. de 2022.

MAREDDY, Anji Reddy. **Environmental Impact Assessment - Theory and Practice,** p. 421-490 2017. Disponível em: Practice <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811139-0.00012-8> Acesso em 01 out. 2022

MCGUIRE, John L. *et al.* **Pharmaceuticals, General Survey.** abr. 2007. Disponível em: https://doi.org/10.1002/14356007.a19_273.pub2 . Acesso em: 23 ago. 2022

MORADI, Leila; ZEINAB, Ataei. **Efficient and green pathway for one-pot synthesis of spirooxindoles in the presence of CuO nanoparticles.** Green Chemistry Letters and Reviews, v. 10, n. 4, p. 380–386, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17518253.2017.1390611>. Acesso em 01 out. 2022

MOULIJN, Jacob A.; MAKKEE, Michiel.; DIEPEN, Annelies. E. V. **Chemical Process Technology,** 2^a ed. The Atrium, 2013.

MURALIKRISHNA, IYYANKI V.; MANICKAM, VALI. **Environmental Management - Science and Engineering for Industry.** Elsevier, 2017

OCHOA-TERAN, Adrian; RIVERO, Ignacio A. **New synthesis of Mephenoxyalone.** 2008. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/260345200_New_synthesis_of_Mephenoxyalone. Acesso em 02 out. 2022

PATEL, Manvendra *et al.* **Pharmaceuticals of Emerging Concern in Aquatic Systems: Chemistry, Occurrence, Effects, and Removal Methods.** *Chemical Reviews* v. 119 p. 3510-3673 mar/2019. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.8b00299>. Acesso em: 22 mai. 2022.

PRETUZZELLO, Melissa; **Enciclopédia Britânica.** Disponível em: <https://www.britannica.com/explore/savingearth/water-scarcity-problem/> Acesso em: 27 mai. 2022.

RIVERA-JAIMES, José Abraham *et al.* **Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: occurrence and environmental risk assessment.** *Science of The Total Environment* v. 613 – 614, p. 1263 – 1274, fev/2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.134>. Acesso em: 30 mai. 2022

SABESP. **Tipos de tratamento** 2022. Disponível em: <https://site.sabesp.com.br/site/interna/Default.aspx?secaold=61>. Acesso em: 04 set. 2022.

SILVA, Carla Patrícia *et al.* **Waste-based alternative adsorbents for the remediation of pharmaceutical contaminated waters: has a step forward already been taken?** *Bioresour. Technol.* v. 250 p. 888-901 fev/2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229200/>. Acesso em: 07 out. 2022.

SULLIVAN, PATRICK J; ARGARDY, FRANKLIN J; CLARCK, JAMES J.J; **The Environmental Science of Drinking Water**, Elsevier, 1a. Ed. Jul/2005.

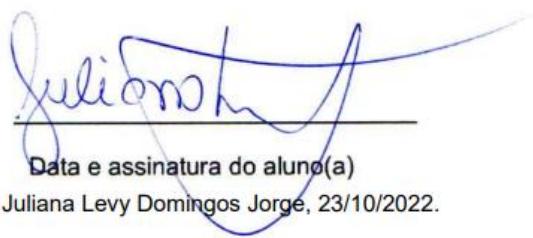
UNESCO. **The United Nations world water development report, 2017: Wastewater: the untapped resource** - UNESCO Digital Library, Disponível em: <https://www.unep.org/resources/publication/2017-un-world-water-development-report-wastewater-untapped-resource>. Acesso em 27 mai. 2022

UNICEF. **Water scarcity** Addressing the growing lack of available water to meet children's needs. Disponível em: <https://www.unicef.org/wash/water-scarcity>. Acesso em: 17 abri. 2022

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME (UNEP). **O que você precisa saber sobre a Conferência das Nações Unidas sobre Mudança do Clima (COP26).** Disponível em: <<https://www.unep.org/pt-br/noticias-e-reportagens/reportagem/o-que-voce-precisa-saber-sobre-conferencia-das-nacoes-unidas>>. Acesso em: 01 de mai. 2022.

WANG, Laurence K. *et al.* **Environmental Flotation Engineering**, Springer p. 189-277 feb/2021. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-54642-7_6. Acesso em: 01 out. 2022

ZHU, Shuai *et al.* Adsorption of emerging contaminant metformin using graphene oxide. Chemosphere. v. 179 p. 20-28 jul/2017. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359870/>. Acesso em 10 out. 2022.



Juliana Levy Domingos Jorge

Data e assinatura do aluno(a)
Juliana Levy Domingos Jorge, 23/10/2022.



Paulo Victor Cuesta Calvo

Data e assinatura do orientador(a)
Dr. Paulo Victor Cuesta Calvo, 23/10/2022.