



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO



Rachel Aparecida da Costa Patrono

DISPOSIÇÃO FINAL DE LOTES DE MEDICAMENTOS REPROVADOS PELA  
ANVISA E POR LABORATÓRIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE  
INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS E O IMPACTO AMBIENTAL RELACIONADO

Ouro Preto

2019

Rachel Aparecida da Costa Patrono

DISPOSIÇÃO FINAL DE LOTES DE MEDICAMENTOS REPROVADOS PELA  
ANVISA E POR LABORATÓRIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE  
INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS E O IMPACTO AMBIENTAL RELACIONADO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao  
Departamento de Farmácia da Universidade Federal  
de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção  
do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Dra. Karina Taciana Santos Rúbio.

Ouro Preto

2019

P314d

Patrono, Rachel.

Disposição final de lotes de medicamentos reprovados pela ANVISA e laboratórios de controle de qualidade de indústrias farmacêuticas e o impacto ambiental relacionado [manuscrito] / Rachel Patrono. - 2019.

61f.: il.: graf.; tabs.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Karina Rúbio.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Medicamentos. 2. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 3. Políticas farmacêutica- Brasil. 4. Impacto ambiental. I. Rúbio, Karina. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 614

Catálogo: [ficha.sisbin@ufop.edu.br](mailto:ficha.sisbin@ufop.edu.br)



## MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia



ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA 448ª MONOGRAFIA DO CURSO DE FARMÁCIA DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO. Aos 09 dias do mês de julho de dois mil e dezenove, terça-feira, realizou-se, a partir das 13 horas e 30 minutos, na sala 04 da Escola de Farmácia, no Campus Morro do Cruzeiro, a sessão de defesa de monografia do candidato ao grau de Farmacêutico Generalista, **Rachel Aparecida da Costa Patronó**, matrícula **12.1.2167**, intitulada **“Disposição final de lotes de medicamentos reprovados pela ANVISA e por laboratórios de controle de qualidade de indústrias farmacêuticas e o impacto ambiental relacionado”**. A Banca Examinadora foi constituída pela mestrande Aline de Souza, CIPHARMA/EF/UFOP, pela doutoranda Patrícia Capelari de Oliveira, CIPHARMA/EF/UFOP e pela orientadora Profa. Dra. Karina Taciana Santos Rúbio, DEFAR/EF/UFOP. De acordo com o regulamento do Curso, a orientadora, presidente da banca, abriu a sessão, passando a palavra ao candidato, que fez a exposição do seu trabalho. Em seguida, foi realizada a arguição pelos examinadores na ordem registrada acima, com a respectiva defesa do candidato. Finda a arguição, a Banca Examinadora se reuniu, sem a presença do candidato e do público, tendo deliberado pela sua APROVADA, com a NOTA 9. Comunicou-se à candidata que essa nota somente será liberada para a PROGRAD, após a entrega do exemplar definitivo de acordo com as normas estabelecidas pelo Sistema de Bibliotecas e Informação (Sisbi), Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), com as devidas correções sugeridas pela banca e com o aval escrito da orientadora. Nada mais havendo para constar, a presente ata foi lavrada por Gustavo Franco Campos, secretário do Colegiado de Farmácia, que após a leitura pública da mesma seguirá assinada pelos membros da Banca Examinadora e pela Presidente do Colegiado, Ouro Preto, 09 de julho de 2019.

Prof. Dra. Karina Taciana Santos Rúbio (orientadora)

Mestranda Aline de Souza

Doutoranda Patrícia Capelari de Oliveira

Profa. Dra. Glenda Nicolle da Silva  
Presidente do Colegiado de Farmácia

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais por nunca medirem esforços para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

À minha orientadora Karina, por ser inspiração, por todo apoio e paciência nesta etapa.

Aos amigos que me deram força para continuar buscando meus objetivos.

Ao CALF-JB por me tornar uma profissional mais humana e capacitada.

À Universidade Federal de Ouro Preto pela oportunidade de uma educação de qualidade

À Escola de Farmácia por ser exemplo e por me proporcionar os melhores momentos, pessoais e profissionais.

## SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	6
LISTA DE QUADROS .....	8
LISTA DE TABELAS .....	9
LISTA DE GRÁFICOS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
RESUMO .....	12
ABSTRACT .....	13
1. INTRODUÇÃO .....	14
2. OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo Geral .....	16
2.2 Objetivos Específicos .....	16
3. JUSTIFICATIVA.....	17
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
4.1. Boas práticas de fabricação e descarte de medicamentos: legislação vigente.....	18
4.2. Poluição ambiental e descarte de medicamentos.....	22
4.3. Principais fontes de descarte de medicamentos.....	25
5. METODOLOGIA .....	27
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	28
6.1 Classes de medicamentos retirados do mercado nos período de 2014 a 2018. ....	28
6.2 Classes de medicamentos recolhidos do mercado no ano de 2014 .....	30
6.3 Classes de medicamentos recolhidos do mercado no ano de 2015 .....	32
6.4 Classes de medicamentos recolhidos do mercado no ano de 2016 .....	34
6.5 Classes de medicamentos recolhidos do mercado no ano de 2017 .....	36
6.6 classes de medicamentos recolhidos do mercado no ano de 2018 .....	38
6.7 Classes de medicamentos recolhidas do mercado com maior recorrência no período de 2014 a 2018.....	40

6.7.1 Recolhimento de antibióticos do mercado no período de 2014 a 2018 e impacto ambiental relacionado.....	41
6.7.2 Recolhimento de suplementos do mercado no período de 2014 a 2018 e impacto ambiental relacionado.....	43
6.7.3 Recolhimento de fitoterápicos do mercado no período de 2014 a 2018 e impacto ambiental relacionado.....	44
6.7.4 Recolhimento de anti-inflamatórios do mercado no período de 2014 a 2018 e impacto ambiental relacionado.....	46
6.7.5 Recolhimento de anti-hipertensivos do mercado no período de 2014 a 2018 e impacto ambiental relacionado.....	47
6.8 Métodos de Identificação e Remoção de Fármacos do Meio Ambiente .....	49
6.9 Indústrias farmacêuticas com maior recorrência de classes de medicamentos recolhidas do mercado no período de 2014 a 2018 .....	51
7. CONCLUSÃO .....	54
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	55

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Classes de medicamentos recolhidos do mercado pela Anvisa nos anos de 2014 a 2018.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Classes de medicamentos com maior número de lote recolhidos do mercado no período de 2014 a 2018.

TABELA 2 – Indústrias farmacêuticas com maior recorrência de medicamentos recolhidos no ano de 2014.

TABELA 3 – Indústrias farmacêuticas com maior recorrência de medicamentos recolhidos no ano de 2015.

TABELA 4 – Indústrias farmacêuticas com maior recorrência de medicamentos recolhidos no ano de 2016.

TABELA 5 – Indústrias farmacêuticas com maior recorrência de medicamentos recolhidos no ano de 2017.

TABELA 6 – Indústrias farmacêuticas com maior recorrência de medicamentos recolhidos no ano de 2018.

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Classes de medicamentos recolhidos do mercado pela ANVISA no ano de 2014.

GRÁFICO 2 – Formas farmacêuticas recolhidas do mercado pela ANVISA no ano de 2014.

GRÁFICO 3 – Classes de medicamentos recolhidos do mercado pela ANVISA no ano de 2015.

GRÁFICO 4 - Formas farmacêuticas recolhidas do mercado pela ANVISA no ano de 2015.

GRÁFICO 5 – Classes de medicamentos recolhidos do mercado pela ANVISA no ano de 2016.

GRÁFICO 6 – Formas farmacêuticas recolhidas do mercado pela ANVISA no ano de 2016.

GRÁFICO 7 – Classes de medicamentos recolhidos do mercado pela ANVISA no ano de 2017.

GRÁFICO 8 – Formas farmacêuticas recolhidas do mercado pela ANVISA no ano de 2017.

GRÁFICO 9 – Classes de medicamentos recolhidos do mercado pela ANVISA no ano de 2018.

GRÁFICO 10 – Formas farmacêuticas recolhidas do mercado pela ANVISA no ano de 2017.

GRÁFICO 11 - Lotes de medicamentos recolhidos do mercado fabricados pela empresa Laboratório Teuto Brasileiro S.A.

GRÁFICO 12 – Lotes de medicamentos recolhidos do mercado fabricados pela empresa Prati-Donaduzzi & Cia Ltda.

GRÁFICO 13 – Recolhimento de antibióticos do mercado no período de 2014 a 2018.

GRÁFICO 14 – Recolhimento de suplementos do mercado no período de 2014 a 2018.

GRÁFICO 15 – Recolhimento de fototerápicos do mercado no período de 2014 a 2018.

GRÁFICO 16 – Recolhimento de anti-inflamatórios do mercado no período de 2014 a 2018.

GRÁFICO 17 – Recolhimento de anti-hipertensivos do mercado no período de 2014 a 2018.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BRMs – Biorreatores com Membranas.

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

LD – Limite de Detecção.

PGRSS – Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviço de Saúde.

POAs – Processos Oxidativos Avançados.

RDC – Resolução Diretoria Colegiada.

UPLC – Cromatografia Líquida de Ultra Desempenho

## RESUMO

Diante do desenvolvimento industrial observa-se um aumento significativo no número de rejeitos provenientes destas indústrias, causando impactos cada vez mais graves no meio ambiente. Assim, este estudo foi desenvolvido a partir de uma análise de revisão da literatura do tipo exploratória, que buscou realizar o levantamento de dados que demonstrou o número de lotes de medicamentos retirados do mercado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA no período de 2014 a 2018 bem como as classes e formas farmacêuticas dos medicamentos que compõem estes lotes. Posteriormente, foi realizada uma discussão sobre os efeitos toxicológicos causados por estas substâncias ao meio ambiente.

Após a realização do levantamento foi possível identificar que os antibióticos, suplementos alimentares, fitoterápicos, anti-inflamatórios e anti-hipertensivos são as classes de medicamentos mais recorrentemente recolhidas e que apresentam maior número de lotes retirados do mercado. Foi demonstrado também que os antibióticos, anti-inflamatórios e anti-hipertensivos são encontrados no meio ambiente em concentrações consideravelmente elevadas, que podem causar contaminação no solo, e ambientes aquáticos afetando sua fauna e flora, podendo gerar modificações em processos evolutivos, modificações morfológicas e genéticas.

Medicamentos fitoterápicos e suplementos alimentares apresentaram um número de lotes recolhidos elevado, porém não apresentam grandes danos ao meio ambiente. Sendo assim, dentre as classes de medicamentos, as que potencialmente são menos tóxicas ou atóxicas.

Diante dos resultados, foi discutido sobre a necessidade da criação de novas tecnologias que sejam capazes de degradar os medicamentos de forma mais eficiente afim de causar o menor impacto ambiental possível.

## ABSTRACT

In the face of industrial development, there is a significant increase in the number of tailings from these industries, causing increasingly serious impacts on the environment.

Therefore, this study was developed from an exploratory review of the literature, which sought to accomplish the data collection that demonstrated the number of batches of medications retired from the market by the Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA in the period 2014 to 2018 as well as the pharmaceutical classes and forms of the medications that compose these batches. Subsequently it was discussed about the toxicological effects caused by these substances to the environment.

After realized the data collection, it was possible to identify that the antibiotics, dietary supplements, phytotherapics, anti-inflammatory and anti-hypertensive drugs are the most frequently collected drug classes that have a higher number of batches retired from the market. It has also been shown that antibiotics, anti-inflammatory and anti-hypertensive drugs are found in the environment at considerably elevated concentrations, which can cause contamination in the soil, and aquatic environments affecting their fauna and flora, and may make changes in evolutionary processes, morphological and genetic modifications.

Phytotherapeutic drugs and dietary supplements presented a number of high collected batches, but they do not present major damage to the environment, wherefore, among the classes of medications, those that are potentially less toxic or atopic.

In view of the results, it was discussed the need to create new technologies that are able of degrading the medications more efficiently in order to cause the lowest possible environmental impact.

## 1. INTRODUÇÃO

A partir da análise de informações disponíveis na literatura, legislações vigentes e dados disponibilizados pela Agenda Nacional de Vigilância Sanitária, é possível traçar um parâmetro sobre as classes de medicamentos que são mais reprovadas por laboratórios de controle de qualidade na atualidade. Através dessa análise, observa-se que existe pouca discussão e regulamentação acerca dos mecanismos de descarte de todos os materiais que compõem o produto final que é o medicamento acabado, qual seria o impacto ambiental destas formas de descarte e ainda, qual seria o melhor método a ser aplicado para se alcançar menores índices de impacto ambiental.

É de grande importância que se discuta a relevância do desenvolvimento das indústrias brasileiras e das multinacionais que investem no mercado de produção e comercialização de medicamentos no Brasil, principalmente no ponto de vista econômico (VIEIRA; AVELLAR; VERISSIMO, 2014). Após um período de crise econômica em que o país apresentou uma queda na produção industrial, muitas empresas investiram em novas tecnologias e abriram novas filiais afim de recuperar o seu capital. Com isso, a produção industrial teve um crescimento significativo nos últimos anos (PAULA; PIRES, 2017). Porém, com a elevação dos processos produtivos industriais, também houve uma elevação considerável no número de materiais potencialmente poluentes que são descartados e que podem causar grandes impactos ao meio ambiente (LEAL; FARIAS; ARAÚJO, 2008).

As indústrias farmacêuticas, em específico, trazem um grande prejuízo para o meio ambiente quando se fala de materiais com potencial de poluição. Além dos resíduos produzidos durante o processo produtivo, e que muitas vezes são descartados diretamente no meio ambiente, os medicamentos acabados (embalados e prontos para serem comercializados) também apresentam potencial para impactar de forma negativa o meio ambiente (FALQUETO; KLIGERMAN; ASSUMPCÃO, 2010).

O medicamento acabado pode ser consumido pelo ser humano, passar por um processo metabólico e ser excretado em uma forma ainda ativa que pode causar algum tipo de dano ao meio ambiente em baixas proporções (JUNIOR; PLETSCHE; TORRES, 2014). Além disso, ele pode apresentar algum desvio no padrão de qualidade e ter sua comercialização interdita ou até mesmo proibida. Com isso, o medicamento é recolhido, descartado e pode causar danos ambientais de grandes proporções (FALQUETO; KLIGERMAN; ASSUMPCÃO, 2010).

Com isso, a intenção deste trabalho é que se discuta sobre as formas de descarte, quais as classes de medicamentos mais reprovadas nos últimos 5 anos (2014 a 2018) no Brasil, identificar os tipos de danos ambientais que eles podem causar e ainda, discutir sobre formas a serem empregadas, dentro da atual conjuntura, que possam contribuir de modo a minimizar esses danos. Para que se possa realizar uma discussão bem fundamentada, são levadas em consideração as legislações vigentes e suas falhas ao determinar as responsabilidades do fabricante diante de uma necessidade de processo de descarte de medicamentos em grande escala.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Discutir sobre a disposição final de lotes de medicamentos reprovados e recolhidos pela ANVISA e laboratórios de controle de qualidade de indústrias farmacêuticas considerando a atual legislação brasileira e o impacto ambiental relacionado.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Discutir pontos da legislação relacionados às boas práticas de fabricação industrial farmacêutica.
- Realizar um levantamento sobre os lotes de medicamentos recolhidos do mercado pela ANVISA nos anos de 2014 a 2018, bem como as indústrias que apresentaram maior índice de lotes de medicamentos reprovados.
- Selecionar as classes de medicamentos com maior taxa de reprovação e discutir sobre os procedimentos mais comumente adotados pelas indústrias farmacêuticas nos processos de descarte dessas classes de medicamentos, quais os principais impactos ambientais relacionados e possíveis formas de minimizar estes impactos.

### 3. JUSTIFICATIVA

A preocupação com o meio ambiente aumenta a cada dia e ganha mais relevância em discussões que levam em consideração o futuro e o desenvolvimento do planeta e a proteção ambiental. Atualmente, várias fontes de poluentes apresentam potencial para causar impactos ambientais graves, sendo uma delas a indústria farmacêutica.

No processo de fabricação, os medicamentos passam por diversas fases de produção, dentre elas o controle de qualidade. As características físico-químicas e biológicas do produto são testadas de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº17, de 16 de abril de 2010. Tal resolução dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos e visa garantir o cumprimento dos requisitos básicos para a sua produção, levando ao paciente um produto eficaz e seguro.

Mesmo com a legislação vigente, muitos medicamentos são lançados no mercado sem serem aprovados nos testes de controle de qualidade. Prova disso, é que anualmente, vários lotes de medicamentos são retirados do mercado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Após o recolhimento desses lotes pela ANVISA, os medicamentos têm que passar pelo processo de descarte. Porém, estes procedimentos não são bem esclarecidos uma vez que a legislação vigente no Brasil não dispõe sobre normas de descarte de medicamentos. Diante desse impasse, muitas vezes os medicamentos são descartados de forma inadequada e, com isso, aumentam a chance de ocorrência de contaminação de solos, rios, atmosfera, fauna e flora em geral causando impactos ambientais potencialmente irreversíveis.

As causas e os impactos ambientais devem ser discutidos a fundo para que, diante da realidade atual, se possa apresentar formas de prevenir e evitar que cada vez mais o meio ambiente seja prejudicado diante do desenvolvimento do ser humano.

## **4. REVISÃO DA LITERATURA**

### **4.1. Boas práticas de fabricação e descarte de medicamentos: legislação vigente**

Diante do crescimento das indústrias farmacêuticas e alimentícias no país, houve a necessidade de se criar um órgão para regulamentação e vigilância dos processos envolvidos nestes mercados. Com isso, a lei N° 9.782, de 26 de janeiro de 1999, define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, que dentre outras atribuições normatiza, controla e fiscaliza produtos, substâncias e serviços de interesse para saúde (BRASIL,1999).

Ao lançar medicamentos no mercado, empresas que não atendem com rigor aos parâmetros de qualidade estabelecidos como critérios para que se possam comercializar determinados medicamentos, recebem uma notificação da ANVISA e têm que emitir uma nota pública sobre o problema encontrado no medicamento em questão. A ANVISA pode tomar diversas ações em relação a algum tipo de ocorrência desta natureza como, apreensão, inutilização ou interdição, suspensão de fabricação ou comercialização, podendo chegar até a suspensão do registro do medicamento (BRASIL, 1999). Quando algumas destas ações são tomadas, principalmente a apreensão de lotes de medicamentos, existe uma grande preocupação com o destino final a que esse material será submetido pois, por se tratar de material químico, este apresenta um grande potencial tóxico para gerar grandes impactos ambientais (VIEIRA; AVELLAR; VERISSIMO, 2014).

A ANVISA, através da realização do monitoramento das indústrias e empresas responsáveis pela fabricação de medicamentos, em geral, garante de forma indireta o cumprimento da legislação N° 6.938, de 31 de agosto de 1981, sobre a política nacional do meio ambiente e seus fins e mecanismos de formulação e aplicação. Tal regulamentação prevê a preservação, melhoria e recuperação da qualidade ambiental. Assim, ela também leva em consideração o desenvolvimento sócio econômico, uma vez que as grandes empresas representam grande importância para o crescimento econômico do país, garantindo a preservação ambiental (BRASIL, 1981).

O desenvolvimento industrial proporcionou uma busca maior por avanços tecnológicos por parte dos fabricantes de medicamentos, elevando de maneira considerável as alternativas farmacêuticas disponíveis no mercado. Em resposta a esse avanço, observou-se que algumas ações poderiam ser implementadas para que o processo de fabricação de medicamentos apresentasse maior segurança, resultando em menores

taxas de contaminação, falhas de produção e acidentes de trabalho (ROCHA; GALENDE, 2014).

Nesse sentido, a Resolução da Diretoria Colegiada - (RDC) N° 17, de 16 de abril de 2010 é a legislação atual que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Esta legislação preconiza os requisitos mínimos que devem ser seguidos no processo de fabricação de medicamentos visando à padronização e a verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação de produtos para uso humano durante inspeções sanitárias. Todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, incluindo aqueles destinados a ensaios clínicos, devem seguir as diretrizes desta Resolução (BRASIL, 2010).

Ainda em acordo com a RDC N°17, todas as empresas que fabricam medicamentos de uma forma geral, tem que possuir seu próprio manual de boas práticas de fabricação. Tal procedimento busca assegurar que os medicamentos serão consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para a utilização pretendida e requerida pelo registro (BRASIL, 2010). São implantadas pelas próprias empresas políticas de qualidade que visam padronizar ações necessárias para assegurar a qualidade do processo de fabricação, da coordenação, gerenciamento de processos e da estrutura do local de fabricação. Outro processo preconizado pela legislação vigente é o controle de qualidade pelo qual o medicamento é submetido para testar suas propriedades físico-químicas e biológicas visando à segurança do usuário na utilização do medicamento após a sua fabricação (BRASIL, 2010).

Após a realização de testes, se houver alguma inconformidade, antes de ser descartado ou devolvido para o fornecedor, o material tem a possibilidade de ser reprocessado ou recuperado. Porém, essa prática apenas é permitida se a qualidade do produto final não for afetada, as suas especificações forem atendidas e houver uma consonância com um processo claramente estabelecido que garanta a avaliação dos riscos eminentes, além de haver um registro de recuperação (BRASIL,2010).

Apesar de abordar o tema, a RDC N°17 não esclarece os procedimentos que devem ser adotados pelas empresas responsáveis pela fabricação de resíduos sólidos farmacêuticos sobre a forma correta do seu descarte. Com isso, cada uma das empresas adota um procedimento próprio e que seja conforme com a legislação vigente sobre o recolhimento dos medicamentos (BRASIL, 2010).

Diante da necessidade de esclarecimento sobre o gerenciamento e responsabilidade sobre os geradores de resíduos sólidos, é criada a Lei n° 12.305 de 2 de

Agosto de 2010 que institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos alterando a Lei nº9.605, de 12 de Fevereiro de 1998 (BRASIL, 2010). Uma legislação de grande importância e impacto no gerenciamento dos resíduos sólidos, segundo o Título II capítulo I das disposições gerais, artigo 4º:

A Política Nacional de Resíduos Sólidos reúne o conjunto de princípios, objetivos, instrumentos, diretrizes, metas e ações adotadas pelo Governo Federal, isoladamente ou em regime de cooperação com Estados, Distrito Federal, Municípios ou particulares, com vistas à gestão integrada e ao gerenciamento ambientalmente adequado dos resíduos sólidos (BRASIL, 2010).

De acordo com a legislação Nacional de Resíduos Sólidos, existe uma escala de prioridade no que diz respeito à sua gestão e gerenciamento, onde preferencialmente não se deve gerar nenhum tipo de resíduo, porém, caso não seja possível, preferencialmente deve-se reduzir a produção ou reutilizá-lo. Posteriormente, existe a possibilidade de reciclagem ou tratamento do resíduo de forma a causar menor impacto possível ao meio ambiente (BRASIL, 2010).

Com intuito de amenizar o impacto ambiental gerado pelos resíduos sólidos a Lei nº12.305, estabelece diversas diretrizes e responsabilidades no que diz respeito ao âmbito Federal, Estadual e Municipal, gerando um sistema de gerenciamento bem estruturado que impõe algumas ações e responsabilidades ao produtor de resíduos. Porém, mais uma vez, a legislação atribui à empresa que tem fabricação de materiais que podem gerar resíduos potencialmente poluentes, a responsabilidade de gerir a forma de descarte para estes resíduos (BRASIL, 2010).

A legislação vigente permite que a própria empresa ou indústria que realiza a fabricação de medicamentos determine a sua forma de padronização de processos de fabricação, realização de testes de qualidade e forma de descarte (BRASIL, 2010). Com isso, existe uma grande margem para falhas nos processos de garantia de qualidade de medicamentos, uma vez que as próprias indústrias preconizam a sua forma de fiscalização, e também sobre a disposição final dos produtos reprovados.

A fiscalização depende da legislação e a legislação apresenta-se de forma muito superficial. Devido ao crescimento do mercado de algumas classes específicas de medicamentos, como por exemplo, os fitoterápicos (OLIVEIRA et al., 2007), algumas legislações foram instituídas de forma a serem específicas para essas classes de medicamentos.

No ano de 2011, houve a tentativa de homologação de uma ementa à lei nº 12.305 do ano de 2010, que institui a política nacional de resíduos sólidos, visando a inclusão de um item à legislação que especificava a correta forma de descarte de medicamentos com intuito de melhorar a Política Nacional de Descartes de Medicamentos. A ementa pretendia incluir medicamentos de uso humano e veterinário e embalagens dos resíduos tornando o sistema de logística reversa destes insumos obrigatórios. Porém, a decisão final sobre a legislação foi de arquivamento. A proposta de ementa a legislação que contribuiria de forma extremamente positiva para que o impacto ambiental do descarte de medicamentos fosse reduzido encontra-se arquivada a oito anos (BRASIL, 2011).

A RDC N° 13, de 14 de março de 2013, dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos fitoterápicos. Esta resolução estabelece os requisitos mínimos para o cumprimento das boas práticas de fabricação destes medicamentos. Entre os requisitos encontram-se as documentações necessárias para a autorização dos processos de fabricação, e sobre as inspeções periódicas que o local deve sofrer pelas autoridades sanitárias competentes (BRASIL, 2013).

Dentro deste mesmo panorama, existe outra legislação específica sobre os medicamentos que são produzidos pelos serviços de saúde. A Resolução N° 358, de 29 de abril de 2005, do Ministério Nacional do Meio Ambiente, dispõe sobre a realização do tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde. Ela preconiza que cada estado, juntamente com o Distrito Federal deve implantar e elaborar seu próprio Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde. Isso deverá ser feito por um profissional de nível superior habilitado pelo seu conselho de classe. A legislação prevê ainda que os resíduos devem ser acondicionados de acordo com as exigências visando preservar o meio ambiente, à saúde, limpeza urbana e às normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT, ou na ausência de legislação vigente, seguir as normas e critérios internacionalmente aceitos, destacando que os sistemas de tratamento e disposição final desses resíduos devem ser licenciados pelos órgãos ambientais competentes (BRASIL, 2005). Com isso, existe uma grande variedade sobre a forma de descartes de resíduos que são realizados no país, uma vez que cada estado pode realizar esse descarte de uma forma, sempre atendendo às exigências ambientais da legislação vigente.

Abrangendo os pequenos produtores de medicamentos, que seriam as farmácias de manipulação, existe a RDC nº33, de 19 de abril de 2000. Ela aprova o regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácias. Esta

regulamentação relaciona-se à manipulação em geral, mas, também é provida de anexos com especificações para tipos específicos de medicamentos, como produtos estéreis e homeopáticos (BRASIL, 2000). A Resolução dispõe sobre licenciamentos necessários para realizar manipulações, atribuições do responsável técnico, condições de armazenamento de matérias primas e sobre as inspeções que o estabelecimento pode sofrer apesar da amplitude, a lei não apresenta nenhuma informação ou citação de outra lei que informe sobre como deve-se descartar os materiais que não foram utilizados em tempo hábil, fora do prazo de validade, ou sobre medicamentos com desvio de qualidade (BRASIL, 2000).

Apesar das legislações específicas e inespecíficas sobre boas práticas de fabricação serem consideradas pouco criteriosas, a RDC n° 179, de 27 de setembro de 2017, altera a RDC n° 39, de 14 de agosto de 2013 que dispunha sobre os procedimentos administrativos para concessão da certificação de boas práticas de fabricação e da certificação de boas práticas de distribuição e/ou armazenagem. Apresenta-se de forma mais rígida, envolvendo inspeções *in loco*, apresentação de relatórios e avaliação de documentos técnicos fazendo com que a concessão do certificado seja mais criteriosa. E esse rigor tende a impactar no número de medicamentos reprovados em testes de qualidade.

#### **4.2. Poluição ambiental e descarte de medicamentos**

Desde o surgimento da raça humana até os dias atuais, o homem passou por vários processos evolutivos. Na busca pelo desenvolvimento surgiram adversidades que induziram o ser humano a explorar os recursos naturais, que contribuíram cada vez mais para o crescimento populacional (LEAL; FARIAS; ARAÚJO, 2008).

Diante do crescimento demográfico e do desenvolvimento industrial, observa-se um crescimento nos índices de poluição em todo mundo. Isso se dá pois o crescimento populacional e o desenvolvimento expõem o meio ambiente a substâncias potencialmente nocivas, como corantes, agrotóxicos, tipos diversos de combustíveis, medicamentos de diversas classes, entre outros vários tipos de materiais (BELISÁRIO et al., 2009). Essa poluição causa impactos relevantes no solo, nos recursos hídricos e na atmosfera, atingindo de forma direta e indireta os seres humanos (HOPPE; ARAÚJO, 2012).

Observa-se, no Brasil, que as áreas com maiores taxas de poluição atmosférica, hídrica e de solos, são as áreas com elevada densidade populacional, principalmente polos

industriais, o que comprova o impacto direto do desenvolvimento demográfico no meio ambiente (FARIAS, 2017). Dentro do cenário industrial, a indústria farmacêutica contribui de forma considerável no que diz respeito à geração de resíduos sólidos que podem contaminar o meio ambiente. Isso se deve ao fato de que a indústria farmacêutica gera resíduos durante a produção, após a produção, com o recolhimento e devolução e após o consumo, com substâncias geradas após o processo de metabolização (GIORDANO et al., 2018).

Entre os países com maior número de geração de resíduos provenientes da indústria farmacêutica destacam-se os desenvolvidos, onde, com o avanço da tecnologia, há um avanço no consumo de medicamentos e com isso, uma maior intensidade de descarte dos mesmos. Os Estados Unidos e Alemanha podem ser citados como grandes consumidores de medicamentos, produzindo mais de 20.000 toneladas por ano apenas da classe de antibióticos. E esses medicamentos são descartados na forma original, mas também na forma metabolizada tornando-se potencialmente tóxicos para o meio ambiente (OLIVEIRA; JUNGES, 2016).

Atualmente existe um grande questionamento sobre a forma correta de se proceder diante da falta de uma legislação específica, quando se está em questão a forma de manejo de resíduos que são gerados tanto nos processos de produção da indústria farmacêutica, quanto após a sua produção e durante o seu consumo. Tal despreparo apresenta reflexos negativos tanto no âmbito ambiental quanto no impacto na saúde humana. A falta de informações sobre a forma correta de descarte de medicamentos vencidos e em desuso é um dos fatores de grande importância que contribuem para o aumento da poluição ambiental proveniente de resíduos farmacêuticos (SANTOS; MACHADO; LACERDA, 2015).

Além da falta de informação da população sobre a forma correta de descarte, há uma grande quantidade de resíduos que são dispensados pelos órgãos responsáveis pela fiscalização de medicamentos, que fazem o recolhimento de lotes de classes de medicamentos reprovados. Não há uma padronização sobre a forma que esse descarte deve ser realizado, e com isso, não se sabe ao certo como esses procedimentos são realizados (SANTOS; MACHADO; LACERDA, 2015).

Tem-se discutido muito sobre os resíduos sólidos de origem farmacêutica nos últimos anos, principalmente pelos órgãos que regulamentam o destino deste tipo de resíduo, como o Ministério do Meio Ambiente e o Ministério da Saúde. Em conjunto, estes órgãos visam à promoção da saúde pública e ambiental, por meio da regulamentação

dos processos de fabricação dos medicamentos com uma determinada margem de segurança e do seu destino final, em forma de resíduos (FALQUETO; KLINGERMAN; ASSUMPCÃO, 2010).

Tendo em vista fármacos como potenciais agentes de poluição ambiental, processos de monitoramento residuais têm sido realizados com cada vez mais frequência, isso se dá pelo fato da elevação do volume de substâncias químicas encontradas em efluentes de estações de tratamento de água e esgoto (BILA; DEZOTTI, 2003). Muitas destas substâncias se mostram resistentes ao processo de tratamento que são submetidas nessas estações, se instaurando no meio ambiente de forma a permanecer por longos períodos de tempo podendo gerar danos de grandes proporções ao meio ambiente e à saúde humana (BALBINO; BALBINO, 2012). Neste sentido, no Brasil existem estudos que comprovam a ineficiência do tratamento dos rejeitos de indústrias farmacêuticas que resultaram na liberação de produtos de degradação no meio ambiente (RIBEIRO et al., 2016).

Fármacos descartados de forma inadequada podem afetar o solo, a atmosfera e principalmente os recursos hídricos (HOPE; ARAÚJO, 2012). As substâncias químicas, dentre elas os fármacos, em grande parte, são as maiores responsáveis pela poluição dos recursos hídricos (SILVA et al., 2018). Destacando-se que uma das maiores fontes de contaminação destes recursos são as estações de tratamento residuais (GAFFNEY et al., 2016).

Dentre as fontes de resíduos medicamentosos, existem ainda subdivisões de classes de medicamentos. Podendo-se citar como exemplo medicamentos de reposição hormonal que podem afetar o sistema reprodutivo de organismos aquáticos (UEDA et al., 2009).

Outro tipo de medicamento que afeta diretamente a saúde pública quando seu descarte e utilização são realizados de forma inadequada são os antibióticos. Quando a forma ativa deste medicamento é liberada no meio ambiente, seja por meio da excreção por parte da utilização do ser humano, ou pelo seu descarte inadequado, existe a possibilidade da promoção de resistências bacterianas devido a processos de mutações (UEDA et al., 2009) podendo ocasionar a geração de superbactérias. Além disso, os antibióticos podem contaminar solos e águas superficiais e subterrâneas podendo gerar efeitos tóxicos em animais e plantas (BARRIOS; SIERRA; MORALES, 2015). Estes efeitos tóxicos podem resultar em degradação e morte de fauna e flora marinha, afetando

micro-organismos do solo e marinhos, assim como algas importantes para o ecossistema (CARVALHO; JUNIR; PINHEIRO, 2009).

Medicamentos de venda livre, como os anti-inflamatórios, também apresentam potencial tóxico ao meio ambiente. Ativos desta classe de medicamentos também podem ser encontradas no meio ambiente em pequenas proporções, na faixa de nano gramas a microgramas. Apesar disso, estudos relatam que pequenas doses podem causar alterações no organismo de animais marinhos, como desregulação osmótica e alterações hepáticas. Essas alterações impactam o ecossistema podendo atingir também a saúde humana (STELATO et al., 2016).

Outras classes de medicamentos vêm sendo estudadas quanto à sua toxicidade ambiental. Dentre elas, podem-se citar os anti-hipertensivos, onde estudos mostram que apresentam potencial de toxicidade a animais marinhos em quantidades superiores às encontradas no meio ambiente atualmente (YAMAMOTO et al., 2013).

Fármacos em geral são substâncias biologicamente ativas e que se mantêm nesse estado ativo por um longo período de tempo. Com isso, são tidos como uma grande ameaça à estabilidade ambiental, promovendo um impacto extremamente negativo sobre o ecossistema, os organismos vivos e indiretamente à saúde pública (SANTOS et al., 2010).

### **4.3. Principais fontes de descarte de medicamentos**

Dentre as principais fontes de descarte de medicamentos destacam-se as indústrias farmacêuticas. Diante da complexidade dos vários processos de fabricação de um medicamento que envolvem diversas reações, sínteses e análises de fármacos, com consumo de diferentes tipos de materiais químicos, entre outros aspectos torna esse setor um grande gerador de resíduos (GIL et al., 2017).

Diante da criação da legislação que preconiza as boas práticas de fabricação, as indústrias são responsáveis por fornecerem documentações quanto ao risco do manejo de substâncias tóxicas e seus resíduos bem como explicitar a forma utilizada para o tratamento de efluentes líquidos, destinação de resíduos sólidos e tratamento de emissões gasosas, quando aplicável (FALQUETO; KLINGERMAN; ASSUMPCÃO, 2010).

Quando se fala em resíduos farmacêuticos sólidos como comprimidos e cápsulas, o seu descarte deve ser realizado preferencialmente por meio de incineração. O processo pode ser realizado de forma direta, onde os medicamentos devem ser retirados de suas

embalagens primárias e conduzidos à incineração, ou quando se trata de medicamentos que apresentam maiores riscos químicos, previamente eles passam por um processo de tratamento para depois serem incinerados (VIANA; VIANA; VIANA, 2016).

Resíduos farmacêuticos encontrados na forma líquida, ou diluídos, passam por estações de tratamento. Este tratamento pode ser realizado pela própria indústria, por empresas contratadas, e a principal técnica de tratamento empregada atualmente é por oxidação do ativo. Essa técnica pode ser aplicada baseada em diversos princípios, que são determinados a critério da empresa responsável. Posteriormente pode haver um segundo tratamento, que é aplicado pelas estações de tratamento de água e esgoto onde as indústrias então instauradas (BRITO; MELO; NETO, 2012).

Estabelecimentos de saúde como hospitais e também farmácias e drogarias aparecem como potenciais fontes de resíduos. Principalmente em ambientes hospitalares que em geral, além de resíduos de medicamentos, envolvem também resíduos contaminados como o sangue, por diversos tipos de vírus e bactérias que podem agravar os impactos ambientais (FERREIRA, 1995).

A forma adequada de descarte de resíduos provenientes de estabelecimentos de saúde em geral ainda não é um consenso, e cada município adota um tipo específico de forma de manejo, sendo que muitos deles realizam o descarte de forma direta em aterros sanitários sem que o material tenha passado por um tratamento prévio (KNEIPP et al., 2011). Diante da falta de consenso iniciou-se uma discussão sobre a criação de uma legislação que pudesse assegurar o desenvolvimento da saúde pública de forma sustentável, culminando na elaboração do Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde – PGRSS (AFONSO et al., 2016).

Já a ANVISA, por ser o órgão responsável pela fiscalização da produção de indústrias farmacêuticas, realiza o recolhimento de lotes de medicamentos e gera uma grande quantidade de resíduos de medicamentos, que são destinados a tratamento de acordo com a regulamentação vigente no país (BRASIL, 1981).

## 5. METODOLOGIA

O trabalho foi realizado através de revisão da literatura do tipo exploratória, baseada na legislação vigente e também em artigos e trabalhos publicados em sites e revistas científicas nos períodos do ano de 2004 a 2018. A busca sobre impactos ao meio ambiente causados pelo descarte inadequado de fármacos e formas de minimizar ou diminuir tais impactos utilizou palavras chave como: descarte, medicamentos, controle de qualidade, impacto ambiental de medicamentos, toxicidade, métodos analíticos, concentrações de medicamento no solo, concentrações de medicamentos na água nos idiomas, português, inglês e espanhol buscando obter uma qualidade de dados mais expressiva.

Através do acesso ao site da ANVISA ([portal.anvisa.gov.br](http://portal.anvisa.gov.br)), foi realizado o levantamento de dados e criada uma listagem, com dados advindos dos boletins expedidos no site, sobre os medicamentos que foram reprovados e tiveram seus lotes recolhidos nos últimos 5 anos (2014-2018), suas formas farmacêuticas e as empresas que tem lotes recolhidos de forma mais recorrente.

Selecionou-se as classes que mais têm sido reprovadas e realizou-se uma discussão os procedimentos mais comuns adotados pelas indústrias farmacêuticas sobre as possíveis formas de descarte das classes de medicamentos mais comumente reprovadas pelos controles de qualidade, juntamente com os principais impactos ambientais que possam surgir após a realização desse descarte.

A partir da revisão das legislações vigentes, discutiu-se os pontos importantes destas legislações que podem assegurar cuidados nos processos de fabricação que venham minimizar o número de lotes de medicamentos reprovados, visando um menor impacto ambiental proveniente das indústrias farmacêuticas.

## **6. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Por meio de análises de boletins informativos expedidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA em seu site ([portal.anvisa.gov.br](http://portal.anvisa.gov.br)) foi possível realizar uma análise qualitativa e quantitativa sobre as classes de medicamentos que foram retirados do mercado durante o período de 2014 a 2018. O critério de escolha do período de estudo foi determinado considerando que os dados seriam advindos de um período concluído, atual e com base na disponibilidade de boletins informativos expedidos no site da ANVISA, que teve seu início no ano de 2014.

Através dos dados obtidos na análise, foi possível qualificar as classes de medicamentos retiradas do mercado no período estabelecido bem como quantificá-las com intuito de demonstrar quais as classes que apresentariam maior índice de desvios de qualidade.

Para realizar o levantamento quantitativo desta análise, levou-se em consideração o número de lotes retirados do mercado da classe em questão. Em relação ao levantamento qualitativo, foram levados em consideração as classes de medicamentos retiradas do mercado em resposta a desvios do padrão de qualidade. Classes de medicamentos que foram retiradas do mercado por quaisquer outros seguimentos não estão descritos neste estudo.

Além disso, diante da análise realizada nos boletins informativos, foi possível realizar o levantamento de dados complementares ao estudo através de informações referentes à forma farmacêutica dos medicamentos e as indústrias responsáveis pela fabricação, venda ou distribuição destes no mercado.

### **6.1 Classes de medicamentos retirados do mercado nos período de 2014 a 2018.**

Foram identificadas 51 classes de medicamentos durante a realização do estudo resultando em um total de 585 lotes de medicamento retirados do mercado em um período de cinco (5) anos. Dentre as diferentes classes de medicamentos encontram-se as simples, onde o medicamento na maioria das vezes apresenta apenas um princípio ativo e também as combinações em doses fixas, onde o medicamento apresenta dois ou mais princípios ativos e com isso se encaixa em mais de uma classe. Diferentes motivações foram apresentadas para o recolhimento destes lotes, porém todas foram fundamentadas em falhas no produto gerando inconformidade no padrão de qualidade final do medicamento.

O Quadro 1 apresenta as classes de medicamentos recolhidas do mercado entre os anos de 2014 e 2018 segundo o site da ANVISA.

Quadro 1 – Classes de medicamentos recolhidos do mercado pela Anvisa nos anos de 2014 a 2018.

<b>Classes de Medicamentos Recolhidos do Mercado 2014 – 2018</b>		
Analgésico	Anticorpo	Antiviral
Analgésico Antipirético e Anti-inflamatório	Antidepressivo	Broncodilatador
Analgésico e Anti-inflamatório	Antidiabético	Contraste
Analgésico e Antipirético	Antidiarreico	Descongestionante
Analgésico e Neuromuscular	Antifúngico	Diurético
Anestésico	Antigripal	Estimulante sexual
Anorexígeno	Anti-Hipertensivo	Fitoterápico
Ansiolítico	Anti-Inflamatório	Hipolipemiantes
Antiácido	Antineoplásico	Hormônio
Antialérgico	Antiobesidade	Inibidor de Bomba de Prótons
Antiandrogênico	Antiparasitário	Laxante
Antiarrítmico	Antipirético	Radiofármaco
Antibiótico	Anti-retroviral	Reidratante
Anticoagulante	Antisséptico	Relaxante Muscular
Anticolinérgico	Antitetânico	Revigorante
Anticoncepcional	Antitrombótico	Sanitizante
Anticonvulsivante	Anti-uricosúrico	Suplemento

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa.

Dentre as classes de medicamentos identificadas podem-se destacar quatorze classes que são citadas de forma recorrente nos boletins informativos da ANVISA. Estas classes de medicamentos apresentaram um número elevado de lotes recolhidos representando 78,97% do total de lotes recolhidos. A Tabela 1 evidencia e explicita o número de lotes recolhidos no período de 5 anos (2014 – 2018).

Tabela 1 – Classes de medicamentos com maior número de lote recolhidos do mercado no período de 2014 a 2018.

<b>Classe de Medicamentos</b>	<b>Quantidade de Lotes</b>
Analgésico	10
Analgésico e Antipirético	21
Anestésico	60
Anti-Inflamatório	54
Antitrombótico	48
Antialérgico	12
Antibiótico	54
Antifúngico	10
Anti-Hipertensivo	29
Antineoplásico	28
Antiparasitário	27
Fitoterápico	36
Hormônio	10
Suplemento	63

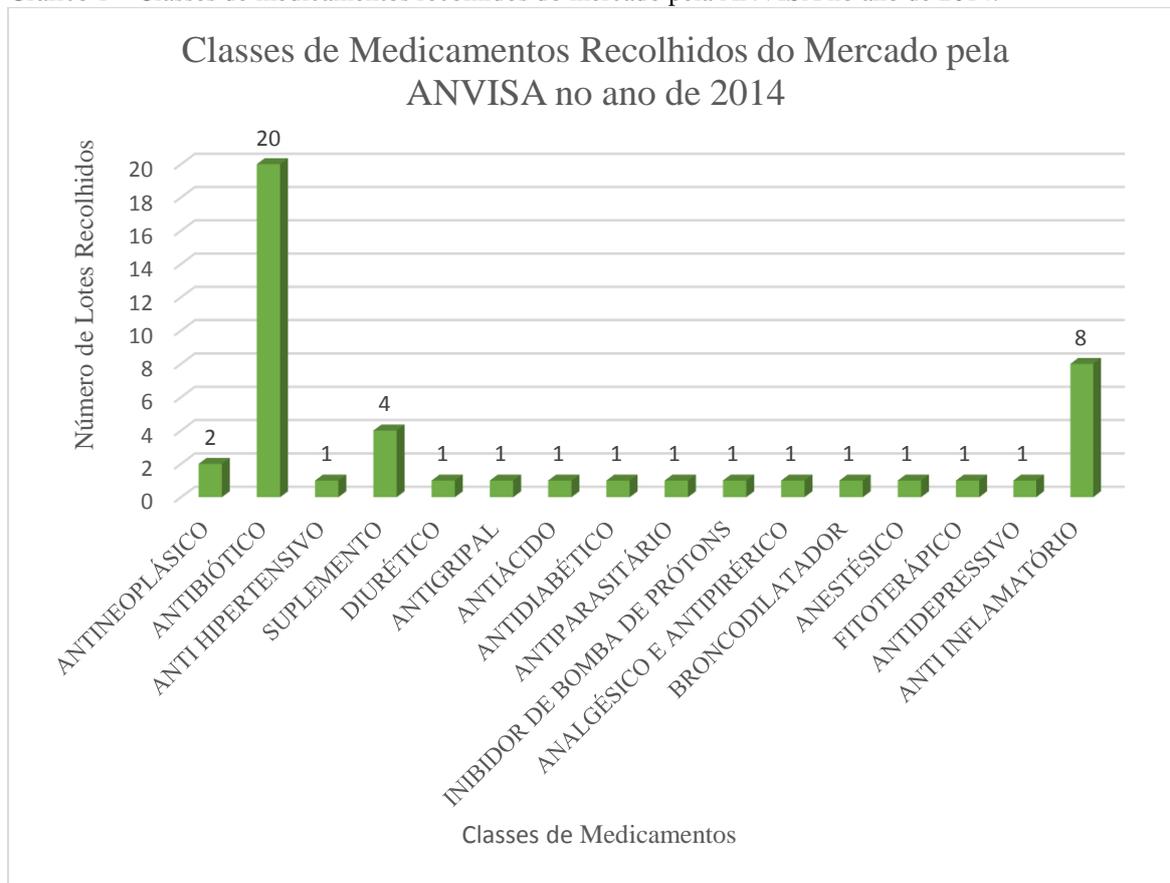
Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Dentre as classes de medicamentos mais recolhidas do mercado pode-se destacar os suplementos vitamínicos, anestésicos e anti-inflamatórios como os medicamentos com maior número de lotes recolhidos. Porém, nem todas estas classes de medicamentos aparecem de forma recorrente dentre os boletins expedidos quando se leva em consideração o período estabelecido para o estudo.

## **6.2 Classes de medicamentos recolhidos do mercado no ano de 2014**

O ano de 2014 foi o primeiro a apresentar registros de boletins expedidos pela ANVISA com informações acerca de notificações e ordens de recolhimentos de lotes de medicamentos que apresentavam inconformidades. O período de expedição de boletins no ano de 2014 foi realizada no período de maio a novembro, onde, o mês de novembro destaca-se como o período em que houve o maior número de atuações da ANVISA.

Gráfico 1 – Classes de medicamentos recolhidos do mercado pela ANVISA no ano de 2014.

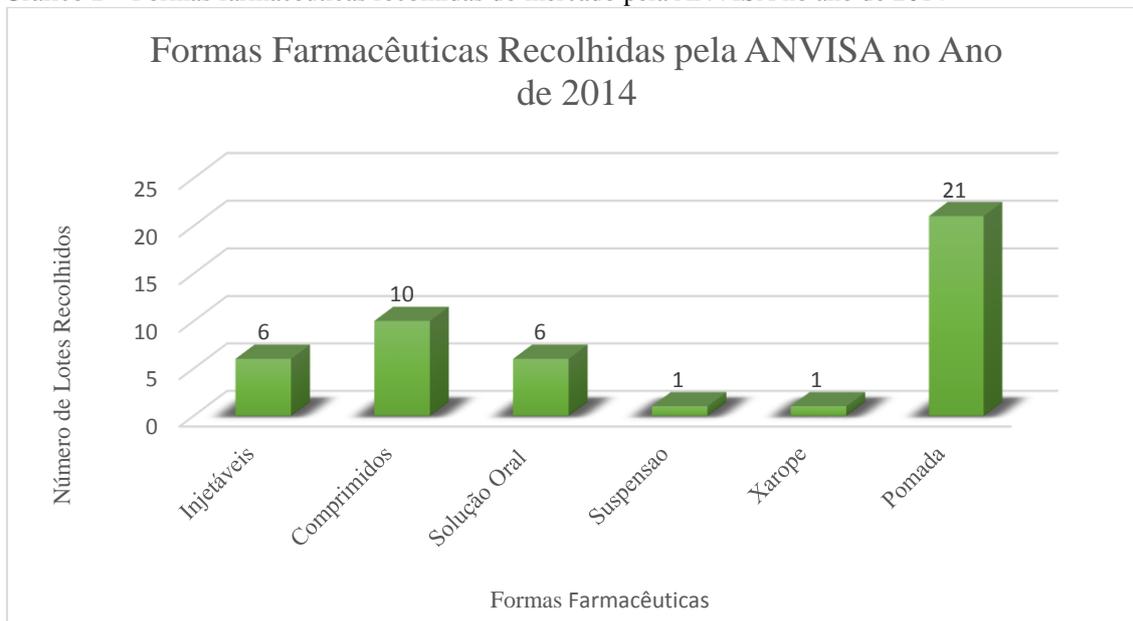


Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

O ano de 2014 apresentou-se como o ano com menor número de classes de medicamentos recolhidos. A partir da análise dos dados destes boletins foi possível identificar 16 diferentes classes de medicamentos totalizando 46 lotes. A classe de Antibióticos destaca-se por apresentar o maior número de lotes recolhidos representando 43,48% do total de lotes recolhidos neste ano. Após os antibióticos destacam-se os anti-inflamatórios representando 17,39% do total de lotes recolhidos seguido de Suplementos que representam 8,70%. As outras 13 classes de medicamentos representam juntas 30,43% do total de lotes recolhidos. O Gráfico 1 apresenta os dados obtidos após a análise dos boletins da ANVISA no ano de 2014.

Durante a análise dos dados discriminados no boletim informativo gerado pela ANVISA, foi possível identificar, dentro das classes de medicamentos recolhidas, as formas farmacêuticas as quais cada classe era pertencente. O Gráfico 2 contempla as formas farmacêuticas dos lotes reprovados em 2014.

Gráfico 2 – Formas farmacêuticas recolhidas do mercado pela ANVISA no ano de 2014



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

A pomada apresenta-se como a forma farmacêutica que apresenta o maior número de lotes recolhidos no ano de 2014 representando 46,67% do total, seguido dos comprimidos que apresentam um total de 22,22%. O número elevado da forma farmacêutica de Pomadas se deve ao fato de diversos lotes de uma mesma empresa devido a falhas no processo de fabricação que vão contra os critérios de boas práticas de fabricação estabelecidos da RDC nº17 de 2010.

É importante salientar que foram apresentados apenas 45 lotes de formas farmacêuticas e foram recolhidos 46 lotes ao total no ano de 2014. O dado não foi relacionado ao gráfico devido à ausência da informação sobre a forma farmacêutica em um dos boletins expedidos no ano de 2014.

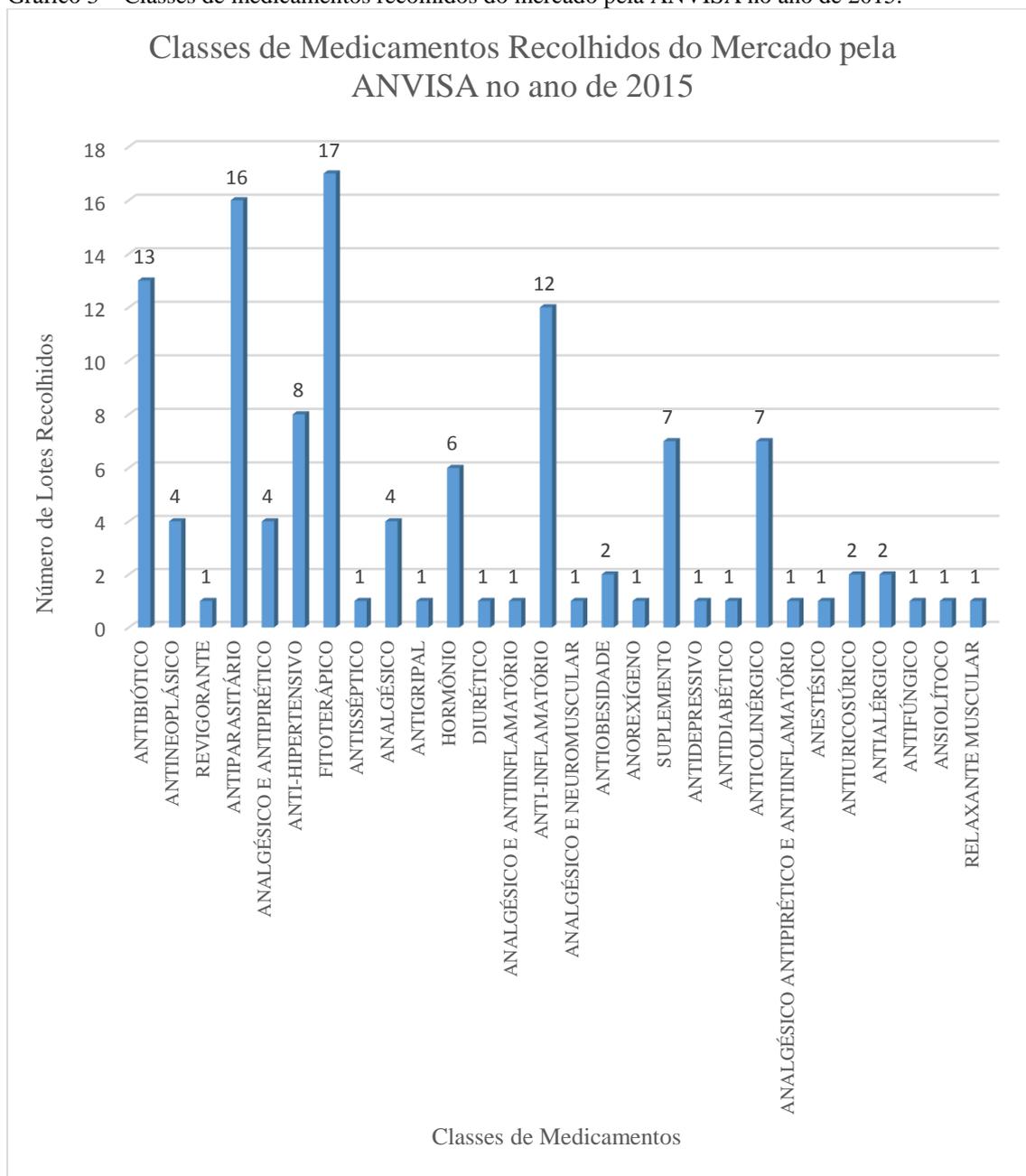
### 6.3 Classes de medicamentos recolhidos do mercado no ano de 2015

No ano de 2015 observa-se uma elevação considerável no número de classes de medicamentos recolhidos quando comparado ao ano anterior. Totalizando 28 diferentes classes de medicamentos, no ano de 2015 foram recolhidos do mercado 118 lotes de medicamentos. Mais do que o dobro de lotes de medicamentos recolhidos no ano de 2014. O período de expedição de boletins no site da ANVISA no ano de 2015 foi de janeiro a

dezembro, apresentando uma maior concentração de ordens de recolhimento nos meses de agosto e setembro.

Diferente do ano anterior, não se observa uma discrepância de uma classe de medicamentos em relação às outras. Podendo destacar-se 4 classes de medicamentos com números significativos de lotes recolhidos, são elas: Fitoterápicos, Antiparasitários, Antibióticos e Anti-inflamatórios, como demonstrado diante dos dados do Gráfico 3.

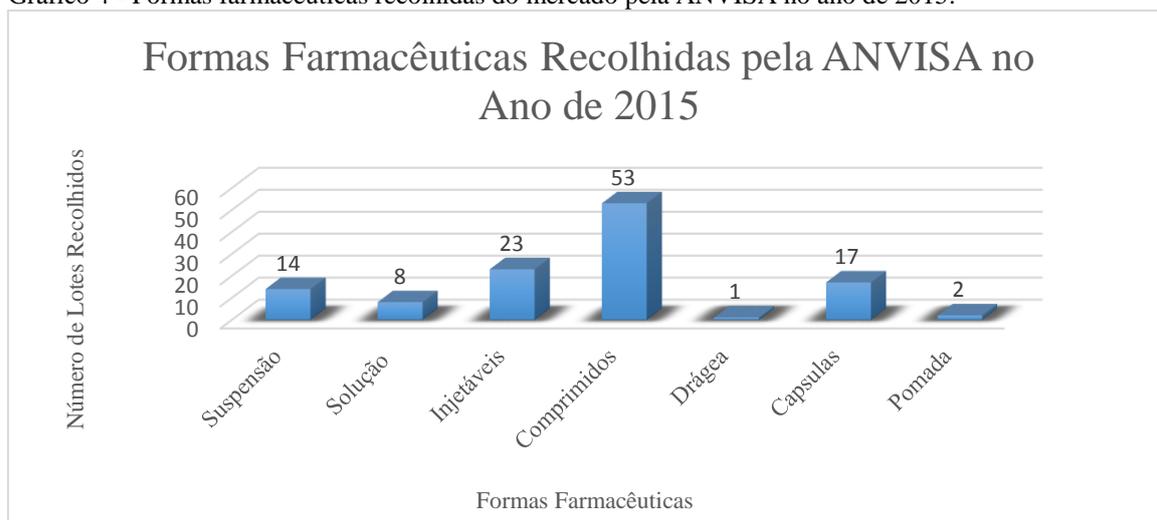
Gráfico 3 – Classes de medicamentos recolhidos do mercado pela ANVISA no ano de 2015.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Os fitoterápicos apresentam-se como a classe de medicamentos com maior número de lotes recolhidos totalizando 14,41%, seguido dos antiparasitários representando 13,56%, antibióticos representando 11,02% e os anti-inflamatórios com 10,17% do total de lotes recolhidos. No Gráfico 4 estão relacionadas as formas farmacêuticas dos lotes recolhidos no ano de 2015.

Gráfico 4 - Formas farmacêuticas recolhidas do mercado pela ANVISA no ano de 2015.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

No ano de 2015 os comprimidos destacam-se como a forma farmacêutica que apresenta o maior número de lotes recolhidos, representando 44,91% do total de lotes. Como a segunda forma farmacêutica com maior número de lotes recolhidos observa-se os Injetáveis totalizando 19,49%, seguido das cápsulas que apresentaram um total de 14,41% dos cento e dezoito lotes recolhidos no ano de 2015.

#### 6.4 Classes de medicamentos recolhidos do mercado no ano de 2016

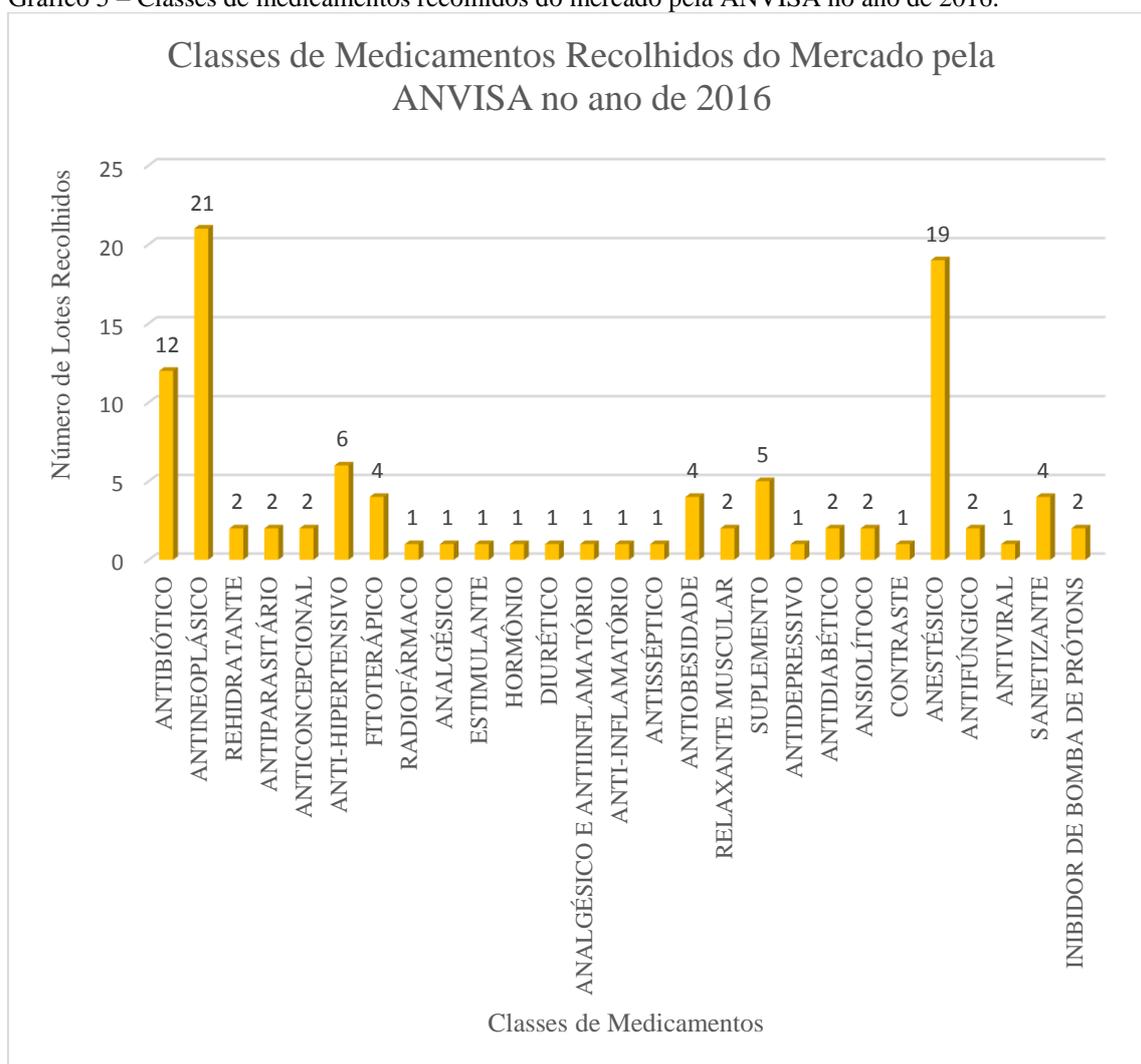
No ano de 2016 observa-se uma queda mínima em relação ao número de classes de medicamentos recolhidos do mercado em relação ao ano anterior. Em 2016 vinte e sete classes de medicamentos foram citadas nos boletins da ANVISA resultando em um total de 102 lotes recolhidos. Os boletins do ano de 2016 foram expedidos durante o período de janeiro a dezembro. O mês de setembro apresentou-se como o mês em que houveram mais notificações e mais lotes de medicamentos foram retirados do mercado.

Dentre as classes de medicamentos que foram recolhidas no mercado neste ano, podem-se destacar três que apresentaram um número de lotes recolhidos

consideravelmente mais elevado que os demais. Com o maior número de lotes recolhidos em 2016 apresenta-se a classe dos antineoplásicos que representa 20,59% do total, em segundo lugar destacam-se os anestésicos que somam 18,63% seguido pelos antibióticos que somam 11,76% do número total de lotes recolhidos.

Através do Gráfico 5 é possível identificar todas as formas farmacêuticas que foram retiradas do mercado no ano de 2016. Observa-se que a maioria das classes teve 6 ou menos lotes recolhidos, sugerindo problemas pontuais em determinados lotes.

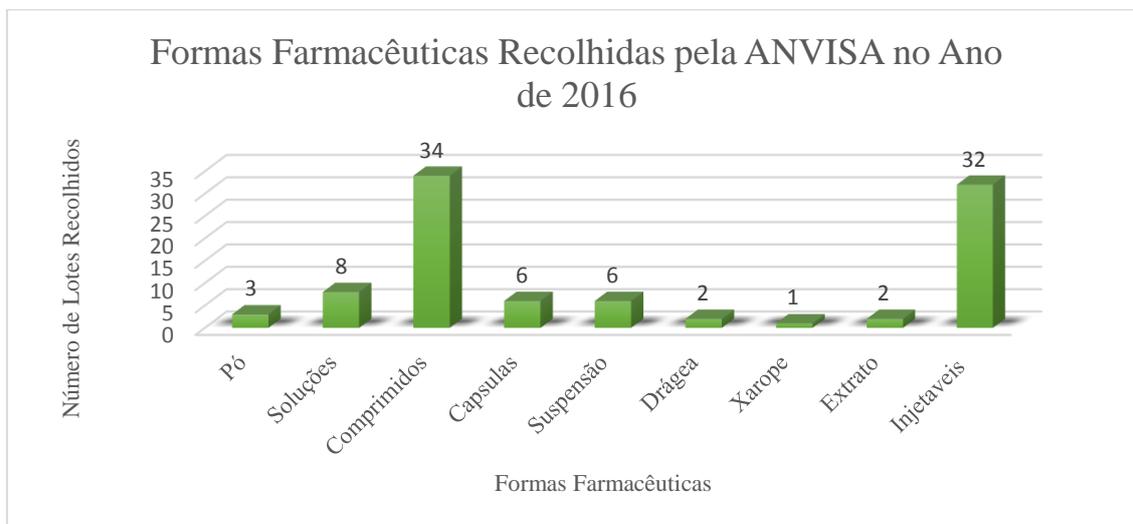
Gráfico 5 – Classes de medicamentos recolhidos do mercado pela ANVISA no ano de 2016.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Os boletins informativos expedidos pela ANVISA no ano de 2016 só explicitaram 94 formas farmacêuticas dos 102 lotes de medicamentos recolhidos. O Gráfico 6 explicita estas formas farmacêuticas aos quais os lotes de medicamentos são pertencentes.

Gráfico 6 – Formas farmacêuticas recolhidas do mercado pela ANVISA no ano de 2016.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

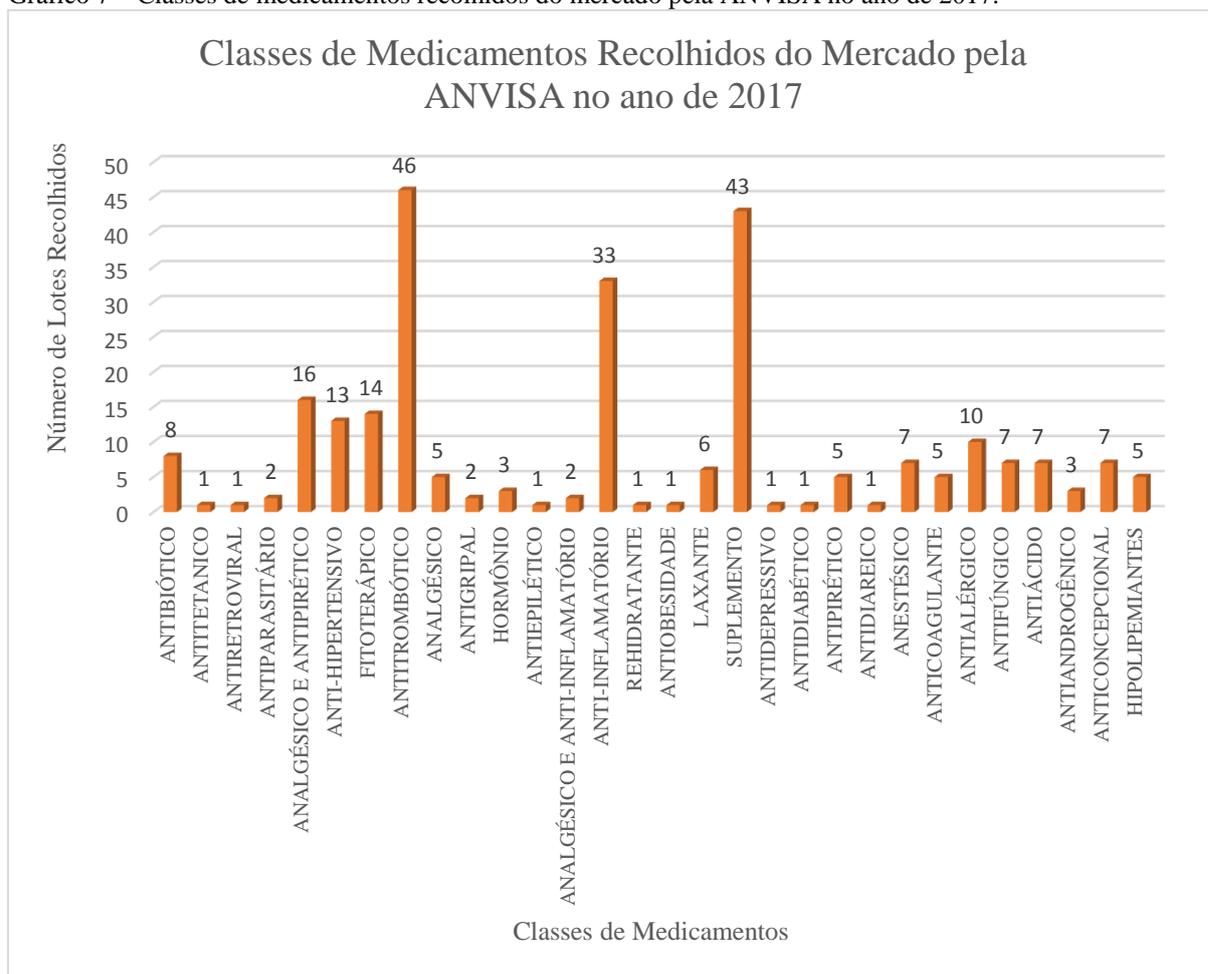
Os comprimidos destacam-se como a forma farmacêutica que apresenta o maior número de lotes recolhidos representando 36,17% do total, porém, os injetáveis apresentam-se como a segunda forma farmacêutica com maior número de lotes recolhidos, apresentando um valor próximo aos comprimidos totalizando 34,04% dos 94 lotes relacionados.

### 6.5 Classes de medicamentos recolhidos do mercado no ano de 2017

O ano de 2017 apresenta-se como o ano em que a ANVISA expediu o maior número de boletins informativos sobre recolhimento de medicamentos do mercado, totalizando 257 lotes. Dentre esses, foram identificadas 30 classes de medicamentos. Este número elevado de lotes se deve ao fato da emissão de uma nota emitida pela indústria farmacêutica Brainfarma que levou à suspensão de 124 lotes de diversos medicamentos produzidos pela empresa de forma voluntária.

Apesar do número elevado de lotes de medicamentos recolhidos no ano de 2017 é de grande importância frisar que os boletins deste ano foram expedidos em um período reduzido de tempo, iniciando em janeiro e finalizando em setembro. Não foi informado no site da ANVISA se não houveram mais recolhimentos de medicamentos do mercado após o mês de setembro.

Gráfico 7 – Classes de medicamentos recolhidos do mercado pela ANVISA no ano de 2017.



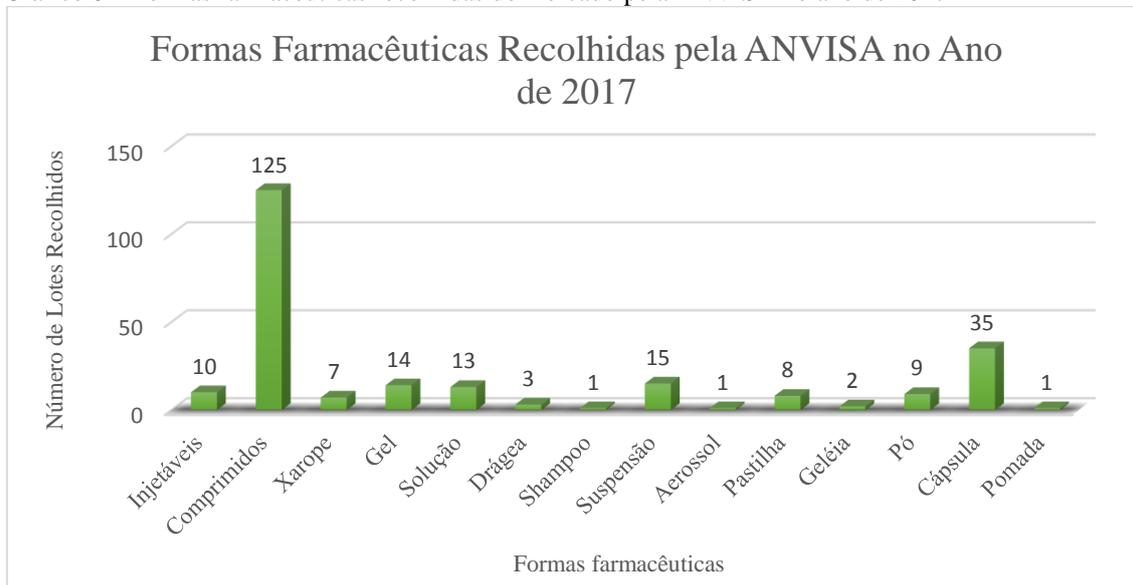
Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

As trinta classes de medicamentos retiradas do mercado no ano de 2017 estão representadas no Gráfico 7. É possível observar através dos dados um elevado número de lotes de antitrombóticos e suplementos, representando as classes principais totalizando 17,90% e 16,73% respectivamente. Uma porcentagem baixa em comparação com os lotes principais dos anos anteriores devido ao fato de haver uma quantidade maior de classes distribuindo os dados de forma menos discrepante. É possível também identificar uma queda considerável no número de lotes de antibióticos recolhidos, totalizando cerca de 13,10%.

Dentre os 257 lotes, 13 não tiveram a forma farmacêutica do medicamento divulgadas, totalizando 244 formas farmacêuticas. Dessas, os comprimidos apresentam-se de forma discrepante das demais, totalizando 51,23% do total de lotes. O número

elevado de lotes de comprimidos pode ser o reflexo desta se apresentar como a forma farmacêutica mais produzida.

Gráfico 8 – Formas farmacêuticas recolhidas do mercado pela ANVISA no ano de 2017



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

## 6.6 classes de medicamentos recolhidos do mercado no ano de 2018

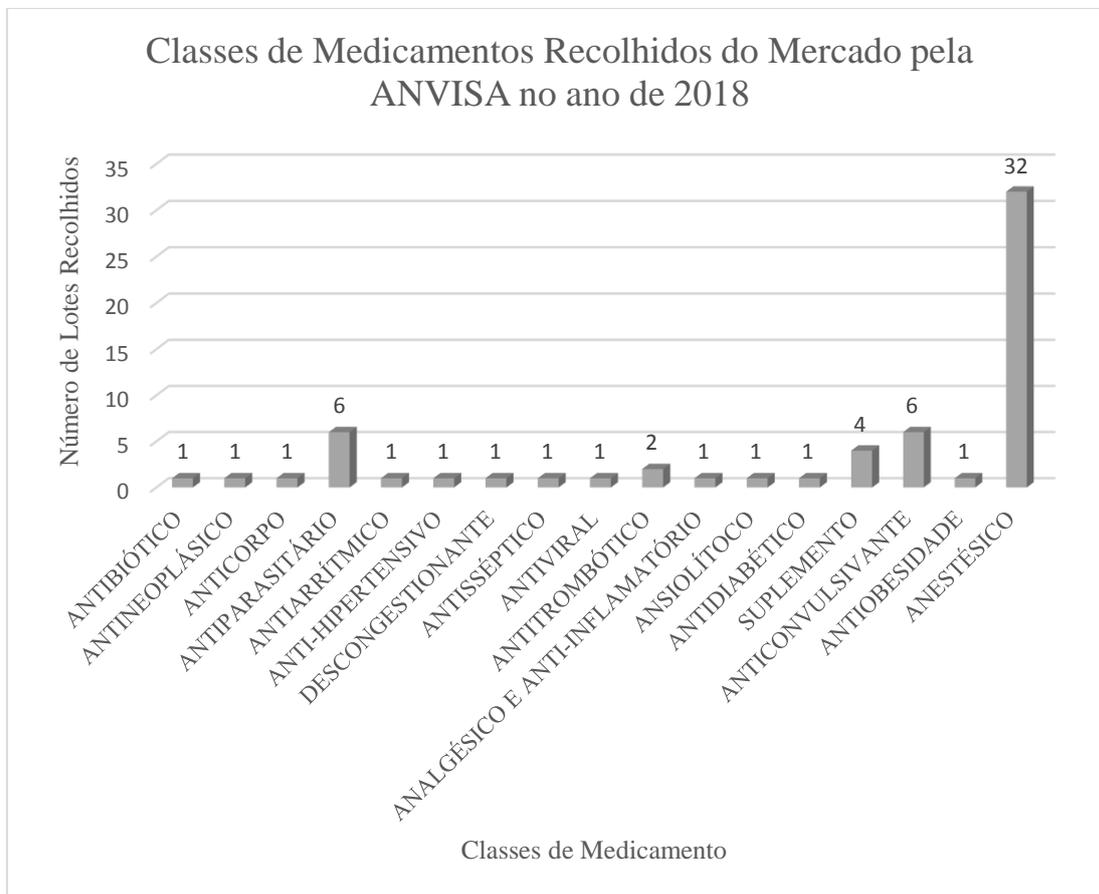
Os boletins informativos que apresentam os lotes de medicamentos recolhidos do mercado apresentaram uma grande queda em 2018. Totalizando 62 lotes e 17 classes de medicamentos, o ano de 2018 apresenta-se como um dos anos com menos lotes recolhidos dentre o período de estudo, ficando atrás apenas do ano de 2014.

Apesar de apresentar um número reduzido de lotes recolhidos, o ano de 2018 apresenta-se como um dos anos em que os boletins informativos foram expedidos em um maior período, contemplando todos os meses.

O Gráfico 9 representa as classes de lotes de medicamentos e explicita a queda considerável de algumas classes e evidência a discrepância dos anestésicos representando 51,61% do total dos lotes deste ano.

Além da discrepância do número de lotes de anestésicos recolhidos, é importante evidenciar a queda no recolhimento de antibióticos e suplementes que juntos somam 8,06% do total de lotes, e também a ausência de anti-inflamatórios, classe recorrente nos anos anteriores.

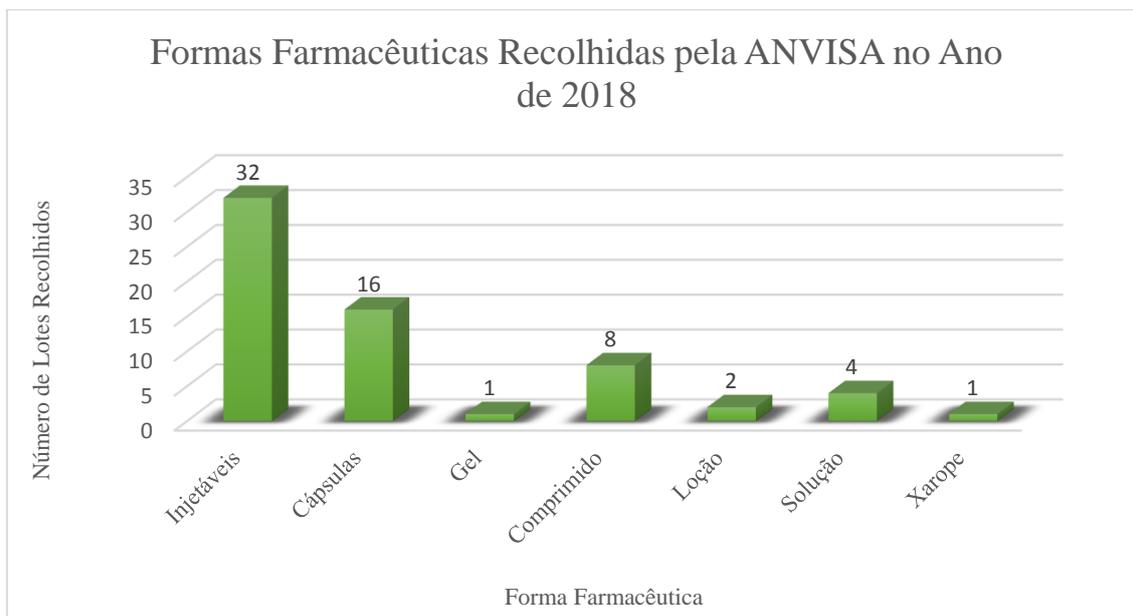
Gráfico 9 – Classes de medicamentos recolhidos do mercado pela ANVISA no ano de 2018.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

O Gráfico 10 explicita as formas farmacêuticas dos lotes recolhidos pela ANVISA no ano de 2018. Como esperado, devido ao número elevado de anestésicos, injetável é a forma farmacêutica que se apresenta como a principal classe de medicamentos recolhidos do mercado seguido das cápsulas, representando 50% e 25% respectivamente.

Gráfico 10 – Formas farmacêuticas recolhidas do mercado pela ANVISA no ano de 2018.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Ao finalizar o levantamento de informações a respeito das classes de medicamentos recolhidas do mercado, observa-se um número elevado de dados. Todos os dados foram considerados e explicitados graficamente, porém, optou-se que para o desenvolvimento e discussão dos resultados deste estudo, seriam consideradas as cinco classes de medicamentos que eram citadas nos boletins da ANVISA com maior recorrência, somando um número considerável de lotes retirados do mercado.

Os Boletins Informativos da ANVISA permitiram realizar um estudo rico em informações, apresentando além das classes de medicamentos, informações relevantes de grande importância para uma discussão mais fundamentada sobre os danos que estes medicamentos podem causar ao meio ambiente, como a forma farmacêutica das classes de medicamentos bem como a motivação da retirada dos lotes do mercado. Todas essas informações foram levadas em consideração ao discutir o impacto ambiental relacionado ao descarte destes medicamentos.

### **6.7 Classes de medicamentos recolhidas do mercado com maior recorrência no período de 2014 a 2018**

Ao final do levantamento dos dados, foi possível identificar quais classes de medicamentos apresentavam maior número de lotes recolhidos e dentre elas quais eram as mais recorrentes.

Apesar dos anestésicos e antitrombóticos se destacarem dentre as classes de medicamentos com maior número de lotes recolhidos, elas não se apresentam neste período de cinco anos, em que o levantamento de dados foi realizado, como classes de medicamentos recorrentemente reprovadas. Elas apresentam grandes números de lotes de medicamentos recolhidos em anos específicos, somando uma quantidade relevante, porém sem recorrência.

Diante dos dados levantados anualmente e das quantidades de lotes recolhidos, 5 classes com maior recorrência foram definidas para serem a base deste estudo. Diante das propriedades toxicológicas de cada uma dessas classes serão discutidos os resultados obtidos deste levantamento, são elas: antibióticos, suplementos, fitoterápicos, anti-inflamatórios e anti-hipertensivos.

### **6.7.1 Recolhimento de antibióticos do mercado no período de 2014 a 2018 e impacto ambiental relacionado**

Segundo Walsh, os antibióticos são compostos que podem ser obtidos de forma natural ou podem ser sintetizados. Essas substâncias podem apresentar dois tipos de ação. bactericidas, quando provoca a morte de bactérias e fungos ou bacteriostáticas quando apenas impedem que ocorra o seu crescimento (WALSH, 2003).

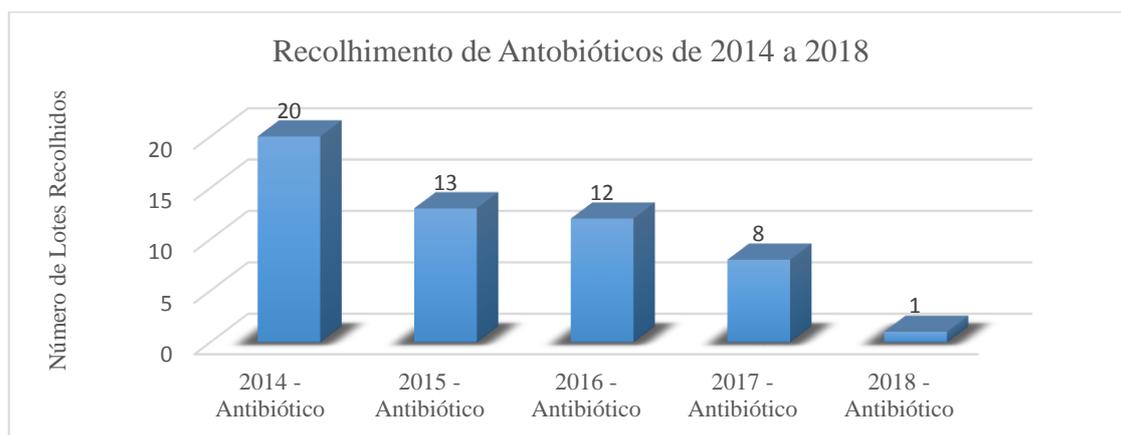
Os antibióticos podem agir em diferentes locais para causar a morte ou inibição do crescimento das bactérias. De acordo com este mecanismo de ação, os antibióticos são divididos em diferentes classes. Ao longo dos anos as bactérias desenvolveram resistência a alguns tipos de antibióticos e com isso houve a necessidade de se criar novos fármacos (antibióticos sintéticos) que apresentavam ação eficiente sobre estes microrganismos (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

A resistência bacteriana é proveniente de mutações sofridas pela bactéria em sua maioria em resposta ao uso indiscriminado destes fármacos. Porém o descarte inadequado destas substâncias também é capaz de provocar o desenvolvimento de resistência bacteriana (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

O Gráfico 11 expressa o número de lotes de antibióticos recolhidos do mercado por ano, no período de 2014 a 2018. Analisando o gráfico é possível identificar que no

total foram recolhidos 54 lotes no período de cinco anos, entretanto, observa-se que ocorre uma queda acentuada no número de lotes recolhidos pela ANVISA, chegando ao ano de 2018 com o mínimo de lotes recolhidos. Porém, mesmo com a redução deste número, a classe de antibióticos é citada como responsável por provocar impactos ambientais devido ao seu descarte.

Gráfico 11 – Recolhimento de antibióticos do mercado no período de 2014 a 2018.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Em estudos realizados no ano de 2014 por Xin Yu e colaboradores foram analisadas as características de toxicidade de água com resíduos de antibióticos. Através de seus estudos, foi possível evidenciar que diferentes classes de antibióticos são encontradas em variadas concentrações. Porém o que chama atenção, é que algumas concentrações chegam a exceder os limites máximos permitidos pelos órgãos regulamentadores da China, país onde o estudo foi realizado (YU et al., 2014). Estes resultados evidenciam que as formas de tratamento de água convencionais não vêm sendo eficientes para retirada completa, ou parcial (dentro dos limites) de resíduos de antibióticos, favorecendo o desenvolvimento de resistência bacteriana.

Em seu estudo sobre o efeito da resistência bacteriana em espécies de peixes, Elisabet Marti e seus colaboradores demonstram as consequências geradas pelas falhas encontradas na eficiência das estações de tratamento de água, evidenciando os efeitos adversos que os resíduos de antibióticos podem exercer em animais silvestres (MARTI et al., 2018). Evidenciou-se que diversas classes de antibióticos foram encontradas em amostras de águas provenientes de diferentes reservatórios, confirmando novamente a falha nas estações de tratamento. Como resultado, o estudo mostrou que foram

encontrados genes de resistência a antibióticos em peixes que foram submetidos ao contato com água contaminada por resíduos de antibióticos, demonstrando mais uma vez a importância do estudo do impacto do descarte desta classe de medicamentos.

Além do impacto no ambiente aquático, os antibióticos potencialmente causam efeitos diretos quando descartados no solo. Em seu estudo sobre a degradação de antibiótico em águas e no solo, Cristobal Girardi e seus colaboradores demonstram que os antibióticos em contato com o solo diminuem a ação dos microrganismos do mesmo, podendo gerar compostos tóxicos e afetar sua fertilidade (GIRARDI et al., 2014).

Diante dos possíveis impactos que o descarte de antibióticos no meio ambiente pode causar, é de grande importância que sejam desenvolvidas formas de tratamento eficientes que possam diminuir ao máximo a concentração de antibióticos e seus metabólitos no meio ambiente.

#### **6.7.2 Recolhimento de suplementos do mercado no período de 2014 a 2018 e impacto ambiental relacionado**

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária os suplementos alimentares não são considerados medicamentos, pois, são destinados a pessoas saudáveis com finalidade de fornecer substâncias bioativas, nutrientes, enzimas ou probióticos. Porém, eles estão inclusos nos estudos realizados por se mostrarem como a classe que apresentou o maior número de lotes recolhidos durante o período do estudo, apresentando-se como relevante informação a ser discutida. Por não ser considerado medicamento, o seu impacto ao meio ambiente não será discutido, porém, a legislação e regulamentação foram citadas afim de abrir uma discussão sobre a necessidade de atualização das normas que tratam sobre a produção dos suplementos.

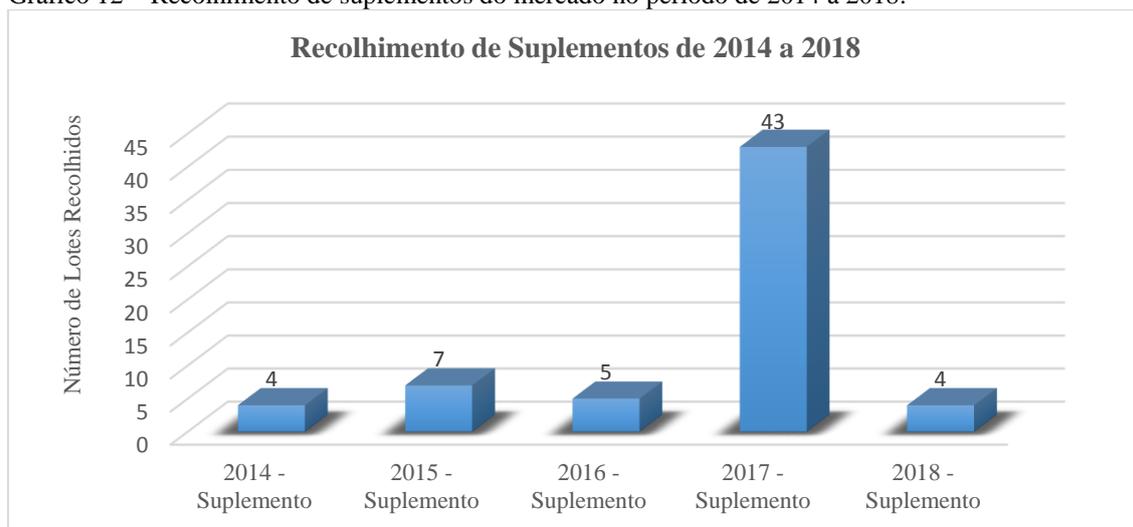
A regulamentação da comercialização de suplementos no mercado brasileiro foi estipulada através da portaria nº 222, de 24 de março de 1998 do Ministério da Saúde, aprovando a comercialização de suplementos alimentares para praticantes de atividades físicas desde que não sejam apresentadas ações de cunho tóxico ou terapêutico (BRASIL, 1998).

Apenas alguns tipos de suplementos alimentares devem ser registrados na ANVISA. Apenas os suplementos que contém probióticos e enzimas devem, obrigatoriamente, apresentar registro. Os outros tipos de suplementos não precisam

apresentar o registro, porém, o início de sua fabricação deve ser anunciado a ANVISA (ANVISA, 2019).

Os dados obtidos neste estudo apresentam um total de 63 lotes de suplementos alimentares recolhidos do mercado. O ano de 2017 apresenta-se com destaque uma vez que 43 dos 63 lotes foram recolhidos somente neste ano. O gráfico 12 apresenta os dados completos do estudo realizado entre os anos de 2014 a 2018.

Gráfico 12 – Recolhimento de suplementos do mercado no período de 2014 à 2018.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Diante da falta de uma legislação mais rígida e específica sobre a fabricação de suplementos, este pode ser um dos fatores que contribuem para que a fabricação não tenha tantas formas de fiscalização e remeta na quantidade de lotes recolhidos do mercado.

### 6.7.3 Recolhimento de fitoterápicos do mercado no período de 2014 a 2018 e impacto ambiental relacionado

Segundo a RDC N° 26, de 13 de maio de 2014, um produto fitoterápico é definido como um produto que é obtido de uma matéria prima vegetal, exceto substâncias que são isoladas, que tem algum tipo de finalidade paliativa, curativa ou profilática (BRASIL, 2014).

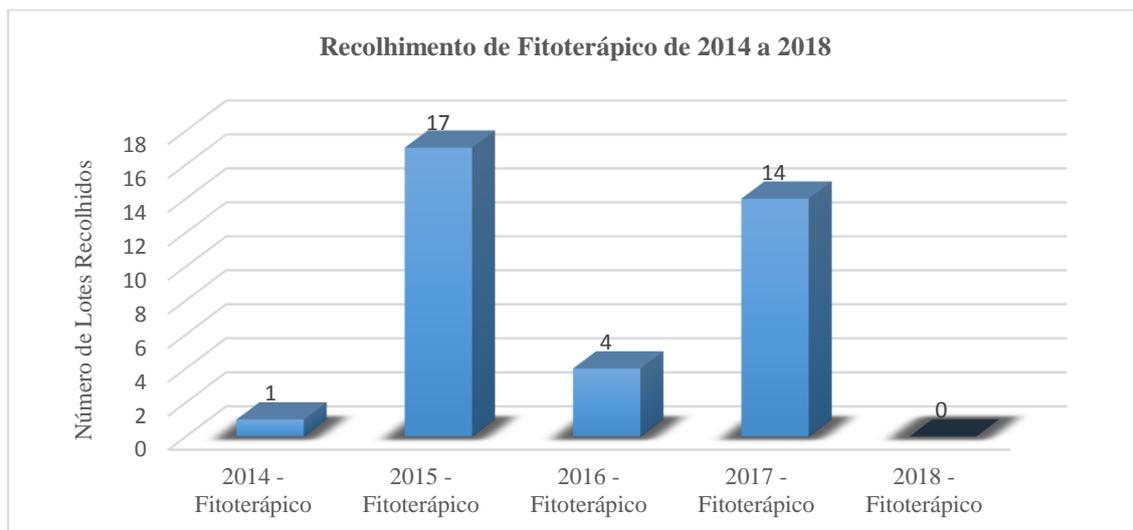
Os medicamentos fitoterápicos também se encontram entre os que apresentam um grande número de lotes recolhidos do mercado, somando um total de 36 lotes durante o

período de cinco anos em que o levantamento foi realizado. Os dados completos sobre o número de lotes de fitoterápicos recolhidos do mercado estão ilustrados no Gráfico 13.

Dentre as cinco classes de medicamentos que apresentam um número recorrente de lotes recolhidos, os fitoterápicos se apresentam como a classe que apresenta o menor risco de impacto ambiental, muito devido a sua composição majoritária que é basicamente de plantas. Na literatura quase não são citadas informações sobre a toxicidade destes medicamentos, a não ser em situações específicas onde o material utilizado como base para manipulação do medicamento não apresenta boa qualidade, apresentando inconformidades como alguns tipos de contaminação. Porém, estes episódios apresentam baixa recorrência uma vez que existe uma legislação vigente que supervisiona a produção destes medicamentos, a resolução RDC nº 13, de 14 de março de 2013. Esta RDC dispõe sobre as boas práticas de fabricação de produtos tradicionais fitoterápicos (BRASIL, 2013). A partir da preconização desta legislação, um alto grau de limpeza e cuidados antes, durante e depois do processo de fabricação são exigidos. As matérias primas devem ser minuciosamente analisadas e advindas de fornecedores credenciados, todo o processo é supervisionado visando evitar o risco de contaminação cruzada.

Com isso, apesar de apresentar um elevado número de lotes recolhidos, os fitoterápicos não apresentam interferência relevante no que diz respeito em impacto direto quando entra em contato com o ao meio ambiente.

Gráfico 13 – Recolhimento de fitoterápicos do mercado no período de 2014 a 2018.



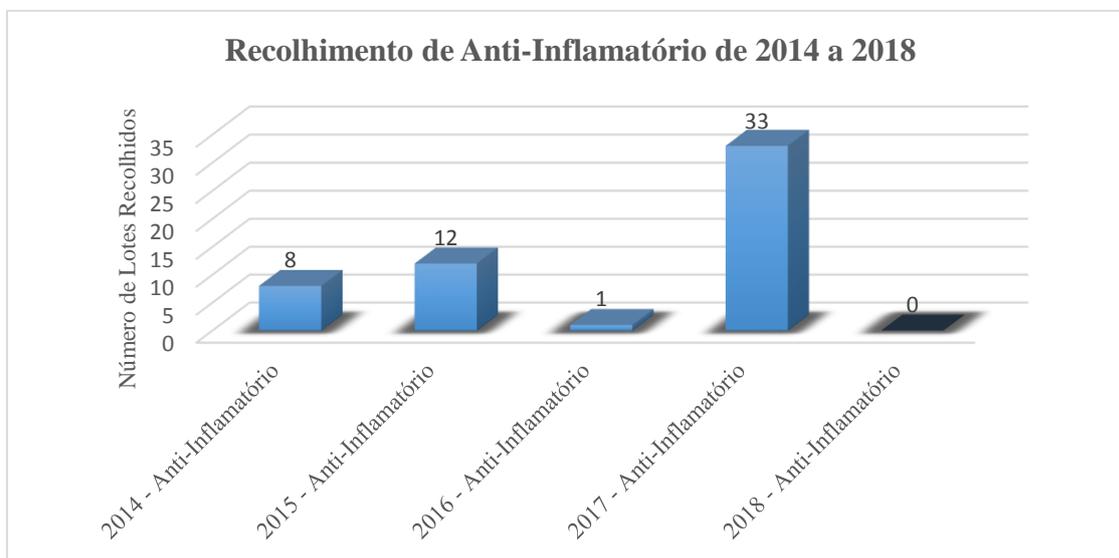
Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

#### 6.7.4 Recolhimento de anti-inflamatórios do mercado no período de 2014 a 2018 e impacto ambiental relacionado

A classe dos fármacos anti-inflamatórios apresenta uma vasta gama de diversidade de fármacos comercializados no Brasil, um dos motivos para apresentar esta alta variedade é a necessidade de tratamento de pacientes que apresentam dores crônicas. Esta classe de medicamentos é composta de estruturas químicas diferentes que geram o mesmo mecanismo de ação, por isso, são considerados um grupo de fármacos bem heterogêneo (LIMA; ALVIM, 2018).

Por ser um medicamento que apresenta uma grande demanda de utilização, é uma classe que apresenta uma grande produção, podendo este ser um dos motivos responsáveis pelo elevado número de lotes recolhidos do mercado. Foram 54 lotes recolhidos entre os anos de 2014 e 2018 como explicitado no gráfico 14. E se estes lotes são dispensados de forma incorreta, podem causar danos ao meio ambiente.

Gráfico 14 – Recolhimento de anti-inflamatórios do mercado no período de 2014 a 2018.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

No estudo de Aleksandar Lolić e seus colaboradores, sobre ocorrência e risco ambiental de Anti-Inflamatórios em águas do mar de Portugal, foi estudada a ocorrência de sete fármacos e dois metabólitos pertencentes a esta classe em concentrações próximas

a  $1227 \text{ ng.L}^{-1}$ . Demonstrou-se também que a concentração de um dos fármacos (Diclofenaco) apresentou grande potencial para contaminação de peixes, apresentando riscos a organismos aquáticos (LOLIC' et al., 2015).

Não se sabe ao certo quais as mínimas concentrações que podem causar danos ao desenvolvimento de organismos aquáticos. Basuvannan Rangasamy e seus colaboradores demonstraram em estudos com diferentes concentrações de um anti-inflamatório (Cetoprofeno), os danos que poderiam ser causados no desenvolvimento de peixes-zebra. O resultado demonstrou danos severos no desenvolvimento de embriões como batimentos cardíacos lentos, edema, curvatura da coluna e até morte. Em peixes adultos houve modificações enzimáticas, diminuição na ação da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase e alterações histopatológicas. Tais resultados evidenciam consequências graves provenientes do descarte incorreto ou falta de tratamento adequado de águas com presença de anti-inflamatórios (RANGASAMY et al., 2018).

Os anti-inflamatórios descartados também podem acumular-se em ambientes sólidos ou semissólidos causando danos a organismos que habitam estes locais. Em seu estudo, Kunde Lin e Jay Gan demonstram que alguns tipos de anti-inflamatórios como o Ibuprofeno podem permanecer no solo de forma a se acumular, podendo ocorrer processo de lixiviação contaminando águas profundas (LIN; GAN, 2011).

Os anti-inflamatórios muitas vezes são encontrados em proporções muito baixas no solo, fazendo com que a sua detecção não seja possível diante de métodos analíticos convencionais. Porém, não se pode descartar o impacto que essas pequenas quantidades podem causar acumulando-se ao longo dos anos. Com isso, é de grande importância que cada vez mais estudos sobre metodologias de quantificação de resíduos sejam realizados a fim de possibilitar o estudo do impacto de ambiental causado ao longo dos anos.

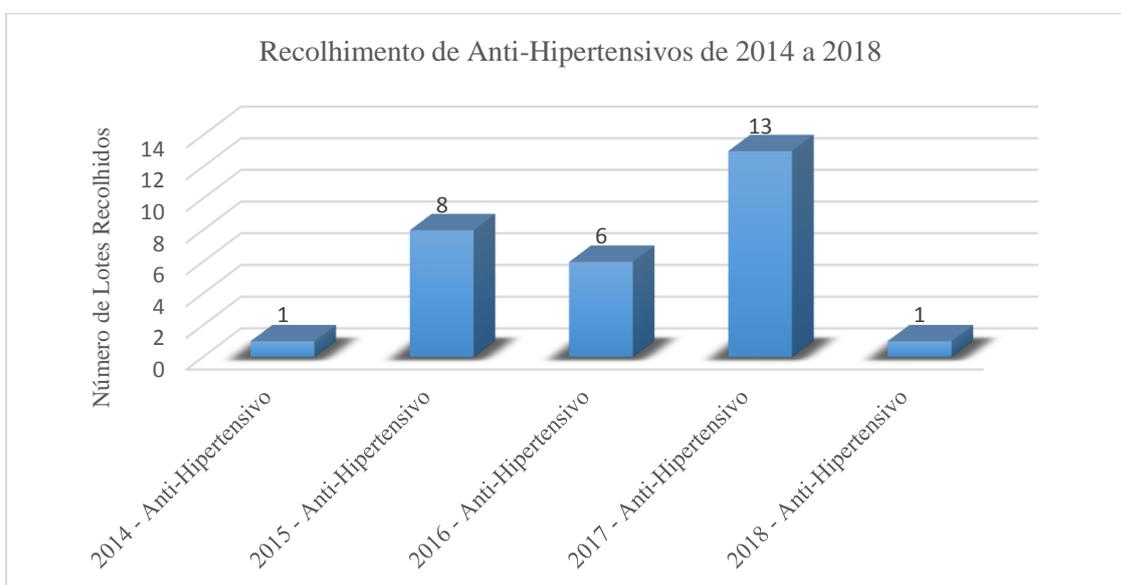
### **6.7.5 Recolhimento de anti-hipertensivos do mercado no período de 2014 a 2018 e impacto ambiental relacionado**

A hipertensão arterial é uma condição caracterizada pela elevação dos níveis pressóricos de caráter multifatorial. No Brasil, atinge principalmente pacientes idosos e é considerado fator crucial para 50% das mortes causadas por doenças cardiovasculares. A abordagem terapêutica para tratamento de pressão arterial elevada, inclui tratamentos não medicamentosos, e na maioria dos casos, com fármacos Anti-Hipertensivos. O tratamento

com anti-hipertensivos ser apresenta como uma alternativa secundária, porém, apresenta resultados muito satisfatórios quando administrados em doses corretas e uso contínuo, se tornando uma das classes de medicamentos mais utilizados por adultos e idosos no Brasil (MALACHIAS et al., 2016).

Diante de uma grande demanda de utilização, os anti-hipertensivos são medicamentos produzidos em grande escala no país, por várias indústrias farmacêuticas. No período de 2014 a 2018 esta classe de medicamentos está entre as classes que apresentam maior número de lotes recolhidos do mercado. Foram vinte e nove lotes recolhidos neste período. Os dados completos estão descritos no gráfico 15.

Gráfico 15 – Recolhimento de anti-hipertensivos do mercado no período de 2014 a 2018.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Diante do elevado número de lotes recolhidos é de grande importância que se discuta os impactos ambientais que podem estar relacionados ao descarte desta classe de medicamentos.

Aline A. Godoy, Fábio Kummrow, Paulo Augusto Z. Pamplin realizaram um estudo no ano de 2015 que abordou a ocorrência de anti-hipertensivos no meio ambiente e seus riscos toxicológicos. Através do estudo foi possível identificar que os betabloqueadores atenolol, metoprolol e propranolol apresentam grande importância em termos de contaminação ambiental por serem os medicamentos que apresentam concentrações mais elevadas em águas superficiais, foram encontrados valores de até 2400–2500 $\mu\text{g.L}^{-1}$ . Os resultados sobre o impacto ambiental foram divulgados

considerando os medicamentos isolados e em combinação. Os resultados demonstraram que quando existe combinação entre fármacos sendo da mesma classe ou não, ocorre uma potencialização do dano ambiental. Os efeitos ecotoxicológicos encontrados em peixes são relacionados a elevação do peso corporal e elevação do volume hepático e desregulação endócrina. Algas não apresentaram efeitos genotóxicos, porém o seu cloroplasto é afetado de forma negativa (GODOY; KUMMROW; PAMPLIN, 2015).

Diante deste estudo é possível comprovar que os anti-hipertensivos são compostos que apresentam potencial tóxico e podem afetar diretamente o meio ambiente quando seu descarte é realizado incorretamente.

### **6.8 Métodos de Identificação e Remoção de Fármacos do Meio Ambiente**

Os resultados obtidos demonstraram que algumas das classes que se destacaram ao apresentar maior recorrência de lotes de medicamentos retirados do mercado apresentam potencial toxicológico quando entram em contato com o meio ambiente. E além disso, estudos comprovaram que mesmo passando por um pré-tratamento antes de serem descartadas, algumas substâncias e metabólitos do medicamento continuam presentes e em forma ativa.

Alguns medicamentos estão presentes no meio ambiente com concentrações mínimas. Essas concentrações muitas das vezes não podem ser identificadas por meios de análise comuns. Essas pequenas concentrações comprovadamente não causam grande efeitos imediatos, mas, pouco se sabe sobre os efeitos acumulativos e a longo prazo. Muitos métodos de cromatografia avançados são capazes de identificar pequenas concentrações de fármacos, porém, é muito importante que sejam desenvolvidos métodos analíticos mais sensíveis para identificar quantidades cada vez menores de resíduos químicos.

A cromatografia Líquida de Alta Eficiência – CLAE é apresentada no estudo de Carla Silva e Carol Collins como uma boa alternativa para identificação de produtos farmacêuticos em amostras aquosas, apresentando um limite de detecção (LD) de 0,03-0,96 ng.L<sup>-1</sup> (SILVA; COLLINS, 2011). Quando ocorre associação da cromatografia líquida de alta eficiência a outros métodos analíticos, o desempenho de detecção se eleva significativamente, podendo obter um limite de detecção na faixa de ng.mL<sup>-1</sup> (CHIARADIA; COLLINS; ISABELA, 2008). Outro método que se mostra muito eficiente para este tipo de análise é a Cromatografia Líquida de Ultra Desempenho –

UPLC, quando este tipo de análise é utilizado em conjunto com outros métodos de análise, ele demonstra grande eficiência e um limite de detecção muito refinado. Vanessa Gaffney e seus colaboradores realizaram um estudo sobre análise de fármacos que utiliza a técnica de UPLC acoplada espectrometria de massas, que demonstrou um limite de detecção de 0.009 a 10 ng.L<sup>-1</sup>, possibilitando identificar fármacos a concentrações muito baixas (GAFFNEY et al., 2014).

Além disso, como os medicamentos comprovadamente são encontrados em concentrações significativas no meio ambiente se faz necessária a discussão de novas tecnologias que possam ser capazes de degradar o fármaco antes que ele seja descartado de modo a minimizar drasticamente a sua concentração final no meio ambiente.

Mesmo que os processos oxidativos sejam os mais comumente utilizados, outros estudos vêm sendo realizados com intuito de diminuir a concentração desta classe de medicamentos no meio ambiente. Em seu estudo com antibióticos e anti-inflamatórios, Tambosi apresenta outro método promissor no que diz respeito a tecnologias de tratamento pare remoção de fármacos do meio ambiente. Um dos métodos utilizados foi o tratamento de fármacos por meio de bioreatores com membrana (BRMs) que se baseia na absorção e adsorção dos fármacos com iodo juntamente com a eficiência de retenção por membranas. Essa técnica mostrou elevada eficiência, porém não foi capaz de eliminar completamente os fármacos utilizados neste estudo. Em seu estudo também foi relatada a eficiência de processos oxidativos avançados (POAs), utilizando técnicas de oxidação fotolítica e tratamento de amostras com ozônio (O<sub>3</sub>) que demonstraram uma maior eficiência que o método BRM. Também realizaram estudos que tem como mecanismo de ação a adsorção do fármaco em carvão ativado, que apresentou uma remoção satisfatória dos fármacos chegando a uma faixa de 80 a 100% (TAMBOSI, 2008).

Atualmente os processos de oxidação têm se mostrado como os mais promissores em relação ao tratamento deste tipo de rejeito visando diminuir a sua concentração no meio ambiente. Emad S. Elmolla e Malay Chaudhuri demonstram em seu estudo diferentes processos avançados de oxidação de antibióticos que são capazes de reduzir significativamente sua biodegradabilidade, fazendo com que o seu potencial toxicológico seja diminuído, causando cada vez menos danos ao meio ambiente (ELMOLLA; CHAUDHURI, 2010).

Apesar dos métodos citados anteriormente se mostrarem promissores e efetivos, métodos oxidativos e BRMs geram no meio reacional produtos de degradação. Mesmo apresentando-se em baixas concentrações esses produtos são, em sua maioria,

potencialmente tóxicos e ainda podem apresentar impactos ao meio ambiente. Por isso a necessidade de se realizar estudos que possam auxiliar os processos citados, eliminando a formação de produtos de degradação culminando em resultados cada vez mais satisfatórios e que promovam menos impactos ao meio ambiente.

### **6.9 Indústrias farmacêuticas com maior recorrência de classes de medicamentos recolhidas do mercado no período de 2014 a 2018**

Após a realização do levantamento de dados sobre as classes de medicamentos recolhidos do mercado, foi observada uma recorrência no que diz respeito às indústrias farmacêuticas que eram responsáveis pela fabricação destes medicamentos. Diante disso, foi realizado o levantamento de dados que explicitam quais as indústrias haviam apresentado maior número de recolhimento de lotes durante o ano. Apenas as principais foram citadas com intuito de demonstrar a sua recorrência. A análise dos dados que envolvem as indústrias realizou-se no mesmo período em que foi realizada a análise sobre as classes de medicamentos, um período de cinco anos (2014 a 2018).

As tabelas a seguir (Tabelas 2 a 6) explicitam as empresas que apresentaram destaque em número de lotes recolhidos anualmente, bem como as suas quantidades. Após a realização do levantamento de dados foi realizada uma análise que constata que existem empresas que apresentam uma recorrência no que diz respeito a lotes de medicamentos que apresentam inconformidades e são retirados do mercado.

O Laboratório Teuto Brasileiro S.A. e a Prati-Donaduzzi & Cia Ltda apresentam-se como destaques em números de lotes recolhidos em quatro dos cinco anos analisados. Sendo assim as empresas que apresentam a maior recorrência em número de lotes de medicamentos recolhidos do mercado dentre as empresas citadas no estudo.

As duas indústrias apresentam lotes de medicamentos recolhidos nos anos de 2014 a 2017. No ano de 2018 essas indústrias não aparecem entre as empresas destaques.

Tabela 2 – Indústrias farmacêuticas com maior recorrência de medicamentos recolhidos no ano de 2014.

<b>Empresas 2014</b>	<b>Número de Lotes</b>
Prati Donaduzzi e Cia Ltda	2
Isofarma Industria Farmacêutica Ltda	2
Laboratório Teuto Brasileiro S.A.	4

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Tabela 3 – Indústrias farmacêuticas com maior recorrência de medicamentos recolhidos no ano de 2015.

<b>Empresas 2015</b>	<b>Número de Lotes</b>
EMS	8
Laboratório Teuto Brasileiro S.A.	5
União Química farmacêutica Nacional S.A.	4
Brainfarma Indústria Química e farmacêutica S.A	8
Prati-Donaduzzi & Cia Ltda	22
Pharma Ltda	5
Multilab Indústria e Comércio de Produtos farmacêuticos Ltda	4
Laboratório Farmacêutico Vitamed Ltda	4
Abbott Laboratório do Brasil Ltda	7

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Tabela 4 – Indústrias farmacêuticas com maior recorrência de medicamentos recolhidos no ano de 2016.

<b>Empresas 2016</b>	<b>Número de Lotes</b>
Laboratório Teuto Brasileiro S.A.	6
Prati-Donaduzzi & Cia Ltda	4
DLA Pharmaceutical Ltda	18
Hypofarma - Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda	3
União Química Farmacêutica S.A.	4
Aché Laboratório Farmacêutico S.A.	5
Pharlab Industria Farmacêutica S.A	4
Aspen Farmacêutica	15
Natura Eervas	3

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Tabela 5 – Indústrias farmacêuticas com maior recorrência de medicamentos recolhidos no ano de 2017..

<b>Empresas 2017</b>	<b>Número de Lotes</b>
Brainfarma Indústria Química e farmacêutica S.A	128
Aché Laboratório Farmacêutico S.A.	2
Cimed Indústria de Medicamentos Ltda	2
Laboratório Teuto Brasileiro S.A.	2
Actavis Farmacêutica Ltda	45
Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda	29
Prati-Donaduzzi & Cia Ltda	2

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Tabela 6 – Indústrias farmacêuticas com maior recorrência de medicamentos recolhidos no ano de 2018.

<b>Empresas 2018</b>	<b>Número de Lotes</b>
Abbott Laboratórios do Brasil Ltda	6
Aspen Pharma Indústria Farmacêutica	32

Libbs Farmacêutica Ltda

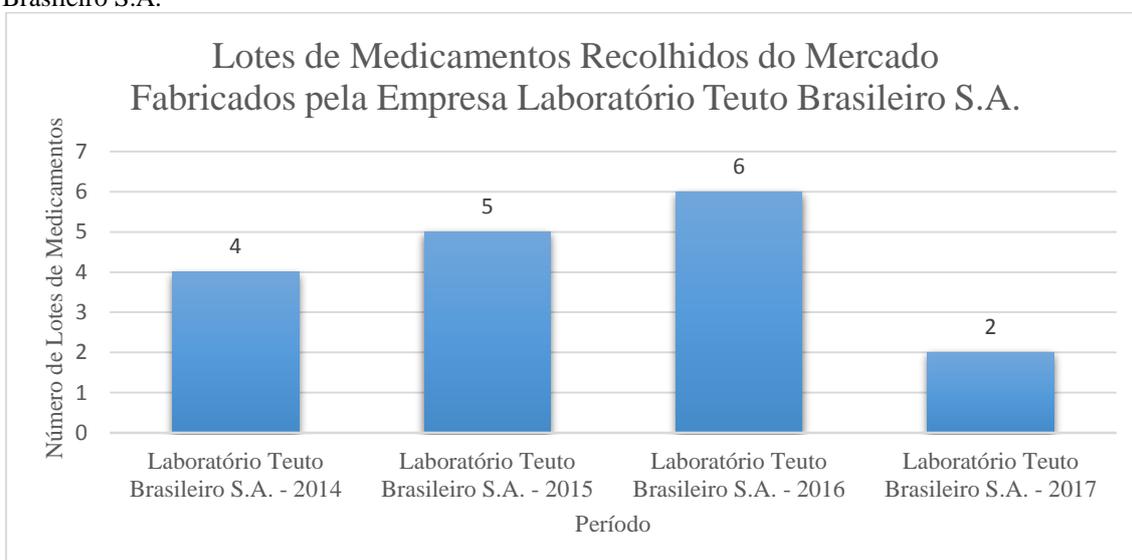
15

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Os gráficos 11 e 12 explicitam o número de lotes de medicamentos fabricados por estas indústrias e foram retirados do mercado nos anos de 2014 a 2017.

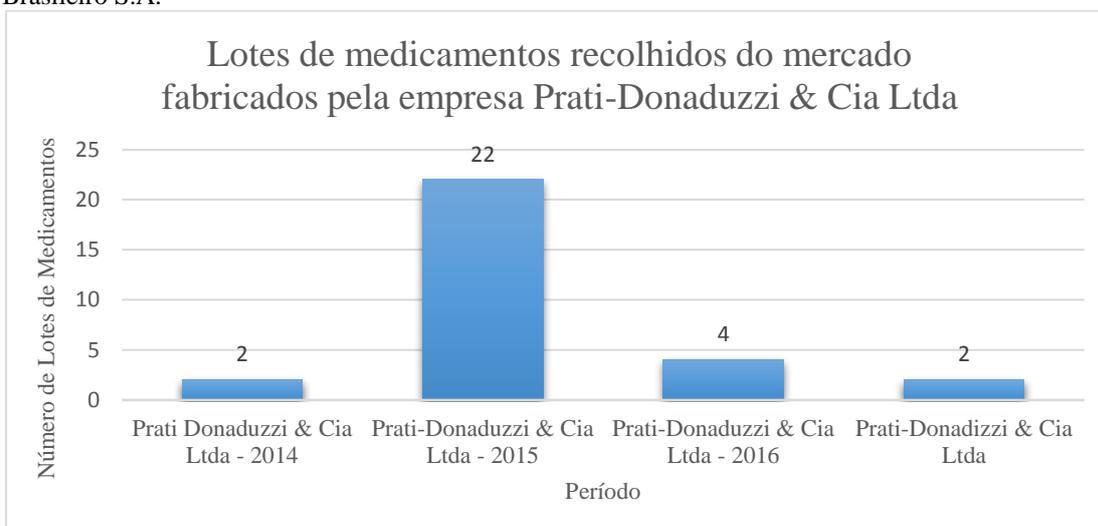
A empresa Prati-Donaduzzi & Cia Ltda, apresenta um total de 30 lotes de medicamentos recolhidos do mercado, sendo a empresa com maior número. Já o Laboratório Teuto Brasileiro S.A. Apresenta um total de 17 lotes de medicamentos recolhidos.

Gráfico 11 - Lotes de medicamentos recolhidos do mercado fabricados pela empresa Laboratório Teuto Brasileiro S.A.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

Gráfico 12 - Lotes de medicamentos recolhidos do mercado fabricados pela empresa Laboratório Teuto Brasileiro S.A.



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

## 7. CONCLUSÃO

A Indústria Farmacêutica apresenta uma grande importância econômica no Brasil. A evolução do mercado de produtos farmacêuticos evidenciou a necessidade da elaboração de legislações cada vez mais rigorosas, no sentido de fazer com que o processo de produção destes insumos fosse realizado de forma segura, proporcionando ao consumidor um produto final de qualidade. Diante disto, como evidenciado neste trabalho, observa-se um grande número de lotes de medicamentos retirados do mercado por apresentarem inconformidade e desvio de qualidade, dentre eles, destacam-se os antibióticos, fitoterápicos, suplementos, anti-inflamatórios e anti-hipertensivos. Dentre elas os antibióticos, anti-hipertensivos e anti-inflamatórios apresentam potencial toxicológico podendo afetar de forma direta o meio ambiente.

Considerando a legislação atual brasileira podemos observar várias brechas que acabam contribuindo de forma indireta para que o descarte destes medicamentos seja realizado de forma inadequada. Muito ainda há o que ser discutido para que as legislações se tornem aliadas da preservação do meio ambiente de forma incisiva.

É de extrema importância que se possa ter conhecimento qualitativo e quantitativo sobre as classes de medicamentos que são retirados do mercado, pois, uma vez que estes lotes são confiscados, necessitam passar por um processo de inativação afim de serem descartados de forma segura. Apesar disso, alguns métodos utilizados atualmente tanto para o tratamento quanto para o descarte apresentam falhas, podendo gerar danos graves ao meio ambiente.

A partir deste conhecimento é possível que se desenvolva tecnologias específicas visando a completa degradação destes fármacos antes que eles sejam descartados e entrem em contato com o meio ambiente. Isso permitiria diminuir o impacto ambiental gerado como consequência do desenvolvimento do mercado de produtos farmacêuticos.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, Tarcísio; ZANON, Maria Ângela Gonçalves; LOCATELLI, Ronaldo Lamounier; AFONSO, Bruno Pellizzaro Dias. Consciência Ambiental, Comportamento Pró-Ambiental e Qualidade de Gerenciamento de Resíduos em Serviços de Saúde. *Revista de Gestão Ambiental e Sustentabilidade*, Vol. 5, n° 3, Setembro – Dezembro de 2016.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Suplementos Alimentares. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/suplementos-alimentares> >. Acesso em: 18/06/2019.

BALBINO, Michelle Lucas Cardoso; BALBINO, Estefane Cardoso. O Descarte de Medicamentos no Brasil: Um Olhar Socioeconômico e Ambiental do Lixo Farmacêutico. *Revista Brasileira de Estudos Jurídicos*, Vol. 7, n. 1, Janeiro – Junho de 2012.

BARRIOS, Rosa Leonor Acevezó; SIERRA, Carlos Alberto Severiche; MORALES, José Del Carmen Jaimes. Bactérias Resistentes a Antibióticos em Ecossistemas Acuáticos. *Revista Producción mais Limpa*, Vol. 10, n° 2, pp. 160-172, Julio – Diciembre de 2015.

BELISÁRIO, Marciela; BORGES, Patrícia Spinassé; GALAZZI, Rodrigo Moretto; PIERO, Poliana Bastos Del; ZORZAL, Poliana Belisário; RIBEIRO, Araceli Verônica Flores Nardy; RIBEIRO, Joselito Nardy. O Emprego de Resíduos Naturais no Tratamento de Efluentes Contaminados com Fármacos Poluentes. *Revista Científica Internacional*, Ano 2, n°10, Novembro – Dezembro de 2009.

BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. Fármacos no Meio Ambiente. *Revista Química Nova*, Vol. 26, n. 4, São Paulo, Julho – Agosto de 2003.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente, Conselho Nacional do Meio Ambiente – CONAMA. Resolução N° 358, de 29 de abril de 2005, que dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. 29 Abr. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria n° 222 de 24 de março de 1998. Regulamento Técnico para Fixação de Identidade e Qualidade Alimentos para Praticantes de Atividades Físicas.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n° 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro

de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, 18 Abr. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 13, de 14 de março de 2013, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. Diário Oficial da União, 15 Mar. 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 179, de 27 de setembro de 2017, Altera a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 39, de 14 de agosto de 2013, e dá outras providências.

BRASIL. Presidência da República, Casa Civil. Lei N° 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. 26 Jan. 1999.

BRASIL. Presidência da República. Lei N° 6.938, de 31 de agosto de 1981, que dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. 31 Ago. 1981.

BRASIL, Proposta de Projeto de lei do Senado n° 148, de 2011 que altera a lei n° 12.305, de 2 de agosto de 2010, para disciplinar o descarte de medicamentos de uso humano ou de uso veterinário. 07 de Agosto de 2011.

BRITO, Cristiano Régis Freitas de; MELO, Ivinne Peixoto de; NETO, José Capelo. Tratabilidade Química e Biológica de Efluentes Farmacêuticos Contendo Ciprofloxacino. *Revista de Estudos Ambientais*, Vol. 14, n° 3, pp. 6-16, Janeiro – Junho de 2016.

CARVALHO, Carolina Tavares; JUNIOR, Robélio Moscoli; PINHEIRO, Juliana Heloísa Pinê Américo -. O Uso Indiscriminado de Antibióticos e os Impactos nos Ambientes Aquáticos. *Periódicos Eletrônicos Fórum Ambiental da Alta Paulista*, Vol. 12, n° 2, 2016.

CHUARADIA, Mariza C; COLLINS, Carol H; JARDIM, Isabel C.S.F. O Estado da Arte da Cromatografia Associada à Espectrometria de Massas Acoplada à Espectrometria de massas na Análise de Compostos Tóxicos em Alimentos. *Quim. Nova*, Vol. 31, N.3, São Paulo, 2008.

ELMOLLA, Emad; CLAUDHURI, Malay. Comparicion of Different Adrances Oxidation Processes For Treatment of Antibiotic Aquous Solution. *Desalination*, pp, 43 – 47, Malaysia, 2010.

FALQUETO, Elda; KLIGERMAN, Débora Cynamon; ASSUMPCÃO, Rafaela Facchetti. Como realizar o correto descarte de resíduos de medicamentos? *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, 15 (supl. 2), 2010.

FARIAS, Heitor Soares de. Espaço de Risco a Saúde em Consequência da Poluição Atmosférica. *Mercator (fortaleza)*, vol.16, Fortaleza, 21 de Dezembro de 2016.

FERREIRA, J. A. Solid Waste and Nosocomial Waste: An Ethical Discussion. *Cad. Saúde Públ*, Rio de Janeiro, p.318, Apr/Jun, 1995.

GAFFNEY, Vanessa; CARDOSO, Vitor; BENOLIEL, Maria João; ALMEIDA, Cristina. Contaminantes Emergentes – Fármacos: Monitorização, Avaliação do Risco Ambiental e do Risco Para Saúde Humana. *Revista APESB*, Vol.IV, n. 1, 2016.

GIL, Eric de Souza; GARROTE, Clévia Ferreira Duarte; CONCEIÇÃO, Edemilson Cardoso da; SANTIAGO, Mariangela Fontes; SOUZA, Aparecido Ribeiro de. Aspectos Técnicos e Legais do Gerenciamento de Resíduos Químico-Farmacêuticos. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Goiás, vol. 43, n. 1, jan./mar., 2007.

GIORDANO, Carlos Vital; RAINHA, Gabriella Balbino; GONÇALVES, Luís Cláudio; RIBEIRO, Patrícia Bezerra, SANTOS, Patrícia Maria da S. Avaliação do Processo de Logística Reversa Pós-Venda no Segmento Farmacêutico. *Cafi*, v.2, n°1, pp. 86-98, dezembro de 2018.

GODOY, Aline A; KUMMROW, Fábio; PAMPLIN, Paulo Augusto Z. Occurrence, Ecotoxicological Effects And Risk Assessment Of Antihypertensive Pharmaceutical Residues In The Aquatic Environment – A Review. *Chemosphere*, 138, pp. 281 – 291, Brasil, 2015.

GUIRARDI, Cristobal; GREVE, Josephine; LAMSHOFT, Marc; FETZER, Ingo; SCHAFFER, Andreas; KASTNER, Matthias. Biodegradation of Ciprofloxacin in Water and Soil its Effects On The Microbial Communities. *Jornal Of Hazardous*, pp. 22 – 30, Germany, 2014.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESO, Luciano da Silva; PUPO, Monica Tallarico. Antibióticos Importância Terapêutica e Perspectiva para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, Vol. 33, pp. 667 – 679, 2010.

HOPPE, Taíse Raquel Grings; ARAÚJO, Luis Ernani Bonesso. Contaminação do Meio Ambiente pelo Descarte Inadequado de Medicamentos Vencidos ou Não Utilizados. Santa Maria, v(6), nº 6, p.1248–1262, mar/2012.

JUNIOR, Ismael L. Costa; PLETSCHE, Adelmo L.; TORRES, Yohandra R. Ocorrência de Fármacos Antidepressivos no Meio Ambiente – *Revisão. Revista Virtual de Química*, vol. 6, nº5, Setembro - Outubro, 2014.

KNEIPP, Jordana Marques; BEURON, Thiago Antônio; CARPES, Aletéia de Moura; PERLIN, Ana Paula; GOMES, Clandia Maffini. Gerenciamento de Resíduos Sólidos no Serviço de Saúde. *Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde*. Janeiro – Junho de 2011.

LEAL, Georla Cristina Souza de Gois; FARIAS, Maria Sallydelândia Sobral; ARAÚJO, Aline de Farias. O Processo de Industrialização e seus Impactos no Meio Ambiente Urbano. *Qualit@s Revista Eletrônica*. ISSN. Vol.7, nº1, 2008.

LIMA, Alana Silva; ALVIM, Haline Gerica de Oliveira. Revisão sobre Anti-inflamatórios não esteroidais: Ácido Acetilsalicílico. *Ver. Inic Cient Ext*. pp. 74 – 169, 2018.

LIN, Kunder; GAN, Say. Sorption And Degradation Of Wastewater – Associated Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug And Antibiotics In Soil. *Chemosphere*, 83, pp. 240 – 246, China, 2011.

LOLIC', Aleksander; PAÍGA, Paula; SANTOS, Lúcia H.M.L.M.; RAMOS, Sandra; CORREIA, Manuela; DELERUE-MATOS, Cristina. Assessment of non steroidal anti-inflammatory and Analgesic Pharmaceuticals in Seawaters of North of Portugal: Occurrence and environmental Risk. *Science Of The Total Environment*, 508, pp. 240 – 250, 2015.

MALACHIAS, M.V.B.; SOUZA, W.K.S.B.; PLAVNIK, F.L. et al. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. v. 107, n. 3, pp. 1 – 25, 2016.

MARTI, Elisabet; HUERTA, Belinda; RODRIGUES-MOZAZ, Sara; BARCELÓ, Damiá; MARCÉ, Rafael; BALCAZAR, José Luís. Abundance of Antibiotic Resistance Genes and Bacterial Community Composition In Wild Freshwater Fish Species. *Chemosphere*, pp. 115 – 119, Spain, 2018.

OLIVEIRA, Andrezza Beatriz; LONGHI, Joy Ganem; ANDRADE, Cláudia Alexandra; MIGUEL, Obdúlio Gomes; MIGUEL, Marilis Dallarmi. A Normatização dos fitoterápicos no Brasil. *Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFPR, Paraná, Dezembro de 2017*.

OLIVEIRA, Nilceu José; JUNGES, José Roque. Descarte de medicamentos: Meio Ambiente, Saúde e Ética. *Revista Redbioética/UNESCO*, Ano 7, Vol.2, nº14, pp. 69-83, Julho – Dezembro de 2016.

PAULA, Luiz Fernando de; PIRES, Manoel. Crise e Perspectivas para a Economia Brasileira. *Estudo.av.* vol.31, nº. 89, São Paulo, Janeiro – Abril, 2017.

RANGASAMY, Basuvannon; HEMALATHA, Devan; SHOBANA, Chellappan; NATARAS, Bojan; RAMESH, Mathan. Developmental Toxicity and Biological Responses Of Zebrafish (*Danio vério*) Exposed To Anti-Inflammatory Drug Ketoprofen. *Chemosphere*, 213, pp. 423 – 433, Índia, 2018.

RIBEIRO, Ana R.; AFONSO, Carlos; CASTRO, Paula M. L.; TIRITAN, Maria E. Fármacos Quirais em Diferentes Matrizes Ambientais: Ocorrência, Remoção e Toxicidade. *Revista Química Nova*, Vol. 39, n. 5, pp. 598-607, Janeiro de 2016.

ROCHA, Thiago Galdino; GALENDE, Sharize Betoni. A Importância do Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica. *Revista Uningá*, Vol.20, nº2, pp.97-103, Outubro – Dezembro 2014.

SANTOS, Daniele Cristina Braz dos; MACHADO, Alexandre Magno Batista; LACERDA, Fábio vieira. Mapeamento do Descarte de Medicamentos em um Município do Sul de Minas Gerais. *Revista Ciência e Saúde*, Itajubá, Vol.5, N. 1, Março, 2015.

SANTOS, L.; ARAÚJO, A. N.; FACHINI, A.; PENA, A.; DELERUE-MATOS, C.; MONTENEGRO, M. C. B. S. M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, v. 175, pp. 45-95, 2010.

SILVA, Carla Grazieli Azevedo da; COLLINS, Carol H. Aplicações de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência para o Estudo de Poluentes Orgânicos Emergentes. *Quim. Nova*, Vol.34, N. 4, pp. 665-676, São Paulo, 2011.

SILVA, Ronaldo Ferreira da; MOURA, Leonardo de Lima; GAVIÃO, Luiz Octávio; LIMA, Gilson Brito Alves; BIDONE, Edson Dausacker. Avaliação do Potencial de Contaminação de Águas com Fármacos Oncológicos em Municípios da Região Sul do Brasil. *Revista Gestão e Sustentabilidade Ambiental*, Vol. 7, n. 1, pp. 275-299, Florianópolis, Janeiro – Março de 2018.

SOARES, Isabela; CARNEIRO, Antônio Vaz. Efeitos de Classes de Medicamentos: Definição e Aplicações Práticas. *Rev. Port Cardiol*, 2002.

STELATO, Ederson da Silva; OLIVEIRA, Tamiris Garbiatti; STUNGES, Gabrielle Marques; SILVA, Emiliane Cristina Pelegrinele da; CUBA, Renata Medici

Frayne; MINILLO, Alessandro; ISIQUE, William Deodato. Avaliação da Presença de Resíduos de Anti-inflamatórios Não Esteroidais nos Corregos Veado e Cedro do Município de Presidente Prudente (SP), Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Ambientais*, n° 39, pp. 97 – 113, Março 2016.

TAMBOSI, José Luis. Remoção de Fármacos e Avaliação de Seus Produtos de Degradação Através de Tecnologias Avançadas de Tratamento. Orientadora: Regina de Fátima Peralta Muniz Moreira. 2008. Tese (Doutorado em Desenvolvimento de Processos Químicos e Biotecnológicos) – Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos, Florianópolis, 2008.

UEDA, J.; TAVERNARO, R.; MAROSTEGA, V.; PAVAN, W. Impacto ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema. *Revista Ciências do Ambiente*, v. 5, n. 1, 2009.

VIANA, Bartira Araújo da Silva; VIANA, Sérgio Carlos dos Santos; VIANA, Karla Maria da Silva. Educação Ambiental e Resíduos Sólidos: Descarte de Medicamentos, uma Questão de Saúde Pública. *Revista Geografia Acadêmica*, vol. 10, n° 2, pp. 56-66, Dezembro de 2016.

VIEIRA, Flávio Vilela; AVELLAR, Ana Paula; VERISSIM, Michele Polliane. Indústria e Crescimento Econômico. Evidências para Países Desenvolvidos e em Desenvolvimento. *Revista de Economia Política*, v.34, n.3 (136), pp. 485-502, Julho – Setembro, 2014.

WALSH, C.; *Antibiotics: Actions, Origins, Resistence*, ASM Press: Washington, 2003.

WANNMACHER, Lenita. Formulário terapêutico Nacional. Brasília, 2° Edição, P.79, 2010.

WANNMACHER, Lenita. Formulário terapêutico Nacional. Brasília, 2° Edição, P.80, 2010.

YAMAMOTO, Nathália Sayuri; PEREIRA, Camila Dias Seabra; CORTEZ, Fernando Sanzi; PESCEDDU, Fábio Hermes; SANTOS, Aldo Ramos; TOMA, Walber; GUIMARÃES, Luciana Lopes. *Bioscience*, Vol. 3, n° 1, pp. 27 – 32, Dezembro de 2013.

YU, Xin; ZUO, Jiane; LI, Ruixia; GAN, Lili; LI, ZAI XING; ZHANG, Fei. A Combined Evaluation of the Characteristics and Acute Toxicity of Antibiotic Wastewater. *Ecotoxicology and Environmental safety*, pp 40 – 45, China, 2014.