



**UNIVERSIDADE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA**

**Priorização de fármacos em água destinada ao
consumo humano baseada em avaliação da
toxicidade e do comportamento ambiental por meio
de modelos computacionais (*in silico*)
para fins de gestão ambiental**

Carlos Eduardo Matos dos Santos

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Saúde Pública
como requisito para obtenção do título
de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Saúde Ambiental

Orientadora: Prof. Dra. Adelaide Cassia
Nardocci

São Paulo

2015

**Priorização de fármacos em água destinada ao
consumo humano baseada em avaliação da
toxicidade e do comportamento ambiental por meio
de modelos computacionais (*in silico*)
para fins de gestão ambiental**

Carlos Eduardo Matos dos Santos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Saúde Ambiental

Orientadora: Prof. Dra. Adelaide Cassia Nardocci

São Paulo
2015

É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que a reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

*À minha **mãe**, pela dádiva da vida e do amor incondicional.*

A Roberta, pelo afeto e constante presença.

Aos amigos e familiares, privados de minha presença e carinho, durante muitos momentos nos quais me dediquei e tenho me dedicado aos meus trabalhos e objetivos.

AGRADECIMENTOS

À profa. Adelaide Nardocci por todo apoio, entusiasmo e incentivo na realização deste trabalho. Por guiar tão bem e positivamente o andamento deste trabalho.

Aos professores Fausto Azevedo e Eustáquio Borges, pela minha iniciação na Toxicologia e pelas lições que levo por toda vida.

Aos amigos Fábio e Rose, que apesar da distância, estão sempre muito perto.

Aos amigos de estrada pela agradável convivência, Alex Kanno, Allysson, André Ribeiro, André Martinello, Daniel Andreguetti, Daniel Kazahaya, Diego Horita, Douglas Marques, Fabrício Dalmas, Hildebrando Neto, João Alvarenga, Henrique Rofatto, Rodrigo Spricigo, Tiago Peixe e outros.

À profa. Alice Chasin por acreditar desde o início em nosso trabalho.

Aos diretores e colegas da Intertox por fazerem parte de minha formação técnica e da construção deste sonho.

À Faculdade de Saúde Pública, professores e colaboradores, pelas diferentes formas de apoio.

À Dra. Dra. Deborah A. Roubicek (CETESB) e profa. Dra. Kelly Polido (FSP/USP) pelas contribuições e revisão.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), por ter viabilizado esta pesquisa.

À Universidade de São Paulo, por proporcionar esta conquista.

Não posso dizer se as coisas vão melhorar se nós mudarmos, o que posso dizer é que elas devem mudar se elas podem melhorar.

Georg Christoph Lichtenberg

O significado das crises consiste exatamente no fato de que indicam que é chegada a ocasião para renovar os instrumentos.

Thomas Kuhn

Existem momentos onde a questão de saber se podemos pensar diferentemente do que se pensa e perceber diferentemente do que se vê, é indispensável para continuar a olhar ou a refletir.

Michel Foucault

SANTOS, C.E.M. **Priorização de fármacos em água destinada ao consumo humano baseada em avaliação da toxicidade e do comportamento ambiental por meio de modelos computacionais (*in silico*) para fins de gestão ambiental**, 2015. 118 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Saúde Pública, Departamento de Saúde Ambiental, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

RESUMO

Introdução: É cada vez mais preocupante a escassez de água e a qualidade dos recursos hídricos. Nas últimas décadas diversos estudos têm apontado a presença de fármacos em água destinada ao consumo humano, caracterizando a existência de rotas de exposição que podem representar riscos para a saúde humana e meio ambiente. Devido a escassez de dados sobre o comportamento ambiental e toxicidade na exposição crônica a baixas doses a fármacos, sua ocorrência em água é uma preocupação para comunidade científica, reguladores e população. Diversos estudos recentes têm sugerido critérios para a definição de fármacos prioritários, ou seja, abordagens com componentes ou fatores que atribuem grau de relevância aos contaminantes. Devido aos altos custos e necessidade de testes adicionais, uma das alternativas propostas para avaliação do comportamento ambiental e toxicidade têm sido os modelos *in silico*. **Objetivos:** Estudar o comportamento ambiental e o potencial de toxicidade de ingredientes farmacêuticos ativos(IFAs) para fins de identificação de contaminantes prioritários por meio da aplicação de ferramentas computacionais e modelos *in silico*. **Métodos:** Foram selecionados fármacos considerados relevantes para o Brasil conforme critérios de inclusão específicos. Para os fármacos selecionados, foram realizadas buscas de dados experimentais em bases de dados de agências internacionais e predições de propriedades físico-químicas, transporte e mobilidade no ambiente, persistência, bioacumulação e toxicidade, através de *modelos in silico* e ferramentas desenvolvidas pela USEPA e OECD: EPISuite™ (v 4.1, EPA, 2011), PBT *Profiler* (EPA, v.2.0, 2012) TEST© - *Toxicity Estimation Software Tool* (v.4.1, EPA, 2012) e QSAR Toolbox (v.3.2, OECD de 2013). Foi utilizado o método de priorização do software ToxPi GUI

(Carolina Center for Computational Toxicology/Universidade da Carolina do Norte), para obtenção de um Índice de Prioridade Toxicológica (*Toxicological Priority Index-ToxPi*) e definição dos agentes prioritários com base nos resultados das predições e dados da literatura **Resultados:** Foram obtidos dados e predições de propriedades físico-químicas, transporte e mobilidade no ambiente, persistência, bioacumulação e toxicidade para os 39 IFAs selecionados. Com base nestes dados, foi obtido um perfil de priorização baseado no ToxPi. **Conclusão:** Fármacos de diferentes classes podem apresentar características físico-químicas e de comportamento ambiental que lhes conferem alto potencial de exposição ambiental, e apesar do uso seguro nas condições posológicas, há diversos ingredientes ativos com potencial de toxicidade e que podem representar alta preocupação em exposições crônicas. As ferramentas computacionais podem ser uma importante ferramenta para avaliação do comportamento ambiental e da toxicidade e identificação preliminar de agentes prioritários.

Descritores: Comportamento ambiental; Contaminação ambiental; Fármacos; Índice de prioridade; Modelos *in silico*; PBT; Toxicidade.

SANTOS, C.E.M. [Prioritization of pharmaceuticals in water intended for human consumption based on toxicity and environmental fate assessment by *in silico* models for environmental management purposes]. 2015. 118 f. Dissertation - Postgraduate course in Public Health, Department of Environmental Health, College of Public Health of University of São Paulo, São Paulo, 2015. Portuguese.

ABSTRACT

Introduction: It is a subject of more concern the shortage of water and quality of water sources. For the past decades a variety of studies have pointed the presence of pharmaceuticals in water intended for human consumption, characterizing routes of human and environmental exposure over potential health risks. Due to lack of environmental fate and toxicity data on chronic exposure to low doses of pharmaceuticals, their occurrence in water worries the scientific community, regulators and population. Many recent studies have suggested criteria for the definition of priority pharmaceuticals, i.e. approaches of components and factors that attach the relevance of contaminants. Also due to high costs and the necessity for additional tests, one of the alternatives suggested for the assessment of environmental fate and toxicity are *in silico* models. **Objective:** To study the environmental fate and the potential of toxicity in active pharmaceutical ingredients (API) in order to identify the priority contaminants through the application of computational tools and *in silico* models. **Methods:** Pharmaceuticals considered relevant to Brazil were selected according to specific inclusion criteria. For selected pharmaceuticals, experimental data searches were made in databases of international agencies and predictions of physicochemical, transport and mobility properties in the environment, persistence, bioaccumulation and toxicity, through *in silico* models and tools developed by the USEPA and OECD: EPISuite™ (v 4.1, EPA, 2011), PBT Profiler (EPA, v.2.0, 2012) TEST© – Toxicity Estimation Software Tool (v.4.1, EPA, 2012) and QSAR Toolbox (v.3.2, OECD, 2013). The prioritization method of software ToxPi GUI (Carolina Center for Computational Toxicology/University of North Carolina) was used in order to obtain a Toxicological Priority index - ToxPi and a definition of priority agents based on

results of the predictions and data from literature. **Results:** Data and predictions of physicochemical, transport and mobility properties in the environment, persistence, bioaccumulation and toxicity were obtained to the 39 selected APIs. It was obtained a profile of prioritization based on ToxPi with these data.

Conclusion: Different classes of pharmaceuticals may have physicochemical and environmental fate properties that give them high potential of environmental exposure, and in spite of the safe use in posological conditions, there are several active ingredients with toxicity potential that may represent high concern in chronic exposures. The computational tools may be an important tool for environmental fate and toxicity assessments in order to identify preliminary priority agents.

Keywords: Environmental fate; Environmental contamination; Pharmaceuticals; Priority Index; PBT; *in silico* models; Toxicity.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
2.1 Objetivo geral	5
2.2 Objetivos específicos	5
3. REVISÃO DE LITERATURA	6
3.1 Aplicação de modelos <i>in silico</i> e de diretrizes internacionais	6
3.2 Hipótese “ <i>Low-Dose Effects</i> ” e os interferentes endócrinos	7
3.3 A problemática da contaminação ambiental por fármacos e estudos de avaliação de risco	10
3.4 Propriedades para avaliação do comportamento e transporte ambiental de contaminantes	16
3.4.1 Propriedades físico-químicas	16
3.4.2 Propriedades relacionadas ao transporte e mobilidade no ambiente	18
3.4.3 Propriedades relacionadas à avaliação da persistência	20
3.4.4 Propriedades relacionadas à bioacumulação	23
3.5 Critérios para priorização segundo a classificação PBT (Persistência, Bioacumulação e Toxicidade)	24
3.5.1 Critérios de avaliação PBT na Europa	25
3.5.2 Critérios PBT nos Estados Unidos da América	27
3.5.3 Critérios PBT no Canadá	28
4. MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1 Definição dos Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs) do grupo de estudo ...	30
4.2 Aplicação de modelos <i>in silico</i> e obtenção de dados	31
4.2.1 Propriedades físico-químicas	33
4.2.2 Propriedades relacionadas ao transporte e mobilidade no ambiente	34
4.2.3 Propriedades relacionadas à avaliação da persistência	35
4.2.4 Propriedades relacionadas à bioacumulação	36
4.2.5 Obtenção de dados e predição de <i>endpoints</i> de toxicidade	38
4.3 Caracterização Perfil PBT dos IFA com base nas predições	44
4.4 Determinação do Índice de Prioridade Toxicológica (<i>Toxicological Priority Index</i>) com base em resultados <i>in chemico</i> , <i>in silico</i> , <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> e <i>ranking</i> agentes prioritários	45
4.4.1 Seleção de dados para a etapa de priorização	45
4.4.2 Priorização e <i>ranking</i>	46

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5.1 Fármacos selecionados para o grupo de estudo	49
5.2 Estruturas e identificação dos IFAs do estudo	52
5.2.1 Propriedades físico-químicas	57
5.2.2 Propriedades relacionadas ao transporte e mobilidade no ambiente	65
5.2.3 Propriedades relacionadas à avaliação da persistência	70
5.2.4 Propriedades relacionadas à bioacumulação	78
5.2.4.1 Fator de Bioacumulação/Bioconcentração (BAF/BCF)	78
5.2.5 Dados e predição de <i>endpoints</i> de toxicidade	82
5.3 Perfil PBT dos IFAs com base nas predições	99
5.4 Índice de Prioridade Toxicológica (<i>Toxicological Priority Index</i>) com base em resultados <i>in chemico</i> , <i>in silico</i> , <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> e <i>ranking</i> agentes prioritários	102
6. CONCLUSÃO	118
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	120
CURRÍCULO LATTES – Carlos Eduardo Matos dos Santos	128
CURRÍCULO LATTES – Adelaide Cassia Nardocci	129

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplos de coeficientes estabelecidos para fragmentos utilizados nos cálculos de biodegradação pelo Biowin	21
Tabela 2 - Predições e valores experimentais de solubilidade em água dos IFAs do estudo obtidos com o EPISuite	57
Tabela 3 - Predições e valores experimentais de Log de Kow obtidos com o EPISuite	61
Tabela 4 - Predições da Constante da Lei de Henry dos IFA do estudo	65
Tabela 5 - Predições do coeficiente de adsorção ao solo (Koc) para os IFAs do estudo. Valores apresentados em escala logarítmica e L/Kg.....	67
Tabela 6- Meia-vida dos IFAs estudados obtidos com o PBT <i>Profiler</i>	71
Tabela 7- Resultados de predição de removibilidade dos IFAs a partir do esgoto e dados da literatura	77
Tabela 8 - Predições do potencial de Bioacumulação/Bioconcentração (BAF/BCF). ..	79
Tabela 9- Dados de mutagenicidade dos IFAs do estudo obtidos nas bases GENE-TOX, CPDB e Actor	83
Tabela 10 - Pontuação para o potencial de mutagenicidade dos IFAs com base nos resultados das bases de dados	86
Tabela 11 - Dados de carcinogenicidade obtidos nas bases de dados CPDB e Actor e pontuação.....	88
Tabela 12- <i>Score</i> de potencial de desregulação endócrina pela via estrogênica dos IFA com base em dados <i>in vitro</i> e <i>in silico</i>	97
Tabela 13 - Predições do perfil PBT obtidas com o PBT <i>Profiler</i> . Os valores-corte excedidos são destacados (em cores).....	99
Tabela 14- <i>Ranking</i> dos IFAs do estudo com base no Índice de Prioridade Toxicológica (ToxPi), considerando os limites inferior e superior com intervalo de confiança de 95% do ToxPi e do Ranking. Os 10 agentes prioritários são destacados.....	104

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Quadro conceitual proposto pela OECD para teste e avaliação de interferentes endócrinos	9
Quadro 2 - Concentrações de IFA em amostras de esgoto, efluentes, águas residuais e água doce.....	13
Quadro 3 - Critérios de classificação para a solubilidade em água	17
Quadro 4 - Critérios de classificação para a lipossolubilidade.....	17
Quadro 5 - Critérios de classificação para a volatilidade	18
Quadro 6 - Critérios de classificação para a mobilidade a partir do Koc.....	19
Quadro 7 - Critérios de classificação para a mobilidade a partir do Koc.....	19
Quadro 8 – Valores-corte/de referência dos resultados de biodegradação obtidos com a aplicação do Biowin	21
Quadro 9 - Critérios de decisão de acordo com a meia-vida por hidrólise.....	22
Quadro 10 - Critérios de classificação para a bioacumulação	24
Quadro 11 - Critérios de avaliação de PBT (Persistência, Bioacumulação e Toxicidade) da Comissão Europeia	25
Quadro 12 - Critérios de triagem PBT (Persistência, Bioacumulação e Toxicidade) para aplicação dos modelos <i>in silico</i> vigentes na Comissão Europeia.	26
Quadro 13 - Critérios de avaliação de PBT utilizados nos nos EUA.....	27
Quadro 14 - Critérios de avaliação de PBTi utilizados no Canadá	29
Quadro 15 - Método de estimativa do BCF para compostos iônicos no módulo BCFBAF com base no Log de Kow.....	37
Quadro 16 - Dados de mutagenicidade e carcinogenicidade e bases de dados utilizadas.....	39
Quadro 17 - Conjunto de regras de Relação Estrutura-atividade para predição do potencial de ligação a receptores estrogênicos do modelo <i>Estrogen Receptor Binding</i> no QSAR Toolbox e pontuação atribuída no estudo para fins de priorização.....	42
Quadro 18 - Valores-corte utilizados na ferramenta PBT <i>Profiler</i> para identificação de substâncias prioritárias considerando a persistência nos compartimentos ambientais	44
Quadro 19 - Valores-corte utilizados na ferramenta PBT <i>Profiler</i> para identificação de substâncias prioritárias considerando a bioacumulação	44
Quadro 20 - Valores-corte utilizados na ferramenta PBT profiler para identificação de substâncias prioritárias considerando o valor crônico para peixes	45
Quadro 21 - <i>Endpoints</i> , dados, tipos de escala e pesos considerados na obtenção do perfil de priorização	47
Quadro 22 - Grupo de fármacos estudados e os respectivos critérios de inclusão	49
Quadro 23 - Dados de identificação e estruturas dos IFAs do estudo.....	53
Quadro 24- Predição do potencial de ligação a receptores estrogênicos obtidos com modelos <i>in silico</i>	95

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Concentrações médias ($\mu\text{g kg}^{-1}$) relatadas de ingredientes farmacêuticos ativos em peixes, efluentes e água doce. Descrição: concentrações de analgésicos e antiinflamatórios (AA), antidepressivos (AD), reguladores de lipídios ou hipolipemiantes (LR), antiepiléticos (AE), hormônios (H), antihipertensivos (AHP) antipsicóticos (AP) e antihistamínicos (AHS) relatadas em peixes (barras com desvio padrão) e concentrações ($\mu\text{g L}^{-1}$) em efluentes e água doce. 11
- Figura 2 - Número de ingredientes farmacêuticos detectados em cada uma das 5 regiões das nações unidas. (obtido de *FEDERAL ENVIRONMENT AGENCY*, 2014). 12
- Figura 3 - Resumo da abordagem metodológica proposta para o estudo. 32
- Figura 4 - Representação da interação entre 3 potenciais ligantes ao receptor estrogênico. As interações do tipo ponte de hidrogênio nas extremidades A e B, e interações hidrofóbicas (subdomínio na região C) podem definir a compatibilidade entre o ligante e o receptor e o grau de afinidade. Um ligante forte, no exemplo o 17- β -estradiol (abaixo na figura), possui as características estruturais para ligação interação com as regiões A, B e C no sítio-ativo, enquanto que outros ligantes mais fracos podem fazer interações apenas com uma das regiões (OECD, 2009). 43
- Figura 5- Representação do perfil considerado no cálculo do Toxpi Índice de Prioridade Toxicológica (ToxPi). Os parâmetros considerados em cada fatia são representados por diferentes cores. As fatias maiores são aquelas com maior peso: *Carcinogenicidade in vivo* (peso 3), interferência na via estrogênica e mutagenicidade (peso 2). 48
- Figura 6 - Solubilidade dos IFAs com base nas previsões e valores experimentais em relação aos critérios de classificação (traços coloridos) do *P2 Framework Manual* (USEPA, 2012b). 58
- Figura 7 - Solubilidade segundo as categorias de Ingredientes Farmacêuticos Ativos do estudo. Os diagramas de caixa representam os valores máximos e mínimos, vigésimo quinto e septuagésimo quinto percentil, e mediana, dentro das categorias. Diagramas de caixa em comparação com critérios de classificação (traços coloridos) do *P2 Framework Manual* (USEPA, 2012b). 59
- Figura 8 - Previsões e valores experimentais de Log de Kow obtidos com o EPISuite, em relação aos critérios de classificação (traços coloridos) do *P2 Framework Manual* (USEPA, 2012b). 62
- Figura 9 - Lipossolubilidade das classes de IFAs com base nas previsões obtidas com o KOWWIN do EPISuiteTM, em relação aos critérios de classificação (traços coloridos) do *P2 Framework Manual* (USEPA, 2012b). Os diagramas de caixa representam os valores máximos e mínimos, vigésimo quinto e septuagésimo quinto percentil, e mediana, dentro das categorias. 63
- Figura 10 - Previsões da Constante da Lei de Henry dos IFAs obtidas com o EPISuiteTM, em relação aos critérios de classificação (traços coloridos) do *P2 Framework Manual* (USEPA, 2012b). 66
- Figura 11 - Perfil de mobilidade dos IFA com base nas previsões de Koc obtidas com o EPISuiteTM, em relação aos critérios de classificação de mobilidade (traços coloridos) de FAO apud USEPA (2010c). 68
- Figura 12 - Perfil de mobilidade dos IFAs com base nas previsões de Koc obtidas com o EPISuiteTM, segundo critérios de classificação (traços coloridos) da FAO apud USEPA (2010c). Os diagramas de caixa representam os valores máximos e mínimos, vigésimo quinto e septuagésimo quinto percentil, e mediana, dentro das categorias. .. 70

Figura 13 - Predições da meia-vida dos IFAs em água, solo e sedimento obtidas com a ferramenta PBT <i>Profiler</i> , em relação aos critérios de persistência (traços coloridos) da USEPA (1999).	73
Figura 14- Predições da meia-vida em água das classes IFAs obtidas com a ferramenta PBT <i>Profiler</i> , em relação aos critérios de persistência (traços coloridos) da USEPA (1999). Os diagramas de caixa representam os valores máximos e mínimos, vigésimo quinto e septuagésimo quinto percentil, e mediana, dentro das categorias..	74
Figura 15 - Predições da meia-vida em solo das classes IFAs obtidas com a ferramenta PBT <i>Profiler</i> , em relação aos critérios de persistência da USEPA (1999). Os diagramas de caixa representam os valores máximos e mínimos, vigésimo quinto e septuagésimo quinto percentil, e mediana, dentro das categorias.	75
Figura 16 - Predições da meia-vida em sedimento das classes IFAs obtidas com a ferramenta PBT <i>Profiler</i> , em relação aos critérios de persistência da USEPA (traços coloridos) (1999). Os diagramas de caixa representam os valores máximos e mínimos, vigésimo quinto e septuagésimo quinto percentil, e mediana, dentro das categorias..	76
Figura 17 - Perfil do potencial de bioconcentração/bioacumulação dos IFAs com base nas predições do Fator de Bioconcentração/Fator de Bioacumulação obtidas pelos métodos Arnot-Gobas e de regressão do EPISuite™, e método <i>Consensus</i> (software TEST©). As linhas apresentam critérios de classificação da USEPA (1999).	81
Figura 18- Diagrama de resultados de 3 bioensaios qHTS de avaliação de atividade agonista em receptores estrogênicos do tipo alfa (PubChem). Os IFAs são agrupados com base na similaridade estrutural (esquerda) e o <i>score</i> de atividade em cada ensaio é ilustrado pela escala de cor de azul (<i>score</i> 0) ao vermelho (<i>score</i> de atividade máxima normalizada com base nos três ensaios). Os IFA estão representados pelo nº CID (<i>PubChem Compound Identifier</i>): amicacina(37768), metronidazol(4173), ivermectina(6321424), sulfametoxazol(5329), trimetropima(5578), albendazol(2082), hidroclorotiazida(3639), furosemida(3440), ofloxacino(4583), etinilestradiol(5991), levonorgestrel(13109), medroxiprogesterona(6279), enantato de noretisterona(229295), amoxicilina(33613), atenolol(2249), fluoxetina(3386), ácido acetilsalicílico(2244), ibuprofeno(3672), paracetamol(1983), dipirona(522325), losartana (3961), alprazolam (2118), clomipramina (2801) e diazepam (3016).....	92
Figura 19 - Diagrama de resultados de 3 bioensaios qHTS de avaliação de atividade antagonista em receptores estrogênicos do tipo alfa (PubChem). Os IFAs são agrupados com base na similaridade estrutural (coeficiente de Tanimoto à esquerda) e o <i>score</i> de atividade em cada ensaio é ilustrado pela escala de cor de azul (<i>score</i> 0) ao vermelho (<i>score</i> de atividade máxima normalizada com base nos três ensaios). Os IFA estão representados pelo nº CID (<i>PubChem Compound Identifier</i>): amicacina(37768), metronidazol(4173), ivermectina(6321424), sulfametoxazol(5329), trimetropima(5578), albendazol(2082), hidroclorotiazida(3639), furosemida(3440), ofloxacino(4583), etinilestradiol(5991), levonorgestrel(13109), medroxiprogesterona(6279), enantato de noretisterona(229295), amoxicilina(33613), atenolol(2249), fluoxetina(3386), ácido acetilsalicílico(2244), ibuprofeno(3672), paracetamol(1983), dipirona(522325), losartana (3961), alprazolam (2118), clomipramina (2801) e diazepam (3016).....	94
Figura 20 - Perfil de priorização dos IFAs do estudo. Na ilustração, são destacados alguns IFAs de maior grau de preocupação (maior ToxPi): metronidazol (ToxPi:8,49; IC 95%: 8,26 - 8,71), etinilestradiol (ToxPi:7,71; IC 95%: 7,02 - 8,4) e enantato de noretisterona (ToxPi: 6,28; IC 95%: 5,88 - 6,67); e outros de menor preocupação ou menor ToxPi: ibuprofeno (ToxPi: 2,02; IC 95%: 1,89 - 2,15) e ácido acetilsalicílico(ToxPi:2,98; IC 95%: 2,98).	103
Figura 21 - <i>Ranking</i> do grupo de estudo segundo o grau de preocupação (ordem decrescente).....	106

Figura 22 - Os 6 agentes considerados prioritários com base no score ToxPi:
metronidazol (ToxPi:8,49; IC 95%: 8,26 - 8,71), nitrofurantoína (ToxPi:7,85; IC 95%:
7,85 - 7,85), etinilestradiol (ToxPi:7,71; IC 95%: 7,02 - 8,4), levonorgestrel (ToxPi: 6,73;
IC 95%: 6,13 - 7,33, enantato de noretisterona (ToxPi: 6,28; IC 95%: 5,88 - 6,67) e
medroxiprogesterona (ToxPi: 5,97; IC 95% 5,65 - 6,28). 108

LISTA DE ABREVIÇÕES

ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação
ACTOR	<i>Aggregated Computational Toxicology Resource</i>
AINEs	Antiinflamatório(s) não-esteroidal(is)
BAF	Fator de Bioacumulação
BCF	<i>Fator de Bioconcentração</i>
CAS	<i>Chemical Abstract Service</i>
CCRIS	<i>Chemical Carcinogenesis Research Information System</i>
CID	<i>PubChem Compound Identifier</i>
CNTP	Condições Normais de Temperatura e Pressão
CPDB	<i>Carcinogenic Potency Database</i>
DSL	<i>Domestic Substances List</i>
EBD	Efeitos a Baixas Doses
EC	Concentração Efetiva
ECOSAR	Ecological Structure Activity Relationships
EDC	<i>Endocrine Disrupting Chemicals</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GENE-TOX	<i>Genetic Toxicology Data Bank</i>
GHS	<i>Globally Harmonized System of classification and labeling of chemicals</i>
HLC	Constante da Lei de Henry
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC	Intervalo de confiança
IFA	Ingredientes Farmacêuticos Ativos
IMC	Índice de Conectividade Molecular
iT	Inerentemente tóxico
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
JRC	<i>Joint Research Centre</i>
KOC	Coeficiente de adsorção ao solo
LOAEL	Menor Nível com Efeito Observado

<i>MEC/PEC</i>	<i>Measured Predicted/Environmental Concentrations</i>
MIC	<i>Molecular Connectivity Index</i>
MIP	Medicamento(s) Isento(s) de Prescrição
MITI	Ministry of International Trade and Industry
NCI	National Cancer Institute
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NLM	<i>National Library of Medicine</i>
NMDR	<i>Non Monotonic Dose Responses</i>
NOAEL	Nível Sem Efeito Adverso Observado
NOEC	Concentração Sem Efeito Adverso Observado
NTP	National Toxicology Program
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
ONU	Organização das Nações Unidas
OPPT	<i>Office of Chemical Safety and Pollution Prevention</i>
OPPTS	<i>Office of Prevention, Pesticide and Toxic Substances</i>
PBT	Persistência, Bioacumulação e Toxicidade
<i>PMN</i>	<i>Premanufacture Notices</i> –
qHTS	<i>Quantitative High-Throughput Screening</i>
QSAR	<i>Quantitative Structure Activity Relationships</i> ou Relação Quantitativa Estrutura-Atividade
REACH	Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Produtos Químicos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SAR	<i>Structure Activity Relationships</i> ou Relação Estrutura-atividade
SF	<i>Sustainable Futures</i>
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
TD ₅₀	<i>Tumorigenic dose-rate for half (50%) of the animals tested</i>
TMIC	<i>The Metabolomics Innovation Centre</i>
ToxPi	Índice de Prioridade Toxicológica
ToxPi GUI	<i>Toxicological Priority Index graphical user interface</i>
TRI	<i>Toxics Release Inventory</i>
U.S. NLM	<i>United States National Library of Medicine</i>
USEPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
vPvB	<i>(very) Persistent, (very) Bioaccumulative</i>

1. INTRODUÇÃO

Existe uma preocupação atual quanto aos riscos da exposição aos diversos contaminantes presentes no ambiente, com conseqüente necessidade de realização de testes de toxicidade para identificação de perigos de moléculas e metabólitos ainda não avaliados inteiramente por diferentes organizações. Outro fator atualmente preocupante tem sido a disponibilidade de água e a manutenção da qualidade dos recursos hídricos.

Um alto número de contaminantes não foi avaliado completamente, demandando testes, sendo que mesmo aqueles que foram avaliados podem dar origem a produtos de (bio)transformação com comportamento ambiental e biológico distintos.

Em contrapartida, há uma crescente pressão contra a utilização indiscriminada de animais em testes toxicológicos e escassez de recursos frente aos altos custos envolvidos no processo de avaliação da toxicidade e risco (ECHA, 2008; USEPA, 2012a).

Muitas agências reguladoras têm investido na aplicação de testes alternativos, incluindo os modelos computacionais (*in silico*), como alternativas para avaliação da toxicidade de substâncias, segundo critérios e diretrizes apresentadas em sistemas de classificação de perigos, manuais referentes a ações regulatórias, guias de avaliação de risco, entre outros; visando racionalizar a utilização de animais e otimizar a relação custo-efetividade do processo de avaliação da toxicidade de substâncias (CRONIN, 2011; ECHA, 2008; 2009; OECD, 2007; WORTH, 2011).

No contexto da contaminação ambiental, os fármacos destinados ao uso humano são considerados um grupo especial, já que são planejados para obtenção de biodisponibilidade (principalmente com a finalidade terapêutica dentro de condições posológicas definidas), todavia, sua ocorrência em água tem representado uma preocupação para a comunidade científica, os reguladores e a população.

Nas últimas décadas diversos estudos têm apontado a presença de baixas concentrações de fármacos em água destinada ao consumo humano, caracterizando a existência de rotas de exposição envolvendo disposição inadequada de resíduos de medicamentos (indústria, hospitais e população geral), como também a liberação de esgoto hospitalar (contendo fármacos eliminados por pacientes) e esgoto doméstico (descarte inadequado e mesmo a eliminação biológica após o uso). Tal fato torna-se ainda mais preocupante, na medida em que a escassez de água, pode demandar o uso de recursos hídricos receptores de esgoto e outros resíduos.

Sabe-se que os métodos convencionais das estações de tratamento de esgoto possuem capacidade limitada de remoção de fármacos, o que pode resultar na ocorrência de fármacos em água destinada ao consumo humano, a partir da liberação de esgoto tratado para o ambiente aquático, solos e outros (DEBLONDE & HARTEMANN, 2013; GAVRILESCO et al., 2014).

A exposição ambiental a estes contaminantes em geral acontece de forma crônica em baixas doses, sendo portanto, inadvertida e não intencional. Estas exposições tornam-se preocupantes na medida em que se considera que são diferentes das condições posológicas avaliadas como seguras (ou de riscos até então considerados aceitáveis).

Sabe-se que diversos fármacos podem apresentar potencial de atividade mutagênica, carcinogênica, endócrina e outros. Dados da CPDB (*Carcinogenic Potency Database*) apontam positividade de diversos fármacos em testes de carcinogenicidade *in vivo*, com incidência de tumor em testículos, fígado, e glândulas pituitária e mamária de ratos. Outros diversos fármacos ainda não classificados pela IARC apresentaram potencial mutagênico e carcinogênico em estudos *in vitro* e/ou *in vivo* (CPDB, 2014).

Devido aos altos custos envolvidos para a avaliação do comportamento ambiental e toxicidade, mesmo em países desenvolvidos têm sido adotadas abordagens alternativas para esta avaliação e definição de prioridades na tomada de decisão em gestão ambiental, que podem ser

baseadas em critérios volume de produção ou uso), o comportamento ambiental, o grau de persistência e/ou o potencial de toxicidade.

Apesar de sua grande utilidade, uma das desvantagens da aplicação individual do critério de volume de uso é o fato de que um toxicante com baixo volume de produção ou uso pode apresentar toxicidade em ordens de grandeza maior, representando maior risco que outros agentes com maior volume de produção ou uso, e ainda, podendo ser avaliado somente no final do processo após a ocorrência de efeitos deletérios (MEKENYAN, 2005).

Dependendo do perfil de distribuição e de comportamento ambiental como por exemplo, grau de adsorção, grau de solubilidade, meia-vida, entre outros, pode ocorrer maior disponibilidade química do agente e conseqüentemente níveis de exposição relevantes para a saúde pública.

Ainda é incipiente o conhecimento sobre a múltipla exposição a diversos agentes químicos. Com o advento da exposômica, e o conceito moderno do chamado *exposoma humano*¹, torna-se necessário avaliar de outro modo a exposição ambiental, incluindo as exposições antes mesmo do nascimento, além de outros aspectos que podem determinar a vulnerabilidade de certas populações e a etiologia de doenças (CDC, 2014; VRIJHEID, 2014).

A maioria dos fármacos não foram avaliados quanto ao comportamento no ambiente, e ainda, em relação aos efeitos, são pouco conhecidas as respostas à exposição crônica em baixas doses (diferente das indicações posológicas avaliadas como seguras) de organismos humanos e não humanos (GAVRILESCO et al., 2014; KUMAR et al., 2010; ROOS et al., 2012).

Partindo da premissa básica de que o risco é uma função da toxicidade do agente químico e da exposição, a tomada de decisão baseada no risco pode ser feita a partir de dados de toxicidade, e, das características de comportamento ambiental dos contaminantes que podem determinar a

¹ O termo *exposoma* se refere à medida de todas as exposições de um indivíduo durante a vida e no modo pelo qual tais exposições interferem na saúde (CDC, 2014).

disponibilidade química do agente no ponto de exposição (favorecendo ocorrência de exposições efetivas e prolongadas), sobretudo as características de mobilidade e persistência.

Estes dados são úteis para o processo de Avaliação de Risco, já que podem ser obtidas informações sobre o potencial de perigo e de comportamento ambiental de maneira rápida e boa relação custo-efetividade, possibilitando a definição de prioridades na avaliação e gerenciamento dos riscos, superando-se a escassez de recursos que seriam necessários em abordagens tradicionais.

Desta forma, este trabalho teve por objetivo estudar o comportamento ambiental e o potencial de toxicidade de um conjunto de fármacos selecionados a partir de critérios específicos, através da aplicação de ferramentas computacionais para fins de identificação de prioridades no contexto da gestão ambiental.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar o comportamento ambiental e o potencial de toxicidade de fármacos para fins de identificação de prioridades no contexto da contaminação de água por meio da aplicação de ferramentas computacionais (modelos *in silico*).

2.2 Objetivos específicos

1. Aplicar modelos *in silico* para a avaliação do comportamento ambiental e toxicidade, e, classificar os potenciais contaminantes segundo critérios de persistência, bioacumulação e toxicidade, incluindo o *endpoint* estrogênico, em consonância com abordagens propostas por agências internacionais;

2. Definir uma abordagem de avaliação e priorização baseada no risco de fármacos a partir de modelos *in silico* e critérios internacionalmente propostos, visando monitoramento da qualidade da água de consumo humano e outras ações no contexto da gestão ambiental.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Aplicação de modelos *in silico* e de diretrizes internacionais

Os modelos *in silico* constituem um novo avanço da Toxicologia, que se baseiam em técnicas de SAR (*Structure Activity Relationships* ou Relação Estrutura-atividade), QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationships* ou Relação Quantitativa Estrutura-Atividade), formação de categorias, métodos de extrapolação, entre outros, visando estabelecer a relação entre as características físico-químicas e atividade biológica (SANTOS, 2013).

Nesta nova perspectiva, a partir da estrutura química de moléculas de estudo, são obtidas predições sobre comportamento ambiental e toxicidade através de modelos computacionais, sem o uso de animais ou forma física dos agentes químicos de interesse.

Nos Estados Unidos, o Programa de Toxicologia Computacional da Agência de Proteção Ambiental Americana (USEPA) tem aplicado ferramentas computacionais em pesquisas de avaliação de risco à saúde humana e ao ambiente (USEPA, 2012a).

O *Office of Prevention, Pesticide and Toxic Substances* (OPPTS) utiliza métodos *in silico* para modelagens de exposição e avaliação do comportamento ambiental de toxicidade de substâncias. No documento “*Design for the Environment Program Alternatives Assessment Criteria for Hazard Evaluation*”, publicado em 2011, são citados modelos QSAR para avaliação de perigos ao meio ambiente e saúde humana, como forma alternativa de classificar os agentes químicos segundo o grau de preocupação na tomada de decisão e gestão de riscos (USEPA, 2010a; 2011).

No Canadá foram utilizados modelos *in silico* pela agência ambiental na avaliação de substâncias do inventário local ou DSL (*Domestic Substances List*), para a categorização da lista segundo o potencial de perigo (CANADA, 1994;1999; 2013a; 2013b).

Países da Europa sujeitos à legislação do Programa REACH (Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Produtos Químicos) têm

aplicado modelos *in silico* no processo de registro de novas substâncias (CRONIN, 2011). No contexto da avaliação de resíduos de praguicidas, foi elaborado um relatório do projeto PESTISAR (projeto da Comissão Européia), como suporte científico em relação ao potencial uso de modelos *in silico* no contexto de avaliação de contaminantes em alimentos, sendo uma colaboração com a *European Food Safety Authority* (EFSA) (WORTH, 2011).

Considerando os potenciais riscos de fármacos no contexto ambiental, a *European Medicine Agency* (EMA) estabelece a necessidade avaliação de risco ambiental conforme a diretriz “*Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*” (EMA, 2006). Conforme as recomendações da agência, os modelos *in silico* podem ser utilizados como base para interpretação e delineamento racional de testes posteriores (EMA, 2011).

3.2 Hipótese “*Low-Dose Effects*” e os interferentes endócrinos

Diferentes agências internacionais têm amplamente discutido as evidências de que determinados efeitos podem ocorrer em doses muito abaixo daquelas testadas usualmente, em relação aos chamados interferentes endócrinos (*endocrine-disrupting chemicals* –EDCs). Estudos epidemiológicos recentes têm apontado a ligação entre a exposição a baixas doses internas de EDCs e a ocorrência de obesidade, desordens neurocomportamentais, infertilidade e disfunções imunológicas. Tais efeitos podem não ter sido observados em avaliações anteriores em estudos com exposição a doses mais altas nos ensaios toxicológicos tradicionais, sendo então denominados “*Low-Dose Effects*” ou Efeitos a Baixas Doses (EBD) (BIRNBAUM, 2012; VANDENBERG, 2012).

A complexidade de se fazer conexões entre o exposoma, a hipótese EBD e o atual modelo do processo de avaliação de risco é um desafio. No processo de avaliação de risco, em geral, os limites para efeitos não

carcinogênicos são calculados com base na administração de altas doses e na caracterização do Menor Nível com Efeito Observado (LOAEL) e Nível Sem Efeito Adverso Observado (NOAEL) (BIRNBAUM, 2012).

O exposoma e a hipótese EBD, por outro lado, consideram riscos de efeitos adversos na exposição a milhares de agentes químicos a doses muito baixas, da ordem de grandeza picomolar e nanomolar, e caracterização de curvas de relação dose-resposta não monotônicas (*non-monotonic dose responses* - NMDR) com base em observações experimentais em culturas de células, animais e populações humanas (BIRNBAUM, 2012; SILVA et al., 2007; VANDENBERG, 2012).

A exposição a baixas concentrações de uma ampla diversidade de substâncias (agrotóxicos, fármacos, produtos de higiene pessoal, conservantes e outras substâncias orgânicas de origens diversas, entre outros) tem demandado novas abordagens metodológicas e ferramentas no processo de avaliação de risco, como o desenvolvimento de métodos para avaliação de *endpoints* e caracterização de curvas não-monotônicas (novos desenhos experimentais); avanços na capacidade de detecção de métodos analíticos; e estruturação de abordagens custo-efetivas nas ações de proteção da saúde pública.

No contexto regulatório, diversas substâncias e níveis de segurança foram aprovados com base nas extrapolações propostas pelo atual modelo de avaliação de risco, e neste caso, as evidências indicam que tal modelo pode prover falsas estimativas de segurança, o que demanda uma mudança de paradigma na avaliação do risco toxicológico (VANDENBERG, 2012).

Diversos estudos têm sido realizados para a predição do potencial de interferência endócrina a partir de modelos *in silico*. Conforme o quadro conceitual proposto pela OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*) para teste e avaliação de interferentes endócrinos, tais modelos podem ser usados na fase inicial de avaliação para a decisão segundo níveis de avaliação (OECD, 2012) (Quadro 1).

Quadro 1 - Quadro conceitual proposto pela OECD para teste e avaliação de interferentes endócrinos

Toxicologia para Mamíferos e não mamíferos		
<p>Nível 1</p> <p>Dados existentes e informações sem realização de novos testes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Propriedades físico-químicas, peso molecular, reatividade, volatilidade e biodegradabilidade; • Todas informações (eco)toxicológicas disponíveis a partir de testes padronizados ou não padronizados já realizados; • Dados de métodos comparativos, categorias químicas, QSAR, predições de ADME(Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação)e outras predições <i>in silico</i> 	
<p>Nível 2</p> <p>Ensaio <i>in vitro</i> para a provisão de dados sobre vias/mecanismos endócrinos selecionados (métodos com e sem mamíferos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Afinidade de ligação a receptor estrogênico e não-estrogênico • Transativação de receptor estrogênico (diretriz 455 da OECD) • Transativação tireoidea ou adrogênica (Quando/se diretrizes de testes são disponíveis) • Esteroidogênese <i>in vitro</i> (diretriz 456 da OECD) • Ensaio de proliferação de células MCF-7 (Antagonista/agonista) • Outros ensaios apropriados 	
-	Toxicologia para mamíferos	Toxicologia para não mamíferos
<p>Nível 3</p> <p>Ensaio <i>in vitro</i> provendo dados sobre vias/mecanismos endócrinos selecionados</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaio uterotrófico (Diretriz 440 da OECD) • Ensaio de Hershberger (Diretriz 441 da OECD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaio de sinalização com Tireóide de embriões de <i>Xenopus</i> Quando/se diretrizes de testes são disponíveis) • Ensaio de metamorfose de anfíbios (Diretriz 231 da OECD) • Ensaio de triagem reprodutiva com peixes (Diretriz 229 da OECD) • Ensaio de triagem com peixe (Diretriz 230 da OECD) • Triagem de fêmeas androgenizadas (Diretriz 140 da OECD)

Fonte: OECD(2012)

3.3 A problemática da contaminação ambiental por fármacos e estudos de avaliação de risco

Nas últimas décadas os avanços das tecnologias analíticas têm possibilitado a determinação de concentrações muito baixas de fármacos e outros agentes em água, e, assim, a comunidade científica, os reguladores e a população, têm se preocupado com os potenciais riscos (WHO, 2012). Tal preocupação amplia-se para outras classes de agentes não avaliados quanto aos riscos em seu ciclo completo de uso (cosméticos, saneantes, conservantes diversos, entre outros).

A comunidade científica e agências reguladoras tem reconhecido a contaminação por ingredientes farmacêuticos como um problema ambiental emergente, o que tem justificado o desenvolvimento de ações regulatórias (KÜSTER & ADLER, 2014).

Desde 2001, com a publicação da Diretiva 83/2001 da Comissão Européia, as solicitações de autorização de venda de novos medicamentos destinados ao uso humano devem ser acompanhadas de uma avaliação de risco ambiental. São considerados *endpoints* e alvos ecotoxicológicos, porém os impactos não são critérios para a recusa da solicitação de autorização (EMA, 2006).

Além disso, principalmente devido às concentrações ambientais medidas ou previstas (*Measured and Predicted Environmental Concentrations- MEC/PEC*) estarem abaixo dos valores de corte definidos, poucos avançam para a condução de etapas com maior aprofundamento nas avaliações (SANDERSON et al., 2004).

No Brasil, até então se considera apenas a exposição dentro das condições determinadas posologicamente, não sendo observado todo o ciclo de vida da substância e os potenciais riscos para a saúde pública em todo o ciclo de uso, incluindo a exposição ambiental.

Há escassez de dados sobre riscos da exposição ambiental e quanto ao potencial de comportamento e toxicidade dos fármacos de uso humano.

Outro agravante é o fato de que tais moléculas são planejadas para apresentarem a habilidade de atravessar membranas e serem resistentes a metabolização (com suas exceções) antes que seja obtido o efeito terapêutico (SANDERSON et al., 2004).

SANDERSON et al. (2004) aplicaram modelos *in silico* para avaliação do comportamento ambiental e do potencial de ecotoxicidade de Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs) com maior volume de uso no Canadá, com a definição de prioridades através de um ranking.

WAJSMAN & RUDÉN (2006) utilizaram modelos *in silico* para obtenção de concentrações ambientais preditas de fármacos no ambiente, como parte das exigências da Comissão Europeia em relação à avaliação dos riscos ambientais.

A Figura 1 e o Quadro 2 apresentam dados da ocorrência de diversas classes de princípios ativos em diversas matrizes ambientais, o que tem representado preocupação para diversos países.

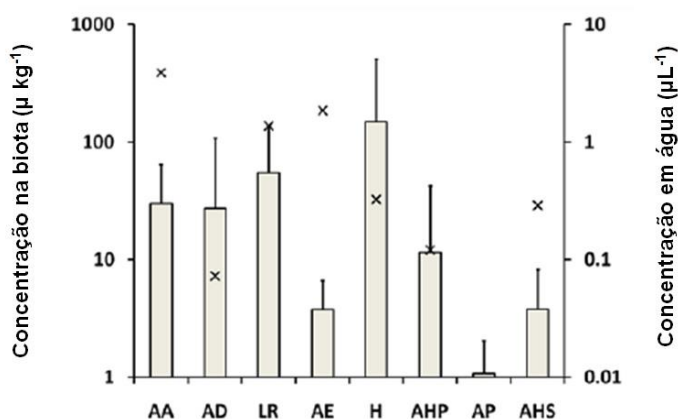


Figura 1 - Concentrações médias relatadas de ingredientes farmacêuticos ativos em peixes, efluentes e água doce. Descrição: concentrações de analgésicos e antiinflamatórios (AA), antidepressivos(AD), reguladores de lipídios ou hipolipemiantes (LR), antiepiléticos (AE), hormônios (H), antihipertensivos (AHP) antipsicóticos (AP) e antihistamínicos (AHS) relatadas em peixes (µg kg⁻¹) (barras com desvio padrão) e concentrações (µgL⁻¹) em efluentes e água doce (x).

Fonte: Adaptado de NETHERTON (2011).

Partindo de uma lista de 101 questões sobre a contaminação ambiental por fármacos, BOXALL et al. (2012) verificaram com base na opinião científica de pesquisadores de diferentes regiões do mundo, que as 20 questões mais preocupantes se encaixam em sete principais categorias: a) priorização de substâncias para avaliação, b) vias de exposição, c) biodisponibilidade e absorção, d) caracterização de efeitos, e) risco e risco relativo, f) resistência aos antibióticos e g) gerenciamento de risco.

Segundo dados obtidos pelo *Latin American and Caribbean Group* (GRULAC), de 31 a 100 ingredientes farmacêuticos têm sido detectados no Brasil em água subterrânea, superficial ou de consumo (Figura 2). Tais dados fazem parte de um projeto global que tem compilado concentrações de medicamentos de uso humano e veterinário em cada uma das 5 regiões das Nações Unidas (*Federal Environment Agency*, 2004).

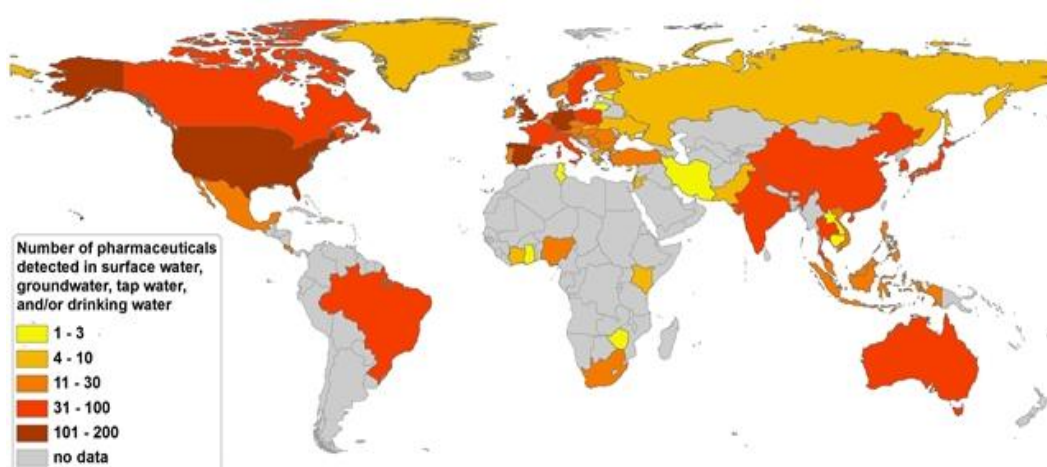


Figura 2 - Número de ingredientes farmacêuticos detectados em água em cada uma das 5 regiões das nações unidas. (obtido de *FEDERAL ENVIRONMENT AGENCY*, 2014).

Quadro 2 - Concentrações de IFA em amostras de esgoto, efluentes, águas residuais e água doce

Classe geral ou específica de Ingredientes Farmacêuticos Ativos	Concentrações de IFAs em esgoto, efluentes e/ou águas residuais de plantas de tratamento ^a	Concentração em água ^b	Referências
Analgésicos e antiinflamatórios	<p>Ibuprofeno 54200 ng/L (Brasil)⁰ 220–3600 ng/L (América do Norte); 134–7100 ng/L (Europa); 65–1758 ng/L (Ásia e Austrália); 20130 ng/L (Sérvia)²</p> <p>Diclofenaco <0,5–177,1 ng/L (América do Norte); 460–3300 ng/L (Europa); 8,8–127 ng/L (Ásia e Austrália);</p> <p>Paracetamol 59–220 ng/L (Europa); 1,8–19 ng/L (Ásia e Austrália); 18100 ng/L (Brasil)⁰</p> <p>Ácido salicílico 47,2–180 ng/L (América do Norte); 40–190 ng/L (Europa); 9–2098 ng/L (Ásia e Austrália);</p>	<p>Ibuprofeno ND (Brasil)⁰ 0–34,0 ng/L (América do Norte); 14–44 ng/L (Europa); 28–360 ng/L (Ásia e Austrália); <100-1000 ng/L (Diversos países)¹ 830 ng/L (Espanha)⁵</p> <p>Diclofenaco 11–82 ng/L (América do Norte); 21–41 ng/L (Europa); 1,1–6,8 ng/L (Ásia e Austrália); 1 a >50ng/L (França)³ 49 ng/L (Espanha)⁵ 2000 – 6000 (Brasil)⁰</p> <p>Paracetamol 24,7–65,2 ng/L (América do Norte); 12–777 ng/L (Europa); >15ng/L (Holanda)⁴ 4.1–73 ng/L (Ásia e Austrália); 1890 ng/L (Estados Unidos)² <1 a >50ng/L (França)³</p> <p>Ácido (acetil)salicílico 70–121 ng/L (América do Norte); <0.3–302 ng/L (Europa); >35ng/L (Holanda)⁴</p>	<p>GAVRILESCU et al.(2014) ⁰GHISELLI (2006) ¹MOMPELAT et al. (2009) ²FRAM e BELITZ(2011) ³VULLIET e CREN-OLIVÉ (2011) ⁴HOUTMAN et al. (2014) ⁵CARMONA(2014)</p>
Antibacterianos	<p>Trimetopima 0,5–7900 ng/L (América do Norte); 99–1264 ng/L (Europa); 58–321 ng/L (Ásia e Austrália);</p>	<p>Trimetopima 2–212 ng/L (América do Norte); 0–78,2 ng/L (Europa); 4–150 ng/L(Ásia e Austrália);</p>	<p>GAVRILESCU et al.(2014) ⁶JONES et al. (2005) <i>apud</i> MOMPELAT et al. (2009) ⁷MOMPELAT et al. (2009)</p>

Classe geral ou específica de Ingredientes Farmacêuticos Ativos	Concentrações de IFAs em esgoto, efluentes e/ou águas residuais de plantas de tratamento ^a	Concentração em água ^b	Referências
	<p>Ciprofloxacino 110–1100 ng/L (América do Norte); 40–3353 ng/L (Europa); 42–720 ng/L (Ásia e Austrália)</p> <p>Sulfametoxazol 5–2800 ng/L (América do Norte); 91–794 ng/L (Europa); 3,8–1400 ng/L (Ásia e Austrália);</p>	<p>>15 ng/L (Holanda)⁶</p> <p>Ciprofloxacino: 23–1300 ng/L (Ásia e Austrália);</p> <p>Sulfametoxazol 7–211 ng/L (América do Norte); <0.5–4 ng/L (Europa); 5ng/L (Holanda)⁷</p> <p>1.7–2000 ng/L (Ásia e Austrália);</p> <p>Tetraciclina 100–<150 ng/L (Estados Unidos)⁶;</p> <p>Metronidazol 1,8–19,3 ng/L (China)^{8(c)}</p>	⁸ LEUNG et al., 2013.
Antidepressivos, ansiolíticos e antiepiléticos	-	<p>Carbamazepina 258 ng/L (Estados Unidos)⁶ 121 ng/L (Holanda)⁹; 420 ng/L (Estados Unidos)¹¹ 25-50ng/L (França)¹⁰</p> <p>Diazepam 10 ng/L (Reino Unido)⁶</p> <p>Primidona 40 ng/L (Alemanha)⁶</p>	<p>⁶JONES et al. (2005) <i>apud</i> MOMPÉLAT et al. (2009)</p> <p>⁹DE JONGH et al. (2012)</p> <p>¹⁰VULLIET e CREN-OLIVÉ (2011)</p> <p>¹¹FRAM e BELITZ(2011)</p>
Antineoplásicos	-	<p>Bleomicina 13 ng/L (Reino Unido)⁶</p>	⁶ JONES et al. (2005) <i>apud</i> MOMPÉLAT et al. (2009)
Hormônios	<p>Progesterona 8ng/L(África do Sul)¹³</p> <p>Estradiol 8ng/L(África do Sul)¹³</p> <p>17-α-Etinilestradiol 8ng/L(África do Sul)¹³</p>	<p>Levonorgestrel <1 a >10ng/L (França)¹²</p> <p>Testosterona <1 a >10ng/L (França)¹²</p> <p>Progesterona <1 a 6-10ng/L (França)¹²</p> <p>17-α-Etinilestradiol</p>	<p>¹²VULLIET e CREN-OLIVÉ (2011)</p> <p>¹³MANICKUM e JOHN (2014)</p> <p>LEUNG et al. (2013).</p>

Classe geral ou específica de Ingredientes Farmacêuticos Ativos	Concentrações de IFAs em esgoto, efluentes e/ou águas residuais de plantas de tratamento ^a	Concentração em água ^b	Referências
	17-β-Estradiol 107ng/L(África do Sul) ¹³	<1ng/L (França) ¹² 1600 – 1800 ng/L(Brasil) ⁰ 17-β-Estradiol 1-6ng/L(França) ¹² 1,8–104 ng/L (China)	
Antihipertensivos, Betabloqueadores e/ou diuréticos	Propranolol 30–44 ng/L (Europa); 50 ng/L (Ásia e Austrália); Atenolol 879 ng/L(América do Norte); 1720ng/L (Europa); Losartana 229ng/L(Sérvia) ¹⁴	Metoprolol 107 ng/L (Holanda) ⁹ ; <1 a >50ng/L (França) Propranolol 20 ng/L (Sérvia) ¹⁴ ; 15ng/L (Holanda) ⁴ Atenolol 314 ng/L (Sérvia) ¹⁴ ; 26 ng/L (Holanda) ⁹ ; <5 ng/L (Holanda) ⁴ Valsartan 89,6 ng/L(Sérvia) ¹⁴ Furosemida >30 ng/L (Holanda) ⁴	GAVRILESCU et al.(2014) ¹⁴ PETROVIC et al.(2014) ⁹ DE JONGH et al. (2012) ⁴ HOUTMAN et al (2014)
Hipolipemiantes	Atorvastatina 40,5 ng/L(Sérvia) ¹⁴	Atorvastatina 1,5 ng/L (Sérvia) ¹⁴	¹⁴ PETROVIC et al.(2014)

Notas:

As referências correspondentes para cada dado estão enumeradas em cada linha.

^aFaixas de concentração ou concentrações máximas observadas nos estudos.

^bÁgua doce superficial, água de rios ou canais e/ou águas subterrâneas

^(c)Segundo LEUNG et al. (2013) o metronidazol tem sido pouco medido mundialmente, tendo poucas informações sobre ocorrência em água, devido ao uso restrito em alguns países desenvolvidos justificado pelo potencial de carcinogenicidade.

3.4 Propriedades para avaliação do comportamento e transporte ambiental de contaminantes

Os estudos de comportamento ambiental avaliam processos através dos quais os agentes químicos podem ser movidos e transformados no ambiente, fornecendo indicações do tempo de permanência no ambiente (persistência), da bioacumulação e sobre as potenciais rotas de exposição (USEPA, 2010a). Além das variáveis ambientais que influenciam o comportamento das substâncias no ambiente, como as físico-químicas, meteorológicas e biológicas, o conhecimento das características relacionadas ao contaminante são fundamentais para a avaliação do potencial de exposição ambiental.

3.4.1 Propriedades físico-químicas

3.4.1.1 Solubilidade em água-WS

A solubilidade em água expressa o grau em que uma substância se dissolve em 1 litro de água, indicando como provavelmente a substância pode se distribuir entre os compartimentos (USEPA, 2012b). De modo mais geral, a solubilidade pode ser definida como a quantidade máxima de determinada substância que pode ser dissolvida em determinada quantidade de água pura nas CNTP (Condições Normais de Temperatura e Pressão) (USEPA, 2010a).

Substâncias com alta solubilidade em água tendem a migrar para a água a partir do solo, com maior probabilidade de absorção por ingestão humana (em relação à absorção dérmica). Agentes químicos que são muito pouco solúveis tendem a não alcançar colunas de água e representam menor preocupação de exposição por ingestão de água, mas podem se bioconcentrar na biota (USEPA, 2012b).

O Quadro 3 apresenta um conjunto de critérios definidos pela USEPA (2012b) no documento “*Sustainable Futures / P2 Framework Manual*” para a interpretação e classificação de substâncias quanto à solubilidade em água.

Quadro 3 - Critérios de classificação para a solubilidade em água

Solubilidade em água (mg/L)	Classificação
>10000	Muito solúvel
>1000 - 10000	Solúvel
>100 - 1000	Solubilidade moderada
>0,1 - 100	Ligeiramente solúvel
<0,1	Solubilidade desprezível

Fonte: USEPA (2012b)

3.4.1.2 Coeficiente de partição octanol-água - Log de Kow

O Log de Kow expressa a taxa de concentração no equilíbrio de uma substância na fase orgânica em relação à sua concentração na fase aquosa, em um sistema bifásico octanol/água. Além do grau de lipossolubilidade, esta medida indica a tendência do agente químico de atravessar membranas, ser absorvido pela pele, bioconcentrar-se em tecidos lipídicos e/ou se adsorver ao solo ou sedimento (USEPA, 2010a; USEPA, 2012b).

O Log de Kow também é amplamente utilizado em modelos para estimativas do grau de biodisponibilidade, do potencial de provocar efeito narcótico, partição entre compartimentos ambientais, entre diversas outras.

O Quadro 4 apresenta um conjunto de critérios para classificação segundo o Log de Kow.

Quadro 4 - Critérios de classificação para a lipossolubilidade

Log de Kow	Classificação
<1	Altamente solúvel em água (hidrofílico)
>4	Pouco solúvel em água (hidrofóbico)
>8	Difícilmente biodisponível
>10	Não biodisponível (difícil medir experimentalmente)

Fonte: USEPA (2012b)

3.4.1.3 Outras características físico-químicas

O estado físico das substâncias pode ser útil em avaliações do seu comportamento ambiental, já que podem prover indicações sobre a distribuição entre os compartimentos. Gases e materiais com alta pressão de vapor podem estar na forma volatilizada na atmosfera, sólidos podem estar presentes como material particulado, entre outros (USEPA, 2012b).

3.4.2 Propriedades relacionadas ao transporte e mobilidade no ambiente

3.4.2.1 Constante da Lei de Henry (HLC)

A constante de Lei de Henry (HLC) é uma medida do coeficiente de partição ar/água e expressa a relação entre a concentração de um agente químico no ar (fase de vapor) e na água (fase aquosa) em um sistema fechado, no equilíbrio. A medida pode indicar a tendência do agente químico em volatilizar-se através da água para o ar ou dissolver-se na água pelo ar, o potencial de remoção em tratamento de esgoto, e possíveis rotas de exposição ambiental (USEPA, 2010a; 2012b).

O Quadro 5 apresenta os critérios de classificação para volatilidade com base nos valores da Constante da Lei de Henry.

Quadro 5 - Critérios de classificação para a volatilidade

HLC (atm·m ³ /mol)	Classificação
$>10^{-1}$	Muito volátil a partir da água
10^{-1} a 10^{-3}	Volátil a partir da água
10^{-3} a 10^{-5}	Moderadamente volátil a partir da água
10^{-5} a 10^{-7}	Ligeiramente volátil a partir da água
$<10^{-7}$	Não volátil

Fonte: USEPA (2012b)

3.4.2.2 Coeficiente de adsorção ao solo (Koc)

O coeficiente de adsorção ao solo ou coeficiente de adsorção ao carbono orgânico (Koc) expressa a proporção de uma substância adsorvida ao carbono orgânico da fase sólida em um sistema de bifásico água/solo ou água/sedimento. Substâncias com alto valor de Koc são mais fortemente adsorvidas ao solo/sedimento, e, portanto, possuem menor mobilidade no ambiente (USEPA, 2010a; 2010b). Devido aos altos custos dos testes de avaliação de mobilidade, são freqüentemente aplicados modelos para obtenção de estimativas deste coeficiente (USEPA, 2010b).

Os Quadros 6 e 7 apresentam critérios de classificação para a mobilidade com base no valor do coeficiente de adsorção ao solo.

Quadro 6 - Critérios de classificação para a mobilidade a partir do Koc

Log de Koc	Classificação
>4,5	Sorção muito forte ao solo/sedimento Migração desprezível para a água subterrânea
3,5 – 4,4	Sorção forte ao solo/sedimento Migração desprezível a lenta para a água subterrânea
2,5 – 3,4	Sorção moderada ao solo/sedimento Migração lenta para a água subterrânea
1,5 – 2,4	Baixa sorção ao solo/sedimento Migração moderada para a água subterrânea
<1,5	Sorção desprezível ao solo/sedimento Rápida migração para a água subterrânea

Fonte: USEPA (2012b)

Quadro 7 - Critérios de classificação para a mobilidade a partir do Koc

Koc (mL/g ou L/kg)	Log de Koc (mL/g ou L/kg)	Classificação
<10	<1	Altamente móvel
10 a 100	1 a 2	Móvel
100 a 1000	2 a 3	Moderadamente móvel
1000 a 10000	3 a 4	Levemente móvel
10000 a 100000	4 a 5	Pouco móvel
>100000	>5	Imóvel

Adaptado de FAO *apud* USEPA (2010c)

3.4.3 Propriedades relacionadas à avaliação da persistência

3.4.3.1 Biodegradabilidade

A degradação é definida como a decomposição de moléculas orgânicas em moléculas menores, e eventualmente, dióxido de carbono, água e sais. O conceito de degradabilidade para metais é limitado ou sem sentido, sendo mais apropriado para moléculas orgânicas ou organometálicas (UNITED NATIONS, 2011).

A degradação biótica ou biodegradação se refere à degradação de uma substância química através da ação de microorganismos. Agentes químicos com maior tempo de degradação podem ser altamente persistentes no ambiente, sobretudo nos casos em que não há outros mecanismos abióticos (fotólise, hidrólise, etc) suficientes para degradação da molécula (USEPA, 2012b).

Os modelos do módulo Biowin da ferramenta EPISuite™ (ferramenta desenvolvida pelo *Office of Pollution Prevention Toxics* da USEPA e *Syracuse Research Corporation*) são úteis na caracterização da biodegradação final (completa mineralização da substância) e primária (alteração da estrutura molecular para formação de um novo componente ou metabólito preliminar). As previsões são feitas com base em coeficientes estabelecidos para fragmentos moleculares (Tabela 1).

Tabela 1 - Exemplos de coeficientes estabelecidos para fragmentos utilizados nos cálculos de biodegradação pelo Biowin

Fragmento descritor	Coeficiente	
	Linear	Não-linear
Nitroso [-N-N=O]	-0.52448	-3.2587
Cadeia terminal linear C4 [CCC-CH3]	0.10843	1.8437
Álcool alifático [-OH]	0.15873	1.1178
Álcool aromático [-OH]	0.11581	0.9086
Ácido alifático [-C(=O)-OH]	0.07269	0.6431
Ácido aromático [-C(=O)-OH]	0.17686	2.4224
Aldeído [-CHO]	0.28463	7.1804
Éster [-C(=O)-O-C]	0.17418	4.0795
Amide [-C(=O)-N or -C(=S)-N]	0.21015	2.6913
Anel triazina (Simétrico)	0.00953	-5.7252
Cloreto alifático [-CL]	-0.11139	-1.8528
Cloreto aromatic [-CL]	-0.18242	-2.0155
Brometo alifático [-Br]	-0.04617	-4.4432
Brometo aromático [-Br]	-0.11034	-1.6779
Iodeto aromático [-I]	-0.75862	-10.0033
Fluoreto aromático [-F]	-0.80999	-10.5318

Fonte: USEPA(2010b)

A partir dos coeficientes e da contribuição de cada grupamento da substância, a biodegradação pode ser estimada conforme os valores de referência apresentados no Quadro 8.

Quadro 8 – Valores-corte/de referência dos resultados de biodegradação obtidos com a aplicação do Biowin

Resultado (valor)	Tempo necessário para degradação
>4.75 - 5	Horas
>4.25 - 4.75	Horas-dias
>3.75 - 4.25	Dias
>3.25 - 3.75	Dias-semanas
>2.75 - 3.25	Semanas
>2.25 - 2.75	Semanas-meses
>1.75 - 2.25	Meses
<1.75	Mais tempo (“Recalcitrante”)

Fonte: USEPA(2010b)

3.4.3.2 Meia-vida por hidrólise

A hidrólise é um dos importantes mecanismos de degradação abiótica em meio aquoso, dependendo do pH do meio. A meia-vida (tempo necessário para redução em 50%) por hidrólise indica por quanto tempo o agente químico pode permanecer em corpos d'água depois de sua liberação. Permite ainda conhecer moléculas com rápida hidrólise (<1hora) para os quais é importante avaliar o produto de hidrólise (USEPA 2010b; 2012b).

O Quadro 9 apresenta critérios para a tomada de decisão em relação à meia-vida por hidrólise.

Quadro 9 - Critérios de decisão de acordo com a meia-vida por hidrólise

Meia-vida por hidrólise	Decisão
<1hora	Importante avaliar o produto de hidrólise
1 hora a 14 dias	Avaliar o agente primário e o produto de hidrólise
>14 dias	Avaliar o agente primário

Fonte: USEPA (2012b)

3.4.3.3 Remoção em Estação de Tratamento de Esgoto

O percentual de remoção da substância em estação de tratamento de esgoto expressa a removibilidade do agente através dos processos de tratamento convencionais. O indicador fornece estimativas do quanto a substância pode persistir após o tratamento, podendo alcançar rotas de exposição ambiental (USEPA, 2012b).

O módulo STPWIN do EPI SuiteTM fornece estimativas do percentual de remoção da substância, considerando a biodegradabilidade e o percentual de remoção em processo convencional de tratamento, em que se usa esgoto ativado em tratamento secundário (USEPA, 2010b; 2012b).

3.4.3.4 Outras características relacionadas à meia-vida

A volatilização é um dos mecanismos de transporte entre compartimentos ambientais, mas também pode ser utilizada para estimar a meia-vida de uma substância em determinado compartimento. Neste caso, a meia-vida por volatilização a partir da água é uma das características que podem auxiliar na avaliação da persistência da substância no compartimento (USEPA, 2012b).

A meia-vida por oxidação atmosférica expressa o grau de persistência da substância na atmosfera, dependendo da taxa de oxidação da substância (sobretudo, radicais hidroxila $\text{—OH}\cdot$ e ozônio) (USEPA, 2012b).

3.4.4 Propriedades relacionadas à bioacumulação

3.4.4.1 Fator de Bioacumulação/Bioconcentração (BAF/BCF)

O Fator de Bioacumulação (BAF) expressa a relação entre a concentração de uma substância no organismo e a concentração na água, a partir da absorção direta através do meio circundante e dieta (CANADA, 2013b). É o resultado dos processos de absorção de uma substância pelo organismo através de todas as rotas de exposição (água circundante, sedimento, dieta etc.) e eliminação (troca respiratória, biotransformação, eliminação fecal e outros) (USEPA, 2011).

O Fator de Bioconcentração (BCF) expressa a concentração relativa de uma substância química em um organismo exposto e na água no qual está imerso, e portanto, a tendência de determinado agente em se acumular nos organismos a partir apenas da exposição em meio aquoso (CANADA, 2013b; USEPA, 2010a). Adicionalmente, como substâncias muito lipossolúveis podem atravessar facilmente as barreiras celulares, sendo bem absorvidas e podendo acumular nos tecidos, o Log de Kow pode ser utilizado na avaliação do potencial de bioacumulação. Todavia, o BCF e BAF possuem maior valor preditivo que o Kow/Log de Kow, já que avaliam o potencial de metabolização e eliminação pelos organismos expostos.

Substâncias com maior potencial de bioacumulação podem entrar na cadeia alimentar do homem, sendo que se espera aumento da concentração do contaminante, conforme aumenta o nível trófico na cadeia (biomagnificação).

O Quadro 10 apresenta os critérios de classificação para o potencial de bioacumulação a partir dos valores de BCF.

Quadro 10 - Critérios de classificação para a bioacumulação

BCF	Log de BCF	Classificação
>5000	$\geq 3,7$	Alto potencial de bioconcentração
1000 - 5000	3	Potencial moderado de bioconcentração
<1000	<3	Baixo potencial de bioacumulação

Fonte: USEPA (2012b)

3.5 Critérios para priorização segundo a classificação PBT (Persistência, Bioacumulação e Toxicidade)

Para a definição de substâncias prioritárias e com maior potencial de preocupação são necessários critérios específicos. Em se tratando de potencial de perigo, há sistemas de classificação de perigos e critérios de avaliação propostos por diferentes agências internacionais. O GHS (*Globally Harmonized System of classification and labeling of chemicals*), por exemplo, é um esforço da ONU (Organização das Nações Unidas) para harmonização de um sistema único de classificação e rotulagem (segundo classes e grau de perigo) no contexto dos produtos químicos (UNITED NATIONS, 2011).

Considerando a necessidade da avaliação do potencial de toxicidade de várias substâncias, e ainda, do estabelecimento de prioridades no processo de avaliação de risco, tem sido considerada a aplicação dos critérios PBT (Persistência, Bioacumulação e Toxicidade) por diversas organizações (CANADA, 2012; ECHA, 2012; WALKER, 2002; ZACHARYA, 2008).

3.5.1 Critérios de avaliação PBT na Europa

A regulação europeia exige a substituição gradativa das substâncias consideradas PBT ou vPvB (muito persistentes e muito bioacumulativas). O conjunto de critérios PBT utilizado na Comissão Europeia é apresentado no Quadro 11.

Quadro 11 - Critérios de avaliação de PBT (Persistência, Bioacumulação e Toxicidade) da Comissão Europeia

Propriedade	Critério PBT
Persistência	<ul style="list-style-type: none">- $T_{1/2} > 60$ dias em água marinha, ou- $T_{1/2} > 40$ dias em água doce- ou água estuarina, ou- $T_{1/2} > 180$ dias no sedimento marinho, ou- $T_{1/2} > 120$ em água doce – ou sedimento estuarino, ou- $T_{1/2} > 120$ no solo
Bioacumulação	BCF > 2000 L/kg
Toxicidade	<ul style="list-style-type: none">- NOEC/EC/10 (crônico) < 0.01 mg/L para organismos aquáticos marinhos ou de água doce, ou substâncias enquadradas nos critérios de classificação de carcinogenicidade (categorias 1A ou 1B), mutagenicidade em células germinativas (categorias 1 ou 1B), ou tóxicas para a reprodução (categorias 1A, 1B ou 2) de acordo com a regulamentação europeia- Existência de outras evidências de toxicidade crônica como enquadramento em critérios de classificação em Toxicidade para órgãos-alvo (Categorias 1 ou 2).

NOEC/EC: (Concentração Sem Efeito Adverso Observado)/Concentração Efetiva

Fonte: Adaptado de ECHA(2012)

Na Europa, em caso de ausência de dados de testes para a avaliação PBT, podem ser aplicados os modelos *in silico*. Os critérios de triagem

(*screening criteria*) PBT definidos com base em modelagens são apresentados no Quadro 12

Quadro 12 - Critérios de triagem PBT (Persistência, Bioacumulação e Toxicidade) para aplicação dos modelos *in silico* vigentes na Comissão Europeia.

Tipo de dado	Critério PBT	Avaliação da triagem
<p>Persistência Biowin2 (modelo de probabilidade não-linear): estimativa da biodegradação em condições aeróbicas e Biowin3 (modelo de análise especializada de biodegradação final): estimativa do tempo necessário para a completa biodegradação final em ambiente aquático típico. Ou Biowin6 (modelo MITI não-linear): estimativa do teste de biodegradação rápida (OECD 301C) e Biowin3 (modelo de análise especializada de biodegradação final): estimativa do tempo necessário para a completa biodegradação final em ambiente aquático típico;</p>	<p>Não biodegrada rapidamente (probabilidade <0,5) e predição do tempo de biodegradação final ≥ meses (valor <2,2)</p>	<p>P</p>
<p>Bioacumulação Coeficiente de partição octanol-água (experimentalmente determinado ou estimado por modelo QSAR válido).</p>	<p>Log Kow ≤ 4,5</p>	<p>Não enquadrado como B</p>
<p>Toxicidade Toxicidade aquática aguda (algas, <i>Daphnia</i>, peixes)</p>	<p>CE₅₀ ou CL₅₀ < 0,01 mg/L</p>	<p>T</p>
<p>Toxicidade aquática aguda (algas, <i>Daphnia</i>, peixes)</p>	<p>CE₅₀ ou CL₅₀ < 0,1 mg/L</p>	<p>T</p>
<p>Toxicidade para aves (toxicidade subcrônica, crônica e toxicidade reprodutiva)</p>	<p>NOEC < 30 mg/kg food</p>	<p>T</p>

Adaptado de ECHA(2012)

3.5.2 Critérios PBT nos Estados Unidos da América

Os critérios PBT nos Estados Unidos da América (EUA) são diferentes dos critérios europeus. Os critérios PBT são utilizados no controle regulatório tanto na notificação de intenção de fabricação de novas substâncias (*Premanufacture Notices–PMN*) como na listagem de substâncias no inventário de substâncias tóxicas (*Toxics Release Inventory –TRI*) (USEPA, 1999).

Com a iniciativa *Sustainable Futures (SF)*, os fabricantes podem avaliar o potencial PBT de seus produtos com modelos *in silico* antes da notificação e registro. A política busca promover a produção de moléculas mais seguras e sustentáveis.

Os critérios PBT americanos são apresentados no Quadro 13.

Quadro 13 - Critérios de avaliação de PBT utilizados nos EUA

Propriedade	Critério	
Persistência: T _{1/2} em água, solo ou sedimento	T _{1/2} ≥ 2 meses (≥60 dias): considerado persistente	T _{1/2} ≥ 6 meses (≥180 dias): considerado muito persistente
T _{1/2} no ar	T _{1/2} ≥ 2 dias: considerado persistente	-
Bioacumulação: Fator de Bioconcentração (BCF)	≥ 1000: considerado bioacumulativo	≥ 5000: considerado muito bioacumulativo
Toxicidade: Valor Crônico para peixes (ChV)*	>10mg/L: baixa preocupação 0,1 - 10mg/L: preocupação moderada <0,1mg/L: alta preocupação	

Nota: *Valor crônico (ChV) é definido como a média geométrica da NOEC (maior concentração sem efeito sobre o organismo) e LOEC (menor concentração em que se observa efeito), matematicamente representada por $ChV = 10^{([\log (LOEC \times NOEC)]/2)}$.

Adaptado de USEPA (1999)

Como parte da iniciativa *Sustainable Futures*, o OPPT (*Office of Chemical Safety and Pollution Prevention*) publicou o guia “*P2 Framework Manual*” sobre um programa de prevenção da poluição (*Pollution Prevention*

–P2- *Framework*) e disponibilizou ferramentas baseadas em modelos computacionais para a predição de características úteis na avaliação de cenários de exposição (USEPA, 2012b).

A ferramenta *PBT Profiler* realiza predições das características de comportamento ambiental e toxicidade, identificando por meio de triagem os agentes com características PBT.

3.5.3 Critérios PBT no Canadá

O governo do Canadá instituiu um programa de avaliação de substâncias do inventário do país chamado “*Existing Substances Evaluation*”, no qual foram utilizados modelos *in silico* (especificamente QSAR) para avaliação e categorização de substâncias (segundo critérios de persistência, bioacumulação e toxicidade) sem dados de toxicidade, e, também daquelas sem dados de validação ou qualidade dos estudos experimentais encontrados nas bases de dados e literatura científica. Após a triagem com modelos computacionais, foram definidas as substâncias prioritárias e quais necessidades de avaliação (CANADA, 2013b).

O programa, como parte do processo de avaliação de risco, foi requerido aos Ministérios da Saúde e do Meio Ambiente do Canadá, por meio da “*Canadian Environmental Protection Act*”, e, como parte do programa, os dados foram disponibilizados para acesso público (CANADA, 1999; ROBINSON, 2004).

Os critérios PBTi (Persistência, Bioacumulação e Toxicidade inerente) definidos pela *Environment Agency of Canada* são apresentados no Quadro 14. O órgão canadense segmentou critério iT (inerentemente tóxico) com base em *endpoints* para organismos aquáticos. Os critérios para saúde humana são tratados por outra legislação (sob competência da *Health Canada*) baseados dados de Avaliação de Risco considerando perigos agudos e crônicos (CANADA, 2013b).

Quadro 14 - Critérios de avaliação de PBTi utilizados no Canadá

Propriedade	Critério de classificação
Persistência	Meia-vida no ar ≥ 2 dias Meia-vida na água ≥ 6 meses Meia-vida no sedimento ≥ 1 ano Meia-vida no solo ≥ 6 meses
Bioacumulação	BCF ou BAF ≥ 5000 Log de Kow ≥ 5
Inerentemente tóxico	Agudo: $CL_{50}(EC_{50}) \leq 1$ mg/L Crônico: NOEC $\leq 0,1$ mg/L

Adaptado de CANADA (2013b)

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Definição dos Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs) do grupo de estudo

Devido à falta de dados oficiais sobre o perfil de uso pela população de todas classes de medicamentos no Brasil, a inclusão das classes terapêuticas e dos respectivos Ingredientes Farmacêuticos Ativos foi realizada com base em critérios específicos e julgamento técnico.

Foram consideradas as classes de fármacos de maior preocupação local e relevância técnica com base na literatura disponível, tendo como critérios de inclusão:

- Classes e IFAs da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013);
- Classes de medicamentos ou IFA específicos considerados relevantes com base em dados literatura técnica sobre ocorrência da classe terapêutica em água e/ou grau de preocupação;
- Perfil esperado de uso para a classe ou aplicação terapêutica, considerando i) facilidade de acesso (ex: Medicamentos Isentos de Prescrição – MIPs); frequência, ii) volume e/ou iii) duração de uso (indicações terapêuticas para certas condições e/ou doenças de maior incidência ou prevalência.

Adicionalmente, foram incluídos princípios ativos de produtos controlados mais consumidos no Brasil de 2007 a 2010, segundo o Boletim do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) (BRASIL, 2011).

4.2 Aplicação de modelos *in silico* e obtenção de dados

A busca das estruturas dos IFAs foi feita nos bancos de dados americanos *Drug Information Portal* e *PubChem*, da *National Library of Medicine* (NLM)/NIH (*National Institutes of Health*) e na base canadense *DrugBank*, do *The Metabolomics Innovation Centre* (TMIC).

A partir das estruturas químicas dos fármacos foram modelados *endpoints* e propriedades físico-químicas, de comportamento, de transporte ambiental e de toxicidade, com ferramentas e modelos desenvolvidos pela USEPA, OECD e Universidade da Carolina do Norte. Foram utilizados modelos considerados válidos² para fins de avaliação.

Para a predição das características físico-químicas e de comportamento ambiental (transporte, mobilidade, persistência e bioacumulação) foram utilizadas as ferramentas e modelos do EPISuite™ (v 4.1, USEPA, 2011), PBT Profiler (USEPA, v.2.0, 2012) e TEST© - *Toxicity Estimation Software Tool* (v.4.1, EPA, 2012). Em caso dados experimentais reportados nas bases de dados das ferramentas, estes foram considerados em comparação com estimativas obtidas pelos modelos *in silico*. Para a avaliação dos *endpoints* de toxicidade foram utilizados modelos *in silico* do QSAR Toolbox (v.3.2, OECD de 2013) e bases de dados internacionais específicas para cada *endpoint*.

Para definição dos agentes prioritários com base nos resultados das predições e dados da literatura obtidos foi utilizado o método de priorização do software ToxPi GUI (*Toxicological Priority Index graphical user interface*) v. 1.3 de 2013 da Universidade da Carolina do Norte.

A Figura 2 apresenta um resumo da metodologia do estudo.

² Segundo o *Guidance Document on the Validation of (Quantitative)Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] Models*, é um modelo considerado adequado para um determinado propósito devido à confiabilidade demonstrada pelo uso histórico ou por um processo de validação.

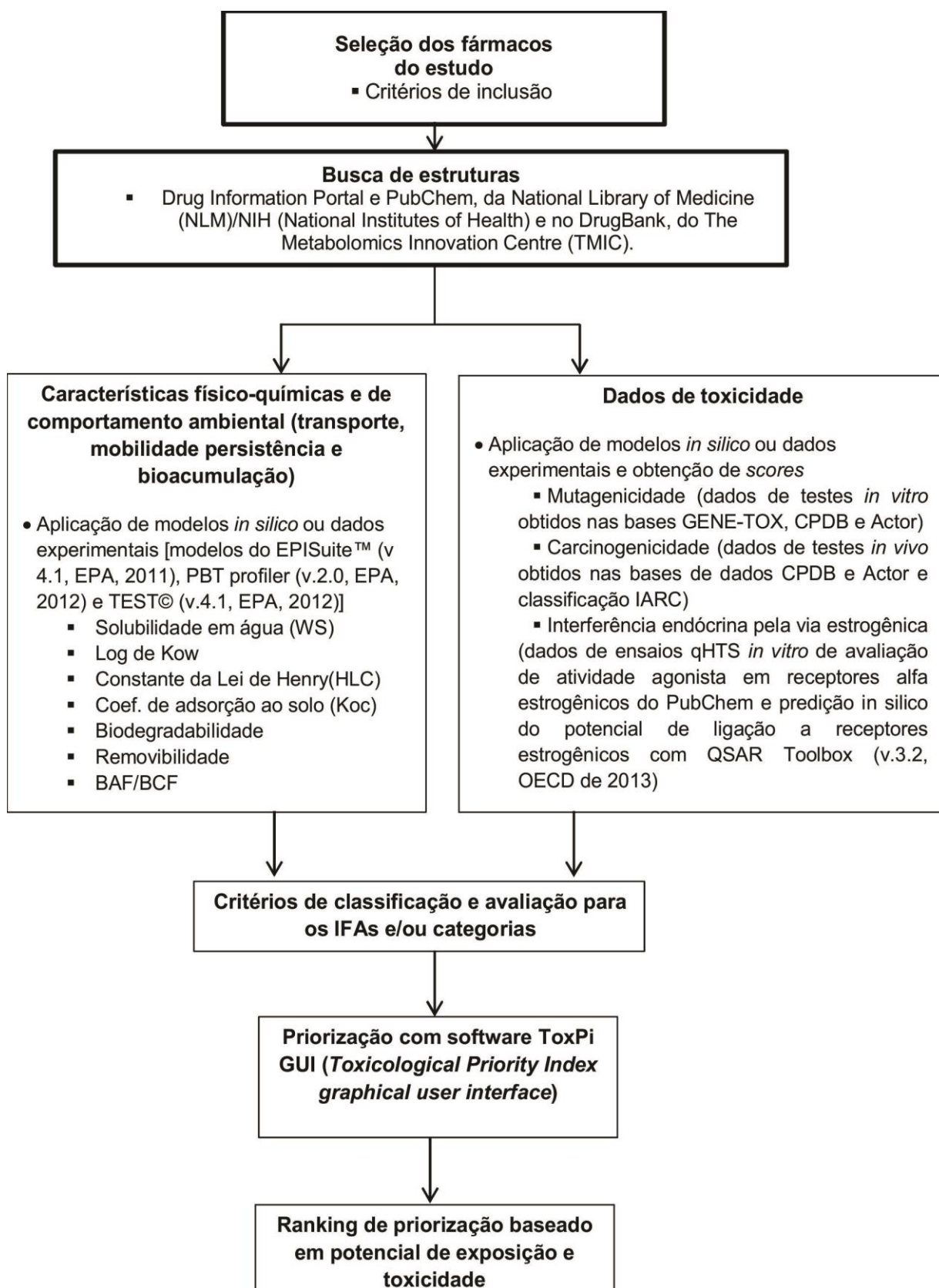


Figura 3 - Resumo da abordagem metodológica proposta para o estudo.

4.2.1 Propriedades físico-químicas

Foram utilizados módulos do EPISuite™ para estimativas da solubilidade em água (S) e do coeficiente de partição octanol-água (Log de Kow). Foram inseridos critérios de avaliação na representação gráfica dos resultados para melhor entendimento dos resultados.

4.2.1.1 Solubilidade em água

Para a predição da solubilidade em água foi utilizado o módulo WSKOW, em que se estima a solubilidade em água (S) das moléculas a partir de um modelo QSAR que utiliza como descritores o Log de Kow, o peso molecular (MW) e/ou ponto de fusão (Tm), com fatores de correção (Eq. 1 e 2). Os fatores de correção são aplicados com base na categoria da molécula de estudo (alcoóis, ácidos, aminas, fenóis, etc.) (USEPA, 2010b).

$$\text{Log S (mol/L)} = 0,796 - 0,854 \log \text{Kow} - 0,00728 \text{ MW} + \text{Fator de correção} \quad (\text{Eq.1})$$

$$\text{Log S (mol/L)} = 0,693 - 0,96 \log \text{Kow} - 0,0092(\text{Tm}-25) - 0,00314 \text{ MW} + \text{Fator de correção} \quad (\text{Eq.2})$$

4.2.1.2 Coeficiente de partição octanol-água - Log de Kow

Para a predição do Log de Kow foi utilizado o módulo KOWWIN do EPI Suite™, baseado em um método de contribuição do grupo ou fragmento em que são derivados coeficientes para cada grupo ou fragmento da molécula e a sua contribuição para a solubilidade em solventes orgânicos a partir de coeficientes de regressão. Obtém-se a predição do Log de Kow ou Log de P através da soma dos coeficientes de cada átomo/fragmento (f_i) multiplicada pelo número de vezes em que o fragmento ocorre na estrutura, aplicando-se uma constante (b) da equação (Eq. 3). Outras análises por regressão múltipla

podem ser feitas pelo módulo para cálculo de fatores de correção considerando diversas variáveis (posições dos substituintes, ligações na estrutura, diferenças entre valores experimentais).

$$\text{Log } P = \sum(f_i n_i) + b \text{ (Eq. 3)}$$

4.2.2 Propriedades relacionadas ao transporte e mobilidade no ambiente

Foram utilizados módulos do EPISuite™ para estimativas da Constante da Lei de Henry e Koc. Foram inseridos critérios de avaliação na representação gráfica dos resultados para melhor entendimento dos resultados.

4.2.2.1 Constante da Lei de Henry (HLC)

Para o cálculo da HLC foi utilizado modelo do HENRYWIN (EPI Suite™) que é baseado na relação entre a pressão de vapor e solubilidade em água (VP/Wsol), por ser considerado o modelo mais robusto. (USEPA, 2010; 2012b).

4.4.2.2 Coeficiente de adsorção ao solo (Koc)

Para o cálculo do Koc foi utilizado o modelo do KOCWIN, em que utiliza-se modelos QSAR específicos para agentes polares e apolares baseados no descritor Índice de Conectividade Molecular (IMC) e fatores de correção.

O módulo KOCWIN do EPI Suite™ estima o Koc com base em modelos que consideram o Índice de Conectividade Molecular (*Molecular Connectivity Index - MIC*) e o Log de Kow. Os modelos QSAR que possuem como variável preditora o Log de Kow para compostos polares e apolares, são apresentados nas Equações 3 e 4, respectivamente. Além dos parâmetros de ajustamento e da variável preditora (descritor Log de Kow), o modelo aplicado a compostos polares inclui um fator de correção ($\sum P_i N$) que se refere à soma de todos fatores de correção aplicados (fatores de subestruturas específicas),

multiplicados pelo número de vezes que o fator é contado na estrutura (USEPA, 2010b).

$$\text{Log Koc} = 0,55313 \text{ Log Kow} + 0,9251 + \sum P_f N \quad (\text{Eq. 4})$$

$$\text{Log Koc} = 0,8679 \text{ Log Kow} - 0,0004 \quad (\text{Eq. 5})$$

4.2.3 Propriedades relacionadas à avaliação da persistência

Foram utilizados módulos do PBT *Profiler* e EPISuite™ para estimativas da biodegradabilidade e removibilidade.

4.2.3.1 Biodegradabilidade

Foi utilizado o PBT *Profiler* para predição da meia-vida em dias dos IFAs do estudo. O PBT *Profiler* incorpora os módulos do EPISuite™ para a obtenção de estimativas do potencial de biodegradabilidade (módulo BIOWIN), através da probabilidade de degradação da substância em condições aeróbicas e anaeróbicas na presença de populações mistas de microorganismos a partir de sete diferentes modelos (USEPA, 2012b):

- Biowin1 (modelo de probabilidade linear): estimativa da biodegradação em condições aeróbicas;
- Biowin2 (modelo de probabilidade não-linear): estimativa da biodegradação em condições aeróbicas;
- Biowin3 (modelo de análise especializada de biodegradação final): estimativa do tempo necessário para a completa biodegradação em ambiente aquático típico;
- Biowin4 (modelo de análise especializada de biodegradação primária): estimativa do tempo necessário para a biodegradação primária em ambiente aquático típico;

- Biowin5 (modelo MITI linear): estimativa do teste de biodegradação rápida (OECD 301C) utilizado pelo MITI (*Ministry of International Trade and Industry*) do Japão;
- Biowin6 (modelo MITI não-linear): estimativa do teste de biodegradação rápida (OECD 301C) utilizado pelo MITI (*Ministry of International Trade and Industry*) do Japão.

4.2.3.2 Remoção em Estação de Tratamento de Esgoto

Foi utilizado o módulo STPWIN do EPI Suite™ para estimativa do percentual de remoção da substância em processos de tratamento de esgoto através de 3 principais processos: biodegradação no clarificador primário (Bio P), remoção no vaso de arejamento (Bio A) e remoção por adsorção de lodo no tanque de sedimentação (Bio S).

Foi selecionado o método de predição que considera o pior cenário, com 10000 horas nos processos Bio P, Bio A e Bio S, com praticamente ausência de biodegradação, o que se justifica pelo fato de que os microorganismos acabam selecionando outros contaminantes com vias de biodegradação metabolicamente viáveis.

4.2.4 Propriedades relacionadas à bioacumulação

4.2.4.1 Fator de Bioacumulação/Bioconcentração (BAF/BCF)

Foram utilizados o método Consensus do software TEST©, o módulo BCFBAF do software EPISuite™ e o PBT *Profiler* para obtenção de estimativas do Fator de Bioconcentração (BCF).

Entre os modelos do software TEST©, o método *Consensus* foi o que apresentou os melhores resultados, sendo selecionado para a maioria das predições da análise. Tal método realiza determinada predição a partir da média de um conjunto de predições obtidas por diferentes modelos QSAR (USEPA, 2010d). Em alguns *endpoints*, mediante julgamento especializado, foi escolhido o método FDA (*Food and Drug Administration*), tendo como critério

os valores do coeficiente de correlação entre a toxicidade prevista e a observada para o conjunto-teste (R^2) e o coeficiente de correlação *leave-one-out* para o conjunto de treinamento (q^2), entre outros resultados quantitativos do processo de validação, e, ainda, a quantidade de análogos selecionados como mais similares.

Foi utilizado o módulo BCFBAF do EPISuite™ que classifica o agente em iônico ou não-iônico inicialmente. Para agentes não-iônicos, o módulo segmenta os agentes de acordo com faixas de Log de Kow (Log de Kow<1; na faixa de 1a 7; e Log de Kow>7). Para cada uma das faixas de Log de Kow aplica-se uma equação de regressão de melhor ajustamento. Os modelos de regressão utilizados têm como variáveis o Log de Kow e fatores de correção (de acordo com as características estruturais e de ligação da molécula). Os modelos de regressão aplicados para moléculas com valores de Log de Kow na faixa de 1 a 7 e >7 são apresentados nas Eq. 4 e 5, respectivamente. Para moléculas com valores de Log de Kow >1, automaticamente se atribui um Log de BCF de 0,5.

$$\text{Log BCF} = 0,6598 \text{ Log Kow} - 0,333 + \Sigma \text{ Fatores de correção (Eq.6)}$$

$$\text{Log BCF} = -0,49 \text{ Log Kow} + 7,554 + \Sigma \text{ Fatores de correção (Eq. 7)}$$

Para compostos iônicos, no modelo utilizado são estimados valores de BCF com base no Log de Kow (Quadro 15).

Quadro 15 - Método de estimativa do BCF para compostos iônicos no módulo BCFBAF com base no Log de Kow

Valores de Log de Kow	Estimativas de BCF
Log Kow < 5,0	Log BCF = 0,50
Log Kow de 5,0 a 6,0	Log BCF = 0,75
Log Kow de 6,0 a 7,0	Log BCF = 1,75
Log Kow de 7,0 a 9,0	Log BCF = 1,00
Log Kow > 9,0	Log BCF = 0,50

USEPA(2010b)

Foram inseridos critérios de avaliação na representação gráfica dos resultados para melhor entendimento dos resultados.

4.2.5 Obtenção de dados e predição de *endpoints* de toxicidade

4.2.5.1 Mutagenicidade e carcinogenicidade

Foi realizada a busca de dados de mutagenicidade para os IFA do estudo nas bases de dados CPDB (*Carcinogenic Potency Database*) da Universidade da Califórnia, que inclui dados de relatórios técnicos de testes do NTP (National Toxicology Program), e, GENE-TOX (Genetic Toxicology Data Bank) da U.S. NLM (*United States National Library of Medicine*), que é composta por dados de revisões científicas realizadas pela *United States Environmental Protection Agency* (USEPA).

Foi utilizado o indexador ACTOR (*Aggregated Computational Toxicology Resource*), que inclui dados de mutagenicidade e carcinogenicidade da base CCRIS (*Chemical Carcinogenesis Research Information System*) desenvolvida pelo NCI (*National Cancer Institute*) do NIH (*National Institutes of Health*).

Há interfaces de dados entre o CPDB e Gene-Tox, e neste caso, visando evitar duplicidade, quando não encontrados dados no Gene-Tox e encontrados no CPDB, foram atribuídos pontos em caso de resultados positivos.

O Quadro 16 apresenta uma descrição dos dados e bases de dados utilizadas.

Quadro 16 - Dados de mutagenicidade e carcinogenicidade e bases de dados utilizadas

Dados	Base de Dados
Testes de mutagenicidade <i>in vitro</i> (Ensaio com <i>Salmonella/microsoma</i> ou <i>Teste de Ames</i>) e testes de carcinogenicidade <i>in vivo</i> e cálculo da Potência carcinogênica (TD ₅₀) ¹	<i>Carcinogenic Potency Database(CPDB)</i>
Testes de mutagenicidade com culturas de bactérias, de células humanas, de células de mamíferos, de insetos, leveduras etc.	<i>Genetic Toxicology Data Bank (GENE-TOX)</i>
Resultados de diversas bases de dados incluindo resultados de mutagenicidade e carcinogenicidade do CCRIS (<i>Chemical Carcinogenesis Research Information System</i>)	Aggregated Computational Toxicology Resource (ACTOR)

Nota: ¹Medida de potência carcinogênica que expressa a taxa de dose crônica (mg/kg/dia) que pode induzir tumor em metade dos animais-teste ao final do período vital padrão de determinada espécie.Quanto menor a taxa de dose, maior a potência carcinogênica (CPDB, 2014).

Foi definido um critério para quantificação baseado em peso de evidência e atribuição de unidades de potencial atividade mutagênica com base nos resultados (modificado de MATTHEWS et al.,2006):

- **0:** resultados negativos em determinado grupo ou teste;
- **10:** resultado não disponível;
- **15:** resultado inconclusivo, equívoco ou fracamente positivo;
- **25:** resultados positivos

Como um maior número de testes disponíveis sobre determinada substância aumenta o peso de evidências do resultado ou um menor número exerce efeito contrário, foi considerado um critério adicional de pontos de atenuação ou acréscimo segundo o número de testes, conforme os critérios abaixo:

- **Nenhum teste:**15 unidades adicionais
- **1 a 5 testes:** 10 unidades adicionais
- **>5 a 10 testes:** 5 unidades adicionais
- **>10 testes:** 0 unidades adicionais

A partir de dados de estudos com animais, considera-se como evidência suficiente de carcinogenicidade uma relação causal que tenha sido

estabelecida entre o agente e aumento da incidência de neoplasia maligna ou de uma combinação apropriada de neoplasias benignas e malignas em duas ou mais espécies de animais, ou dois ou mais estudos independentes com uma espécie, conduzidos em diferentes laboratórios e tempo. Para fins de avaliação do peso de evidência de potencial carcinogênico com base em dados de experimentação animal, o critério do sistema GHS considera que agentes avaliados como carcinogênicos com base em experimentos animais são considerados carcinogênicos suspeitos e/ou presumidos para humanos (UNITED NATIONS, 2011).

O GHS cita que diversos fatores podem ser considerados na avaliação do peso de evidência, incluindo incidência de tumor e ocorrência de resposta mais de um sítio-alvo (UNITED NATIONS, 2011). Considerando tais fatores, para a carcinogenicidade *in vivo*, foi definido um critério de pontuação para atribuição de unidades de atividade abaixo:

- **5:** resultado negativo
- **15:** resultado não disponível
- **25:** 1 resultado positivo em algum ou ambos os sexos em apenas um teste
- **50:** 2 resultados positivos em espécies ou testes diferentes, resposta carcinogênica em mais de um sítio ou Potência carcinogênica (TD₅₀) menor que 100 mg/kg/dia
- **100:** ≥3 resultados positivos em testes diferentes

Para alguns agentes sem resultados disponíveis nas bases pesquisadas, mas classificados como carcinogênicos pela IARC, foi atribuído valor de 100 unidades na pontuação.

Para considerar o número de testes na avaliação do peso de evidências, foram considerados pontos de atenuação ou acréscimo conforme os critérios abaixo:

- **Nenhum teste:** 15 pontos adicionais
- **1 teste:** 10 unidades adicionais
- **2 testes:** 5 unidades adicionais
- **≥3 testes:** 0 unidades adicionais

4.2.5.2 Potencial de interferência em atividade estrogênica

a) Busca de dados experimentais

Foi utilizada a base de dados PubChem para a coleta de dados de testes biológicos realizados com os IFAs em relação a vias de toxicidade relacionadas à desregulação endócrina pela via estrogênica. A partir do número CAS dos agentes, foram obtidos os números de registro na base PubChem.

Para a seleção de bioensaios qHTS (*Quantitative High-Throughput Screening*), foi utilizada a combinação de termos-chave “*estrogen receptor and Homo sapiens and qHTS*”, com objetivo de identificar ensaios de avaliação de atividade agonista e/ou antagonista em relação a receptores estrogênicos, alvos de reconhecida importância nos estudos de desregulação endócrina. Foram selecionados os bioensaios qHTS com número 743069, 743075, 743077, 743078, 743079, 743091, com base na disponibilidade de dados para os IFAs do estudo para atividade agonista e antagonista em relação aos receptores estrogênicos do tipo alfa (ER-2).

Os resultados de bioensaios qHTS foram agrupados com base na similaridade estrutural das moléculas do estudo, atribuindo-se o *score* de atividade do IFA em cada ensaio de atividade agonista ou antagonista para a caracterização do grau de interferência na via alfa-estrogênica no conjunto de bioensaios qHTS.

b) Aplicação de modelos *in silico* para predição do potencial de ligação a receptores estrogênicos

De maneira complementar, tanto para as moléculas com dados disponíveis como para aquelas sem dados disponíveis, o potencial de ligação a receptores estrogênicos foi avaliado também através de modelos *in silico*.

Foi utilizado o software QSAR Toolbox (v.3.2 de 2013) e o modelo baseado em regras *Estrogen Receptor Binding*, sugerido pela USEPA para fins de triagem no programa de avaliação de desreguladores endócrinos. O modelo de regras é baseado no conhecimento sobre o sítio de ligação e as características estruturais que interferem no potencial de ligação a receptores

estrogênicos (Quadro 17 e Fig 4), envolvendo descritores estéricos e características estruturais que podem indicar o grau de compatibilidade com o sítio de ligação.

Foram atribuídos pontos com base no resultado qualitativo fornecido pelas predições, para aplicação na etapa de priorização.

Quadro 17 - Conjunto de regras de Relação Estrutura-atividade para predição do potencial de ligação a receptores estrogênicos do modelo *Estrogen Receptor Binding* no QSAR Toolbox e pontuação atribuída no estudo para fins de priorização

Predição	Regras de Relação Estrutura-atividade	Pontuação atribuída com base na predição
Ligante forte	Peso molecular >200 e ≤500, com grupo OH não impedido e ligado a anéis com 5 ou 6 carbonos.	10
Ligante moderado	Peso molecular ≥170 e ≤200, com grupo OH não impedido e ligado a anéis com 5 ou 6 carbonos.	8
Ligante fraco	Peso molecular <170, com grupo OH não impedido e ligado a anéis com 5 ou 6 carbonos.	5
Não ligante	Grupo OH ou NH ₂ com impedimento; sem grupo OH ou NH ₂ ; estrutura não cíclica; Peso molecular > 500	0

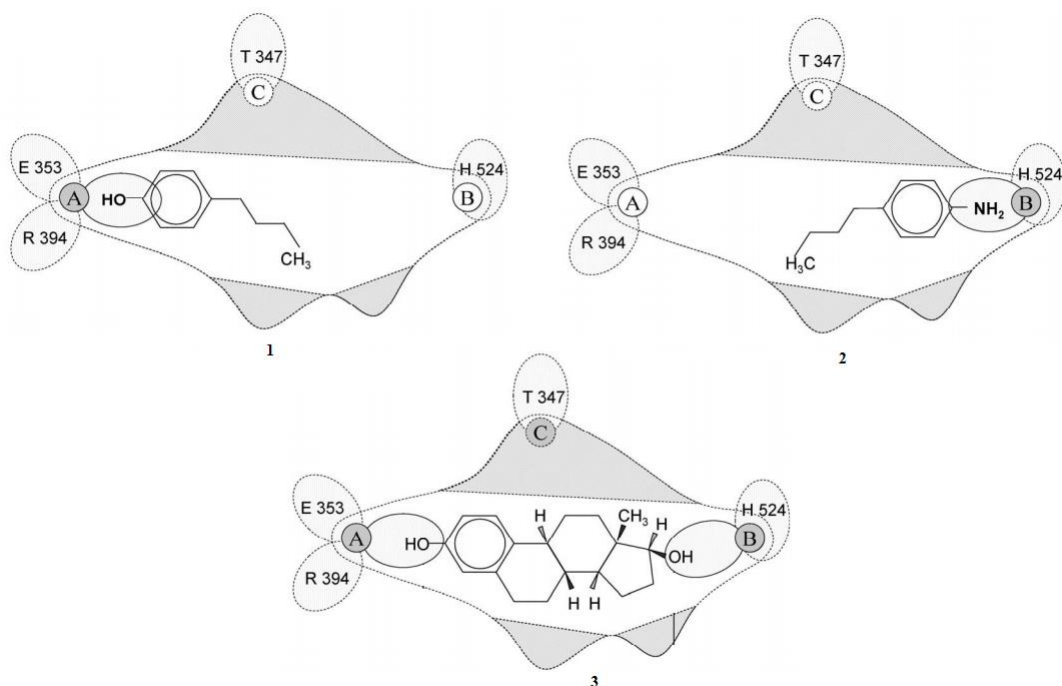


Figura 4 - Representação da interação entre 3 potenciais ligantes ao receptor estrogênico. As interações do tipo ponte de hidrogênio nas extremidades A e B, e interações hidrofóbicas (subdomínio na região C) podem definir a compatibilidade entre o ligante e o receptor e o grau de afinidade. Um ligante forte, no exemplo o 17- β -estradiol (1), possui as características estruturais para ligação interação com as regiões A, B e C no sítio-ativo, enquanto que outros ligantes mais fracos podem fazer interações apenas com uma das regiões (1 e 2) (OECD, 2009).

Para atribuição de um *score* de potencial de desregulação endócrina pela via estrogênica, foram utilizados os resultados dos testes *in vitro* obtidos na base de dados PubChem (*score* de atividade nos testes qHTS) e a pontuação baseada nos resultados de predição obtidos com modelos *in silico*.

4.3 Caracterização Perfil PBT dos IFA com base nas previsões

Foi utilizada a ferramenta PBT *Profiler* (USEPA, v. 2.0, 2012) para a caracterização do perfil PBT dos ativos do estudo. A ferramenta é baseada nos mesmos modelos de previsão do EPISuiteTM e ECOSAR, e identifica agentes químicos com potencial de persistência, bioacumulação e toxicidade com base nos critérios PBT da legislação americana, aplicando a distinção por cores segundo os valores-corte correspondentes para a classificação PBT utilizados no *New Chemicals Program* e *Toxic Release Inventory* (Quadros 18,19 e 20).

Quadro 18 - Valores-corte utilizados na ferramenta PBT *Profiler* para identificação de substâncias prioritárias considerando a persistência nos compartimentos ambientais

Compartimento ambiental	Meia-vida		
	Não persistente	Persistente	Muito persistente
Água	<2 meses(<60 dias)	≥2 meses(≥60 dias)	>6 meses (180 dias)
Solo	<2 meses(<60 dias)	≥2 meses(≥60 dias)	>6 meses (180 dias)
Ar	≤2 dias	-	>2 dias
Sedimento	<2 meses(<60 dias)	≥2 meses(≥60 dias)	>6 meses (180 dias)

Quadro 19 - Valores-corte utilizados na ferramenta PBT *Profiler* para identificação de substâncias prioritárias considerando a bioacumulação

Fator de Bioconcentração(BCF)		
Não bioacumulativo	Bioacumulativo	Muito bioacumulativo
<1000	≥1000	≥5000

Quadro 20 - Valores-corte utilizados na ferramenta PBT profiler para identificação de substâncias prioritárias considerando o valor crônico para peixes

Valor Crônico*		
Não tóxico	Tóxico (grau moderado de preocupação)	Tóxico (alto grau de preocupação)
>10 mg/L ou sem efeitos na saturação	<10 mg/L	<0,1mg/L

Nota: *Valor crônico (ChV) é definido como a média geométrica da NOEC (maior concentração sem efeito sobre o organismo) e LOEC (menor concentração em que se observa efeito), matematicamente obtida por $ChV = 10^{([\log (LOEC \times NOEC)]/2)}$.

4.4 Determinação do Índice de Prioridade Toxicológica (*Toxicological Priority Index*) com base em resultados *in chemico*, *in silico*, *in vitro* e *in vivo* e ranking agentes prioritários

4.4.1 Seleção de dados para a etapa de priorização

Para determinação do perfil de priorização dos IFAs do estudo, foram utilizados dados de características físico-químicas, de comportamento ambiental e de toxicidade, ou seja, os scores obtidos através da aplicação de modelos *in silico* e busca de dados experimentais *in chemico*, *in vitro* e *in vivo*.

No perfil de priorização, quanto às características físico-químicas e de comportamento ambiental, foram consideradas aquelas relevantes para a exposição ambiental humana a fármacos: solubilidade em água, grau de removibilidade em tratamento convencional de esgoto, mobilidade, meia-vida (solo, sedimento e água). Foram utilizados dados obtidos nas modelagens *in silico* através dos softwares modelos do EPISuite™ (v 4.1, EPA, 2011), PBT profiler (EPA, v.2.0, 2012), TEST© - *Toxicity Estimation Software Tool* (v.4.1, USEPA, 2012) ou dados experimentais quando existentes.

Quanto aos *endpoints* de toxicidade, foram utilizados no perfil de priorização os scores interferência na via estrogênica, de mutagenicidade e carcinogenicidade.

Para o potencial de interferência na via estrogênica no perfil de priorização, foram considerados os *scores* obtidos através das predições de potencial de ligação a receptores estrogênicos obtidos com o modelo *ER Binding* do QSAR Toolbox (v.3.2, OECD de 2013), e, dos resultados de bioensaios *in vitro* (*score* de atividade nos testes qHTS) para atividade agonista ou antagonista (*cell-based*) compilados da base de dados PubChem.

Para o *endpoint* de mutagenicidade, foram considerados os *scores* baseados em dados de testes *in vitro* obtidos nas bases GENE-TOX, CPDB e Actor, segundo os critérios de atribuição de peso de evidência e quantificação em unidades de potencial de atividade mutagênica (modificado de MATTHEW et al., 2006). Para o *endpoint* de carcinogenicidade *in vivo* foram considerados os *scores* baseados em dados compilados das bases de dados Actor e CPDB, que atribuem o potencial de atividade carcinogênica e peso de evidência.

4.4.2 Priorização e *ranking*

Foi utilizada a ferramenta computacional ToxPi GUI (*Toxicological Priority Index graphical user interface*) v. 1.3 da U. S. *Environmental Protection Agency* (REIF et al., 2010; 2013), uma ferramenta que torna possível a integração de diversos dados (tais quais, de modelos *in silico*, *in chemico*, *in vitro* ou *in vivo*) e o *ranking* de agentes prioritários a partir de escalas individuais e atribuição de peso para cada tipo de dado ou grupo de dados.

Na análise foram adotados diferentes tipo de escala para cada parâmetro, com atribuição de peso 1 para parâmetros físico-químicos, de comportamento ambiental e dados de modelos *in silico*, peso 2 para dados de toxicidade *in vitro* (mutagenicidade, atividade agonista ou antagonista em receptores alfa-estrogênicos) e peso 3 para dados de toxicidade *in vivo* (carcinogenicidade). O Quadro 21 apresenta tipos de escala e pesos aplicados para cada *endpoint* considerado na priorização.

Quadro 21 - *Endpoints*, dados, tipos de escala e pesos considerados na obtenção do perfil de priorização

Endpoint	Dados	Tipo de escala	Peso
Removibilidade	Dados de removibilidade (estimado como modelos <i>in silico</i> e dados experimentais)	$-\text{Log}_{10}(x) + \text{Log}_{10}(\text{max}(x))$	1
Mobilidade	Log de Koc estimado com modelos <i>in silico</i>	$-\text{Log}_{10}(x) + \text{Log}_{10}(\text{max}(x))$	1
Meia-vida no solo, sedimento e água	Meia-vida estimada com modelos <i>in silico</i>	$\text{Sqrt}(x)$	1
BCF (<i>in silico</i>)	BCF estimado com modelos <i>in silico</i>	$\text{Sqrt}(x)$	1
Potencial de ligação a Receptor Estrogênico	Score baseado no potencial de ligação (<i>in silico</i>)	Linear(x)	1
Potencial de interferência na via alfa-estrogênica	Total de scores de atividade em 6 bioensaios qHTS <i>in vitro</i>	$\text{Sqrt}(x)$	2
Carcinogenicidade	Score baseado na evidência de carcinogenicidade em ensaios com animais (<i>in vivo</i>)	Linear(x)	3
Mutagenicidade	Score baseado na positividade em testes <i>in vitro</i>	Linear(x)	2

Além dos IFAs do estudo, foram inseridos 2 controles, sendo um controle de alto grau de preocupação e outro de baixo grau de preocupação. Neste caso, para o primeiro, foram utilizados valores-corte dos critérios de classificação ou valores considerados máximos encontrados nos scores de atividade do grupo de estudo.

O Índice de Prioridade Toxicológica (ToxPi) definido neste estudo é expresso como uma função das propriedades físico-químicas e de comportamento ambiental relevantes para o potencial de exposição, e, toxicidade, especificamente o potencial de efeitos crônicos ou efeitos que podem representar preocupações a baixas doses (Equação 8 e Figura 5).

$$\text{ToxPi} = f(\text{Dados ou predições de propriedades físico-químicas ou comportamento ambiental} + \text{predições ou ensaios } in\ vitro + \text{ensaios } in\ vivo)$$

(Eq. 8)

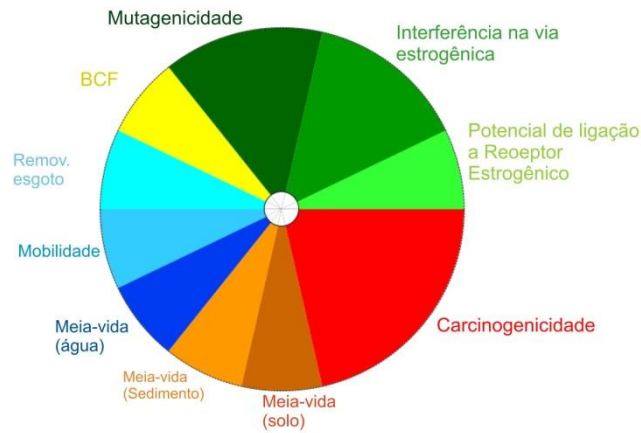


Figura 5- Representação do perfil considerado no cálculo do Toxpi Índice de Prioridade Toxicológica (ToxPi). Os parâmetros considerados em cada fatia são representados por diferentes cores. As fatias maiores são aquelas com maior peso: *Carcinogenicidade in vivo* (peso 3), interferência na via estrogênica e mutagenicidade (peso 2).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Fármacos selecionados para o grupo de estudo

Foram selecionados 39 IFAs para estudo. O Quadro 22 apresenta os Ingredientes Farmacêuticos Ativos selecionados para avaliação e os respectivos critérios de inclusão.

Quadro 22 - Grupo de fármacos estudados e os respectivos critérios de inclusão

IFA (denominação genérica e/ou abreviada)	Critério de inclusão	Classe e/ou principais Aplicações terapêuticas
Dipirona	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água; Frequência e volume de uso; ativos de medicamentos isentos de prescrição(MIP).	Analgésicos e antipiréticos/ pirazonas
Paracetamol	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água; Frequência e volume de uso; ativos de medicamentos isentos de prescrição(MIP);	Analgésicos e antipiréticos/ anilidas
Ácido acetilsalicílico	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água; Frequência e volume de uso; ativos de medicamentos isentos de prescrição(MIP);	Analgésicos e antipiréticos/derivados do ácido salicílico
Ibuprofeno	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água; Frequência e volume de uso; ativos de medicamentos isentos de prescrição(MIP);	AINEs/derivados do ácido propiónico
Diclofenaco	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água; Frequência e volume de uso; ativos de medicamentos isentos de prescrição(MIP).	AINEs/derivados do ácido fenilacético
Losartana potássica	Listado na RENAME (2013); Frequência e duração de uso.	Antihipertensivos/antagonistas da angiotensina ii simples
Furosemida	Listado na RENAME (2013); Frequência e duração de uso.	Diuréticos/sulfonamidas simples
Hidroclorotiazida	Listado na RENAME (2013); Frequência e duração de uso.	Diuréticos/tiazidas
Cloridrato de propranolol	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água; Frequência e duração de uso.	Antihipertensivos/beta- bloqueadores adrenérgicos
Succinato de metoprolol	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da	Antihipertensivos/beta- bloqueadores adrenérgicos

IFA (denominação genérica e/ou abreviada)	Critério de inclusão	Classe e/ou principais Aplicações terapêuticas
	classe terapêutica em água; Frequência e duração de uso.	
Atenolol	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água; Frequência e duração de uso.	Antihipertensivos/beta- bloqueadores adrenérgicos
Enantato de noretisterona	Preocupação com efeitos endócrinos; Frequência e duração de uso.	Contraceptivos hormonais para uso sistêmico/progestágenos
Acetato de medroxiprogesterona	Listado na RENAME (2013); Preocupação com efeitos endócrinos; Frequência e duração de uso.	Contraceptivos hormonais para uso sistêmico/progestágenos
Levonorgestrel	Listado na RENAME (2013); Preocupação com efeitos endócrinos; Frequência e duração de uso.	Contraceptivos hormonais para uso sistêmico
Etinilestradiol	Listado na RENAME (2013); Preocupação com efeitos endócrinos; Frequência e duração de uso.	Contraceptivos hormonais para uso sistêmico
Amoxicilina	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água; Frequência de uso.	Antibacterianos/penicilinas de amplo espectro
Benzilpenicilina benzatina	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Antibacterianos/penicilinas sensíveis a beta-lactamase
Amicacina	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Antibacterianos/aminoglicosídeos
Estreptomicina	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso	Antibacterianos/estreptomicinas
Nitrofurantoína	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Antibacterianos/derivados do nitrofurano
Cloridrato de ciprofloxacino	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Antibacterianos/fluoroquinolonas
Levofloxacino	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Antibacterianos/fluoroquinolonas
Moxifloxacino	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Antibacterianos/fluoroquinolonas
Ofloxacino	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Antibacterianos/fluoroquinolonas
Sulfametoxazol	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso. Ocorrência da classe terapêutica em água; Classe de preocupação; Frequência de uso.	Antibacterianos/trimetoprimas
Trimetoprima	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água; Classe de preocupação; Frequência de uso.	Antibacterianos/sulfonamidas
Teclozana	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Agentes contra amebíase e outras doenças protozoárias/derivados da dicloroacetamida
Metronidazol	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Agentes contra amebíase e outras doenças

IFA (denominação genérica e/ou abreviada)	Critério de inclusão	Classe e/ou principais Aplicações terapêuticas
		protozoárias/derivados do nitroimidazol
Benzoilmetronidazol	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Agentes contra amebíase e outras doenças protozoárias/derivados do nitroimidazol
Albendazol	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Antinematóides/derivados do benzimidazol
Ivermectina	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Antinematóides/derivados das avermectinas
Diazepam	Listado na RENAME (2013); Frequência de uso.	Ansiolíticos/derivados benzodiazepínicos
Clonazepam	Volume de uso; Substâncias controladas mais consumidas no Brasil (2007-2010), segundo Boletim do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) ¹ .	Ansiolíticos/derivados benzodiazepínicos
Bromazepam	Volume de uso; Substâncias controladas mais consumidas no Brasil (2007-2010), segundo Boletim do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) ¹ .	Ansiolíticos/derivados benzodiazepínicos
Alprazolam	Volume de uso; Substâncias controladas mais consumidas no Brasil (2007-2010), segundo Boletim do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) ¹ .	Ansiolíticos/derivados benzodiazepínicos
Amitriptilina	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água.	Antidepressivos/inibidores não seletivos da recaptação de monoaminas
Clomipramina	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água.	Antidepressivos/inibidores não seletivos da recaptação de monoaminas
Nortriptilina	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água.	Antidepressivos/inibidores não seletivos da recaptação de monoaminas
Fluoxetina	Listado na RENAME (2013); Ocorrência da classe terapêutica em água.	Antidepressivos/inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Notas:

¹Boletim do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) (ANVISA, 2011).

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (BRASIL, 2013)

Apesar dos critérios utilizados terem relevância para este estudo, sabe-se da relevância que teriam dados mais apurados sobre o volume de produção,

ciclo de vida e perfil de consumo de medicamentos no Brasil para fins de avaliação de risco de definição de prioridades, dados não disponíveis.

Até o momento não há políticas de controle e registro de dados de produção, venda/uso e descarte de medicamentos no Brasil, com exceção do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2011). Além do contexto das políticas de saúde, tais dados são essenciais para o entendimento do cenário local e definição de ingredientes farmacêuticos ativos com alto volume de produção, venda e uso, de alta relevância para as políticas de meio ambiente.

Na medida em que os dados indicam que fármacos também podem representar uma preocupação no contexto da saúde ambiental, cabe às organizações de saúde definirem suas políticas de prevenção e controle. Como exemplo, a European Medicine Agency (EMA) publicou a diretriz “*Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*” que estabelece a necessidade avaliação de risco ambiental para o registro de medicamentos (EMA, 2006), que poderia servir como base para a discussão de uma política nacional.

Além disso, há diversos relatórios de organizações como a Organização Mundial de Saúde, que podem ser úteis na elaboração de ações de toxicovigilância, tal qual a monitorização de fármacos no ambiente com parte de políticas de meio ambiente e de saúde (WHO, 2012).

5.2 Estruturas e identificação dos IFAs do estudo

O Quadro 23 apresenta a notação *SMILE* das estruturas obtidas nos bancos de dados americanos *Drug Information Portal* e *PubChem* (NLM/NIH) na base canadense *DrugBank* (TMIC).

Quadro 23 - Dados de identificação e estruturas dos IFAs do estudo

Ingrediente Farmacêutico Ativo (denominação genérica)	Princípio ativo (Nome IUPAC)	CAS	SMILE
Dipirona	1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenylpyrazol-4-yl-methylamino methanesulfonic acid	68-89-3	<chem>CC1=C(C(=O)N(N1C)C2=CC=CC=C2)N(C)CS(=O)(=O)O</chem>
Paracetamol	N-(4-hydroxyphenyl)acetamide	103-90-2	<chem>CC(=O)NC1=CC=C(O)C=C1</chem>
Ácido acetilsalicílico	2-(acetyloxy)benzoic acid	50-78-2	<chem>CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(O)=O</chem>
Ibuprofeno	2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid	15687-27-1	<chem>CC(C)CC1=CC=C(C=C1)C(C)C(O)=O</chem>
Diclofenaco	2-{2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl}acetic acid	15307-86-5	<chem>OC(=O)CC1=CC=CC=C1NC1=C(Cl)C=CC=C1Cl</chem>
Losartana potássica	[2-butyl-4-chloro-1-({4-[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl)methyl}-1H-imidazol-5-yl]metanol	114798-26-4	<chem>CCCCC1=NC(Cl)=C(CO)N1CC1=CC=C(C=C1)C1=CC=CC=C1C1=NNN=N1</chem>
Furosemida	4-chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic acid	54-31-9	<chem>NS(=O)(=O)C1=C(Cl)C=C(NCC2=CC=CO2)C(=C1)C(O)=O</chem>
Hidroclorotiazida	6-chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1λ6,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide	58-93-5	<chem>NS(=O)(=O)C1=C(Cl)C=C2NCNS(=O)(=O)C2=C1</chem>
Propranolol	[2-hydroxy-3-(naphthalen-1-yloxy)propyl](propan-2-yl)amine	525-66-6	<chem>CC(C)NCC(O)COC1=CC=CC2=CC=CC=C12</chem>
Metoprolol	{2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propyl}(propan-2-yl)amine	37350-58-6	<chem>COCCC1=CC=C(OCC(O)CNC(C)C)C=C1</chem>
Atenolol	2-(4-{2-hydroxy-3-[(propan-2-yl)amino]propoxy}phenyl)acetamide	29122-68-7	<chem>CC(C)NCC(O)COC1=CC=C(CC(N)=O)C=C1</chem>
Enantato de noretisterona	[(8R,9S,10R,13S,14S,17R)-17-ethynyl-13-methyl-3-oxo-1,2,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16-dodecahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]heptanoate	3836-23-5	<chem>CCCCCCC(=O)OC1(CCC2C1(CCC3C2CCC4=CC(=O)CCC34)C)C#C</chem>
Medroxiprogesterona	[(6S,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-17-acetyl-6,10,13-trimethyl-3-oxo-2,6,7,8,9,11,12,14,15,16-decahydro-1H-	71-58-9	<chem>[H][C@@]12CC[C@](OC(C)=O)(C(C)=O)[C@@]1(C)CC[C@@]1([H])[C@@]2([H])C[C@H](C)C2=CC(=O)CC[C@]12C</chem>

Ingrediente Farmacêutico Ativo (denominação genérica)	Princípio ativo (Nome IUPAC)	CAS	SMILE
	cyclopenta[a]phenanthren-17-yl] acetate		
Levonorgestrel	(8R,9S,10R,13S,14S,17R)-13-ethyl-17-ethynyl-17-hydroxy-1,2,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16-dodecahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one	797-63-7	[H][C@@]12CC[C@@](O)(C#C)[C@@]1(CC)CC[C@]1([H])[C@@]3([H])CCC(=O)C=C3CC[C@@]21[H]
Etinilestradiol	(8R,9S,13S,14S,17R)-17-ethynyl-13-methyl-7,8,9,11,12,14,15,16-octahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,17-diol	57-63-6	[H][C@@]12CC[C@@](O)(C#C)[C@@]1(C)CC[C@]1([H])C3=C(CC[C@@]21[H])C=C(O)C=C3
Amoxicilina	(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid	26787-78-0	[H][C@]12SC(C)(C)[C@@H](N1C(=O)[C@H]2NC(=O)[C@H](N)C1=CC=C(O)C=C1)C(O)=O
Benzilpenicilina	(2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-(2-phenylacetamido)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid	61-33-6	[H][C@]12SC(C)(C)[C@@H](N1C(=O)[C@H]2NC(=O)CC1=CC=CC=C1)C(O)=O
Amicacina	(2S)-4-amino-N-[(1R,2S,3S,4R,5S)-5-amino-2-[[[(2S,3R,4S,5S,6R)-4-amino-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy]-4-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-6-(aminomethyl)-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]oxy]-3-hydroxycyclohexyl]-2-hydroxybutanamide	37517-28-5	NCC[C@H](O)C(=O)N[C@@H]1C[C@H](N)[C@@H](O[C@H]2O[C@H](CN)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O[C@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](N)[C@H]1O
Estreptomicina	1-[(1S,2R,3R,4S,5R,6R)-3-carbamimidamido-6-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-[[[(2S,3S,4S,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-(methylamino)oxan-2-yl]oxy]-4-formyl-4-hydroxy-5-methyloxolan-2-yl]oxy]-2,4,5-trihydroxycyclohexyl]guanidine	57-92-1	CN[C@H]1[C@H](O)[C@@H](O)[C@H](CO)O[C@H]1O[C@H]1[C@H](O)[C@H]2[C@H](O)[C@@H](O)[C@H](NC(N)=N)[C@@H](O)[C@@H]2NC(N)=N)O[C@@H](C)[C@]1(O)C=O
Nitrofurantoína	1-[(Z)-[(5-nitrofuran-2-yl)methylidene]amino]imidazolidine-2,4-dione	67-20-9	[O-][N+](=O)C1=CC=C(O1)\C=N/N1CC(=O)NC1=O
Ciprofloxacino	1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid	85721-33-1	OC(=O)C1=CN(C2CC2)C2=CC(N3CCNCC3)=C(F)C=C2C1=O

Ingrediente Farmacêutico Ativo (denominação genérica)	Princípio ativo (Nome IUPAC)	CAS	SMILE
Levofloxacin	(2S)-7-fluoro-2-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-10-oxo-4-oxa-1-azatriciclo[7.3.1.0 ^{5,13}]trideca-5(13),6,8,11-tetraene-11-carboxylic acid	100986-85-4	<chem>C[C@H]1COC2=C3N1C=C(C(O)=O)C(=O)C3=CC(F)=C2N1CCN(C)CC1</chem>
Moxifloxacin	7-[(4aS,7aS)-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid	354812-41-2	<chem>[H][C@]12CN(C[C@@]1([H])NCCC2)C1=C(F)C=C2C(=O)C(=CN(C3CC3)C2=C1OC)C(O)=O</chem>
Ofloxacin	7-fluoro-2-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-10-oxo-4-oxa-1-azatriciclo[7.3.1.0 ^{5,13}]trideca-5(13),6,8,11-tetraene-11-carboxylic acid	82419-36-1	<chem>CC1COC2=C3N1C=C(C(O)=O)C(=O)C3=CC(F)=C2N1CCN(C)CC1</chem>
Sulfametoxazol	4-amino-N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)benzene-1-sulfonamide	723-46-6	<chem>CC1=CC(NS(=O)(=O)C2=CC=C(N)C=C2)=NO1</chem>
Trimetropima	5-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]pyrimidine-2,4-diamine	738-70-5	<chem>COC1=CC(CC2=CN=C(N)N=C2N)=CC(OC)=C1OC</chem>
Teclozana	2,2-dichloro-N-[[4-[[[(2,2-dichloroacetyl)-(2-ethoxyethyl)amino]methyl]phenyl]methyl]-N-(2-ethoxyethyl)acetamide	5560-78-1	<chem>CCOCCN(CC1=CC=C(C=C1)CN(CCOCC)C(=O)C(Cl)Cl)C(=O)C(Cl)Cl</chem>
Metronidazol	2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethan-1-ol	443-48-1	<chem>CC1=NC=C(N1CCO)[N+][O-]=O</chem>
benzoilmetronidazol	2-Methyl-5-nitro-1H-imidazole-1-ethyl benzoate	13182-89-3	<chem>Cc1ncc(N(=O)=O)n1CCOC(=O)c2ccccc2</chem>
Albendazol	methyl N-[6-(propylsulfanyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]carbamate	54965-21-8	<chem>CCCSC1=CC2=C(C=C1)N=C(NC(=O)OC)N2</chem>
Ivermectina	(1'R,2R,4'S,5S,6R,8'R,12'S,13'S,20'R,21'R,24'S)-21',24'-dihydroxy-12'-[[[(2R,4S,5S,6S)-5-[[[(2S,4S,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-6-methyloxan-2-yl]oxy]-4-methoxy-6-methyloxan-2-yl]oxy]-5,11',13',22'-tetramethyl-6-(propan-2-yl)-3',7',19'-trioxaspiro[oxane-2,6'-tetracyclo[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]]pentacosane]-10',14',16',22'-tetraen-2'-one;	70288-86-7	<chem>CC[C@@H](C)[C@@H]1[C@H](CC[C@@]2(O1)C[C@@H]3C[C@H](O2)C/C=C/[C@H]([C@H]/C=C/C=C/4CO[C@H]5[C@@]4([C@@H](C=C([C@H]5O)C)C(=O)O3)O)C)O[C@H]6C[C@@H]([C@H]([C@@H](O6)C)O[C@H]7C[C@@H]([C@H]([C@@H](O7)C)O)OC)OC)\C)C</chem>

Ingrediente Farmacêutico Ativo (denominação genérica)	Princípio ativo (Nome IUPAC)	CAS	SMILE
	(1'R,2R,4'S,5S,6R,8'R,12'S,13'S,20'R,21'R,24'S)-6-[(2R)-butan-2-yl]-21',24'-dihydroxy-12'-{[(2R,4S,5S,6S)-5-[(2S,4S,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-6-methyloxan-2-yl]oxy]-4-methoxy-6-methyloxan-2-yl]oxy}-5,11',13',22'-tetramethyl-3',7',19'-trioxaspiro[oxane-2,6'-tetracyclo[15.6.1.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosane]-10',14',16',22'-tetraen-2'-one		
Diazepam	7-chloro-1-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-one	439-14-5	<chem>CN1C2=C(C=C(Cl)C=C2)C(=NCC1=O)C1=CC=CC=C1</chem>
Clonazepam	5-(2-chlorophenyl)-7-nitro-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-one	1622-61-3	<chem>[O-][N+](=O)C1=CC2=C(NC(=O)CN=C2C2=CC=CC=C2Cl)C=C1</chem>
Bromazepam	7-bromo-5-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-one	1812-30-2	<chem>BrC1=CC2=C(NC(=O)CN=C2C2=CC=CC=N2)C=C1</chem>
Alprazolam	12-chloro-3-methyl-9-phenyl-2,4,5,8-tetraazatricyclo[8.4.0.0^{2,6}]tetradeca-1(10),3,5,8,11,13-hexaene	28981-97-7	<chem>CC1=NN=C2CN=C(C3=CC=CC=C3)C3=C(C=CC(Cl)=C3)N12</chem>
Amitriptilina	dimethyl({3-[(2Z)-tricyclo[9.4.0.0^{3,8}]pentadeca-1(11),3(8),4,6,12,14-hexaen-2-ylidene]propyl})amine	50-48-6	<chem>CN(C)CCC=C1C2=CC=CC=C2CCC2=CC=CC=C12</chem>
Clomipramina	(3-{5-chloro-2-azatricyclo[9.4.0.0^{3,8}]pentadeca-1(11),3(8),4,6,12,14-hexaen-2-yl}propyl)dimethylamine	303-49-1	<chem>CN(C)CCCN1C2=CC=CC=C2CCC2=C1C=C(Cl)C=C2</chem>
Nortriptilina	methyl({3-[(2E)-tricyclo[9.4.0.0^{3,8}]pentadeca-1(11),3(8),4,6,12,14-hexaen-2-ylidene]propyl})amine	72-69-5	<chem>CNCCC=C1C2=CC=CC=C2CCC2=CC=CC=C12</chem>
Fluoxetina	methyl({3-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]propyl})amine	54910-89-3	<chem>CNCCC(OC1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F)C1=CC=CC=C1</chem>

5.2.1 Propriedades físico-químicas

5.2.1.1 Solubilidade em água

A Tabela 2 e a Figura 6 apresentam os resultados das predições de solubilidade em água (mg/L a 25 °C) para os IFA obtidos com o módulo WSKOW, e também, valores experimentais da literatura técnico-científica encontrados na base de dados interna do EPISuite.

Tabela 2 - Predições e valores experimentais de solubilidade em água dos IFAs do estudo obtidos com o EPISuite

IFA	CAS	Predição de solubilidade em água (mg/L a 25 °C) WSKOW	Solubilidade em água (mg/L a 25 °C) - Valor experimental
Dipirona	68-89-3	1,00E+06	-
Paracetamol	103-90-2	3,04E+04	1,40E+04
Ácido acetilsalicílico	50-78-2	5295	4600
Ibuprofeno	15687-27-1	41,05	21
Diclofenaco	15307-86-5	4,518	2,37
Losartana potássica	114798-26-4	0,8223	-
Furosemida	54-31-9	149,3	73,1
Hidroclorotiazida	58-93-5	1292	722
Propranolol	525-66-6	228	61,7
Metoprolol	37350-58-6	4777	1,69E+04
Atenolol	29122-68-7	685,2	1,33E+04
Enantato de noretisterona	3836-23-5	0,008171	-
Medroxiprogesterona	71-58-9	1,199	1,73
Levonorgestrel	797-63-7	35,84	-
Etinilestradiol	57-63-6	116,4	11,3
Amoxicilina	26787-78-0	3433	4000
Benzilpenicilina	61-33-6	210,4	-
Amicacina	37517-28-5	1,00E+06	1,85E+05
Estreptomina	57-92-1	1,00E+06	-
Nitrofurantoína	67-20-9	1382	79,5
Ciprofloxacino	85721-33-1	1,15E+04	3,00E+04
Levofloxacino	100986-85-4	2,83E+04	-
Moxifloxacino	354812-41-2	1146	-
Ofloxacino	82419-36-1	2,83E+04	-

Sulfametoxazol	723-46-6	3942	610
Trimetropima	738-70-5	2334	400
Teclozana	5560-78-1	1,797	-
Metronidazol	443-48-1	2,57E+04	9500
benzoilmetronidazol	13182-89-3	2,86E+04	-
Albendazol	54965-21-8	46,39	-
Ivermectina	70288-86-7	0,0008877	-
Diazepam	439-14-5	58,78	50
Clonazepam	1622-61-3	35,58	100
Bromazepam	1812-30-2	175,2	-
Alprazolam	28981-97-7	13,1	-
Amitriptilina	50-48-6	0,8239	9,71
Clomipramina	303-49-1	0,2935	-
Nortriptilina	72-69-5	2,216	-
Fluoxetina	54910-89-3	60,28	-

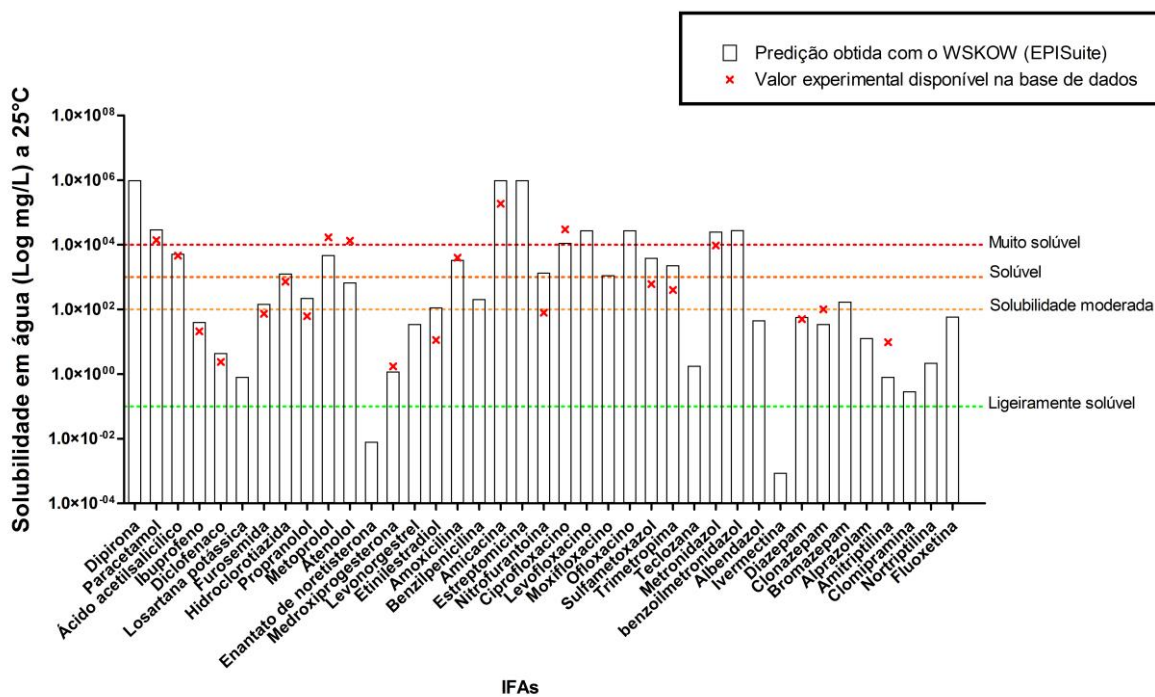


Figura 6 - Solubilidade dos IFAs com base nas previsões e valores experimentais em relação aos critérios de classificação (traços coloridos) do *P2 Framework Manual* (USEPA, 2012b).

O grau de solubilidade em água pode indicar a tendência do agente em migrar para a água a partir do solo. Os valores das predições de solubilidade obtidas concordaram razoavelmente com dados experimentais disponíveis na base de dados interna do EPISuite, e também, com alguns estudos da literatura, como o de CHEN et al. (2011) que apresenta dados de solubilidade em água para alguns dos fármacos de estudo.

A Figura 7 apresenta os resultados de solubilidade segundo as categorias de fármacos do estudo.

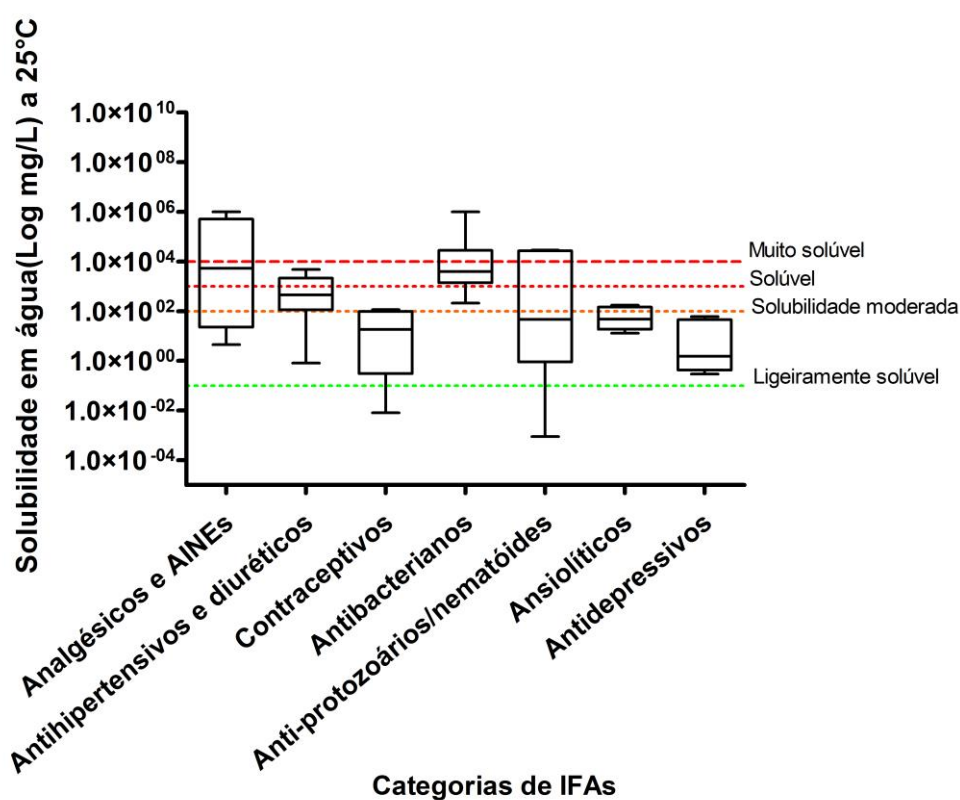


Figura 7 - Solubilidade segundo as categorias de Ingredientes Farmacêuticos Ativos do estudo. Os diagramas de caixa representam os valores máximos e mínimos, vigésimo quinto e septuagésimo quinto percentil, e mediana, dentro das categorias. Diagramas de caixa em comparação com critérios de classificação (traços coloridos) do P2 *Framework Manual* (USEPA, 2012b).

Como é esperado, o perfil de solubilidade em água tem variação da magnitude de ordens de grandeza nas diferentes categorias de IFA, o que pode explicar os diferentes perfis de comportamento ambiental

(particionamento, mobilidade, lixiviabilidade e outros) e as taxas de remoção a partir de métodos de tratamento de esgoto altamente influenciados por esta propriedade físico-química (substâncias muito solúveis podem permanecer nos efluentes de tratamento de água).

Com base nos resultados a maioria dos contraceptivos, ansiolíticos e antidepressivos parece apresentar solubilidade de baixa a moderada, todavia, em se tratando de micropoluentes, a baixa solubilidade em água pode ser suficiente para o alcance das baixas concentrações observadas em diversos estudos.

5.2.1.2 Coeficiente de partição octanol-água - Log de Kow

As predições de Log de Kow obtidas com o KOWWIN e valores experimentais disponíveis para alguns dos IFA são apresentados na Tabela 3 e Figura 8.

Tabela 3 - Predições e valores experimentais de Log de Kow obtidos com o EPISuite

IFA	CAS	Log Kow (KOWWIN)	Log Kow (Experim.)
Dipirona	68-89-3	-4,76	-
Paracetamol	103-90-2	0,27	0,46
Ácido acetilsalicílico	50-78-2	1,13	1,19
Ibuprofeno	15687-27-1	3,79	3,97
Diclofenaco	15307-86-5	4,02	4,51
Losartana potássica	114798-26-4	4,01	-
Furosemida	54-31-9	2,32	2,03
Hidroclorotiazida	58-93-5	-0,1	-0,07
Propranolol	525-66-6	2,6	3,48
Metoprolol	37350-58-6	1,69	1,88
Atenolol	29122-68-7	-0,03	0,16
Enantato de noretisterona	3836-23-5	6,45	-
Medroxiprogesterona	71-58-9	4,09	-
Levonorgestrel	797-63-7	3,48	-
Etinilestradiol	57-63-6	4,12	3,67
Amoxicilina	26787-78-0	0,97	0,87
Benzilpenicilina	61-33-6	1,85	1,83
Amicacina	37517-28-5	-8,78	-
Estreptomicina	57-92-1	-7,53	-
Nitrofurantoína	67-20-9	-0,17	-0,47
Ciprofloxacino	85721-33-1	0	0,28
Levofloxacino	100986-85-4	-0,2	-3,9
Moxifloxacino	354812-41-2	0,94	-
Ofloxacino	82419-36-1	-0,2	-0,39
Sulfametoxazol	723-46-6	0,48	0,89
Trimetopima	738-70-5	0,73	0,91
Teclozana	5560-78-1	3,03	-
Metronidazol	443-48-1	0	-0,02
benzoilmetronidazol	13182-89-3	0,42	0,15
Albendazol	54965-21-8	3,14	3,07
Ivermectina	70288-86-7	4,11	-
Diazepam	439-14-5	2,7	2,82
Clonazepam	1622-61-3	2,53	2,41

IFA	CAS	Log Kow (KOWWIN)	Log Kow (Experim.)
Bromazepam	1812-30-2	1,93	2,05
Alprazolam	28981-97-7	3,87	2,12
Amitriptilina	50-48-6	4,95	4,92
Clomipramina	303-49-1	5,65	5,19
Nortriptilina	72-69-5	4,74	4,51
Fluoxetina	54910-89-3	4,65	4,05

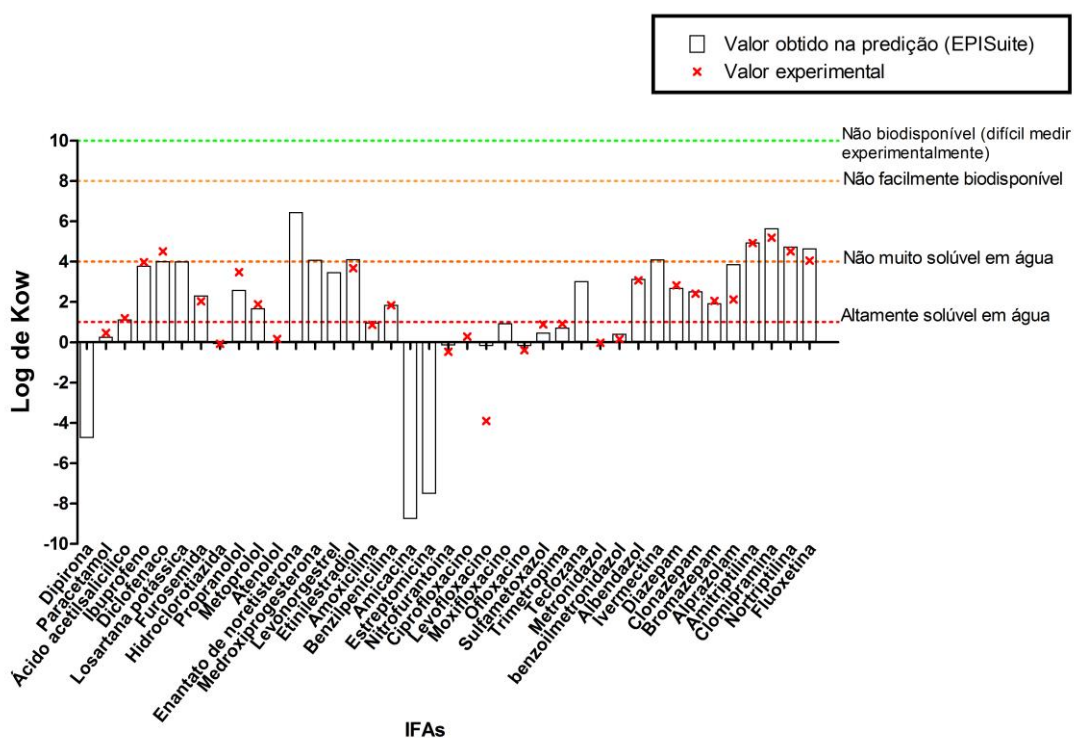


Figura 8 - Predições e valores experimentais de Log de Kow obtidos com o EPISuite, em relação aos critérios de classificação (traços coloridos) do P2 *Framework Manual* (USEPA, 2012b).

Sabe-se que os fármacos foram desenhados para obterem biodisponibilidade e/ou exercerem efeito terapêutico em seus sítios-alvo. No grupo de estudo há IFAs com diversas vias de administração (indicados ou não para a via oral) e mecanismos de absorção, incluindo mecanismos

diferentes da difusão passiva, não necessariamente regidos pelo Log de Kow.

SANDERSON e THOMSEN (2009) revisaram diversos dados experimentais de características físico-químicas e ecotoxicidade. Os valores de Log de Kow para os agentes foram praticamente idênticos aos estimados neste estudo (Paracetamol, Ácido acetilsalicílico., Ibuprofeno, Diclofenaco, Metoprolol, Atenolol, Etinilestradiol, Amoxicilina, Estreptomicina, Ciprofloxacino, Ofloxacino, Trimetopima, Diazepam, Clonazepam, Bromazepam e Fluoxetina), indicando também provável utilização de modelos similares.

A Fig. 9 apresenta os resultados de Log de Kow segundo as categorias de fármacos do estudo.

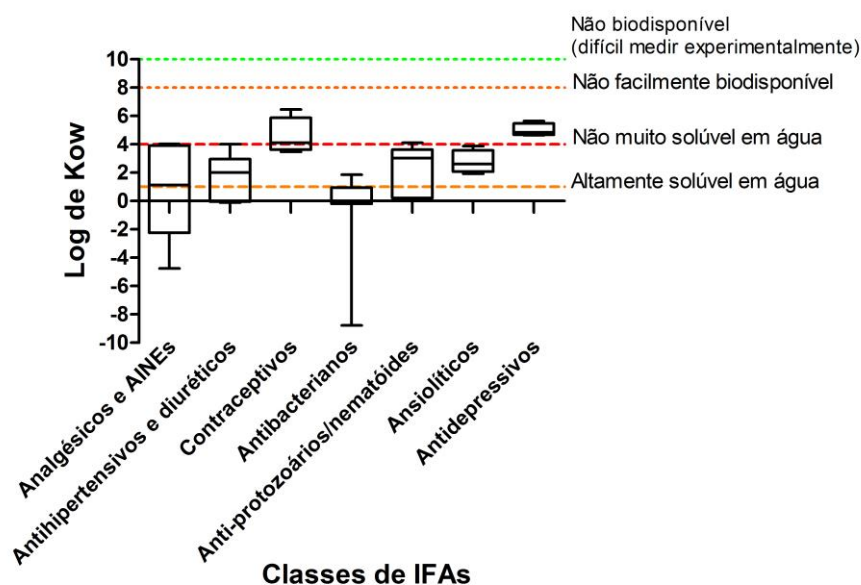


Figura 9 - Lipossolubilidade das classes de IFAs com base nas predições obtidas com o KOWWIN do EPISuite™, em relação aos critérios de classificação (traços coloridos) do *P2 Framework Manual* (USEPA, 2012b). Os diagramas de caixa representam os valores máximos e mínimos, vigésimo quinto e septuagésimo quinto percentil, e mediana, dentro das categorias.

Na perspectiva da exposição ambiental, grande parte dos IFAs do estudo apresenta valor de Log de Kow <4, e conforme USEPA (2012b) agentes com Log de Kow na faixa de 2 – 4 tendem a ser bem absorvidos pela pele, não sendo facilmente absorvidos aqueles com Log de Kow maior que 4.

Além destas indicações de biodisponibilidade segundo vias de exposição, o Log de Kow pode indicar potencial de bioconcentração em tecidos lipídicos, sobretudo agentes químicos com Log de Kow na faixa de 5 – 6 (USEPA, 2012b).

Os dados indicam ampla variação de Log de Kow, principalmente para analgésicos, AINEs, antibacterianos e antiprotozoários.

5.2.2 Propriedades relacionadas ao transporte e mobilidade no ambiente

5.2.2.1 Constante da Lei de Henry (HLC)

A Tabela 4 e a Figura 10 apresentam os resultados das predições da constante da Lei de Henry dos IFA do estudo.

Tabela 4 - Predições da Constante da Lei de Henry dos IFA do estudo

IFA	CAS	Constante da Lei de Henry (atm-m ³ /mol)
Dipirona	68-89-3	3,33E-23
Paracetamol	103-90-2	1,27E-08
Ácido acetilsalicílico*	50-78-2	2,94E-06
Ibuprofeno	15687-27-1	1,23E-06
Diclofenaco	15307-86-5	5,30E-09
Losartana potássica	114798-26-4	3,68E-18
Furosemida	54-31-9	8,92E-14
Hidroclorotiazida	58-93-5	5,40E-14
Propranolol	525-66-6	1,41E-10
Metoprolol	37350-58-6	2,12E-11
Atenolol	29122-68-7	3,93E-13
Enantato de noretisterona	3836-23-5	1,56E-07
Medroxiprogesterona	71-58-9	2,84E-09
Levonorgestrel	797-63-7	1,15E-11
Etinilestradiol	57-63-6	6,53E-12
Amoxicilina	26787-78-0	6,57E-21
Benzilpenicilina	61-33-6	1,88E-13
Amicacina	37517-28-5	4,46E-34
Estreptomicina	57-92-1	4,45E-34
Nitrofurantoína	67-20-9	1,54E-14
Ciprofloxacino	85721-33-1	1,08E-17
Levofloxacino	100986-85-4	4,98E-20
Moxifloxacino	354812-41-2	3,11E-20
Ofloxacino	82419-36-1	1,66E-17
Sulfametoxazol	723-46-6	1,10E-11
Trimetropima	738-70-5	1,23E-12
Teclozana	5560-78-1	1,16E-11

IFA	CAS	Constante da Lei de Henry (atm-m ³ /mol)
Metronidazol	443-48-1	1,15E-12
benzoilmetronidazol	13182-89-3	8,06E-12
Albendazol	54965-21-8	1,11E-11
Ivermectina	70288-86-7	4,06E-27
Diazepam	439-14-5	6,50E-10
Clonazepam	1622-61-3	8,60E-13
Bromazepam	1812-30-2	4,51E-12
Alprazolam	28981-97-7	5,12E-10
Amitriptilina	50-48-6	1,60E-07
Clomipramina	303-49-1	2,13E-07
Nortriptilina	72-69-5	3,46E-07
Fluoxetina	54910-89-3	1,70E-07

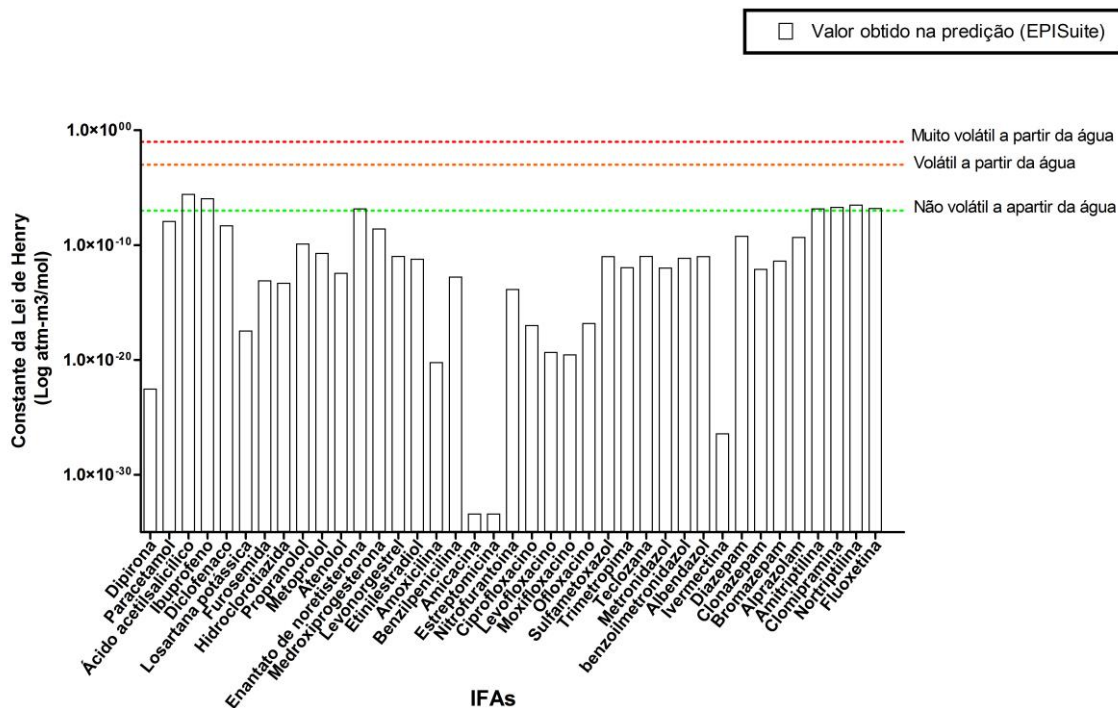


Figura 10 - Predições da Constante da Lei de Henry dos IFAs obtidas com o EPISuite™, em relação aos critérios de classificação (traços coloridos) do P2 Framework Manual (USEPA, 2012b).

Com base nos resultados, a volatilização a partir da água não é um processo relevante na partição dos contaminantes estudados entre os compartimentos ambientais, não sendo encontrados outros estudos medindo a Constante da Lei de Henry para fármacos.

5.2.2.2 Coeficiente de adsorção ao solo (Koc)

A Tabela 5 e a Figura 11 apresentam resultados das predições do Koc dos IFAs do estudo.

Tabela 5 - Predições do coeficiente de adsorção ao solo (Koc) para os IFAs do estudo. Valores apresentados em escala logarítmica e L/Kg.

IFA	CAS	Log de Koc (MCI method)	Koc (L/Kg) (MCI method)
Dipirona	68-89-3	1,05	11,31
Paracetamol	103-90-2	1,65	45,09
Ácido acetilsalicílico	50-78-2	1,00	10
Ibuprofeno	15687-27-1	2,62	422,2
Diclofenaco	15307-86-5	2,66	458
Losartana potássica	114798-26-4	5,14	1,41E+05
Furosemida	54-31-9	2,04	110,5
Hidroclorotiazida	58-93-5	1,07	11,97
Propranolol	525-66-6	2,95	901,4
Metoprolol	37350-58-6	2,05	113,9
Atenolol	29122-68-7	1,82	66,88
Enantato de noretisterona	3836-23-5	5,70	5,01E+05
Medroxiprogesterona	71-58-9	3,85	7035
Levonorgestrel	797-63-7	3,91	8128
Etinilestradiol	57-63-6	4,65	4,47E+04
Amoxicilina	26787-78-0	2,03	108,4
Benzilpenicilina	61-33-6	1,91	82,45
Amicacina	37517-28-5	1,00	10
Estreptomina	57-92-1	1,00	10
Nitrofurantoína	67-20-9	2,06	116,8
Ciprofloxacino	85721-33-1	1,00	10
Levofloxacino	100986-85-4	1,08	12,2
Moxifloxacino	354812-41-2	1,49	30,88

IFA	CAS	Log de Koc (MCI method)	Koc (L/Kg) (MCI method)
Ofloxacino	82419-36-1	1,08	12,2
Sulfametoxazol	723-46-6	2,41	258,3
Trimetropima	738-70-5	2,85	718,8
Teclozana	5560-78-1	3,40	2522
Metronidazol	443-48-1	1,14	14,1
benzoilmetronidazol	13182-89-3	1,70	50,48
Albendazol	54965-21-8	3,59	3900
Ivermectina	70288-86-7	5,66	4,60E+05
Diazepam	439-14-5	3,87	7500
Clonazepam	1622-61-3	4,06	1,16E+04
Bromazepam	1812-30-2	3,55	3605
Alprazolam	28981-97-7	4,99	9,83E+04
Amitriptilina	50-48-6	5,30	2,03E+05
Clomipramina	303-49-1	4,25	1,80E+04
Nortriptilina	72-69-5	5,33	2,16E+05
Fluoxetina	54910-89-3	4,97	9,35E+04

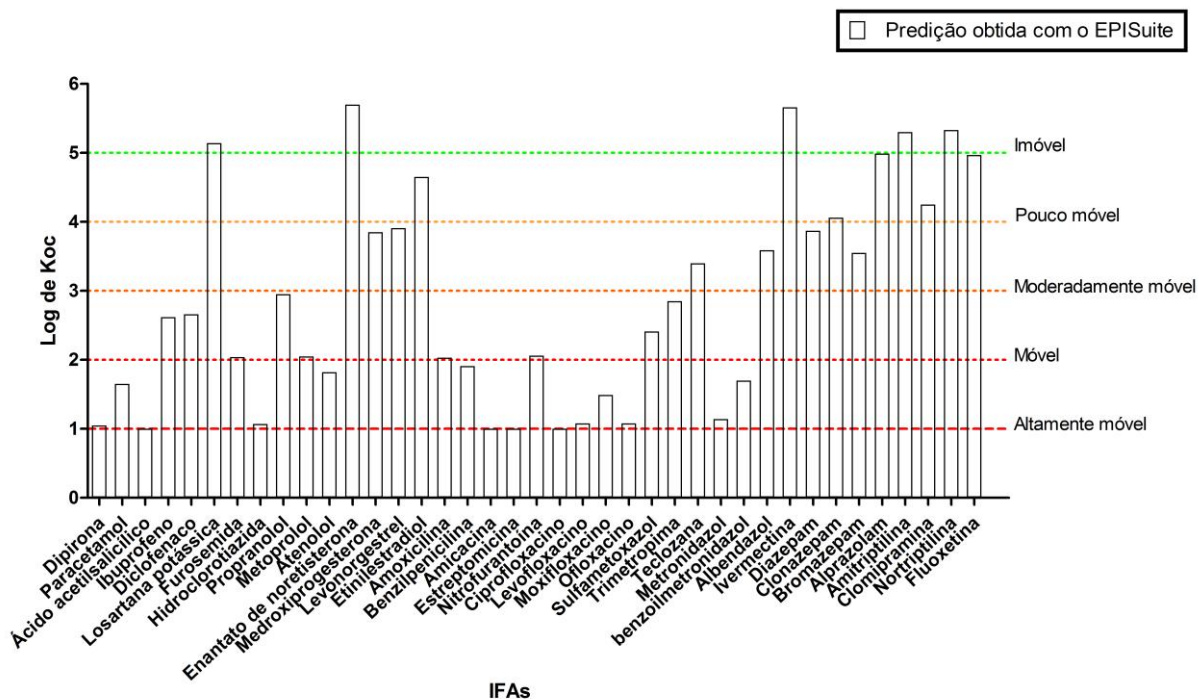


Figura 11 - Perfil de mobilidade dos IFA com base nas predições de Koc obtidas com o EPISuite™, em relação aos critérios de classificação de mobilidade (traços coloridos) de FAO apud USEPA (2010c).

Com base nos resultados, o perfil de mobilidade é bastante variável entre os IFAs losartana, enantato de noretitosterona, etinilestradiol, ivermectina e alprazolam. Aqueles da classe antidepressivos apresentaram os maiores coeficientes de adsorção ao solo (ou seja, menor mobilidade).

No estudo de CHEN et al. (2011) são encontrados valores estimados do Log de Koc para alguns dos IFAs do estudo por diversos autores, similares aos obtidos neste trabalho (metodo similar): paracetamol (Log de Koc: 1,79), diclofenaco (Log de Koc: 2,66), etinilestradiol (Log de Koc: 4,65), fluoxetina (Log de Koc: 4,97), ibuprofeno (Log de Koc: 2,63), sulfametoxazol (Log de Koc: 2,41) e trimetoprima (Log de Koc: 2,86).

YAMAMOTO et al. (2005) obtiveram experimentalmente com solo de referência o Log de Koc para alguns dos fármacos do estudo: paracetamol (Log de Kow: 2,43), atenolol (Log de Koc: 3,57), fluoxetina (Log de Koc: 4,87) e ibuprofeno (Log de Koc: 1,28). Os valores obtidos se aproximaram daqueles obtidos por predição com *modelos in silico* neste estudo para a fluoxetina e paracetamol.

Devido ao conjunto de variáveis envolvidas (condições experimentais, métodos de análise etc), a variação deste parâmetro é bastante grande mesmo com métodos similares na literatura.

A alta variabilidade no perfil de mobilidade pode explicar diferenças de lixiviabilidade de diversos fármacos a partir do solo para colunas d'água, e também, diferenças de partição de vários destes agentes entre colunas d'água e partículas sólidas suspensas ou do sedimento.

Na análise segundo as classes de IFA (Figura 12), os resultados indicam que os contraceptivos, ansiolíticos e antidepressivos apresentam menor potencial de mobilidade e de alcance a colunas d'água a partir do solo devido aos altos valores de Koc. Todavia, se por um lado, os altos valores de Koc indicam menor mobilidade, estes agentes podem ter taxa de degradação reduzida pela menor disponibilidade química aos microrganismos para fins de biodegradação.

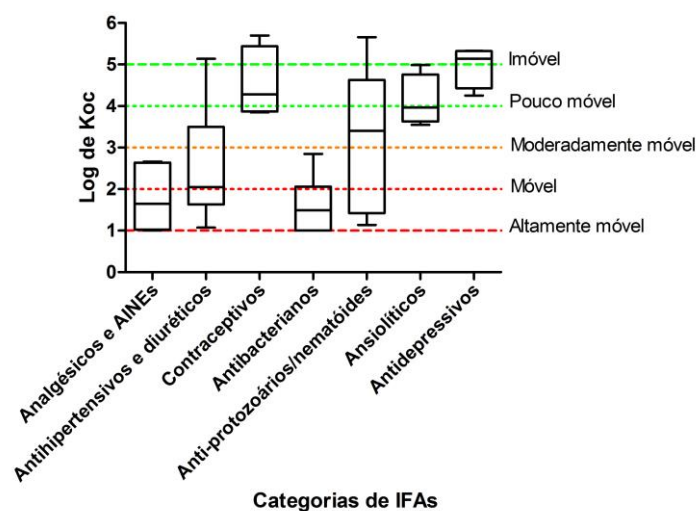


Figura 12 - Perfil de mobilidade dos IFAs com base nas predições de Koc obtidas com o EPISuite™, segundo critérios de classificação (traços coloridos) da FAO apud USEPA (2010c). Os diagramas de caixa representam os valores máximos e mínimos, vigésimo quinto e septuagésimo quinto percentil, e mediana, dentro das categorias.

Os resultados também indicam que grande parte dos IFAs das classes analgésicos, AINEs, antibacterianos apresentam alta mobilidade, e portanto, maior potencial de lixiviação para água subterrânea e contaminação de águas superficiais a partir da chuva. As classes de antihipertensivos, diuréticos e antiprotozoários apresentam alta variabilidade do perfil de mobilidade, devido às diferenças nos valores de Koc para os IFAs que as compõem.

5.2.3 Propriedades relacionadas à avaliação da persistência

5.2.3.1 Biodegradabilidade

As predições de biodegradabilidade são apresentadas na Tabela 6 e Figura 13. Os resultados destas predições indicam que levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino, teclozana, ivermectina e clomipramina apresentam maior potencial de persistência global (água, solo e sedimento), enquanto que a maioria dos IFAs apresenta alta persistência no sedimento (persistência em meio único).

Tabela 6- Meia-vida dos IFAs estudados obtidos com o PBT *Profiler*.

IFA	CAS	PBT profiler			
		meia-vida água (dias)	meia-vida solo (dias)	meia-vida sedimento (dias)	meia-vida ar (dias)
Dipirona	68-89-3	38	75	340	0,13
Paracetamol	103-90-2	15	30	140	0,92
Ácido acetilsalicílico	50-78-2	15	30	140	12
Ibuprofeno	15687-27-1	15	30	140	1,4
Diclofenaco	15307-86-5	38	75	340	0,096
Losartana	114798-26-4	38	75	340	0,032
Furosemida	54-31-9	60	120	540	0,14
Hidroclorotiazida	58-93-5	60	120	540	0,2
Propranolol	525-66-6	15	30	140	0,05
Metoprolol	37350-58-6	38	75	340	0,11
Atenolol	29122-68-7	38	75	340	0,12
Enantato de noretisterona	3836-23-5	38	75	340	0,075
Medroxiprogesterona	71-58-9	60	120	540	0,13
Levonorgestrel	797-63-7	60	120	540	0,075
Etinilestradiol	57-63-6	60	120	540	0,13
Amoxicilina	26787-78-0	38	75	340	0,12
Benzilpenicilina	61-33-6	38	75	340	0,23
Amicacina	37517-28-5	15	30	140	0,046
Estreptomicina	57-92-1	38	75	340	0,029
Nitrofurantoína	67-20-9	38	75	340	0,92
Ciprofloxacino	85721-33-1	60	120	540	0,05
Levofloxacino	100986-85-4	180	360	1600	0,079

IFA	CAS	PBT profiler			
		meia-vida água (dias)	meia-vida solo (dias)	meia-vida sedimento (dias)	meia-vida ar (dias)
Moxifloxacino	354812-41-2	180	360	1600	0,12
Ofloxacino	82419-36-1	180	360	1600	0,079
Sulfametoxazol	723-46-6	38	75	340	0,079
Trimetropima	738-70-5	60	120	540	0,079
Teclozana	5560-78-1	180	360	1600	0,17
Metronidazol	443-48-1	38	75	340	0,92
Benzoilmetronidazol	13182-89-3	38	75	340	4
Albendazol	54965-21-8	38	75	340	4
Ivermectina	70288-86-7	180	360	1600	0,0071
Diazepam	439-14-5	38	75	340	1,6
Clonazepam	1622-61-3	60	120	540	3,8
Bromazepam	1812-30-2	60	120	540	2,8
Alprazolam	28981-97-7	38	75	340	2,1
Amitriptilina	50-48-6	60	120	540	0,0067
Clomipramina	303-49-1	180	360	1600	0,054
Nortriptilina	72-69-5	38	75	340	0,0067
Fluoxetina	54910-89-3	60	120	540	0,42

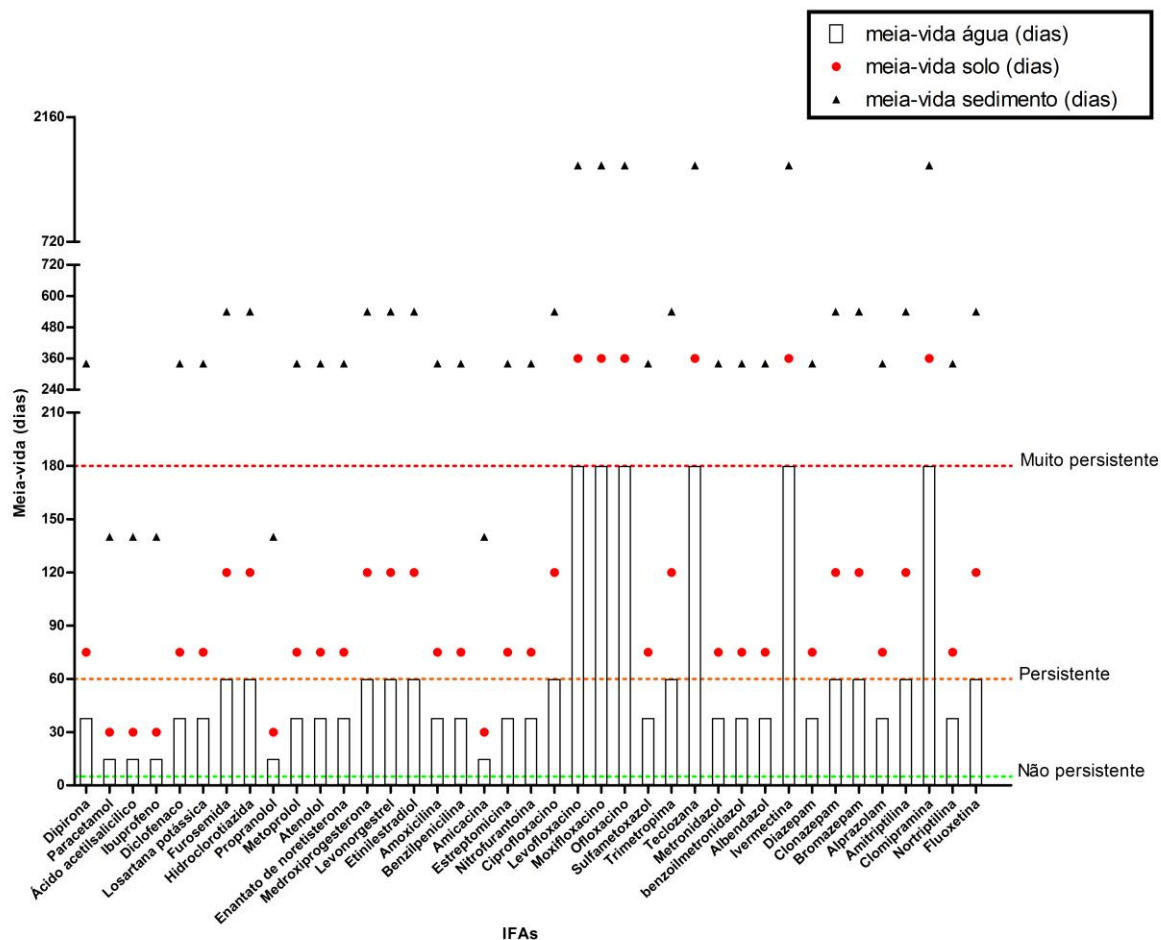


Figura 13 - Predições da meia-vida dos IFAs em água, solo e sedimento obtidas com a ferramenta PBT *Profiler*, em relação aos critérios de persistência (traços coloridos) da USEPA (1999).

ORTIZ DE GARCÍA et al. (2013) também utilizaram modelos do EPISuiteTM para a avaliação do potencial de persistência de diversos fármacos e produtos de cuidado pessoal, como parte de uma avaliação do perfil PBT e do ranking de preocupação.

Em comparação com nosso estudo, os valores de meia-vida e de outros parâmetros obtidos por ORTIZ DE GARCÍA et al. (2013) para os IFAs paracetamol, diclofenaco, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, amoxicilina, ciprofloxacina, levofloxacina, sulfametoxazol, trimetoprima, fluoxetina, alprazolam e bromazepam, foram similares, tendo os autores avaliado ainda alguns metabólitos de IFAs, fragrâncias, preservantes e outros. Os autores não avaliaram perigos à saúde humana como neste

estudo, considerando apenas *endpoints* de ecotoxicidade na caracterização do perfil de toxicidade (T) na avaliação PBT.

No trabalho de LIM e FOX (2012) são também apresentadas estimativas similares de meia-vida para alguns dos fármacos deste estudo. Os autores avaliaram a meia-vida de fármacos em água através de modelos *in silico*, incluindo o módulo BIOWIN do EPISuite™ utilizado neste trabalho, todavia, adaptando um novo modelo com a inclusão de algumas variáveis não consideradas pelo BIOWIN (tais quais sorção e oxidação), para fins de simulação em sistemas de reuso de água, além de reunir alguns dados experimentais. Os autores avaliaram apenas mobilidade e meia-vida, não sendo considerados outros *endpoints* como de comportamento ambiental e toxicidade.

As Figuras 14,15 e 16 apresentam os resultados das predições de meia-vida das classes de IFAs nos compartimentos água, solo e sedimento.

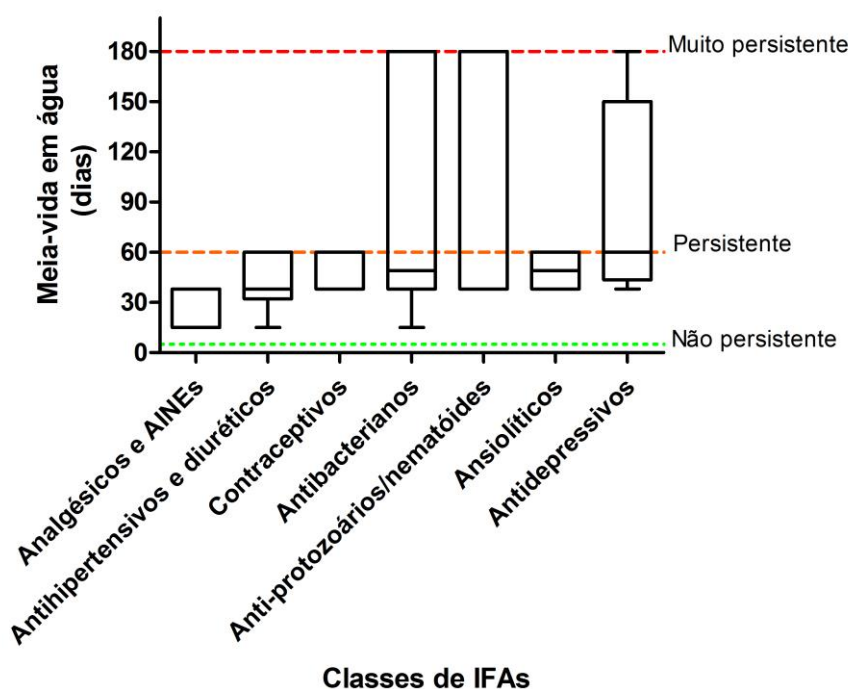


Figura 14- Predições da meia-vida em água das classes IFAs obtidas com a ferramenta PBT *Profiler*, em relação aos critérios de persistência (traços coloridos) da USEPA (1999). Os diagramas de caixa representam os valores

máximos e mínimos, vigésimo quinto e septuagésimo quinto percentil, e mediana, dentro das categorias.

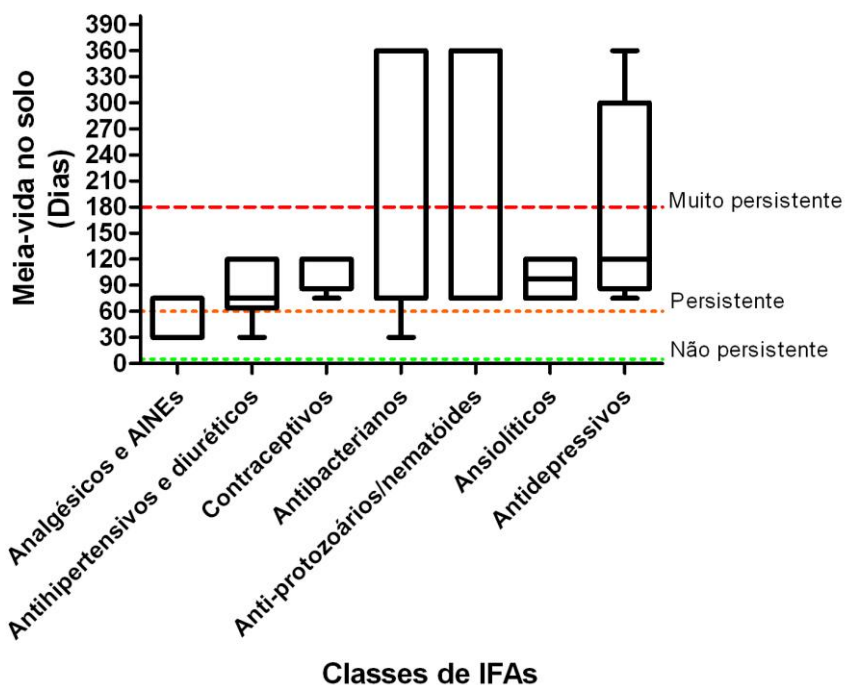


Figura 15 - Predições da meia-vida em solo das classes IFAs obtidas com a ferramenta PBT *Profiler*, em relação aos critérios de persistência da USEPA (1999). Os diagramas de caixa representam os valores máximos e mínimos, vigésimo quinto e septuagésimo quinto percentil, e mediana, dentro das categorias.

Os resultados indicam que a maioria das classes contém IFAs com potencial de persistência global, que se enquadram na categoria “persistente” (meia-vida ≥ 60 dias) ou “muito persistente” (meia-vida ≥ 180 dias), com exceção dos analgésicos e AINEs.

As predições indicam que os antibacterianos, antiprotozoários antinematóides e antidepressivos contêm IFAs com maior persistência na água, solo e sedimento. Sabe-se que quanto maior a persistência, maior o potencial de exposição ambiental humana principalmente via ingestão de água.

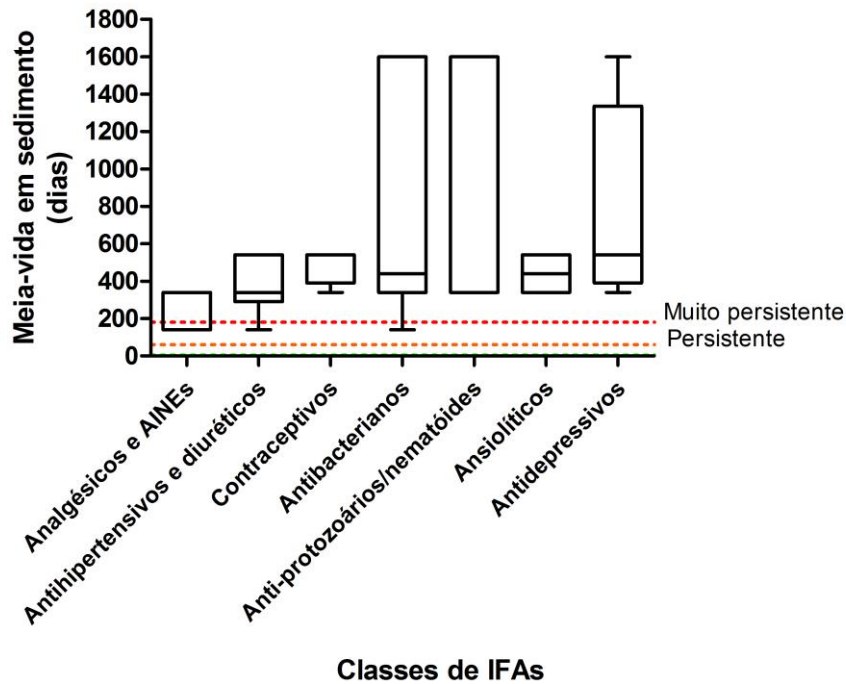


Figura 16 - Predições da meia-vida em sedimento das classes IFAs obtidas com a ferramenta PBT Profiler, em relação aos critérios de persistência da USEPA (traços coloridos) (1999). Os diagramas de caixa representam os valores máximos e mínimos, vigésimo quinto e septuagésimo quinto percentil, e mediana, dentro das categorias.

Com base nos resultados, a maioria das classes apresentou meia-vida elevada no solo e sedimento, já que pelo menos o 25º percentil da maioria das classes se enquadra no critério de persistência (Figuras 14 e 15), sendo que meia-vida no sedimento para a maioria das classes é ≥ 340 dias, podendo alcançar mais de 3 anos no caso do antibacterianos, anti-protozoários antinematóides e antidepressivos.

Estes resultados de meia-vida podem ser úteis no delineamento de estudos e escolha de compartimentos para amostragem, já que o sedimento parece ser uma importante matriz de acumulação de IFAs, o que pode ser um critério para avaliação do histórico e evolução dos níveis de contaminação.

5.2.3.3 Remoção em Estação de Tratamento de Esgoto

Os resultados de predição quanto ao potencial de removibilidade dos IFAs em tratamento de esgoto são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7- Resultados de predição de removibilidade dos IFAs a partir do esgoto e dados da literatura

Fármaco	CAS	Removibilidade (remoção total %) - Predição EpiSuite	Médias e faixas de removibilidade (% de remoção total convencional) na Literatura ^a
Dipirona	68-89-3	1,85	-
Paracetamol	103-90-2	1,86	99,9
Ácido acetilsalicílico*	50-78-2	1,91	-
Ibuprofeno	15687-27-1	28,72	99,1; 71 a 89;
Diclofenaco	15307-86-5	56,55	21,28; 5 a 81
Losartana	114798-26-4	30,52	-
Furosemida	54-31-9	2,27	-
Hidroclorotiazida	58-93-5	1,85	<10
Propranolol	525-66-6	12,58	58,8
Metoprolol	37350-58-6	2,15	24,5
Atenolol	29122-68-7	1,85	61,2
Enantato de noretisterona	3836-23-5	93,36	-
Medroxiprogesterona	71-58-9	34,34	-
Levonorgestrel	797-63-7	12,58	-
Etinilestradiol	57-63-6	17,51	-
Amoxicilina	26787-78-0	1,88	-
Benzilpenicilina	61-33-6	2,12	-
Amicacina	37517-28-5	1,85	-
Estreptomicina	57-92-1	1,85	-
Nitrofurantoína	67-20-9	1,85	-
Ciprofloxacino	85721-33-1	1,85	-
Levofloxacino	100986-85-4	1,85	-
Moxifloxacino	354812-41-2	1,85	-
Ofloxacino	82419-36-1	1,85	75,8
Sulfametoxazol	723-46-6	1,88	73,8
Trimetopima	738-70-5	1,88	40,4
Teclozana	5560-78-1	5,95	-
Metronidazol	443-48-1	1,85	-
benzoilmetronidazol	13182-89-3	1,85	-

Fármaco	CAS	Removibilidade (remoção total %) - Predição EpiSuite	Médias e faixas de removibilidade (% de remoção total convencional) na Literatura ^a
Albendazol	54965-21-8	6,33	-
Ivermectina	70288-86-7	35,33	-
Diazepam	439-14-5	4,42	-
Clonazepam	1622-61-3	2,86	-
Bromazepam	1812-30-2	2,29	-
Alprazolam	28981-97-7	2,37	-
Amitriptilina	50-48-6	75,01	-
Clomipramina	303-49-1	82,88	-
Nortriptilina	72-69-5	56,56	-
Fluoxetina	54910-89-3	22,58	33,1

^aTrabalho de RADJENOVIC et al. (2009) e revisão de LUO et al.(2014);

Os valores obtidos tiveram resultados de removibilidade muito abaixo daqueles encontrados na literatura obtidos através de métodos tradicionais de tratamento, no trabalho de RADJENOVIC et al. (2009) e na revisão de LUO et al.(2014). O fato dos resultados de predição terem sido mais conservadores que os resultados experimentais são explicados pelo fato de neste estudo, ter sido selecionado o método de predição que considera o pior cenário, com 10000 horas nos processos Bio P, Bio A e Bio S, com praticamente ausência de biodegradação. Optou-se por este modelo pelo fato de que nas condições reais, os microorganismos acabam selecionando outros contaminantes com vias de biodegradação metabolicamente viáveis, devido à grande disponibilidade nutrientes no esgoto.

5.2.4 Propriedades relacionadas à bioacumulação

5.2.4.1 Fator de Bioacumulação/Bioconcentração (BAF/BCF)

As predições do potencial de Bioacumulação/Bioconcentração (BAF/BCF) dos IFAs são apresentadas na Tabela 8 e ilustradas na Figura 17.

Tabela 8 - Predições do potencial de Bioacumulação/Bioconcentração (BAF/BCF).

Fármaco	CAS	BCF (Método Consensus TEST)	BCF(Método de regressão EPISUITE)	BCF (Método Arnot-Gobas EPISUITE)
Dipirona	68-89-3	2,85	3,16	0,893
Paracetamol	103-90-2	3,17	3,16	0,984
Ácido acetilsalicílico	50-78-2	1,29	3,16	1,749
Ibuprofeno	15687-27-1	10,69	3,16	436,3
Diclofenaco	15307-86-5	42,76	3,16	1415
Losartana potássica	114798-26-4	17,73	114,9	315,8
Furosemida	54-31-9	2,3	3,16	5,47
Hidroclorotiazida	58-93-5	0,86	3,16	0,94
Propranolol	525-66-6	38,62	51	256,6
Metoprolol	37350-58-6	56,73	4,48	8,04
Atenolol	29122-68-7	2,21	3,16	0,94
Enantato de noretisterona	3836-23-5	N/A	8365	498,2
Medroxiprogesterona	71-58-9	46,06	231	156,6
Levonorgestrel	797-63-7	N/A	91,83	182,2
Etinilestradiol	57-63-6	N/A	122,6	13,95
Amoxicilina	26787-78-0	0,29	3,16	1,09
Benzilpenicilina	61-33-6	0,89	3,16	3,51
Amicacina	37517-28-5	N/A	3,16	0,89
Estreptomicina	57-92-1	N/A	3,16	0,89
Nitrofurantoína	67-20-9	N/A	3,16	0,89
Ciprofloxacino	85721-33-1	21,99	3,16	0,98
Levofloxacino	100986-85-4	3,76	3,16	0,9
Moxifloxacino	354812-41-2	12,86	3,16	1,65
Ofloxacino	82419-36-1	3,76	3,16	0,9
Sulfametoxazol	723-46-6	11,42	3,16	1,47
Trimetopima	738-70-5	14,17	3,16	1,19
Teclozana	5560-78-1	2,97	46,22	12,75
Metronidazol	443-48-1	1,49	3,16	0,94
benzoilmetronidazol	13182-89-3	1,1	3,16	0,97
Albendazol	54965-21-8	8,4	49,27	18,2
Ivermectina	70288-86-7	N/A	241	1129
Diazepam	439-14-5	26,64	33,7	57,64
Clonazepam	1622-61-3	16,71	18,08	24,66
Bromazepam	1812-30-2	12,45	10,46	9,94
Alprazolam	28981-97-7	56,61	11,64	14,12

Fármaco	CAS	BCF (Método Consensus TEST)	BCF(Método de regressão EPISUITE)	BCF (Método Arnot-Gobas EPISUITE)
Amitriptilina	50-48-6	295,56	818,9	243,1
Clomipramina	303-49-1	324,63	1234	43,81
Nortriptilina	72-69-5	93,8	439,2	1145
Fluoxetina	54910-89-3	246,98	154	486,7

Valores praticamente similares de predição (pelo método de regressão) de BCF para alguns dos IFAs deste estudo (paracetamol, diclofenaco, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, amoxicilina, ciprofloxacina, levofloxacina, sulfametoxazol, trimetoprima, fluoxetina, alprazolam, bromazepam) foram obtidos por ORTIZ DE GARCÍA et al. (2013), já que foi utilizado o mesmo modelo.

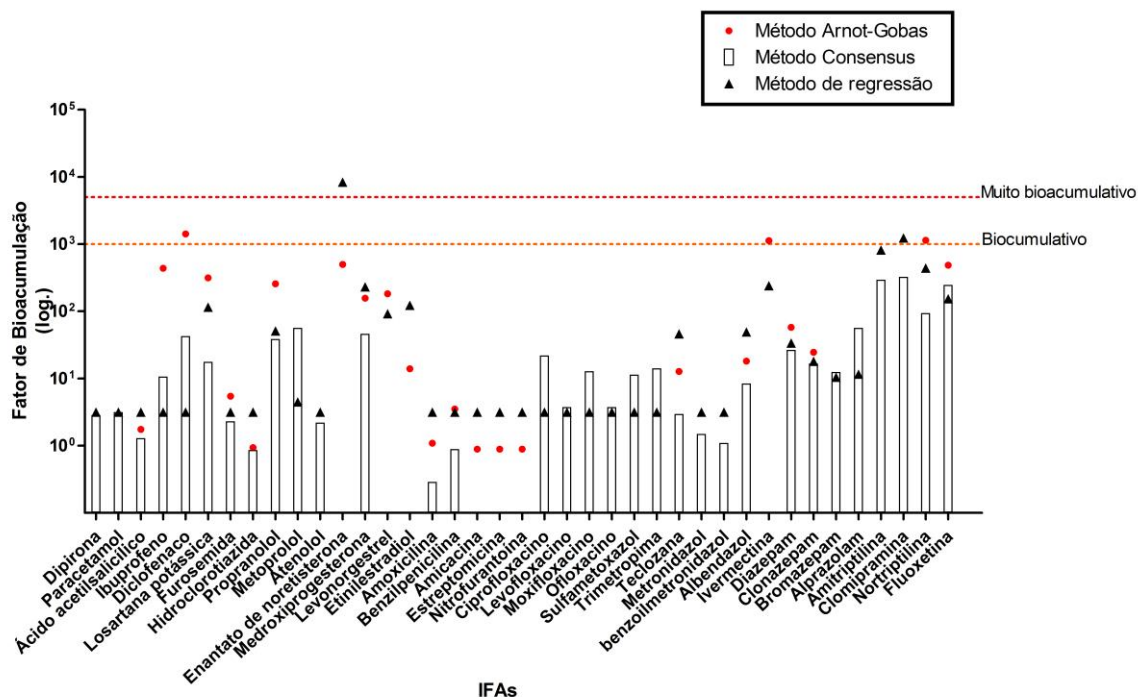


Figura 17 - Perfil do potencial de bioconcentração/bioacumulação dos IFAs com base nas predições do Fator de Bioconcentração/Fator de Bioacumulação obtidas pelos métodos Arnot-Gobas e de regressão do EPISuite™, e método *Consensus* (software TEST©). As linhas apresentam critérios de classificação da USEPA (1999).

Observa-se que apesar das diferenças nos valores das predições de BCF obtidas pelos diferentes métodos, a concordância na classificação final quanto ao potencial bioacumulativo é considerada razoável. Importante ressaltar ainda que este parâmetro mesmo quando medido através de métodos biológicos podem apresentar variação de mais de uma ordem de grandeza. Por envolver variáveis de toxicocinética (absorção, metabolismo, distribuição e eliminação) com variação no tempo, em geral, os resultados buscam determinar o BCF refletindo taxas de concentração no estado estável.

NETHERTON (2011), reuniu dados experimentais de BCF de diversos agentes químicos, e verificou que a depender de variáveis do método experimental e do tecido amostrado, o BCF pode ter resultado com ampla faixa de variação. A fluoxetina por exemplo, teve BCF/BAF determinado na faixa de valores de 8 a 3100. No estudo de ZENKER et

al.(2014), o diclofenaco tem BCF variando na faixa de 12 a 2732 para um mesmo compartimento biológico.

5.2.5 Dados e predição de *endpoints* de toxicidade

5.2.5.1 Mutagenicidade e carcinogenicidade

Foram encontrados dados de ensaios de mutagenicidade *in vitro* para a maioria dos IFAs do estudo. As Tabelas 9 e 10, respectivamente, apresentam os dados de mutagenicidade obtidos nas bases GENE-TOX, CPDB e Actor e a pontuação para o potencial de mutagenicidade baseada em testes *in vitro* segundo os critérios definidos para os resultados e número de testes definidos.

Tabela 9- Dados de mutagenicidade dos IFAs do estudo obtidos nas bases GENE-TOX, CPDB e Actor

IFA (denominação genérica)	Parcial do número de testes		Parcial de resultados equivocados ou inconclusivos		Parcial de resultados positivos			Totais		
	Número de testes (GENE-TOX)	Número de testes (Actor)	Resultados equivocados ou inconclusivos (GENE-TOX)	Número de resultados equivocados ou inconclusivos (Actor)	Resultados positivos (GENE-TOX)	Resultados positivos (Actor)	Resultados positivos (CPDB)	Número de testes	Resultados Inconclusivos	Resultados positivos
Dipirona	1	13	1	0	0	4	-	14	1	4
Paracetamol	2	65	1	0	0	3	-	67	1	3
Ácido acetilsalicílico	2	71	1	0	0	1	-	73	1	1
Ibuprofeno	1	26	0	0	1	0	-	27	0	1
Diclofenaco	1	0	0	0	1	0	-	1	0	1
Losartana	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0
Furosemida	3	29	2	0	1	4	-	32	2	5
Hidroclorotiazida	0	18	0	0	0	2	0	18	0	2
Propranolol	1	10	0	0	1	0	-	11	0	1
Metoprolol	1	10	1	0	0	0	-	11	1	0
Atenolol	1	10	1	0	0	0	-	11	1	0
Enantato de noretisterona (Norethisterone)	2	20	0	0	2	0	-	22	0	2
Medroxiprogesterona	3	24	0	0	3	0	-	27	0	3
Levonorgestrel	0	15	0	0	0	0	-	15	0	0
Etinilestradiol	4	59	0	0	2	4	0	63	0	6
Amoxicilina	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0

IFA (denominação genérica)	Parcial do número de testes		Parcial de resultados equivocados ou inconclusivos		Parcial de resultados positivos			Totais		
	Número de testes (GENE-TOX)	Número de testes (Actor)	Resultados equivocados ou inconclusivos (GENE-TOX)	Número de resultados equivocados ou inconclusivos (Actor)	Resultados positivos (GENE-TOX)	Resultados positivos (Actor)	Resultados positivos (CPDB)	Número de testes	Resultados Inconclusivos	Resultados positivos
Benzilpenicilina	2	0	1	0	0	0	-	2	1	0
Amicacina	1	0	0	0	0	0	-	1	0	0
Estreptomicina	3	2	1	0	1	2	-	5	1	3
Nitrofurantoína	15	53	3	0	9	37	1	68	3	47
Ciprofloxacino	0	20	0	0	0	14	-	20	0	14
Levofloxacino	0	13	0	0	0	0	-	13	0	0
Moxifloxacino	0	1	0	0	0	0	-	1	0	0
Ofloxacino	0	15	0	0	0	7	-	15	0	7
Sulfametoxazol	0	2	0	0	0	2	-	2	0	2
Trimetropima	2	12	0	0	2	4	-	14	0	6
Teclozana	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0
Metronidazol	14	49	3	0	8	38	1	63	3	47
benzoilmetronidazol	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0
Albendazol	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0
Ivermectina	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0
Diazepam	5	25	3	1	2	1	0	30	4	3
Clonazepam	2	0	0	0	0	0	-	2	0	0

IFA (denominação genérica)	Parcial do número de testes		Parcial de resultados equívocos ou inconclusivos		Parcial de resultados positivos			Totais		
	Número de testes (GENE-TOX)	Número de testes (Actor)	Resultados equívocos ou inconclusivos (GENE-TOX)	Número de resultados equívocos ou inconclusivos (Actor)	Resultados positivos (GENE-TOX)	Resultados positivos (Actor)	Resultados positivos (CPDB)	Número de testes	Resultados Inconclusivos	Resultados positivos
Bromazepam	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0
Alprazolam	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0
Amitriptilina	0	8	0	0	0	0	-	8	0	0
Clomipramina	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0
Nortriptilina	0	7	0	0	0	0	-	7	0	0
Fluoxetina	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0

Tabela 10 - Pontuação para o potencial de mutagenicidade dos IFAs com base nos resultados das bases de dados

IFA (denominação genérica)	Pontos pelo número de testes	Pontos por resultados equivocados ou inconclusivos	Pontos por positividade	Total de pontos para potencial de atividade mutagênica
Dipirona	0	15	100	115
Paracetamol	0	15	75	90
Ácido acetilsalicílico	0	15	25	40
Ibuprofeno	0	0	25	25
Diclofenaco	10	0	25	35
Losartana	15	0	0	15
Furosemida	0	30	125	155
Hidroclorotiazida	0	0	50	50
Propranolol	0	0	25	25
Metoprolol	0	15	0	15
Atenolol	0	15	0	15
Enantato de noretisterona	0	0	50	50
Medroxiprogesterona	0	0	75	75
Levonorgestrel	0	0	0	0
Etinilestradiol	0	0	150	150
Amoxicilina	15	0	0	15
Benzilpenicilina	10	15	0	25
Amicacina	10	0	0	10
Estreptomicina	10	15	75	100
Nitrofurantoína	0	45	1175	1220
Ciprofloxacino	0	0	350	350
Levofloxacino	0	0	0	0
Moxifloxacino	10	0	0	10
Ofloxacino	0	0	175	175
Sulfametoxazol	10	0	50	60
Trimetropima	0	0	150	150
Teclozana	15	0	0	15
Metronidazol	0	45	1175	1220
benzoilmetronidazol	15	0	0	15
Albendazol	15	0	0	15
Ivermectina	15	0	0	15
Diazepam	0	60	75	135
Clonazepam	10	0	0	10
Bromazepam	15	0	0	15
Alprazolam	15	0	0	15
Amitriptilina	5	0	0	5

IFA (denominação genérica)	Pontos pelo número de testes	Pontos por resultados equivocados ou inconclusivos	Pontos por positividade	Total de pontos para potencial de atividade mutagênica
Clomipramina	15	0	0	15
Nortriptilina	5	0	0	5
Fluoxetina	15	0	0	15

Os resultados indicam que diversos fármacos apresentaram potencial de mutagenicidade, com destaque para nitrofurantoína e metronidazol, que devido a alta positividade, têm sido avaliados quanto ao grau de preocupação por agências internacionais (NTP, 1989; IARC, 2014).

A Tabela 11 apresenta os resultados obtidos para a carcinogenicidade *in vivo* obtidos nas bases de dados Actor e CPDB, e, a pontuação correspondente com base nos critérios de pontuação definidos em relação à positividade e número de testes.

Tabela 11 - Dados de carcinogenicidade obtidos nas bases de dados CPDB e Actor e pontuação

Fármaco (denominação genérica)	Resultados da base de dados CPDB								Resultados da base de dados Actor	Pontuação		
	TD50 (mg/kg/day)		Positividade de tumor em Sítio-alvo (Ratos)			Positividade de tumor em Sítio-alvo (Camundongos)			Positividade em testes <i>in vivo</i>	Pontuação para atividade carcinogênica	Pontuação pelo número de testes	Pontuação final
	Ratos	Camundongos	Machos	Fêmeas	Sítio-alvo	Machos	Fêmeas	Sítio-alvo				
Dipirona	(-)	630	(-)	(-)	(-)	(++)	(++)	fígado	(-)	50	0	50
Paracetamol	495	1620	(++)	(++)	fígado/bexiga	(++)	(++)	fígado	(+++)	100	0	100
Ácido acetilsalicílico*	(-)	(-)	(-)	(-)	-	(-)	(-)	-	(-)	5	0	5
Ibuprofeno	(-)	ND	(-)	ND	-	ND	ND	-	ND	5	10	15
Diclofenaco	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Losartana	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Furosemida	(-)	732	(-)	(-)	-	(-)	(+)	glândula mamária	(+)	25	0	25
Hidroclorotiazida	(-)	(-)	(-)	(-)	-	(-)	(-)	-	(-)	5	0	5
Propranolol	(-)	(-)	(-)	(-)	-	(-)	(-)	-	ND	5	5	10
Metoprolol	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Atenolol	(-)	ND	(-)	(-)	-	ND	ND	-	ND	5	10	15
Enantato de noretisterona	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	5	15	100*
Medroxiprogester ona	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	(+)	25	10	100*
Levonorgestrel	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	100*
Etinilestradiol	0,2	ND	ND	(+)	fígado/bexiga	ND	ND	-	(+++)	50	0	100*
Amoxicilina	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Benzilpenicilina	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Amicacina	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30

Fármaco (denominação genérica)	Resultados da base de dados CPDB								Resultados da base de dados Actor	Pontuação		
	TD50 (mg/kg/day)		Positividade de tumor em Sítio-alvo (Ratos)			Positividade de tumor em Sítio-alvo (Camundongos)			Positividade em testes <i>in vivo</i>	Pontuação para atividade carcinogênica	Pontuação pelo número de testes	Pontuação final
	Ratos	Camundongos	Machos	Fêmeas	Sítio-alvo	Machos	Fêmeas	Sítio-alvo				
Estreptomicina	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Nitrofurantoína	163	1400	(+)	(-)	Rim	(-)	(+)	ovário	(+++)	100	0	100
Ciprofloxacino	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Levofloxacino	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Moxifloxacino	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	(-)	5	10	15
Ofloxacino	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Sulfametoxazol	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	(+)	25	10	35
Trimetropima	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Teclozana	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Metronidazol	542	506	(++)	(++)	testículos/glândula pituitária/figado/glândula mamária	(++)	(++)	Sistema hematopoiético/pulmões	(++)	100	0	100
benzoilmetronidazol	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Albendazol	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Ivermectina	(-)	ND	(-)	ND	-	ND	ND	-	(-)	5	5	10
Diazepam	(-)	(-)	(-)	(-)	-	(-)	(-)	-	ND	5	5	10
Clonazepam	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Bromazepam	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Alprazolam	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Amitriptilina	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30
Clomipramina	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30

Fármaco (denominação genérica)	Resultados da base de dados CPDB									Resultados da base de dados Actor	Pontuação		
	TD50 (mg/kg/day)		Positividade de tumor em Sítio-alvo (Ratos)			Positividade de tumor em Sítio-alvo (Camundongos)			Positividade em testes <i>in vivo</i>	Pontuação para atividade carcinogênica	Pontuação pelo número de testes	Pontuação final	
	Ratos	Camundongos	Machos	Fêmeas	Sítio-alvo	Machos	Fêmeas	Sítio-alvo					
Nortriptilina	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	15	15	30	
Fluoxetina	(-)	(-)	(-)	(-)	-	(-)	(-)	-	ND	5	5	10	

(-) Teste com resultado negativo.

(+) Resultado positivo em algum dos sexos em apenas um teste. Quando apresentada, a TD50 utilizada é a mais potente nos grupos do experimento.

(++) Mais que um teste com resultado positivo e ou resposta carcinogênica em mais de um sítio. Quando apresentada, a TD50 foi calculada com base nos valores dos diferentes testes.

(+++) \geq 3 testes com resultados positivos.

ND: Não disponível

*Pontuação atribuída por classificação na IARC, apesar de ausência de dados positivos nas bases de dados.

Com base nos resultados, os agentes com maior pontuação quanto ao potencial carcinogênico foram, paracetamol (pela positividade em diferentes espécies e sítios-alvo), nitrofurantoína e metronidazol ambos pela positividade em diferentes espécies e/ou sítios-alvo.

Os agentes das categorias dos contraceptivos estão entre os agentes com maior pontuação devido a classificação na IARC (2014), apesar de ausência de dados positivos nas bases de dados.

5.2.5.2 Potencial de interferência em atividade estrogênica

a) Dados experimentais de atividade agonista

Foram obtidos dados de ensaios qHTS de avaliação de atividade agonista em receptores estrogênicos alfa obtidos no PubChem (ensaios 743075, 743077 e 743079) para 24 dos 39 IFAs do estudo, provenientes do projeto americano de avaliação de substâncias Tox21.

Dos 4 contraceptivos hormonais do grupo de estudo, 3 (etinilestradiol, levonorgestrel e enantato de noretisterona) apresentaram *score normalizado* de atividade estrogênica $\geq 0,6$ (considerando a faixa 0 a 1) nos ensaios qHTS.

Outros IFAs não hormonais apresentaram algum grau de atividade agonista alfa-estrogênica em ensaios qHTS confirmatórios: ivermectina(6321424), diazepam(3016), alprazolam(2118), clomipramina(2801) e fluoxetina(3386), enquanto que albendazol(2082) e metronidazol(4173) apresentaram resultados discrepantes em todos os ensaios (Figura 18).

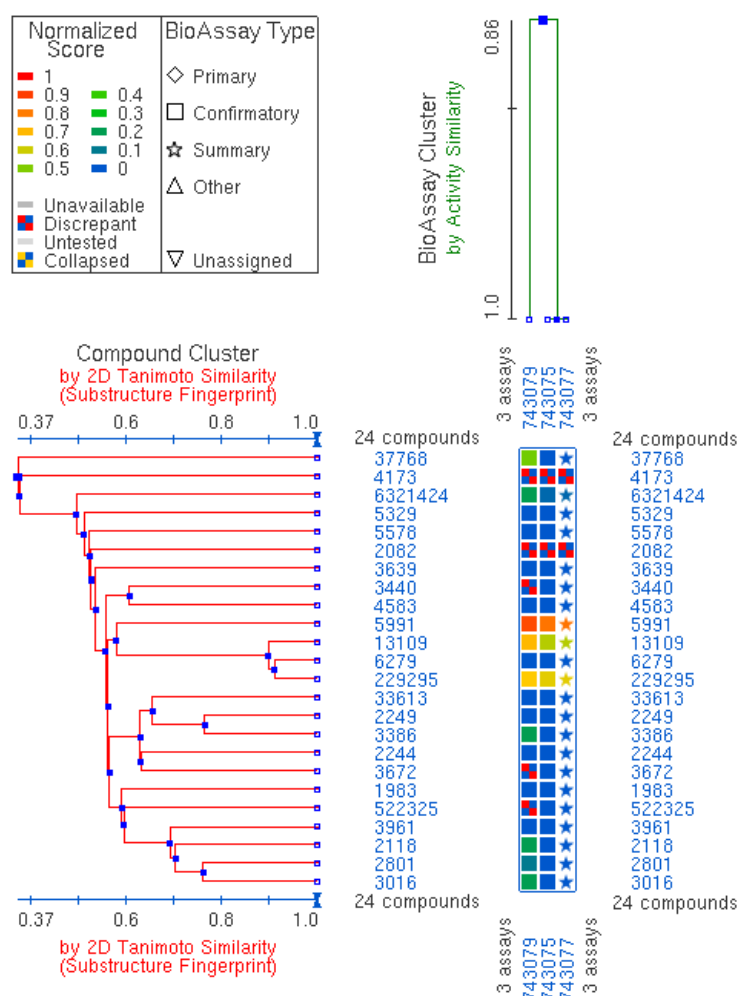


Figura 18- Diagrama de resultados de 3 bioensaios qHTS de avaliação de atividade agonista em receptores estrogênicos do tipo alfa (PubChem). Os IFAs são agrupados com base na similaridade estrutural (esquerda) e o score de atividade em cada ensaio é ilustrado pela escala de cor de azul (score 0) ao vermelho (score de atividade máxima normalizada com base nos três ensaios). Os IFA estão representados pelo n° CID (*PubChem Compound Identifier*): amicacina(37768), metronidazol(4173), ivermectina(6321424), sulfametoxazol(5329), trimetropima(5578), albendazol(2082), hidroclorotiazida(3639), furosemida(3440), ofloxacino(4583), etinilestradiol(5991), levonorgestrel(13109), medroxiprogesterona(6279), enantato de noretisterona(229295), amoxicilina(33613), atenolol(2249), fluoxetina(3386), ácido acetilsalicílico(2244), ibuprofeno(3672), paracetamol(1983), dipirona(522325), losartana (3961), alprazolam (2118), clomipramina (2801) e diazepam (3016).

Com base nos resultados dos ensaios qHTS considerados, os agentes com maior potencial agonista alfa-estrogênico são

etinilestradiol(5991), levonorgestrel(13109) e enantato de noretisterona(229295). Estudos recentes têm apontado etinilestradiol e outros hormônios entre os prioritários quanto ao potencial de interferência endócrina e preocupação quanto ao risco (BHANDARI et al., 2014; KUMAR ET al., 2010; ROOS et al., 2012).

Apesar de resultados negativos nos 3 bioensaios qHTS para alguns agentes, ISIDORI et al.(2009) encontraram resultados positivos para atividade estrogênica (ainda que fraca) para paracetamol e atenolol, e ainda, forte atividade para furosemida com concentração efetiva 0,39 mg/L.

É importante ressaltar que este trabalho considerou a inclusão de apenas uma das vias de interferência endócrina, avaliada por um método de bioensaio específico para verificação de atividade agonista estrogênica, e, que alguns fármacos podem agir por outras vias, além da via estrogênica (ex: via androgênica) ou mesmo apresentar atividade em condições experimentais específicas (métodos de verificação de aumento da expressão de receptores ou da síntese de hormônios) e diferentes daquelas utilizadas em determinado método-teste.

Adicionalmente, estudos recentes têm apontado potencial de interferência endócrina na via estrogênica para diclofenaco (KUNZ et al., 2014), furosemida (ISIDORI et al., 2009), fluoxetina (MULLER et al.,2012).

b) Dados experimentais de atividade antagonista

Foram obtidos dados de ensaios qHTS de avaliação de atividade antagonista em receptores estrogênicos alfa obtidos no PubChem (ensaios 743091 743078 e 743069) para 24 dos 39 IFAs do estudo, provenientes do projeto americano de avaliação de substâncias Tox21. Os resultados são apresentados na Fig. 19.

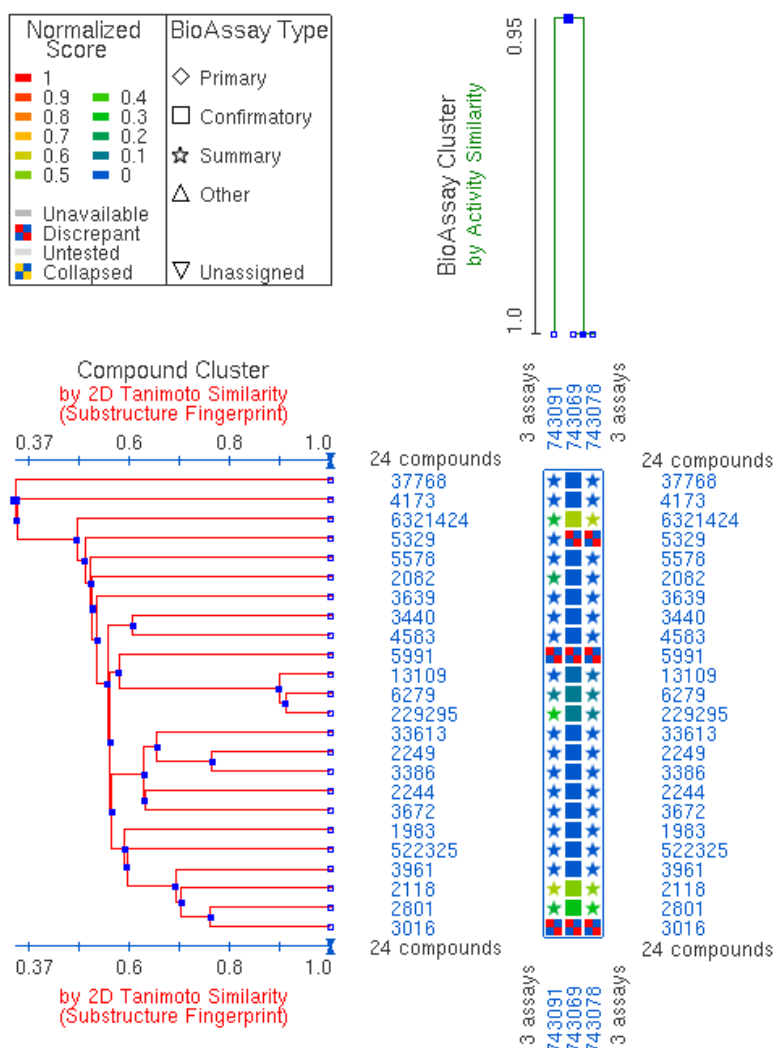


Figura 19 - Diagrama de resultados de 3 bioensaios qHTS de avaliação de atividade antagonista em receptores estrogênicos do tipo alfa (PubChem). Os IFAs são agrupados com base na similaridade estrutural (coeficiente de Tanimoto à esquerda) e o *score de atividade* em cada ensaio é ilustrado pela escala de cor de azul (score 0) ao vermelho (score de atividade máxima normalizada com base nos três ensaios). Os IFA estão representados pelo n° CID (*PubChem Compound Identifier*): amicacina(37768), metronidazol(4173), ivermectina(6321424), sulfametoxazol(5329), trimetropima(5578), albendazol(2082), hidroclorotiazida(3639), furosemida(3440), ofloxacino(4583), etinilestradiol(5991), levonorgestrel(13109), medroxiprogesterona(6279), enantato de noretisterona(229295), amoxicilina(33613), atenolol(2249), fluoxetina(3386), ácido acetilsalicílico(2244), ibuprofeno(3672), paracetamol(1983), dipirona(522325), losartana (3961), alprazolam (2118), clomipramina (2801) e diazepam (3016).

A ivermectina(6321424), alprazolam (2118) e clomipramina (2801) apresentaram atividade antagonista em receptores estrogênicos alfa (*score* na faixa de 0,3 a 0,6 nos 3 bioensaios qHTS). O enantato de noretisterona(229295) e medroxiprogesterona(6279) apresentaram discreta atividade antagonista (*score* de atividade 0,1 e 0,2 nos bioensaios qHTS). Sulfametoxazol(5329), etinilestradiol(5991) e diazepam (3016) apresentaram resultados discrepantes.

Verifica-se que alguns agentes como ivermectina e alprazolam apresentaram algum grau de atividade agonista, e também, antagonista, fato não muito raro em estudos *in vitro*.

c) Predição do potencial de ligação a receptores estrogênicos e pontuação com base nos resultados

O Quadro 24 apresenta os resultados de predição do potencial de ligação a receptores estrogênicos obtidos através do modelo ER *Binding* no QSAR Toolbox.

Quadro 24- Predição do potencial de ligação a receptores estrogênicos obtidos com modelos *in silico*

Ingrediente Farmacêutico Ativo (denominação genérica)	CAS	Predição do potencial de ligação
Dipirona	68-89-3	Não ligante
Paracetamol	103-90-2	Ligante fraco
Ácido acetilsalicílico	50-78-2	Não ligante
Ibuprofeno	15687-27-1	Não ligante
Diclofenaco	15307-86-5	Não ligante
Losartana potássica	114798-26-4	Não ligante
Furosemida	54-31-9	Não ligante
Hidroclorotiazida	58-93-5	Não ligante
Propranolol	525-66-6	Não ligante
Metoprolol	37350-58-6	Não ligante
Atenolol	29122-68-7	Não ligante
Enantato de noretisterona	3836-23-5	Não ligante
Medroxiprogesterona	71-58-9	Não ligante

Ingrediente Farmacêutico Ativo (denominação genérica)	CAS	Predição do potencial de ligação
Levonorgestrel	797-63-7	Não ligante
Etinilestradiol	57-63-6	Ligante forte
Amoxicilina	26787-78-0	Ligante forte
Benzilpenicilina	61-33-6	Não ligante
Amicacina	37517-28-5	Não ligante
Estreptomicina	57-92-1	Não ligante
Nitrofurantoína	67-20-9	Não ligante
Ciprofloxacino	85721-33-1	Não ligante
Levofloxacino	100986-85-4	Não ligante
Moxifloxacino	354812-41-2	Não ligante
Ofloxacino	82419-36-1	Não ligante
Sulfametoxazol	723-46-6	Ligante forte
Trimetropima	738-70-5	Não ligante
Teclozana	5560-78-1	Não ligante
Metronidazol	443-48-1	Não ligante
benzoilmetronidazol	13182-89-3	Não ligante
Albendazol	54965-21-8	Não ligante
Ivermectina	70288-86-7	Não ligante
Diazepam	439-14-5	Não ligante
Clonazepam	1622-61-3	Não ligante
Bromazepam	1812-30-2	Não ligante
Alprazolam	28981-97-7	Não ligante
Amitriptilina	50-48-6	Não ligante
Clomipramina	303-49-1	Não ligante
Nortriptilina	72-69-5	Não ligante
Fluoxetina	54910-89-3	Não ligante

d) Score do potencial de desregulação endócrina pela via estrogênica

A Tabela 12 apresenta scores de potencial de desregulação endócrina pela via estrogênica, obtidos a partir dos resultados de testes *in vitro* (score de atividade nos testes qHTS) e a pontuação baseada nos resultados de predição obtidos com modelos *in silico*.

Tabela 12- Score de potencial de desregulação endócrina pela via estrogênica dos IFA com base em dados *in vitro* e *in silico*

IFA	CID PubChem	Score normalizado de atividade em ensaio qHTS via de sinalização ER-alfa								Predição de ligação com modelo <i>in silico</i>	Pontuação
		Agonismo <i>in vitro</i>				Antagonismo <i>in vitro</i>					
		Ensaio 743079	Ensaio 743075	Ensaio 743077	Pontos	Ensaio 743079	Ensaio 743075	Ensaio 743077	Pontos		
Dipirona	522325	5	0	0	5	0	0	0	0	Não ligante	0
Paracetamol	1983	0	0	0	0	0	0	0	0	Ligante fraco	5
Ácido acetilsalicílico	2244	0	0	0	0	0	0	0	0	Não ligante	0
Ibuprofeno	3672	5	0	0	5	0	0	0	0	Não ligante	0
Diclofenaco	3033	-	-	-	0	-	-	-	0	Não ligante(0
Losartana	3961	0	0	0	0	0	0	0	0	Não ligante(0)	0
Furosemida	3440	5	0	0	5	0	0	0	0	Não ligante(0)	0
Hidroclorotiazida	3639	0	0	0	0	0	0	0	0	Não ligante(0)	0
Propranolol	4946	-	-	-	0	-	-	-	0	Não ligante(0)	0
Metoprolol	4171	-	-	-	0	-	-	-	0	Não ligante(0)	0
Atenolol	2249	0	0	0	0	0	0	0	0	Não ligante(0)	0
Enantato de noretisterona	229295	67	63	63	193	30	10	10	50	Não ligante	0
Medroxiprogesterona	6279	0	0	0	0	10	10	10	30	Não ligante(0)	0
Levonorgestrel	13109	70	57	57	184	0	5	5	10	Não ligante(0)	0
Etinilestradiol	5991	88	81	81	250	5	5	5	15	Ligante forte	10
Amoxicilina	33613	0	0	0	0	0	0	0	0	Ligante forte	10
Benzilpenicilina	5904				0				0	Não ligante	0
Amicacina	37768	48	0	0	48	0	0	0	0	Não ligante	0
Estreptomina	19649	-	-	-	0	-	-	-	0	Não ligante	0

IFA	CID PubChem	Score normalizado de atividade em ensaio qHTS via de sinalização ER-alfa								Predição de ligação com modelo <i>in silico</i>	Pontuação
		Agonismo <i>in vitro</i>				Antagonismo <i>in vitro</i>					
		Ensaio 743079	Ensaio 743075	Ensaio 743077	Pontos	Ensaio 743079	Ensaio 743075	Ensaio 743077	Pontos		
Nitrofurantoina	6604200	-	-	-	0	-	-	-	0	Não ligante	0
Ciprofloxacino	2764	-	-	-	0	-	-	-	0	Não ligante	0
Levofloxacino	149096	-	-	-	0	-	-	-	0	Não ligante	0
Moxifloxacino	4259	-	-	-	0	0	0	0	0	Não ligante	0
Ofloxacino	4583	0	0	0	0	-	-	-	0	Não ligante	0
Sulfametoxazol	5329	0	0	0	0	0	5	5	10	Ligante forte	10
Trimetropima	5578	0	0	0	0	0	0	-	0	Não ligante	0
Teclozana	21723	-	-	-	0	-	-	-	0	Não ligante	0
Metronidazol	4173	5	5	5	15	0	0	0	0	Não ligante	0
benzoilmetronidazol	12760				0				0	Não ligante	0
Albendazol	2082	5	5	5	15	20	0	0	20	Não ligante	0
Ivermectina	6321424	20	5	5	30	25	55	55	135	Não ligante	0
Diazepam	3016	20	0	0	20	5	5	5	15	Não ligante	0
Clonazepam	2802	-	-	-	0	-	-	-	0	Não ligante	0
Bromazepam	2441	-	-	-	0	-	-	-	0	Não ligante	0
Alprazolam	2118	20	0	0	20	55	50	50	155	Não ligante	0
Amitriptilina	2160				0	25	30	30	85	Não ligante	0
Clomipramina	2801	10	0	0	10	5	5	5	15	Não ligante	0
Nortriptilina	4543	-	-	-	0	-	-	-	0	Não ligante	0
Fluoxetina	3386	20	0	0	20	0	0	0	0	Não ligante	0

5.3 Perfil PBT dos IFAs com base nas predições

A Tabela 13 mostra as predições de caracterização do perfil PBT dos ativos estudados obtidas com a ferramenta PBT *Profiler*. A classificação corresponde aos valores-corte utilizados para identificação de substâncias prioritárias:

Tabela 13 - Predições do perfil PBT obtidas com o PBT *Profiler*. Os valores-corte excedidos são destacados (em cores).

Fármaco	Meia-vida água (dias)	Meia-vida solo (dias)	Meia-vida sedimento (dias)	BCF(PBT profiler)	Valor crônico (mg/L Peixes)	Perfil PBT
Dipirona	38	75	340	3,2	3200	PBT
Paracetamol	15	30	140	3,2	0,48	PBT
Ácido acetilsalicílico	15	30	140	3,2	70	PBT
Ibuprofeno	15	30	140	3,2	4,9	PBT
Diclofenaco	38	75	340	3,2	4,6*	PBT
Losartana potássica	38	75	340	110	0,019	PBT
Furosemida	60	120	540	3,2	1,2	PBT
Hidroclorotiazida	60	120	540	3,2	1,4	PBT
Propranolol	15	30	140	51	0,95	PBT
Metoprolol	38	75	340	4,5	5,3	PBT
Atenolol	38	75	340	3,2	1,1	PBT
Enantato de noretisterona	38	75	340	8400	0,004	PBT
Medroxiprogesterona	60	120	540	230	0,15	PBT
Levonorgestrel	60	120	540	92	1,4	PBT
Etinilestradiol	60	120	540	120	0,18	PBT
Amoxicilina	38	75	340	3,2	5,5	PBT
Benzilpenicilina	38	75	340	3,2	2	PBT
Amicacina	15	30	140	3,2	N/A	PBT
Estreptomicina	38	75	340	3,2	N/A	PBT
Nitrofurantoína	38	75	340	3,2	1,4	PBT
Ciprofloxacino	60	120	540	3,2	1300	PBT
Levofloxacino	180	360	1600	3,2	2200	PBT
Moxifloxacino	180	360	1600	3,2	250	PBT
Ofloxacino	180	360	1600	3,2	2200	PBT
Sulfametoxazol	38	75	340	3,2	0,64	PBT

Fármaco	Meia-vida água (dias)	Meia-vida solo (dias)	Meia-vida sedimento (dias)	BCF(PBT profiler)	Valor crônico (mg/L Peixes)	Perfil PBT
Trimetropima	60	120	540	3,2	1,8	PBT
Teclozana	180	360	1600	46	0,91	PBT
Metronidazol	38	75	340	3,2	0,51	PBT
benzoilmetronidazol	38	75	340	3,2	0,063	PBT
Albendazol	38	75	340	49	0,03	PBT
Ivermectina	180	360	1600	510	0,022*	PBT
Diazepam	38	75	340	34	0,07	PBT
Clonazepam	60	120	540	18	0,093	PBT
Bromazepam	60	120	540	10	0,017	PBT
Alprazolam	38	75	340	12	0,018	PBT
Amitriptilina	60	120	540	820	0,013	PBT
Clomipramina	180	360	1600	1200	0,004	PBT
Nortriptilina	38	75	340	440	0,018	PBT
Fluoxetina	60	120	540	150	0,025	PBT

Nota: * A solubilidade é inferior ao ChV estimado, podendo não haver efeito na saturação. Predição não confiável.

Legenda **PBT**:

Persistência nos compartimentos ambientais (P)

- Não persistente: <2 meses (<60 dias) em água, solo e sedimento
- Persistente: ≥2 meses (≥60 dias) em água, solo e sedimento
- Muito Persistente: >6 meses (180 dias) em água, solo e sedimento

Fator de Bioconcentração

- Não biacumulativo: <1000
- Bioacumulativo: ≥1000
- Muito bioacumulativo: ≥5000

Valor crônico (ChV)

- Não tóxico: >10 mg/L ou sem efeitos na saturação
- Tóxico: <10 mg/L
- Muito tóxico: <0,1mg/L

É importante verificar que apesar de algumas predições excederem os valores-corte PBT, um determinado agente pode não ser enquadrado na classe devido ao fato de não ter tendência a estar no meio específico (ex: o agente pode ter uma predição indicando alta meia-vida no sedimento, mas não tende a estar neste compartimento) com base na análise por balanço de massa.

Na análise, os agentes que excederam todos os valores-corte de enquadramento de persistência, bioacumulação e toxicidade foram enantato

de noretisterona e clomipramina. Todavia, o PBT profiler inclui na análise T (toxicidade) apenas o *endpoint* ecotoxicológico (valor crônico para peixes).

ORTIZ DE GARCÍA et al. (2013) também avaliaram o perfil PBT e criaram um ranking de preocupação de diversos fármacos com modelos *in silico*. Em comparação com este estudo, apesar de não terem utilizado a mesma ferramenta (PBT profiler) e método de classificação PBT, as predições obtidas por estes autores são consideradas similares já que os modelos aplicados são baseados naqueles do EPISuite™.

No relatório publicado pelo *Stockholm County Council* (2012), sob o título “*Environmentally Classified Pharmaceuticals*”, a organização utilizou o mesmo sistema de classificação PBT para os medicamentos, unindo esta classificação a dados de prescrição e venda (indicadores de volume de uso) e estimativas de risco (baseadas em concentrações ambientais preditas).

Neste contexto, esta abordagem pode servir como base para as agências brasileiras nas políticas de controle locais, sendo que as predições obtidas neste estudo para o grupo de estudo (ingredientes ativos relevantes para o Brasil) podem ser úteis na confecção de uma lista de ingredientes ativos classificados quanto ao potencial PBT e de risco.

5.4 Índice de Prioridade Toxicológica (*Toxicological Priority Index*) com base em resultados *in chemico*, *in silico*, *in vitro* e *in vivo* e *ranking* agentes prioritários

Foi obtido um perfil de priorização para os 39 IFAs do estudo, expresso como um Índice de Prioridade Toxicológica, o qual foi baseado nas propriedades físico-químicas e de comportamento ambiental (relevantes para o potencial de exposição), e, de toxicidade (potencial de efeitos crônicos ou efeitos que podem representar preocupações a baixas doses), ou seja, o ToxPi segundo os *endpoints* considerados no estudo. O esquema de priorização é ilustrado na Figura 20.

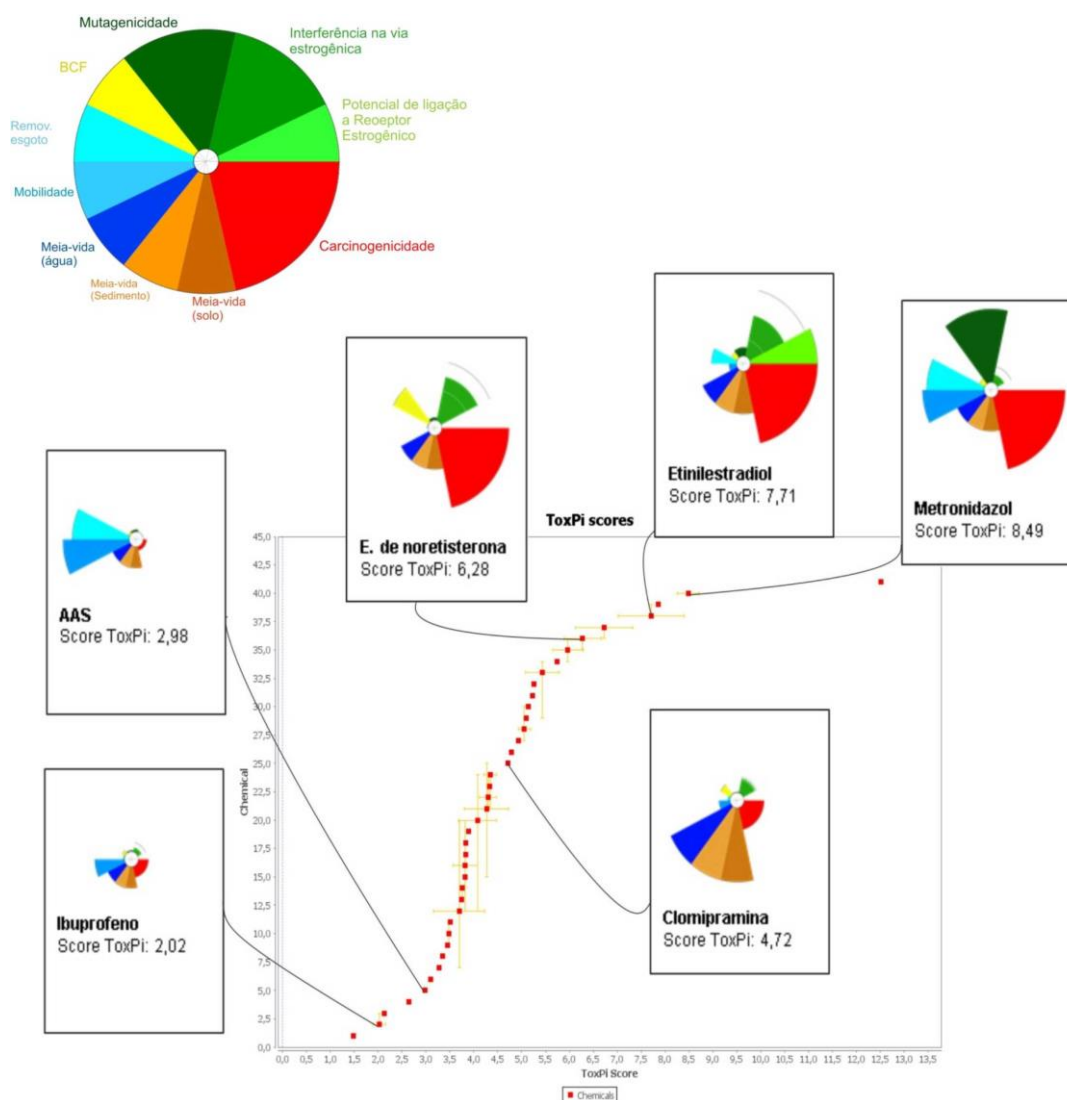


Figura 20 - Perfil de priorização dos IFAs do estudo. Na ilustração, são destacados alguns IFAs de maior grau de preocupação (maior ToxPi): metronidazol (ToxPi:8,49; IC 95%: 8,26 - 8,71), etinilestradiol (ToxPi:7,71; IC 95%: 7,02 - 8,4) e enantato de noretisterona (ToxPi: 6,28; IC 95%: 5,88 - 6,67); e outros de menor preocupação ou menor ToxPi: ibuprofeno (ToxPi: 2,02; IC 95%: 1,89 - 2,15) e ácido acetilsalicílico(ToxPi:2,98; IC 95%: 2,98).

Os resultados são expressos na forma de um *ranking* por grau de preocupação com base no valor do ToxPi, considerando os limites inferior e superior com intervalo de confiança de 95%. Os resultados são apresentados em detalhe na Tabela 14, e o *ranking* baseado no score ToxPi é apresentado na Figura 21.

Tabela 14-Ranking dos IFAs do estudo com base no Índice de Prioridade Toxicológica (ToxPi), considerando os limites inferior e superior com intervalo de confiança de 95% do ToxPi e do Ranking. Os 10 agentes prioritários são destacados.

Ranking do grau de preocupação (ordem crescente)	CAS	Nome da substância	Valor do ToxPi	Limite inferior do ToxPi (IC 95%)	Limite superior do ToxPi (IC 95%)	Limite inferior do ranking (IC 95%)	Limite superior do ranking (IC 95%)
1	-	Controle positivo (alta preocupação)	12,52	12,52	12,52	41	41
2	443-48-1	Metronidazol	8,49	8,26	8,71	40	40
3	67-20-9	Nitrofurantoína	7,85	7,85	7,85	39	39
4	57-63-6	Etinilestradiol	7,71	7,02	8,4	38	39
5	797-63-7	Levonorgestrel	6,73	6,13	7,33	36	37
6	3836-23-5	Enantato de	6,28	5,88	6,67	35	36
7	71-58-9	Medroxiprogesterona	5,97	5,65	6,28	34	36
8	100986-85-4	Levofloxacino	5,75	5,75	5,75	34	34
9	70288-86-7	Ivermectina	5,43	5,08	5,79	29	34
10	103-90-2	Paracetamol	5,26	5,26	5,26	32	32
11	82419-36-1	Ofloxacino	5,23	5,23	5,23	31	31
12	354812-41-2	Moxifloxacino	5,14	5,14	5,14	30	30
13	85721-33-1	Ciprofloxacino	5,1	5,1	5,1	29	29
14	68-89-3	Dipirona	5,06	4,93	5,19	27	30
15	5560-78-1	Teclozana	4,93	4,93	4,93	27	27
16	26787-78-0	Amoxicilina	4,79	4,79	4,79	26	26
17	303-49-1	Clomipramina	4,72	4,68	4,76	25	25
18	54-31-9	Furosemida	4,34	4,21	4,47	21	24
19	57-92-1	Estreptomicina	4,33	4,33	4,33	23	23
20	723-46-6	Sulfametoxazol	4,3	4,12	4,48	21	24
21	28981-97-7	Alprazolam	4,27	3,81	4,73	15	25
22	37517-28-5	Amicacina	4,08	3,68	4,48	12	24

Ranking do grau de preocupação (ordem crescente)	CAS	Nome da substância	Valor do ToxPi	Limite inferior do ToxPi (IC 95%)	Limite superior do ToxPi (IC 95%)	Limite inferior do ranking (IC 95%)	Limite superior do ranking (IC 95%)
23	13182-89-3	benzoilmetronidazol	3,89	3,89	3,89	19	19
24	1812-30-2	Bromazepam	3,84	3,84	3,84	18	18
25	61-33-6	Benzilpenicilina	3,83	3,83	3,83	17	17
26	54910-89-3	Fluoxetina	3,82	3,57	4,08	12	20
27	15307-86-5	Diclofenaco	3,82	3,82	3,82	15	15
28	54965-21-8	Albendazol	3,76	3,73	3,8	13	14
29	1622-61-3	Clonazepam	3,75	3,75	3,75	13	13
30	50-48-6	Amitriptilina	3,69	3,16	4,23	7	20
31	738-70-5	Trimetropima	3,51	3,51	3,51	11	11
32	439-14-5	Diazepam	3,48	3,45	3,52	9	11
33	58-93-5	Hidroclorotiazida	3,45	3,45	3,45	9	9
34	72-69-5	Nortriptilina	3,35	3,35	3,35	8	8
35	37350-58-6	Metoprolol	3,27	3,27	3,27	7	7
36	114798-26-4	Losartana	3,09	3,09	3,09	6	6
37	50-78-2	Ácido acetilsalicílico	2,98	2,98	2,98	5	5
38	9122-68-7	Atenolol	2,64	2,64	2,64	4	4
39	525-66-6	Propranolol	2,13	2,13	2,13	3	3
40	15687-27-1	Ibuprofeno	2,02	1,89	2,15	2	3
41	-	Controle negativo (baixa preocupação)	1,47	1,47	1,47	1	1

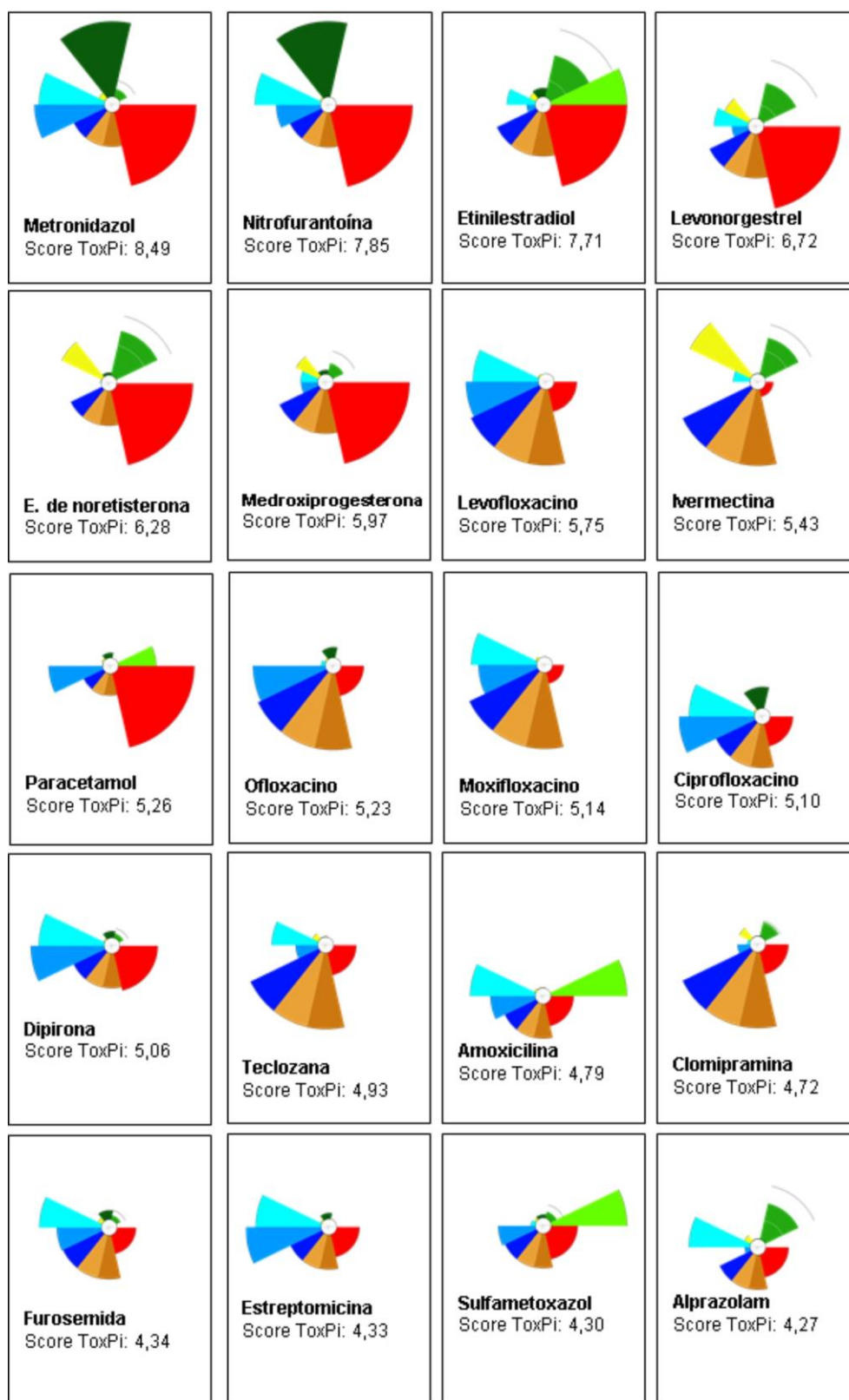


Figura 21 - Ranking do grupo de estudo segundo o grau de preocupação (ordem decrescente)

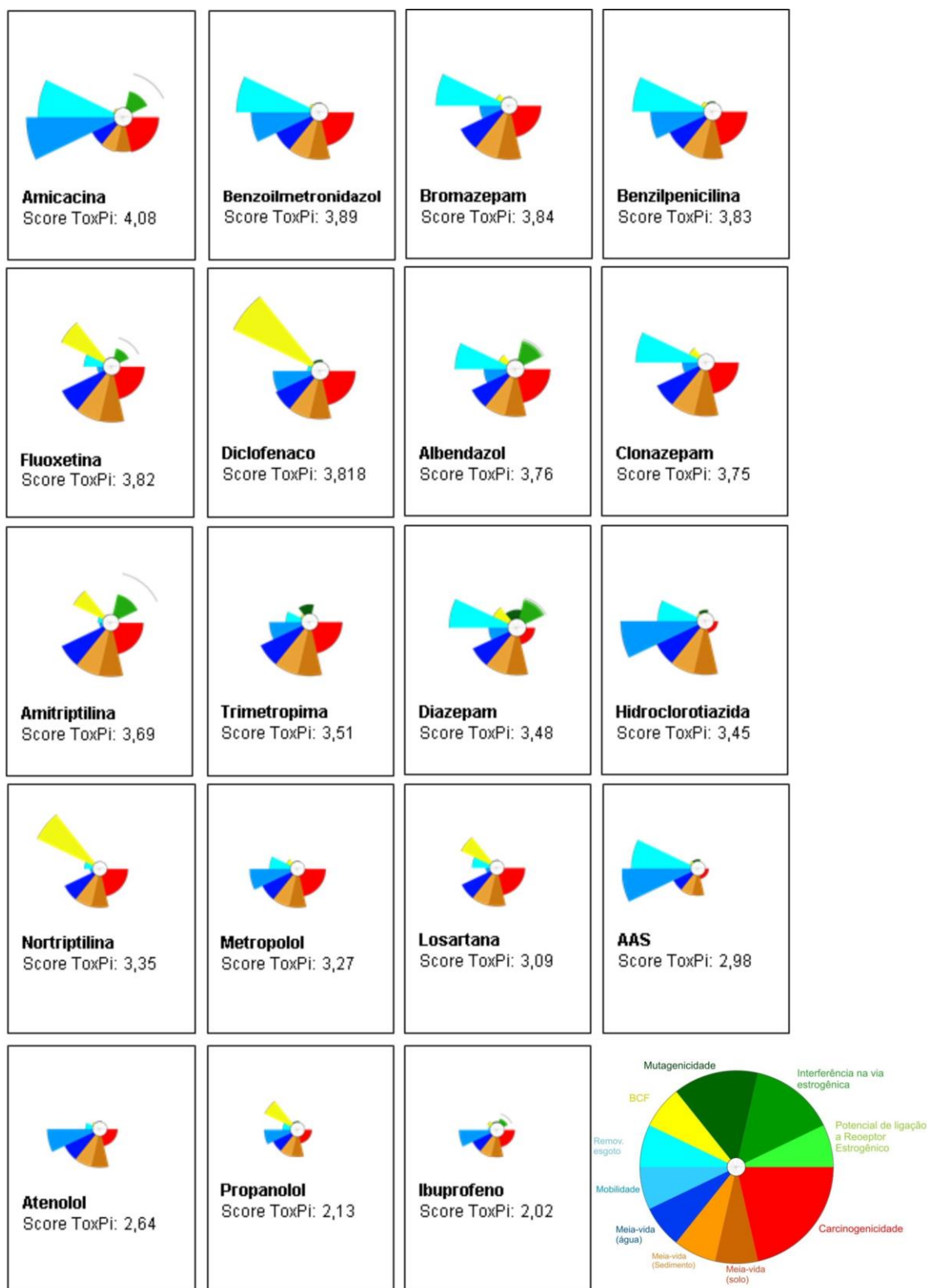


Figura 20 (Cont.) - Ranking do grupo de estudo segundo o grau de preocupação (ordem decrescente)

Com base na análise e *endpoints* considerados na avaliação, os 6 agentes considerados prioritários no estudo foram metronidazol (ToxPi:8,49; IC 95%: 8,26 - 8,71), nitrofurantoína (ToxPi:7,85; IC 95%: 7,85 - 7,85), etinilestradiol (ToxPi:7,71; IC 95%: 7,02 - 8,4), levonorgestrel (ToxPi: 6,73; IC 95%: 6,13 - 7,33, enantato de noretisterona (ToxPi: 6,28; IC 95%: 5,88 - 6,67) e medroxiprogesterona (ToxPi: 5,97; IC 95% 5,65 - 6,28) (Figura 21).

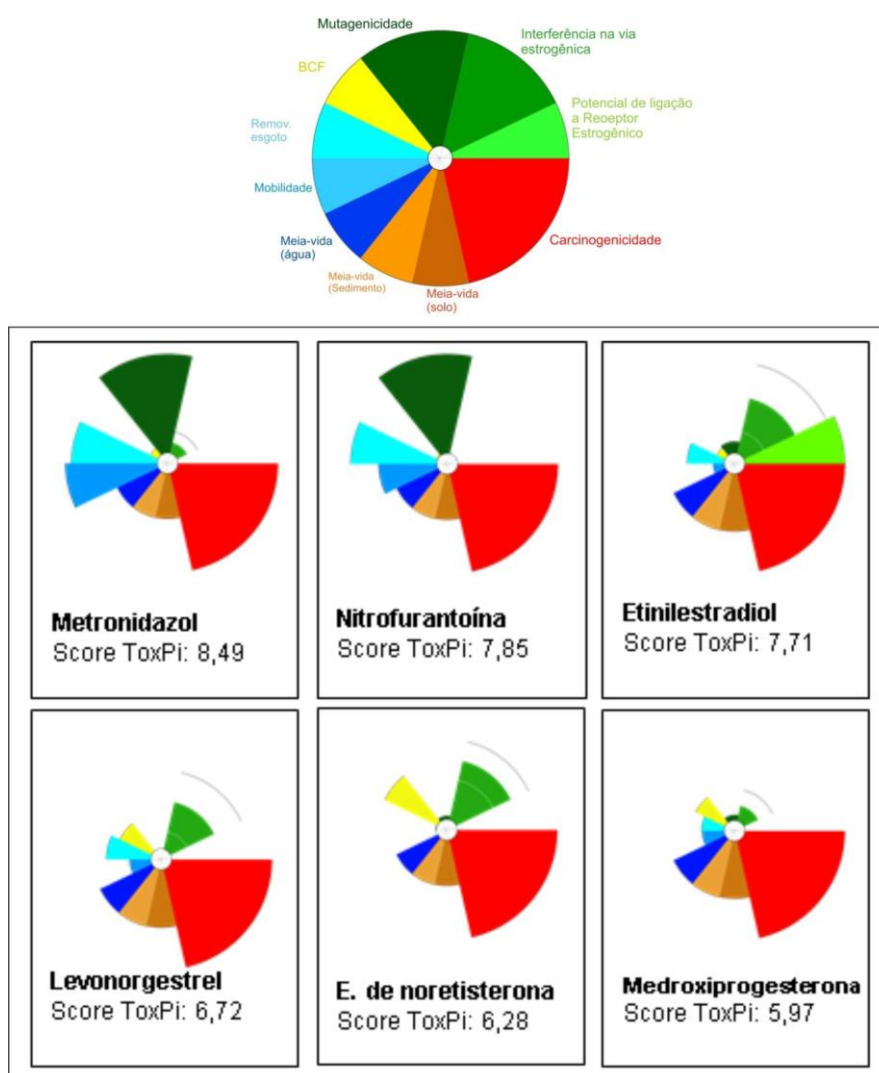


Figura 22 - Os 6 agentes considerados prioritários com base no score ToxPi: metronidazol (ToxPi:8,49; IC 95%: 8,26 - 8,71), nitrofurantoína (ToxPi:7,85; IC 95%: 7,85 - 7,85), etinilestradiol (ToxPi:7,71; IC 95%: 7,02 - 8,4), levonorgestrel (ToxPi: 6,73; IC 95%: 6,13 - 7,33, enantato de noretisterona (ToxPi: 6,28; IC 95%: 5,88 - 6,67) e medroxiprogesterona (ToxPi: 5,97; IC 95% 5,65 - 6,28).

O metronidazol foi considerado o IFA de maior grau de preocupação no grupo de estudo (ToxPi:8,49; IC 95%: 8,26 - 8,71), mantendo-se na mesma posição nos limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95%. O alto grau de preocupação é justificado pela baixa removibilidade do agente nos métodos convencionais de tratamento e alta mobilidade (que aumentam o potencial de exposição ambiental humana em rotas envolvendo ingestão de água), e, pela alta pontuação nos *endpoints* de toxicidade mutagenicidade e carcinogenicidade.

Apesar do uso terapêutico em condições posológicas consideradas seguras (uso de curto prazo, em geral, de 7 A 10 dias), o metronidazol é classificado como possivelmente carcinogênico para humanos (Grupo 2B) (IARC, 2014), e não é possível atribuir a segurança posológica a exposições crônicas às baixas concentrações encontradas em água.

Pelo seu extensivo uso no Brasil, considerando que além do descarte inapropriado, o metronidazol pode ser eliminado em sua forma inalterada pela urina e fezes nos cenários de uso humano e veterinário, são necessários estudos para avaliação dos níveis do IFA em água destinada ao consumo humano. Apesar da baixa remoção dos métodos convencionais de tratamento, têm sido estudados métodos específicos para aumento da remoção do metronidazol em água (OKHOVAT et al., 2015; RAMAVANDI & AKBARZADEH, 2014).

Sabe-se que benzoilmetronidazol, apesar da 19ª posição no ranking, é desenhado para liberação de metronidazol, embora não se possa atribuir diretamente a mesma classificação e *ranking*.

A nitrofurantoína (ToxPi:7,85; IC 95%: 7,85 - 7,85) apresenta o segundo maior grau de preocupação com base na análise e *endpoints* considerados. O alto ToxPi é atribuído principalmente ao potencial de mutagenicidade observado em estudos *in vitro* e carcinogenicidade *in vivo*, pela baixa removibilidade do agente nos métodos convencionais de tratamento e pela mobilidade que aumentam o potencial de exposição ambiental humana em rotas envolvendo ingestão de água.

A pontuação de mutagenicidade e carcinogenicidade é atribuída devido aos dados obtidos nas bases GENE-TOX, CPDB e Actor, em que há resultados positivos de mutagenicidade *in vitro* e carcinogenicidade *in vivo* (câncer renal em ratos machos e de ovário em camundongos fêmeas). Com base em dados do CPDB e estudos do NTP (*National Toxicology Program*), a potência carcinogênica da nitrofurantoína expressa em TD₅₀ (Taxa de Dose Tumorigênica pode induzir tumor em metade dos animais-teste no período vital)³ é de 176 mg/kg/dia para ratos e 1400 mg/kg/dia para camundongos.

Apesar dos dados *in vitro* e *in vivo*, e alguns relatos de caso de incidência de câncer de bexiga em humanos expostos a derivados do 5-nitrofurano (grupo em que se inclui a nitrofurantoína), este princípio ativo ainda está no Grupo 3 da IARC (não classificável quanto à carcinogenicidade para humanos, em classificação feita em 1990), que considerou a evidência de carcinogenicidade inadequada em humanos e limitada em animais (IARC, 2014).

O etinilestradiol (ToxPi:7,71; IC 95%: 7,02 - 8,4), contraceptivo de ação estrogênica, como terceiro agente prioritário com maior grau de preocupação, teve como principais *endpoints* contribuindo para o alto ToxPi o potencial de interferência na via endócrina (baseado no potencial de ligação *in silico* e scores de atividade em receptor alfa estrogênico em 6 bioensaios qHTS *in vitro*) e carcinogenicidade (dados positivos de câncer em fígado em bexiga, com base em experimentos com animais), e meia-vida na água e sedimento.

Os demais contraceptivos (levonorgestrel, enantato de noretisterona, e medroxiprogesterona) estão entre os seis agentes prioritários. A IARC classificou terapia estrogênica e progestogênica isolada e/ou combinada (menopausal e pós-menopausal) como Grupo 1 (carcinogênico para

³ Medida de potência carcinogênica que expressa a taxa de dose crônica (mg/kg/dia) que pode induzir tumor em metade dos animais-teste ao final do período vital padrão de determinada espécie (CPDB, 2014).

humanos) com base em evidências em humanos de câncer de mama, endométrio e ovário, embora haja também evidências de efeito protetor. Os contraceptivos progestogênicos são classificados como Grupo 2B (possivelmente carcinogênicos para humanos), com base em evidências de carcinogenicidade em animais, embora não haja evidência suficiente para alguns agentes da categoria (ex: levonogestrel) (IARC, 2014).

Outros estudos têm considerado hormônios como prioritários com base em outros critérios específicos e diferentes esquemas de priorização (KOSTICH & LAZORCHAK, 2008 *apud* CALDWELL et al., 2014; SANDERSON et al., 2004). Apesar da escassez de dados sobre volume de produção e uso, os contraceptivos são isentos de prescrição e espera-se que este seja um fator determinante para a ocorrência destes no ambiente.

Os seis considerados de menor preocupação foram ibuprofeno (ToxPi: 2,02; IC 95%: 1,89 - 2,15), propranolol (ToxPi: 2,02; IC 95%: 2,13), atenolol (ToxPi: 2,64; IC 95%: 2,64), ácido acetilsalicílico (ToxPi: 2,98; IC 95%: 2,98), losartana (ToxPi: 3,09; IC 95%: 3,09), metoprolol (ToxPi: 3,27; IC 95%: 3,27) (Figura 23).

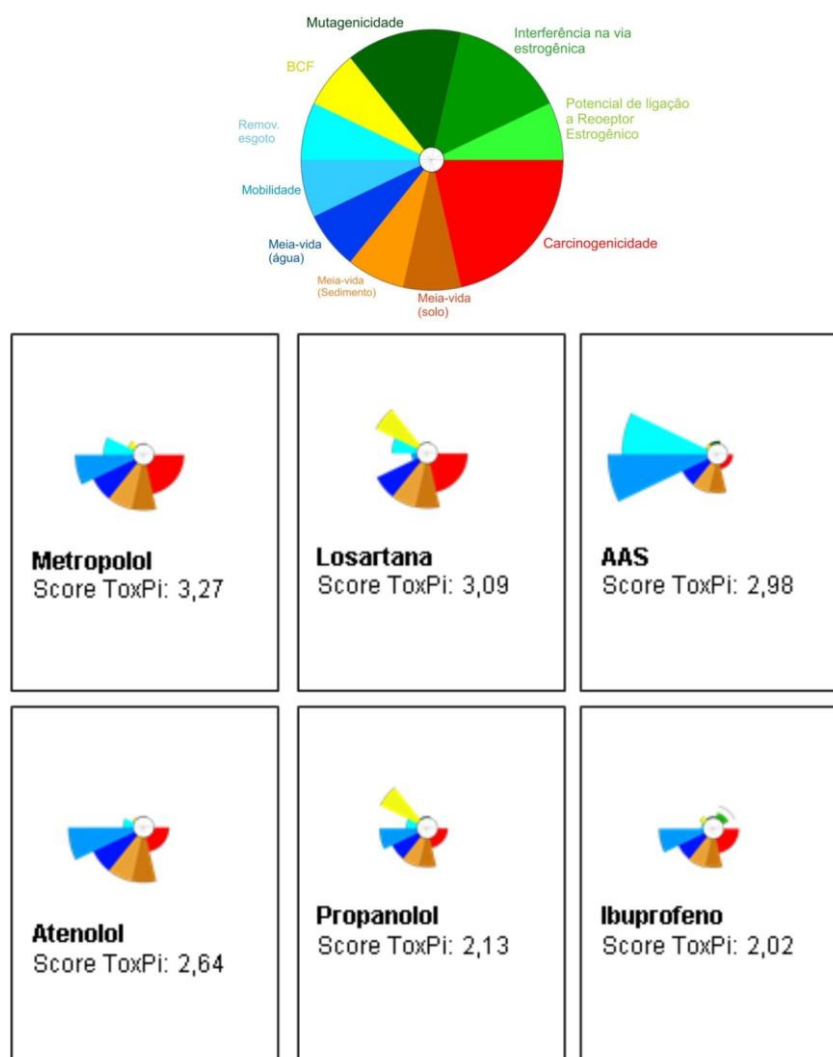


Figura 23 - Os 6 considerados de menor preocupação com base nos *endpoints* considerados: ibuprofeno (ToxPi: 2,02; IC 95%: 1,89 - 2,15), propranolol (ToxPi: 2,02; IC 95%: 2,13), atenolol (ToxPi: 2,64; IC 95%:2,64), ácido acetilsalicílico - AAS(ToxPi:2,98; IC 95%: 2,98), losartana(ToxPi: 3,09; IC 95%:3,09), metoprolol(ToxPi:3,27; IC 95%: 3,27).

Diversos estudos recentes têm sugerido critérios para a definição de agentes prioritários, ou seja, abordagens com componentes ou fatores que atribuem grau de relevância para determinados agentes químicos, por exemplo, volume de produção ou informações de mercado, número de prescrições, dados de uso, frequência ou ocorrência no ambiente apontada em estudos, concentrações ambientais mensuradas ou previstas, comportamento ambiental e potencial de toxicidade ou ecotoxicidade

(CALDWELL et al., 2014; DONG et al., 2013; KUZMANOVIC et al., 2015; RIVA et al., 2014).

Nestes diversos estudos têm sido apontados agentes ou classes prioritárias com base em critérios individuais ou combinação de critérios, tendo como resultado diferentes perfis de priorização. Devido a complexidade da contaminação ambiental, as incertezas envolvidas e o número de *endpoints* humanos e não humanos como alvos, tais estudos são importantes para a tomada de decisões mais abrangentes por agências de saúde e de meio ambiente, tais quais, incorporação de novos métodos de tratamento, vigilância ambiental e outros.

Alguns esquemas de priorização tem considerado a toxicidade aquática aguda dos ingredientes ativos, com a limitação de não considerar a ocorrência de efeitos a baixas concentrações e a saúde humana. Por outro lado, sabe-se que muitos produtos de (bio)transformação apresentam toxicidade distinta das moléculas de origem, sobre as quais o conhecimento sobre o comportamento ambiental e toxicidade em exposição a baixas doses e de longo prazo é considerado limitado.

Tanto neste estudo, como em várias outras abordagens de priorização há incertezas não contempladas. Após o consumo, os ingredientes farmacêuticos podem ser eliminados através das fezes e urina nas formas metabolizada(s) e não-metabolizada(s), sendo que a taxa de metabolismo pode variar amplamente entre os diversos agentes, de <1% a >95% antes da eliminação (PHYSICIANS' DESK REFERENCE, 2009 *apud* DONG et al., 2013).

Para estudos posteriores é importante considerar o grau de eliminação de fármacos em sua forma inalterada, e neste caso, para aqueles eliminados em grande parte em sua forma alterada metabolicamente, devem ser avaliados o perfil de comportamento ambiental e toxicidade. O grau de eliminação do princípio ativo ou de seus metabólitos é relevante quando se considera como fonte, além da disposição de resíduos, a quantidade liberada após em uso (doméstico ou hospitalar). O relatório da Organização

Mundial de Saúde apresenta taxas de eliminação de alguns fármacos em sua forma inalterada (WHO, 2012).

A aplicação individual do critério de volume de uso também envolve o viés de que um toxicante com baixo volume de produção ou uso pode apresentar toxicidade seis ordens de grandeza maior, podendo representar maior risco que outros agentes com maior volume de produção ou uso. Estes agentes de baixo volume e alto risco podem acabar sendo avaliados somente no final do processo após a ocorrência de efeitos deletérios (MEKENYAN, 2005).

O perfil de distribuição e de comportamento ambiental (grau de adsorção, grau de solubilidade, meia-vida, etc.) pode resultar em maior disponibilidade química do agente e conseqüentes níveis de exposição relevantes para a saúde pública.

No contexto brasileiro, sabe-se que há ausência de políticas públicas e de controle para a disposição de resíduos de medicamentos domiciliares (que acabam sendo dispostos em lixo comum ou na rede pública), e ainda, em relação ao tratamento efetivo e liberação de esgoto hospitalar muitas vezes disposto no esgoto doméstico.

Os diferentes métodos de priorização (“*usage/prescription/market-based*”, “*hazard-based*”, “*fate-based*” e “*risk-based*”) podem resultar em diferentes *rankings* de agentes prioritários, e obviamente, pela complexidade do fenômeno e pelo número de fatores a considerar na avaliação de risco de fármacos em água, cada método possui suas vantagens, desvantagens e incertezas não consideradas, mas também, sua relevância para a tomada de decisão.

Diversos estudos vêm sendo feitos para identificação de agentes prioritários, com diferentes níveis de recursos, informações, preocupações e objetivos, e alguns têm desconsiderado efeitos à saúde humana e *endpoints* críticos.

SANDERSON et al.(2004) consideraram classes e ingredientes farmacêuticos em seu *ranking* de priorização, baseado em predições de Log de Kow obtidas com EPISUITE™, quociente de perigo (ecotoxicidade para

daphnídeos, algas e peixes) derivado a partir de predições com o ECOSAR e removibilidade em plantas de tratamento de esgoto. Não foram considerados *endpoints* de avaliação do potencial de exposição e efeitos à saúde humana.

DONG et al. (2013) consideraram em seu *score* o número de prescrições, estimativas de uso, e dados de relação dose-resposta, agrupados nas categorias de toxicidade aquática, animal e para saúde humana, incluindo efeitos agudos, obtendo *scores* muito diferentes baseados em cada grupo, o que também demonstra a variabilidade que pode ocorrer dentro de um mesmo estudo. A vantagem desta abordagem parece ter sido a inclusão de *endpoints* toxicológicos e ecotoxicológicos, agudos e crônicos. A principal limitação deste estudo pode ter sido a ausência de parâmetros de comportamento ambiental, que incluem diversas variáveis que podem interferir na exposição.

CALDWELL et al.(2014) avaliando incertezas não contempladas por abordagens de outros autores, propuseram uma abordagem geral de priorização, que considera elementos que interferem na biodisponibilidade, análise de vias de toxicidade e de mecanismos de ação. A vantagem desta abordagem pode ser a maior disponibilidade de dados farmacológicos, que pode auxiliar indiretamente a análise da preocupação toxicológica. Todavia, existem outras características de comportamento ambiental não consideradas que podem interferir na disponibilidade química do agente, ou seja, em sua capacidade de alcançar um ponto de exposição a partir de sua liberação no ambiente (ex: mobilidade, lixiviabilidade, removibilidade, etc.).

A abordagem de RIVA et al.(2014) considerou a seleção de 21 agentes prioritários com base em volume de vendas e/ou prescrições médicas, para os quais foram feitos cálculos das PECs, removibilidade a partir de tratamento de lama de esgoto, e análises de concentrações reais em afluentes e efluentes. Embora, não tenham sido consideradas as características de toxicidade dos produtos de origem ou de (bio)transformação, os autores refinaram a análise das PECs considerando as taxas de eliminação em humanos a partir da urina e fezes.

Em trabalho conduzido recentemente por KUZMANOVIC et al.(2015), a abordagem de priorização para diversos micropoluentes (incluindo ingredientes farmacêuticos) foi feita com base em um *ranking* obtido através de dados de monitorização de rios e potencial de ecotoxicidade aguda para *Daphnia sp.*, algas e peixes. Não foram considerados *endpoints* de saúde humana.

Além das diferentes abordagens de priorização, são muitos *endpoints* que podem ser incorporados nas abordagens de priorização baseadas em perigo, comportamento ambiental e risco. Todavia, a falta de disponibilidade, acessibilidade e consistência são aspectos que dificultam a incorporação do delineamento de estudos. Neste estudo, a abordagem levou em conta a preocupação com o potencial de exposição e efeitos a baixas doses, e pode ser considerada um híbrido de priorização baseado no perigo e comportamento ambiental (*hazard/fate-based*).

O potencial de ionização de cada agente pode afetar a disponibilidade química e a biodisponibilidade. Tal consideração é relevante já que estima-se que 70% dos agentes terapêuticos são ionizáveis (CALDWELL et al., 2014).

No Brasil, é necessário considerar o ciclo global de uso das substâncias, e no contexto farmacêutico, a segurança ambiental demanda políticas e regulação de fármacos em relação aos riscos ambientais, a exemplo da *European Medicine Agency* (EMA), que estabelece a necessidade de avaliação de risco ambiental conforme a diretriz “*Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*” (EMA, 2006).

Os modelos *in silico* podem ser ferramentas muito úteis, já que há escassez de dados sobre comportamento ambiental e *endpoints* de toxicidade, necessários para avaliação de risco na exposição ambiental a fármacos. Esta necessidade da disponibilidade de dados vem sendo discutida por diversos autores (GAVRILESCO et al., 2014; KUMAR et al., 2010; KÜSTER & ADLER, 2014; ROOS et al., 2012), como sendo necessária não apenas para autorização de comercialização, mas para

outras áreas de gestão de risco ambiental, como por exemplo, controle da poluição.

A sugestão de etapas de priorização e análises, com a interface com as políticas e regulação, podem servir como modelo para o Brasil. LEUNG et al. (2013) apresentaram um quadro de gestão de risco em que são definidas as seguintes etapas: (1) Priorização baseada no uso; (2) identificação de alvos; (3) triagem preliminar; (4) priorização baseada no risco; (5) identificação da contaminação; (6) programa abrangente de monitoramento, se necessário; (7) Políticas/regulação para proteção da saúde humana, se necessário.

Além disso, com a crescente preocupação quanto ao engajamento de profissionais de saúde no desenvolvimento sustentável, surge a necessidade de prescrições ambientalmente conscientes, conforme discutido por (DEBLONDE & HARTEMANN, 2013).

6. CONCLUSÕES

Considerando a escassez de dados, os modelos *in silico* podem ser uma importante alternativa como ferramenta para obtenção de predições de características de comportamento ambiental e toxicidade, e, para identificação de agentes prioritários no contexto da gestão ambiental e controle dos riscos. Diversas abordagens sugeridas por agências internacionais e trabalhos científicos incluem a aplicação destes modelos para fins de avaliação de substâncias.

Este estudo demonstra que através do uso de modelos *in silico* e ferramentas computacionais, é possível avaliar e definir contaminantes de maior preocupação toxicológica com base no potencial de exposição e toxicidade. A abordagem proposta pode auxiliar na tomada de decisões de gestão ambiental, definindo prioridades para monitoramento ambiental, medidas de intervenção e políticas de controle.

Este trabalho indica que muitos fármacos de diferentes classes podem apresentar características físico-químicas e de comportamento ambiental que lhes conferem alto potencial de exposição ambiental, e que apesar do uso seguro nas condições posológicas, há diversos ingredientes ativos com potencial de toxicidade, considerados preocupantes pela comunidade científica e organizações internacionais.

No Brasil, os resultados obtidos neste estudo para a lista de ingredientes ativos utilizados em território nacional (dados de comportamento ambiental e toxicidade) podem ser úteis para ações relacionadas à monitorização ambiental e controle do riscos de fármacos no ambiente, sobretudo, como parte de uma política de proteção aos recursos hídricos.

Com base no estudo, conclui-se que para fins de avaliação e monitorização de exposição pela água, podem ser considerados prioritários fármacos com evidência de mutagenicidade, de carcinogenicidade e de outros efeitos que podem ocorrer a baixas doses, e, que apresentem

características físico-químicas e de comportamento ambiental que lhes confirmam potencial de exposição nesta rota específica.

Com a preocupação da comunidade científica e agências reguladoras em relação aos efeitos em baixas doses, são necessários mais estudos para a caracterização dos efeitos nas exposições crônicas a fármacos em água, consideradas inadvertidas e diferentes daquelas avaliadas no processo de autorização de uso. A aprovação de medicamentos no Brasil, além da segurança terapêutica, deveria considerar uma análise preliminar do potencial de risco ambiental de fármacos para os quais se espera uso extensivo, uma conduta já adotada nos Estados Unidos e Europa. Tais dados podem complementar as obrigações (segundo o grau de preocupação de cada produto) na logística reversa de medicamentos em todo ciclo de uso.

Apesar da insuficiência das análises baseadas exclusivamente no volume de produção, consumo ou registro de prescrições, tais dados são de suma importância e poderiam ser incorporados em estudos posteriores como componentes de índices de prioridade locais. São necessários relatórios periódicos sobre a produção e consumo de medicamentos no Brasil, já que tais dados podem contribuir no delineamento de estratégias de avaliação, definição de prioridades e adoção de políticas específicas de controle.

A conclusão sobre a preocupação da contaminação ambiental por fármacos remete a tantas outras reflexões, tais quais, o papel dos prescritores e outros profissionais de saúde (sobretudo os farmacêuticos, como profissionais do medicamento), dos gestores de hospitais, do setor privado, das agências reguladoras e da população geral nas ações de responsabilidade socioambiental em todo ciclo de vida de medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACTOR – Aggregated Computational Toxicology Resource. Disponível em: <<http://actor.epa.gov/actor/faces/ACToRHome.jsp>> acesso em 26 de maio de 2014.

BHANDARI, R. K. et al. Effects of the environmental estrogenic contaminants bisphenol A and 17 α -ethinyl estradiol on sexual development and adult behaviors in aquatic wildlife species. *General and Comparative Endocrinology*, V., n., p. 1-25, 2014. No prelo.

BIRNBAUM, L. S. Environmental Chemicals: Evaluating Low-Dose Effects. *Environmental Health Perspectives*, v. 120, n.4, p.143-144, 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Boletim de Farmacoepidemiologia (SNGPC)*. Brasília: ASCEC/ANVISA, 2011. 9p.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)*. 8. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 200p.

BOXALL, A. B. et al. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environ Health Perspect*, v. 120, n. 9, p. 1221-9, Sep 2012.

CANADA. *Overview of the Chemicals Management Plan*. Canada: Government of Canada, 1994. Disponível em: <www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/alt_formats/pdf/fact-fait/overview-vue-eng.pdf>. Acesso em 13 de setembro de 2013.

CANADA. *CEPA - Canadian Environmental Protection Act*. [S.l]: 1999.

_____. *Non-Domestic Substances List*. Gatineau: Environment Canada, 2013a.

_____. *Existing Substances Evaluation*. Gatineau: Environment Canada, 2013b. Disponível em: <www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/dsl/cat_faq.cfm>. Acesso em 13 de setembro de 2013.

CALDWELL, D. J. et al. An integrated approach for prioritizing pharmaceuticals found in the environment for risk assessment, monitoring and advanced research. *Chemosphere*, v. 115, n. 0, p. 4-12, 2014.

CARMONA, E.; ANDREU, V.; PICÓ, Y. Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: From

waste to drinking water. *Science of the Total Environment*, v. 484, n. 0, p. 53-63, 2014.

Carcinogenic Potency Database (CPDB). Disponível em: <<http://potency.berkeley.edu>> acesso em 26 de maio de 2014.

CDC - Center for Disease Control and Prevention. *Exposome and Exposomics*. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/niosh/topics/exposome/>> acesso em 09 de abril de 2014.

CHEN, F. et al. Distribution and accumulation of endocrine-disrupting chemicals and pharmaceuticals in wastewater irrigated soils in Hebei, China. *Environmental Pollution*, v. 159, n. 6, p. 1490-1498, 2011.

CRONIN, M. T. D.; MADDEN, J. C. *In Silico Toxicology: Principles and Applications*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2010.

DEBLONDE, T.; HARTEMANN, P. Environmental impact of medical prescriptions: assessing the risks and hazards of persistence, bioaccumulation and toxicity of pharmaceuticals. *Public Health*, v. 127, n. 4, p. 312-317, 2013.

DE JONGH, C. M. et al. Screening and human health risk assessment of pharmaceuticals and their transformation products in Dutch surface waters and drinking water. *Science of the Total Environment*, v. 427-428, n. 0, p. 70-77, 2012.

DONG, Z. et al. Prioritizing environmental risk of prescription pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 65, n. 1, p. 60-7, 2013.

DRUG BANK DATABASE v4.1. Open Data Drug and Drug Target Database. Metabolomics Innovation Centre (TMIC). Disponível em: <<http://www.drugbank.ca/>> Acesso em janeiro de 2014.

DRUG INFORMATION PORTAL. National Library of Medicine. Disponível em: < <http://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal/drugportal.jsp> > Acesso em janeiro de 2014.

ECHA - European Chemicals Agency. *Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals*. Helsínquia: ECHA, 2008. 134p.

ECHA - European Chemicals Agency. *Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.11: PBT Assessment*. Helsinki: ECHA, 2012.

ECHA - EUROPEAN CHEMICALS AGENCY. *Guia prático 5: como comunicar (Q)SAR*. Helsínquia: ECHA, 2009.

EMA - European Medicines Agency. *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*. Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. London: Committee For Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2006. 12p.

_____. *Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2011.

FEDERAL ENVIRONMENT AGENCY (Umweltbundesamt). *Pharmaceuticals in the environment: Occurrence, effects, and opinions for action*. Disponível em: <http://www.pharmaceuticals-in-the-environment.org/en/bereich_1/dok/12.php> acesso em novembro de 2014.

FRAM, M. S.; BELITZ, K. Occurrence and concentrations of pharmaceutical compounds in groundwater used for public drinking-water supply in California. *Science of the Total Environment*, v. 409, n. 18, p. 3409-3417, 2011.

GAVRILESCU, M. et al. Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. *New Biotechnology*, Romania, v. 32, n. 1, p.1-10, 2014.

GENE-TOX (Genetic Toxicology Data Bank) - U.S. NLM (United States National Library of Medicine). Disponível em: <<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?GENETOX>> acesso em 26 de maio de 2014.

GHISELLI, G.. *Avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas: ocorrência e determinação dos interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal*. 2006. 181 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Química Analítica, Instituto de Química, UNICAMP, Campinas, 2006.

HOUTMAN, C. J. et al. Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data. *Science of the Total Environment*, v. 496, n. 0, p. 54-62, 2014.

IARC- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Agents Classified by the IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenicity Risks to Humans*, Volumes 1–110, 2014.

ISIDORI, M. et al. Estrogenic activity of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Environment International*, v. 35, n. 5, p. 826-829, 2009.

- KUMAR, A.; I. Pharmaceuticals, personal care products and endocrine-disrupting chemicals in U.S. surface and finished drinking waters: A proposed ranking system. *Science of The Total Environment*, v. 408, n. 23, p. 5972-5989, 2010.
- KUNZ, P. Y. et al. In vitro bioassays to screen for endocrine active pharmaceuticals in surface and waste waters. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2014. No prelo.
- KÜSTER, A.; ADLER, N. Pharmaceuticals in the environment: scientific evidence of risks and its regulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, v. 369, n. 1656, 2014.
- KUZMANOVIC, M. et al. Risk assessment based prioritization of 200 organic micropollutants in 4 Iberian rivers. *Science of The Total Environment*, v. 503-504, p. 289-99, 2015.
- LEUNG, H. W. et al. Pharmaceuticals in tap water: human health risk assessment and proposed monitoring framework in China. *Environmental Health Perspectives*, 839-846, v 121, n. 7, 2013.
- LIM, S. J.; FOX, P. Estimating the persistence of organic contaminants in indirect potable reuse systems using quantitative structure activity relationship (QSAR). *Science of the Total Environment*, v. 433, p. 1-7, 2012.
- LUO, Y. et al.. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. *Science of the Total Environment*, p. 619-641, n.473, 2014.
- MANICKUM, T.; JOHN, W. Occurrence, fate and environmental risk assessment of endocrine disrupting compounds at the wastewater treatment works in Pietermaritzburg (South Africa). *Science of the Total Environment*, South Africa, v. 468-469, n. 00, p.584-597, 2014.
- MATHEWS, E. J. et al. An analysis of genetic toxicity, reproductive and developmental toxicity, and carcinogenicity data: I. Identification of carcinogens using surrogate endpoints. *Regulatory Toxicology And Pharmacology*, Washington, v. 44, n. 0, p.83-96, jan. 2006.
- MEKENYAN, O. G. et al. POPs: A QSAR System for Developing Categories for Persistent, Bioaccumulative and Toxic Chemicals and their Metabolites. *SAR and QSAR in Environmental Research*, Duluth, v. 16, n. 1, p.103-133, 2005.
- MOMPELAT, S. BOT, B. L. THOMAS, O. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International*, v.00, n.35, p. 803-814, 2009.

MÜLLER, J. C. et al. In vivo and in vitro estrogenic activity of the antidepressant fluoxetine. *Reproductive Toxicology*, v. 34, n. 1, p. 80-85, 2012.

NETHERTON, M. J. Uptake and metabolism of pharmaceuticals in aquatic invertebrates. *PhD Thesis*, University of York, Department of Environment, 2011. 256p.

NTP - National Toxicology Program. *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nitrofurantoin (CAS No. 67-20-9) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies)*. [S.l]: NIH, 1989. 218 p.

OECD - ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. *Guidance Document on the Validation of Quantitative Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] Models*. Paris: Inter-Organisation Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC), 2007. 154 p.

_____. *OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disruptors (as revised in 2012)*. In: Guidance document on standardised test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption OECD Series on Testing and assessment no 150. Paris: Inter-Organisation Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC), 2012.

_____. *Report of the expert consultation to evaluate an estrogen receptor binding affinity model for hazard identification*. Series on Testing and Assessment Number 111: Paris, 2009. 119p.

OKHOVAT, N. et al. Photocatalytic decomposition of Metronidazole in aqueous solutions using titanium dioxide nanoparticles. *Journal of Materials and Environmental Science*, v.6, n.3, p. 792-799, 2015.

ORTIZ DE GARCÍA, S. et al. Ranking of concern, based on environmental indexes, for pharmaceutical and personal care products: An application to the Spanish case. *Journal of Environmental Management*, v. 129, n. 0, p. 384-397, 2013.

PETROVIĆ, M. et al.. Determination of 81 pharmaceutical drugs by high performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with hybrid triple quadrupole – linear ion trap in different types of water in Serbia. *Science of the Total Environment*, v.468,n.469, p.415-428, 2014.

PUBCHEM DATABASE. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>> Acesso em janeiro de 2014.

- RADJENOVIC J, PETROVIC M, BARCELÓ D. Fate and distribution of pharmaceuticals in waste-water and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced mem-brane bioreactor (MBR) treatment. *Water Research*, v.43, n.3, p.831-841, 2009.
- RAMAVANDI, B.; AKBARZADEH, S. Removal of metronidazole antibiotic from contaminated water using a coagulant extracted from *Plantago ovata*. *Desalination and Water Treatment*, v.0, n.0, p. 1-8, 2014.
- REIF, D. M [et al.]. Endocrine Profiling and Prioritization of Environmental Chemicals Using ToxCast Data. *Environmental Health Perspectives*, v.118, n.12, p. 1714-1720, 2010.
- REIF D.M.; SYPA M.; LOCK, E.F.; et al. ToxPi GUI: an interactive visualization tool for transparent integration of data from diverse sources of evidence. *Bioinformatics*, v.29, n.3, p. 402–403, 2013.
- RIVA, F.; ZUCCATO, E.; CASTIGLIONI, S. Prioritization and analysis of pharmaceuticals for human use contaminating the aquatic ecosystem in Italy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 106, 2014.
- ROBINSON, P. et al. Use of Quantitative Structure Activity Relationships (QSARS) in the Categorization of Discrete Organic Substances on Canada's Domestic Substances. *Environmental Informatics Archives*, Canada, v. 2, n.3, p.122-130, 2004.
- ROOS, V. et al. Prioritising pharmaceuticals for environmental risk assessment: Towards adequate and feasible first-tier selection. *Science of The Total Environment*, v. 421–422, n. 0, p. 102-110, 2012.
- SANDERSON, H. et al. Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Gelfh, v. 1, n. 39, p.158-183, 2004.
- SANDERSON, H.; THOMSEN, M. Comparative analysis of pharmaceuticals versus industrial chemicals acute aquatic toxicity classification according to the United Nations classification system for chemicals. Assessment of the (Q)SAR predictability of pharmaceuticals acute aquatic toxicity and their predominant acute toxic mode-of-action. *Toxicology Letters*, v. 187, n. 2, p. 84-93, 2009.
- SANTOS, C. E. M. *Toxicologia In Silico: Fundamentos e aplicações*. São Paulo: Plêiade, 2013. 155p.
- SILVA, E. SCHOLZE, M. KORTENKAMP, A. Activity of Xenoestrogens at Nanomolar Concentrations in the E-Screen Assay. *Environmental Health Perspectives*, v. 115, p. 91-97, 2007.

Stockholm County Council. Environmentally Classified Pharmaceuticals. Stockholm: *Janusinfo's editorial office*, 2012. 48p. Disponível em: <http://www.janusinfo.se/Global/Miljo_och_lakemedel/miljobroschyr_engelsk_2012_uppslag.pdf> acesso em janeiro de 2015.

UNITED NATIONS. *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)*. 4 ed. New York and Geneva: UNECE, 2011.

USEPA - U. S. Environmental Protection Agency. *Computational Toxicology Research* (2012a). Disponível em: <<http://www.epa.gov/ncct/>> acesso em 10 de outubro de 2013.

_____. *Design for the Environment Program Alternatives Assessment Criteria for Hazard Evaluation*. 2. ed. Washington: Office of Pollution Prevention & Toxics, 2011.

_____. *Environmental fate summary. USEPA/OPPT (2010a)*. Disponível em: <<http://www.epa.gov/dfe/pubs/tools/ctsa/ch5/mod5-3.pdf>> acesso em jan. 2014.

_____. *Estimations Programs Interface Suite™ (EPI Suite)*. Washington, DC, 2010b.

_____. *Guidance for Reporting on the Environmental Fate and Transport of the Stressors of Concern in Problem Formulations*. Washington: EPA/EFED, 2010c.

_____. *P2 Framework Manual: Estimating Physical / Chemical and Environmental Fate Properties with EPI Suite™*. EPA-748-B12-001) USA: EPA/OOPT, 2012b.

_____. *Persistent Bioaccumulative Toxic (PBT) Chemicals; Lowering of Reporting Thresholds for Certain PBT Chemicals; Addition of Certain PBT Chemicals*. Community Right-to-Know Toxic Chemical Reporting: Final rule, Federal Register, 1999.

_____. *User's Guide for T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool), version 4.1: A Program to Estimate Toxicity from Molecular Structure*. Cincinnati: USEPA, 2010d. 56 p.

VANDENBERG, L. N. et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocrine Reviews*, v.33., n.3, 378-455, 2012.

- VRIJHEID, M. et al. The Human Early-Life Exposome (HELIX): Project Rationale and Design. *Environ Health Perspect*, v.125, p. 1-39, 2014.
- VULLIET, E.; CREN-OLIVÉ, C. Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption. *Environmental Pollution*, v. 159, n. 10, p. 2929-2934, 2011.
- WAJSMAN, D.; RUDÉN, C.. Identification and evaluation of computer models for predicting environmental concentrations of pharmaceuticals and veterinary products in the Nordic environment. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, Stockholm, v. 1, n. 16, p.85-97, 2006.
- WALKER, J.D.; CARLSEN, L. QSARs for identifying and prioritizing substances with persistence and bioconcentration potential. *SAR and QSAR in Environmental Research*, v. 13, n.7, p.713–725, 2002.
- WHO - World Health Organization. *Pharmaceuticals in drinking-water*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2012. 35p.
- _____. *Highly Hazardous Pesticides (HHPs)*. [S.l.]: FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Management (JMPPM), 2008. Disponível em: < <http://www.fao.org/agriculture/crops/thematic-sitemap/theme/pests/code/hhp/en/>> acesso em março de 2014.
- WORTH, A. et al. *The Use of Computational Methods in the Toxicological Assessment of Chemicals in Food: Current Status and Future Prospects*. Luxembourg: Joint Research Centre - European Union, 2011. 143 p.
- YAMAMOTO, H. et al. Fate and partitioning of selected pharmaceuticals in aquatic environment. *Environmental Sciences*, v. 12,n.6, p. 347-358, 2005.
- ZACHARYA, M.; GREENWAYA, G.M. Comparative PBT screening using (Q)SAR tools within REACH legislation. *SAR and QSAR in Environmental Research*, Vol. 20, n. 1-2, p. 145-157, 2009.
- ZENKER, A. et al. Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment. *Journal of Environmental Management*, v. 133, n. 15, p. 378-387, 2014.

CURRÍCULO LATTES - Carlos Eduardo Matos dos Santos

26/01/2015

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Carlos Eduardo Matos dos Santos)



Carlos Eduardo Matos dos Santos

Bolsista de Mestrado do CNPq

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7852268052197343>

Última atualização do currículo em 26/01/2015

Farmacêutico pela Faculdade de Farmácia do Centro Universitário da Bahia (2007-2011).
Mestrando em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP - FSP/USP (2013). Ampla experiência como Gerente de Projetos da Intertox em trabalhos técnicos envolvendo Toxicologia Computacional & In Silico, Toxicologia Ambiental e Assuntos Regulatórios. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome Carlos Eduardo Matos dos Santos
Nome em citações bibliográficas SANTOS, C. E. M.

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2013 Mestrado em andamento em Saúde Pública (Conceito CAPES 5).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Orientador: 😊 Adelaide Nardocci.

2007 - 2011 Graduação em Farmácia.
Centro Universitário da Bahia, FIB, Brasil.
Título: TOXICOLOGIA IN SILICO: categorização e predição da toxicidade do 1,3-Dioxolano-4-Metanol, 2,2-Dimetil-(4R)-.
Orientador: Dr. Matheus Sá.
Bolsista do(a): Programa Universidade Para Todos.

Formação Complementar

2010 - 2011 Extensão universitária em Análises Clínicas e Toxicológicas. (Carga horária: 60h).
Ekolhumana Promoção em Saúde.

Atuação Profissional

Intertox, INTERTOx, Brasil.

Vínculo institucional

2009 - 2012 Vínculo: Estágio extracurricular, Enquadramento Funcional: Livre, Carga horária: 25

CURRÍCULO LATTES - Adelaide Cassia Nardocci

26/01/2015

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Adelaide Cassia Nardocci)



Adelaide Cassia Nardocci

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7211771211059721>

Última atualização do currículo em 16/09/2014

Sou Bacharel em Física pela Universidade Estadual de Londrina (1987), mestre em Engenharia Nuclear pela Coordenação dos Programas de Pós Graduação Em Engenharia (COPPE/UFRJ) (1990) e doutora em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1999). Tenho pós-doutorado pela Universidade de Bologna (2008) e Livre-docência pela USP (2010). Sou professora associada do Departamento de Saúde Ambiental da Faculdade de Saude Publica da Universidade de São Paulo. Minha atividade de pesquisa atual tem ênfase em Avaliação e Gerenciamento de Riscos Ambientais, em especial: avaliação quantitativa de exposições e riscos de agentes químicos e microbiológicos; gerenciamento de riscos, percepção de riscos; saúde ambiental. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome Adelaide Cassia Nardocci
Nome em citações bibliográficas NARDOCCI, A. C.

Endereço

Endereço Profissional Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública.
AVENIDA DR ARNALDO, 715
CERQUEIRA CESAR
01246-904 - Sao Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30617887
Fax: (11) 30617732
URL da Homepage: www.fsp.usp.br

Formação acadêmica/titulação

1995 - 1999 Doutorado em Saúde Pública (Conceito CAPES 5).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Risco como Instrumento de gestão ambiental, Ano de obtenção: 1999.
Orientador: ☺ Carlos Celso do Amaral e Silva.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.
Palavras-chave: avaliação de riscos; gestão ambiental; gerenciamento de riscos; saúde ambiental.
Grande área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva.

1988 - 1990 Mestrado em Engenharia Nuclear.
Coordenação dos Programas de Pós Graduação Em Engenharia.
Título: Desenvolvimento de um sistema de medidas de conteúdo mineral ósseo `in vivo` usando raios gama monoenergéticos, Ano de Obtenção: 1990.
Orientador: Ricardo Tadeu Lopes.
Bolsista do(a): Comissão Nacional de Energia Nuclear.
Palavras-chave: Atenuacao da Radiação; Densidade Óssea; Instrumentação Nuclear; interação da radiação com a matéria.
Grande área: Engenharias / Área: Engenharia Nuclear / Subárea: Aplicações de Radioisótopos.

1983 - 1987 Graduação em Bacharel em Física.
Universidade Estadual de Londrina, UEL, Brasil.