

UNIVERSIDADE SANTA CECÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SUSTENTABILIDADE DE
ECOSSISTEMAS COSTEIROS E MARINHOS

LEONARDO TEIXEIRA RAMOS

**Medicamentos antirretrovirais: concentração ambiental
estimada e avaliação de risco ecológico na área de
influência do emissário submarino do município do
Guarujá (São Paulo, Brasil)**

SANTOS/SP

2024

LEONARDO TEIXEIRA RAMOS

**Medicamentos antirretrovirais: concentração ambiental
estimada e avaliação de risco ecológico na área de
influência do emissário submarino do município do
Guarujá (São Paulo, Brasil)**

Dissertação apresentada à
Universidade Santa Cecília como parte
dos requisitos para obtenção de título
de Mestre em Ecologia, no Programa
de Pós-Graduação em
Sustentabilidade de Ecossistemas
Costeiros e Marinhos, sob a orientação
da Profa. Dra. Luciana Lopes
Guimarães e coorientação do Prof. Dr.
Vinicius Roveri

SANTOS/SP

2024

Autorizo a reprodução parcial ou total deste trabalho, por qualquer que seja o processo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos.

363.739 R144m	<p>Ramos, Leonardo Teixeira. Medicamentos antirretrovirais: concentração ambiental estimada e avaliação de risco ecológico na área de influência do emissário submarino do município do Guarujá (São Paulo, Brasil) / Leonardo Teixeira Ramos. 2024. 47 f.</p> <p>Orientador: Dra. Luciana Lopes Guimarães. Coorientador: Dr. Vinicius Roveri .</p> <p>Dissertação (Mestrado) - Universidade Santa Cecília, Programa de pós-graduação em Sustentabilidade de Ecossistemas Costeiros e Marinhos. Mestrado em Ecologia, Santos, SP, 2024.</p> <p>1. Fármacos no ambiente. 2. Contaminação marinha. 3. Antirretrovirais. 4. Concentração ambiental estimada. 5. Avaliação de Risco Ecológico. 6. Poluentes emergentes. I. Guimarães, Luciana Lopes. II. Medicamentos antirretrovirais: concentração ambiental estimada e avaliação de risco ecológico na área de influência do emissário submarino do município do Guarujá (São Paulo, Brasil).</p>
------------------	--

Elaborada via formulário eletrônico, desenvolvido pelo SIBi Unisanta, com dados informados pelo autor(a). Bibliotecário responsável: Ana Maria Racioppi Silveira - CRB/8 - 1890

DEDICATÓRIA

Ao nosso Senhor, criador do céu e da terra.

Ao meu amado tio Milton Teixeira.

À minha esposa Luciene.

AGRADECIMENTOS

De forma incondicional à minha esposa Luciene, pelo zelo e amor, pela presença constante, incentivo incansável e primordial paciência fazendo-me acreditar que posso alcançar o infinito de possibilidades exitosas

À Universidade Santa Cecília minhas homenagens por ser casa de saber de todos àqueles dispostos à aprender ética e responsabilidade, sob um ensino primoroso , por me incluir como membro da família Ceciliana e me ofertar um ensino de qualidade ímpar.

In memoriam ao Milton Teixeira, meu amado tio, pedra fundamental para construção do sonho de expansão de um ensino qualificado. Meu amigo, que me compreendeu, acolheu e compartilhou momentos de alegria, exemplo de bondade e ajuda verdadeira com o próximo.

Aos meus pais Jorge e Elisabeth, pela vida e construção do caráter.

Aos meus primos a reitora Sílvia Teixeira Penteado, que com suavidade alcança a força para tudo conduzir , à presidente Lúcia Teixeira, a bondade lhe impera, no olhar atento às necessidades dos alunos, do próximo e dos animais, à vice-presidente Maria Cecília Teixeira, por sua doçura e paz e ao pró-reitor Administrativo, Marcelo Teixeira que vivaz, segue na inovação.

A todos àqueles que são parte do caminho, professores, colaboradores, autores citados e especialmente, ao Diretor do Mestrado e Doutorado da Unisanta, Dr. Marcos Tadeu, sempre motivando ao caminho do sucesso.

E finalizando, agradeço a minha orientadora Dra. Luciana Lopes Guimarães, pelo seu empenho, dedicação e competência de me passar seu conhecimento a minha pessoa. Agradeço também a orientação do Prof. Dr. Vinicius Roveri.

RESUMO

Nas últimas duas décadas, especial atenção tem sido dada à contaminação ambiental por fármacos. Classificados como poluentes ambientais de preocupação emergente, estas substâncias apresentam considerável potencial de indução a efeitos biológicos adversos, especialmente em ecossistemas aquáticos. A presença dessas substâncias no ambiente aquático pode interferir significativamente na fisiologia, metabolismo e comportamento das espécies, sendo de extrema importância o conhecimento dos possíveis danos ambientais causados por estas substâncias. Neste cenário, a utilização de modelos preditivos têm sido amplamente utilizados na investigação da presença de fármacos em ecossistemas aquáticos, especialmente considerando a rota de descarte de efluentes gerados à partir de estações de tratamento de esgoto. Partindo deste contexto, o presente estudo teve como objetivo estimar as concentrações ambientais (Concentração ambiental estimada, CAE) de 14 medicamentos antirretrovirais (ARVs) utilizados no manejo da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), na área de influência do emissário submarino do município do Guarujá (São Paulo, Brasil) e, prever através da Avaliação de Risco Ecológico (ARE), os potenciais riscos agudos e crônicos destes ARVs, considerando três organismos representantes de diferentes níveis tróficos: produtor (alga), consumidor primário (*Daphnia*) e consumidor secundário (peixe). Os dados obtidos no presente estudo revelaram que as CAE para os 14 ARVs superaram o limite de 0,01 µg/L estabelecido pelo documento da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Os resultados obtidos na ARE revelaram que nove dos quatorze ARVs avaliados apresentam risco agudo alto para os três níveis tróficos testados, evidenciando riscos dos ARVs para as espécies aquáticas. Os resultados obtidos embora preditivos, demonstram um risco ambiental dos ARVs para os organismos aquáticos, e poderão fornecer subsídios para a adoção de programas de monitoramento dos ARVs em áreas costeiras.

Palavras-chave: Fármacos no ambiente. Contaminação marinha. Antirretrovirais. Concentração ambiental estimada. Avaliação de Risco Ecológico. Poluentes emergentes.

ABSTRACT

In the last two decades, special attention has been given to environmental contamination by pharmaceuticals. Classified as environmental pollutants of emerging concern, these substances have considerable potential to induce adverse biological effects, especially in aquatic ecosystems. The presence of these substances in the aquatic environment can significantly interfere with the physiology, metabolism and behavior of species, making it extremely important to understand the possible environmental damage caused by these substances. In this scenario, the use of predictive models has been widely used to investigate the presence of pharmaceuticals in aquatic ecosystems, especially considering the disposal route of effluents generated from sewage treatment plants. Based on this context, the present study aimed to estimate the environmental concentrations (Predicted Environmental Concentration - PEC) of 14 antiretroviral drugs (ARVs) used in the management of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in the area of influence of the submarine outfall of the municipality of Guarujá (São Paulo, Brazil) and, through the Ecological Risk Assessment (ERA), predict the potential acute and chronic risks of these ARVs, considering three organisms representing different trophic levels: producer (algae), primary consumer (*Daphnia*) and secondary consumer (fish). The data obtained in the present study revealed that the PEC for the 14 ARVs exceeded the limit of 0.01 µg/L established by the European Medicines Agency (EMA) document. The results obtained in the PEC revealed that nine of the fourteen ARVs evaluated present a high acute risk for the three trophic levels tested, evidencing risks of ARVs for aquatic species. The results obtained, although predictive, demonstrate an environmental risk of ARVs for aquatic organisms, and may provide support for the adoption of ARV monitoring programs in coastal areas.

Keywords: Drugs in the environment. Marine contamination. Antiretrovirals. Predicted Environmental Concentration. Ecological risk assessment. Emerging pollutants.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Exemplos de possíveis rotas de entrada de fármacos até alcançarem ecossistemas aquáticos..... 10
- Figura 2. Mapa mostrando a localização do município de Guarujá, no estado de São Paulo, Brasil..... 14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	ARVs: frações não-metabolizadas (eliminação na forma inalterada do medicamento) e frações submetidas ao metabolismo humano (metabólitos).....	06
Tabela 2.	Determinação de toxicidade para efeitos de substâncias lançadas no ambiente aquático.....	11
Tabela 3.	Dispensação de ARVs no município do Guarujá no ano de 2021.....	14
Tabela 4.	Valores de CAE para os 14 antirretrovirais estimados para o município do Guarujá.....	18
Tabela 5.	Esquema de terapia antirretroviral inicial para adultos, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos	19
Tabela 6.	Resultados dos testes de avaliação de risco ecológico (ARE) dos antirretrovirais estimados em Cubatão.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Humana

ARVs – antirretrovirais

CAE – Concentração Ambiental Estimada

CE₅₀- Concentração Mediana Efetiva que causa imobilidade em 50% dos organismos expostos

CEO- Concentração de Efeito Observado

CENO- Concentração de Efeito Não Observado

CETESB- Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental do Estado de São Paulo

CI₅₀- Concentração de Inibição de 50% dos organismos expostos

CL₅₀- Concentração Mediana Letal a 50% dos organismos expostos

CONAMA- Conselho Nacional do Meio Ambiente

ETE - Estação de Tratamento de Esgoto

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

KOW- Coeficiente de Partição (octanol/ água)

Log- Logaritmo

mg/L- Miligrama por litro

OMS- Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS).....	02
1.2 Medicamentos antirretrovirais.....	05
1.3 Ecotoxicologia.....	07
1.4 Fármacos no ambiente.....	09
1.5 Legislação vigente.....	11
2. OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo geral	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3. METODOLOGIA	13
3.1 Consumo de ARVs no município do Guarujá.....	14
3.2 Concentração Ambiental Estimada (CAE).....	15
3.3 Avaliação de Risco Ecológico (ARE).....	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5. CONCLUSÕES	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
ANEXO 1	33

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos antirretrovirais (ARVs) surgiram no século 20, quando a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) se espalhou rapidamente pelos cinco continentes (UNAIDS, 2021). Atualmente, as terapias com ARVs visam reduzir a carga viral, melhorando o sistema imunológico do hospedeiro, uma vez que o HIV ataca principalmente as células T CD4+, um componente crucial no sistema imunológico do organismo (DOMINGUES et al., 2014, NCUBE et al., 2018, GINAT et al., 2015).

Com base em seu mecanismo molecular de ação, três classes de ARVs são amplamente utilizadas: (i) inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo/nucleotídeo, ou seja, abacavir, didanosina, lamivudina, tenofovir e zidovudina; (ii) inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa nomeadamente efavirenz, etravirina e nevirapina; e (iii) inibidores de protease, nomeadamente atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir e tipranavir. Cada uma dessas classes, representada por 13 ARVs, tem como alvo uma fase do ciclo de vida do vírus HIV (DOMINGUES et al., 2014, GINAT et al., 2015, NCUBE et al., 2018).

Os avanços no tratamento dos ARVs, essencialmente após o desenvolvimento da Terapia Antirretroviral de Alta Atividade, um regime de tratamento que compreende a combinação de três ou mais ARVs, permitiu transformar uma síndrome, que antes era percebida como um diagnóstico para uma morte anunciada, em uma doença com perspectivas de cronicidade (DOMINGUES et al., 2014, GINAT et al., 2015, NCUBE et al., 2018).

Desde 1980 quando foi confirmado o primeiro caso da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) no Brasil até o mês junho de 2018, mais de 900.000 casos de AIDS foram notificados. Somente em 2018, foram notificados 43.941 casos de infecção pelo HIV. O Ministério da Saúde brasileiro vem distribuindo terapia antirretroviral gratuita para todas as pessoas que vivem com HIV/AIDS desde 1996, como parte de uma política antirretroviral por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) estabelecido no Brasil pela Lei nº. 9313 (BRASIL, 1996).

Desde 1999, o Brasil passou a oferecer também a profilaxia pós-exposição (PEP) em situações que envolvem exposição potencial ao HIV, e em 2018 a profilaxia pré-exposição (PreEP) passou ao ser oferecida para situações específicas como

casais soro discordantes, ambas as estratégias integram uma estratégia de redução de risco contra o HIV transmissão (BENZAKEN ET AL. 2019; BRASIL 2018a).

O programa brasileiro de HIV/AIDS recomenda o início imediato da terapia ARV para todas as pessoas vivendo com HIV, independentemente do estágio clínico e/ou imunológico e afirma que a terapia inicial deve sempre incluir combinações de três ARVs diferentes, com dois NRTIs associados a outra classe de ARVs (NNRTI, inibidor de protease ou inibidor de integrase) (BRASIL, 2018b).

Os ARVs são distribuídos no Brasil por 953 centros de dispensação espalhados pelos 5.570 municípios do país. Atualmente, o orçamento brasileiro para o Programa de HIV/AIDS é de aproximadamente US\$ 408 milhões/ano e a dispensação e os estoques de ARVs são monitorados por um sistema de gestão logística baseado na internet (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos - SICLOM) (BENZAKEN et al., 2019).

Considerando o alto consumo de ARVs e seu destino no meio ambiente, esses medicamentos são constantemente introduzidos no meio aquático devido às suas principais vias de excreção humana (urina e fezes) aliadas à ausência ou ineficácia das estações de tratamento de esgoto (ETEs) (FERRANDO-CLIMENT et al. 2016; IBÁÑEZ et al. 2017; SCHOEMAN et al. 2017). Neste cenário, o presente estudo teve como objetivo estimar as concentrações ambientais e os potenciais riscos ecológicos de medicamentos ARVs utilizados no tratamento da imunodeficiência humana (HIV/AIDS), e que são comumente lançados nos ecossistemas aquáticos através das ETEs.

1.1 Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS)

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma infecção viral que liquida progressivamente certos glóbulos brancos e é combatida com medicamentos antirretrovirais. Caso não seja abordada, ela pode gerar a síndrome da imunodeficiência adquirida (MSD, 2024).

A AIDS é considerada uma das patologias mais relevantes para resolver os dilemas provenientes da utilização de medicamentos antirretrovirais devido à complexidade da dosagem e aderência por parte do paciente, ao longo do tempo, contribui, dessa forma, para a efetividade dos recursos de tratamento (CHAVES et al.,

2021). A transmissão do vírus HIV ocorre por meio da troca de fluídos corporais, como sêmen, líquido vaginal, sangue e leite materno, com uma pessoa infectada. Essa transmissão ocorre principalmente através de relações sexuais vaginais ou anais, compartilhamento de agulhas e de mãe para filho, durante a gravidez, parto ou amamentação.

O HIV tem a capacidade de destruir determinados tipos de glóbulos brancos presentes no sangue, o que resulta no enfraquecimento do sistema imunológico do organismo no combate a infecções e doenças cancerígenas. Quando ocorre a infecção, é possível que os indivíduos apresentem febre, erupções na pele, aumento dos gânglios linfáticos e fadiga. Esses sintomas podem persistir por alguns dias ou até mesmo várias semanas. Após esse período, é comum que os sintomas desapareçam por mais de dez anos. Existem dois tipos diferentes do vírus da imunodeficiência humana, conhecidos como HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é responsável pela maioria das infecções pelo vírus em todo o mundo, enquanto o HIV-2 é mais comum em determinadas regiões da África Ocidental. Nestas áreas específicas, ambos os tipos podem infectar os pacientes ao mesmo tempo. Estudos sugerem que o HIV-2 é menos agressivo do que o HIV-1. Acredita-se que o HIV-1 tenha surgido na região central da África durante a primeira metade do século 20, quando um vírus semelhante encontrado em chimpanzés foi transmitido para os seres humanos (MSD, 2024).

Pesquisas revelaram que o HIV tem conexões com o vírus da imunodeficiência símia (SIV) e ambos os vírus possuem diversas semelhanças. O subtipo HIV-1 está estreitamente ligado a uma linhagem de SIV encontrada em chimpanzés, enquanto o HIV-2 está intimamente relacionado a uma linhagem de SIV descoberta em macacos de pelagem preta e branca (GALVÃO, 2002).

Durante o ano de 1999, uma equipe de pesquisadores se deparou com uma variação do SIV (SIVcpz) em um chimpanzé, notando sua similaridade com o HIV em humanos. A partir dessa descoberta, os cientistas concluíram que os chimpanzés eram a origem do HIV-1 e que, em algum momento, o vírus foi transmitido das espécies dos chimpanzés para os humanos (ARAKAKI et al., 2006). A disseminação do vírus em nível epidêmico começou no final da década de 1970 e a AIDS foi oficialmente reconhecida em 1981 (BRASIL, 2008).

A detecção da infecção pelo vírus HIV pode ser feita através de testes de anticorpos, ácido nucleico (HIV RNA) e antígeno (p24). É recomendado que todos os adultos e adolescentes passem por uma triagem para verificar a presença do vírus. O tratamento tem como objetivo diminuir a replicação do HIV utilizando pelo menos dois medicamentos que inibem as enzimas do vírus. Se a supressão da replicação for mantida, o tratamento pode ajudar a restaurar a função imunológica na maioria dos pacientes (MSD, 2024).

Indivíduos com sorologia positiva para o vírus, independentemente de terem ou não AIDS, podem transmitir o agente infeccioso a terceiros através de relações sexuais sem proteção, compartilhamento de seringas contaminadas ou de mãe para filho durante a gravidez e amamentação, no caso de não adotarem as devidas medidas preventivas. Por conseguinte, é imprescindível submeter-se ao teste e tomar precauções em todas as circunstâncias (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ, 2024).

Para além das infeções e dos problemas não infecciosos, o HIV pode resultar em doenças causadas por lesões diretas em órgãos específicos ou por processos inflamatórios, como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias. Estes problemas podem estar presentes ao longo de todo o processo de infeção pelo HIV (BRASIL, 2018c).

Atualmente, o HIV ainda não possui uma cura definitiva. No entanto, existe uma abordagem de tratamento chamada terapia antirretroviral (TARV) que oferece controle sobre o vírus HIV, permitindo que as pessoas tenham uma vida longa e saudável. Em certos casos, esse tratamento pode reduzir a quantidade de HIV no corpo a um nível tão baixo que a transmissão se torna impossível, o que é conhecido como carga viral indetectável. Embora uma carga viral indetectável seja benéfica para a saúde, é importante destacar que ela não equivale a uma cura para o HIV. É fundamental continuar aderindo à terapia antirretroviral de forma contínua para manter a carga viral indetectável (COOVADIA, 2004).

Através de colaborações globais, em 2021 aproximadamente 28,7 milhões de pessoas que viviam com HIV foram beneficiadas com a terapia antirretroviral (em comparação com 7,8 milhões em 2010), resultando em uma significativa redução nos índices de mortalidade e transmissão em várias nações (MSD, 2024).

O Brasil está progredindo no sentido de alcançar a meta 95-95-95, o que implica que 95% dos casos são diagnosticados, 95% deles estão em tratamento e 95% conseguem suprimir a carga viral (UNAIDS, 2022)

1.2 Medicamentos antirretrovirais

A infecção pelo vírus HIV é acompanhada por um conjunto de manifestações clínicas conhecido como Síndrome Retroviral Aguda (SRA). Os principais sintomas da SRA incluem febre, dor de cabeça, fraqueza, aumento dos gânglios linfáticos, dor de garganta, erupção cutânea e dores musculares. A SRA tem uma duração limitada e, na maioria dos casos, os sinais e sintomas tendem a desaparecer em um período de três a quatro semanas. No entanto, a presença de linfadenopatia, letargia e astenia podem persistir por vários meses (BRASIL, 2013).

Os sinais e sintomas que definem a SRA, devido à sua semelhança marcante com outros tipos de infecções virais, costumam ser erroneamente atribuídos a uma causa diferente, e a infecção pelo HIV geralmente fica sem ser diagnosticada durante essa fase inicial ou aguda (BRASIL, 2018c).

É fundamental destacar que a terapia antirretroviral não deve ser iniciada antes de o paciente compreender e aceitar a importância da adesão ao tratamento. Essa meta deve ser buscada pelos profissionais de saúde e as instituições, estabelecendo-se uma relação colaborativa entre eles e o paciente (BRASIL, 2008).

A terapia antirretroviral (TARV) deve ser iniciada quando a pessoa vivendo com HIV estiver consciente dos benefícios e riscos, bem como altamente motivada e pronta para o tratamento, sempre levando em consideração a autonomia do indivíduo. É crucial ressaltar que, uma vez iniciada, a TARV não deve ser interrompida. Em nenhuma circunstância deve haver qualquer forma de pressão para o início da TARV (BRASIL, 2018c).

Para o tratamento do HIV, estão disponíveis as seguintes categorias de ARVs: inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs), inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs), inibidores de protease (IPs), inibidores de integrase, antagonistas de CCR5 e inibidores de fusão (IsF) (HUGHES et al., 2008).

A eficácia da terapia aumentou significativamente após a introdução do conceito de HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy* - Terapia Antirretroviral

Altamente Eficaz), que consiste na combinação de IPs e transcriptase reversa, com o objetivo de reduzir significativamente a carga viral plasmática de RNA - HIV-1 para níveis indetectáveis (COLOMBRINI et al., 2006) No entanto, existem importantes obstáculos para o sucesso a médio e longo prazo do tratamento. As principais dificuldades estão relacionadas à toxicidade dos remédios, adesão do paciente e resistência a infecções (FALCI et al., 2006).

Até setembro de 2023, 770 mil pessoas vivendo com HIV estavam em tratamento com ARVs no Brasil por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). Dessas, 49 mil pessoas iniciaram o tratamento com ARVs no ano de 2023 (AGÊNCIA BRASIL, 2024). Ademais, atualmente são distribuídos gratuitamente dezoito medicamentos antirretrovirais, incluindo a Zidovudina, a Lamivudina, o Efavirenz, o Abacavir, o Atazanavir, a Didanosina, a Estavudina, o Indinavir, o Lopinavir/Ritonavir, o Nelfinavir, a Nevirapina, o Ritonavir, o Saquinavir, o Amprenavir, o Tenofovir, o Darunavir e a Enfuvirtina (BRASIL, 2023). Os medicamentos de uso adulto disponíveis no SUS, esquema de administração padrão recomendado e suas apresentações estão listados no ANEXO A.

A tabela 1 apresenta algumas características relevantes dos ARVs de interesse para o presente estudo.

Tabela 1. ARVs: frações não-metabolizadas (eliminação na forma inalterada do medicamento) e frações submetidas ao metabolismo humano (metabólitos).

Antirretroviral (CAS number*)	Log KoW**	Dose diária recomendada (mg)	Eliminação na forma inalterada do medicamento		Metabólitos
			Urina %	Fezes %	
Lamivudina (134678-17-4)	-0.93	300	~70	-	Lamivudine Sulfoxide, Lamivudine 5' triphosphate
Tenofovir (147127-20-6)	-1.57	300	70-80	-	tenofovir alafenamide
Efavirenz (154598-52-4)	4,15	600	<1	16-61	7-hydroxy-efavirenz; 8-hydroxy- efavirenz; 8,14- dihydroxy-efavirenz

Darunavir (206361-99-1)	1,88***	1200	7,7	41,2	-
Dolutegravir (1051375-16-6)	1,62***	50	<1	53	glucuronide ether (18.9%); N-dealkylation metabolite (3.6%); metabolite formed by the oxidation of benzyl carbon (3.0%)
Ritonavir (155213-67-5)	6,27***	400	3,5	33,8	isopropylthiazolyl oxidation metabolite
Zidovudina (30516-87-1)	-7,05***	600	29	-	3'-azido-3'-deoxy-5'-O-beta-D-glucopyranuronosylthymidine, isomeric addition cycle products
Atazanavir (198904-31-3)	2,88***	300	7	20	-
Entricitabina (143491-57-0)	-2,56	200	73	14	3'-sulfoxide diastereoisomers; 2'-O-glucuronide
Abacavir (136470-78-5)	1,62	600	1,2	16	5'-carboxylic (30%); 5'-glucuronide (36%); other metabolites (15%)
Nevirapina (129618-40-2)	3,89	400	<3	-	2-hydroxynevirapine glucuronide 3-hydroxynevirapine glucuronide 8-hydroxynevirapine glucuronide 12-hydroxynevirapine glucuronide 4-carboxynevirapine
Lopinavir (192725-17-0)	5,94***	800	2,2	19,8	12 different metabolites; oxidation metabolites
Etravirina (269055-15-4)	4,02	400	-	81,2- 86,4	-
Maraviroque (376348-65-1)	5,80***	600	8	25	Vários metabólitos

Fonte: Adaptado de SOUZA et al. (2022). *DRUGBANK (2024); ** Coeficiente de partição n-octanol-água (Kow) (CHEMSPIDER, 2024); ***estimado WSKOW v1.43 (EPI SUITE).

1.3 Ecotoxicologia

O progresso humano tem sido uma força influente nos processos naturais ao longo do tempo, resultando em um domínio significativo do meio ambiente para

satisfazer nossas necessidades. A crescente densidade populacional e o avanço industrial e tecnológico têm ocupado os espaços de maneira desordenada, explorando intensivamente os recursos naturais, sem uma consideração adequada pelos impactos causados por nossas ações (CASARIN, 2011).

Os efeitos ambientais nos ecossistemas aquáticos podem ter diversas origens e formas, a partir da liberação de substâncias tóxicas, como mencionado, que podem se apresentar em concentrações muito superiores às encontradas naturalmente. Os organismos que habitam esses ambientes estão passando por uma situação de estresse, prejuízos e, em situações mais graves, pode resultar em uma redução drástica na biodiversidade (GOULART & CALLISTO, 2003). Essas substâncias podem afetar a fisiologia, o metabolismo, o comportamento dos seres vivos ou até mesmo causar efeitos secundários, uma vez que afetam a defesa imunológica, o que os torna mais suscetíveis à aquisição de doenças (FILHO et al., 2007).

A criação e o uso de substâncias químicas se espalharam pelo mundo, sem a devida atenção para seus possíveis efeitos. Em 1975, o Comitê Técnico de Qualidade das Águas da International Organization for Standardization (ISO), com o apoio da Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB) e a convite da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), começou a realizar ensaios com peixes, que foram expostos a concentrações diferentes dos efluentes líquidos liberados por uma indústria na região de Atibaia, São Paulo, onde pode encontrar o limite de tolerância médio (ZAGATTO, 2008).

Com base nesse princípio, durante uma reunião do Committee of the International Council of Scientific Unions (ICSU) em Estocolmo, em 1969, foram discutidos tópicos e preocupações relacionados à toxicidade aquática (MAGALHÃES & FERRÃO FILHO, 2008). A partir dessa discussão, houve um aumento na preocupação em relação aos efeitos negativos que poderia causar ao meio ambiente.

O termo Ecotoxicologia é usado para definir o estudo dos efeitos das substâncias que podem ser classificadas como prejudiciais para os organismos vivos, que habitam ecossistemas que recebem esses elementos, com o objetivo de estudar as principais fontes de contaminação ambiental (naturais ou sintéticas), e os riscos que podem causar na biota local (CRANE, 1997; MAGALHÃES & FERRÃO FILHO, 2008).

1.4 Fármacos no ambiente

Nas últimas duas décadas, tem sido dada atenção informal à contaminação ambiental por fármacos devido à sua grande capacidade de causar efeitos biológicos adversos, especialmente em ecossistemas aquáticos, essa classe de substâncias tem sido considerada um poluente emergente (FENT et al., 2006).

Fármacos para uso humano e veterinário são classificados como poluentes emergentes devido ao fato de que são compostos que não são rotineiramente monitorados ou que ainda não possuem legislação regulatória correspondente (SILVA e COLLINS, 2011). Estas substâncias podem ser excretadas no seu estado original ou como metabólitos e são difíceis de serem removidas pelos tratamentos convencionais de água e esgoto. Tais substâncias podem causar alterações no meio ambiente em que estão presentes, bem como trazer malefícios aos organismos que vivem no local de descarte (PETROVIC et al., 2005, FILHO et al., 2007, JIMENEZ et al., 2012).

A indústria farmacêutica se destaca como uma das mais importantes e rentáveis no mundo, gerando uma receita anual de bilhões de reais (SOUZA, 2015). Os medicamentos, produzidos em grande escala, podem atingir os ecossistemas aquáticos através do descarte inadequado em rede de esgoto e aterros sanitários, excreção humana, aplicação na medicina veterinária, efluentes hospitalares, dentre outros. O sistema de tratamento de esgoto convencional não é capaz de remover completamente os medicamentos que são injetados constantemente em águas aquáticas (MONTEIRO e BOXALL, 2010).

Desse modo, ao serem consumidas, essas substâncias são liberadas no meio ambiente em concentrações extremamente baixas, da ordem de microgramas por litro ($\mu\text{g/L}$) ou nanogramas por litro (ng/L), e entram no ambiente através do esgoto doméstico, independentemente de ser tratado ou não. Isso pode resultar em efeitos tóxicos para a biota local onde esses elementos são liberados (SANTOS et al., 2010, LEITE et al., 2010). Seguem na Figura 1, exemplos de rotas possíveis dos fármacos até atingirem ecossistemas aquáticos.

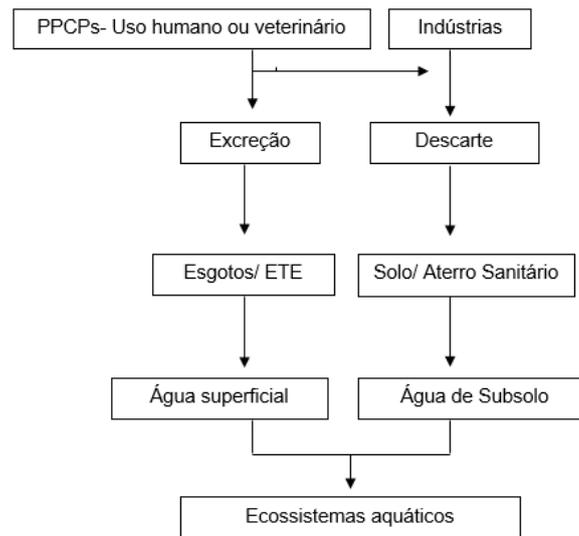


Figura 1. Exemplos de possíveis rotas de entrada de fármacos até alcançarem ecossistemas aquáticos. PPCPs, *Pharmaceuticals and personal care products* (Produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais); ETE, Estação de Tratamento de Esgoto.
Fonte: LOURENÇO, 2018.

De acordo com Jimenez (2012) as principais categorias de medicamentos que podem ter efeitos prejudiciais nos organismos que habitam esses ecossistemas incluem analgésicos, antibióticos, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, antidepressivos e hormônios. Os compostos utilizados na fabricação desses medicamentos são considerados como compostos ativos persistentes, pois mantêm suas propriedades químicas estáveis por um determinado período. Após serem ingeridas, essas substâncias têm a capacidade de serem completamente metabolizadas através das ações do fígado, ou podem permanecer inalteradas, sendo liberadas na urina (YAMAMOTO, 2014).

Santos *et al.* (2010) relatam que estudos de toxicidade envolvendo fármacos encontrados no ambiente aquático originados de uma liberação acidental de substâncias tóxicas têm sido realizados com frequência, mas os resultados têm sido apresentados exclusivamente em ensaios agudos. O efeito no meio ambiente dessas substâncias tem sido comparado ao dos pesticidas, pois os fármacos são formulados para serem resistentes, geralmente hidrofóbicos e frequentemente têm baixa taxa de biodegradação. Considerando as características citadas, podemos considerar que essas substâncias podem apresentar um maior potencial de se acumular e persistir no meio ambiente (CID 2020, 2021).

1.5 Legislação vigente

No Brasil, o Ministério da Saúde e o Ministério do Meio Ambiente têm a responsabilidade de inspecionar indústrias ou estabelecimentos que estejam envolvidos em atividades relacionadas à produção, comércio, manipulação ou uso de substâncias farmacológicas, a fim de garantir o descarte adequado das substâncias não utilizadas, de acordo com as regulamentações da Legislação Ambiental (MELO et al., 2009). No entanto, é importante ressaltar que não há limites claramente definidos para casos de contaminação por resíduos farmacêuticos em geral, o que deixa algumas lacunas que precisam ser avaliadas para prevenir problemas futuros. Por esse motivo, é importante estudar os princípios ativos presentes em medicamentos para entender o seu impacto no ambiente avaliando-os quanto à sua (eco)toxicidade, com a finalidade de possibilitar uma reformulação na legislação atual (OLLER et al., 2011).

No Parlamento Europeu e no Conselho da Comunidade Europeia, em 2006, foi aprovado um regulamento com o objetivo de aprimorar a proteção da saúde humana e do meio ambiente ante os riscos decorrentes de produtos químicos, conhecido como REACH, Regulamento nº 1907/2006. Esse regulamento também estimula o uso de métodos alternativos para a avaliação, registro, autorização e restrição do uso de substâncias que possam representar perigos ao meio ambiente, com a finalidade de reduzir o número de testes em animais (OLIVEIRA, 2009).

A toxicidade das substâncias é avaliada com base nos resultados específicos, que limitam os valores de concentração para o efeito ou a letalidade em 50% dos organismos (CE_{50} e CI_{50}), conforme estabelecido pela Diretiva 93/67/CEE do Conselho da Comunidade Europeia (CEE) (CEC, 1996). A Tabela 2 apresenta a determinação da toxicidade das substâncias de acordo com a mencionada Diretiva.

Tabela 2. Determinação de toxicidade para efeitos de substâncias lançadas no ambiente aquático.

Não Tóxico	Nocivo	Tóxico	Muito tóxico	Extremamente tóxico
CE_{50}/CI_{50} > 100mg.L ⁻¹	CE_{50}/CI_{50} entre 10 e 100mg.L ⁻¹	CE_{50}/CI_{50} entre 1 e 10mg.L ⁻¹	CE_{50}/CI_{50} entre 0,1 e 1mg.L ⁻¹	CE_{50}/CI_{50} < 0,1mg.L ⁻¹

CE_{50} - Concentração Mediana Efetiva que causa imobilidade em 50% dos organismos expostos; CI_{50} - Concentração de Inibição de 50% dos organismos expostos.

Fonte: Diretiva 93/67/CEE adaptada (CEC, 1996),

As legislações ambientais existentes no Brasil não abrangem os PPCPs. No entanto, surgiu a necessidade de estabelecer um mecanismo de monitoramento para regular a liberação de efluentes nos ecossistemas aquáticos, garantindo assim que esses ecossistemas mantenham condições adequadas para o desenvolvimento e sobrevivência dos seres vivos. Foi então implementada a resolução CONAMA nº. 357/2005, com o objetivo de fiscalizar e controlar a liberação de efluentes, impondo requisitos e padrões para o descarte desses efluentes.

De acordo com a resolução CONAMA nº. 430/2011, que complementa e modifica a resolução CONAMA nº. 357/2005, as substâncias liberadas em corpos d'água não devem ter capacidade de causar efeitos tóxicos nos organismos aquáticos. Portanto, qualquer efluente proveniente de uma fonte poluidora só pode ser descartado após ter sido devidamente tratado e desde que atenda aos requisitos estabelecidos nesta resolução (BRASIL, 2011).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O presente estudo teve como objetivo estimar as concentrações ambientais de medicamentos antirretrovirais (ARVs) utilizados no manejo da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) na área de influência do emissário submarino do município do Guarujá (São Paulo, Brasil) e, prever através da Avaliação de Risco Ecológico (ARE), os potenciais riscos agudos e crônicos destes ARVs.

2.2 Objetivos específicos

- Calcular a Concentração Ambiental Estimada (CAE) de 14 medicamentos ARVs na área de influência do emissário submarino do município do Guarujá (zona costeira de São Paulo, Brasil), de acordo com as diretrizes da Agência Europeia de Medicamentos (EMA);
- Prever, através da Avaliação de Risco Ecológico (ARE), os potenciais riscos agudos e crônicos destes ARVs, considerando três organismos representantes de diferentes níveis tróficos: produtor (alga), consumidor primário (*Daphnia*) e consumidor secundário (peixe).

3. METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido no município do Guarujá, localizado no estado de São Paulo, Brasil. O esgoto municipal da cidade de Guarujá é tratado por meio de uma estação de tratamento de águas residuais (ETE) com um tratamento preliminar. O destino final do esgoto pré-condicionado é um emissário submarino de 4500 m de comprimento e 14 m de profundidade que diariamente descarta esgoto ($1,45 \text{ m}^3/\text{s}$) no ambiente marinho (praia da Enseada; Oceano Atlântico Sul) (figura 2).

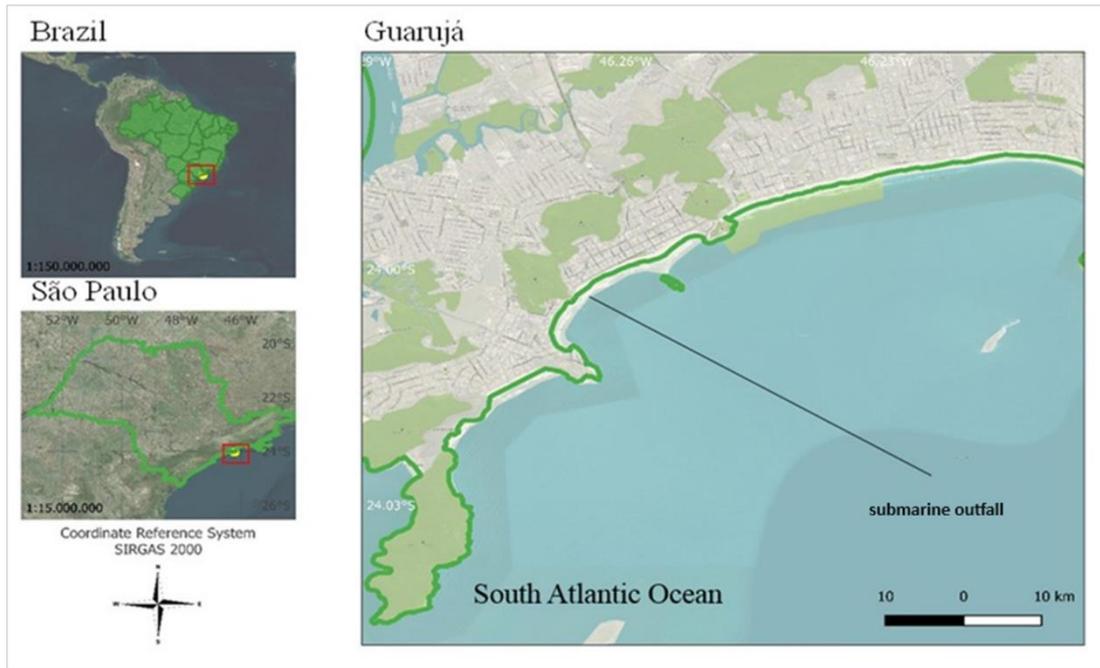


Figura 2. Mapa mostrando a localização do município de Guarujá, no estado de São Paulo, Brasil.

Cabe ainda destacar que no presente estudo foram utilizados modelos preditivos com o intuito de estimar a concentração de ARVs na área de influência do emissário submarino do Guarujá.

3.1 Consumo de ARVs no município do Guarujá.

Para o desenvolvimento do presente estudo, foram levantados os dados referentes à dispensação de ARVs no município do Guarujá, fornecidos via requerimento junto a Prefeitura Municipal do Guarujá para o ano de 2021 (janeiro a dezembro) (tabela 3).

Tabela 3. Dispensação de ARVs no município do Guarujá no ano de 2021.

	Antirretroviral	Consumo (mg/ano)
1.	Tenofovir	112176000
2.	Efavirenz	40500000
3.	Etravirina	480000
4.	Nevirapina	1279200
5.	Abacavir	1638000

6.	Lamivudina	113453400
7.	Zidovudina	6906200
8.	Atazanavir	6705000
9.	Darunavir	34452000
10.	Lopinavir	499200
11.	Ritonavir	8281800
12.	Maraviroque	423000
13.	Dolutegravir	13264500
14.	Entricitabina	2130000

Após a obtenção dos dados, foram realizados cálculos da Concentração Ambiental Estimada (CAE) de cada um dos ARVs presentes nos dados fornecidos.

3. 2 Concentração Ambiental Estimada (CAE)

A CAE baseia-se em uma substância medicamentosa, não considerando sua rota de administração, fórmula, excreção e demais aspectos. Dessa forma, é possível verificar sua exposição em variados ambientes que podem ser lançados (CHMP, 2006).

Para o cálculo da CAE, serão seguidas as diretrizes determinadas pela EMEA, que especifica valores potenciais de risco de fármacos no ambiente, evidenciando seu potencial risco ecológico (CHMP, 2006).

A fórmula especificada para CAE é (Eq. 1):

$$\text{CAE águas superficiais} = \frac{\text{Dose máxima consumida por habitante (mg)} \times \text{Fpen}}{\text{resíduos líquidos (L)/habitante} \times \text{fator de diluição}} \quad (\text{Eq. 1})$$

Sendo que:

Fpen = fator de penetração no mercado

O Fpen por sua vez, é calculado mediante a fórmula (Eq. 2):

$$\text{Fpen [\%]} = \frac{\text{consumo (mg/ano)} \times 100}{\text{DDD (mg/dxhab)} \times \text{Pop} \times 365 \text{ dias}} \quad (\text{Eq.2})$$

Sendo que:

DDD = Dose Diária Definida (segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2023)).

Pop = número de habitantes da cidade.

Guarujá é atendida por uma ETE e os dados dos sistemas de tratamento foram obtidos em publicações disponíveis (online) da Companhia de Saneamento Ambiental do Estado de São Paulo (SABESP) (SABESP, 2018). Os dados referentes à geração de resíduos líquidos gerados no município do Guarujá foram obtidos do Painel Saneamento Brasil (2023). Os dados referentes à população residente no município do Guarujá foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (censo de 2022) (IBGE, 2024).

Segundo o documento da EMEA, quando o valor da CAE for superior igual ou superior a 0,01 µg/L, será necessária uma nova fase avaliativa, com o intuito de especificar os potenciais riscos para as espécies aquáticas (CHMP, 2006).

3.3 Avaliação de Risco Ecológico (ARE)

Considerando os valores obtidos para a CAE dos 14 ARVs (>0,01 µg/L) no presente estudo, a próxima etapa do estudo consistiu na realização da Avaliação de Risco Ecológico (ARE) para cada um dos ARV. A ARE foi realizada calculando o quociente de risco (QR) para organismos representantes de diferentes níveis tróficos: produtor (alga), consumidor primário (*Daphnia*) e consumidor secundário (peixe).

O QR é obtido através da seguinte equação (Eq. 3) :

$$\text{QR} = \frac{\text{CAE}}{\text{CPSE}}$$

(Eq. 3)

Sendo que:

QR = Quociente de Risco;

CAE = Concentração Ambiental Estimada (em inglês PEC: *Predicted Environmental Concentrations*);

CPSE = Concentração Previsível Sem Efeitos (em inglês PNEC: *predicted no-effect concentration*).

Os valores de CPSE foram obtidos a partir de dados de ecotoxicidade de:

(i) curto prazo [concentração média letal - LC50 (*Lethal Concentration 50%*) ou concentração efetiva de 50%: EC50 (*50% Effective Concentration*)];

(ii) longo prazo [concentração sem efeito observado - NOEC (*No Observed Effect Concentration*)]. Na ausência do NOEC, utilizou-se a menor concentração de efeito observado - LOEC (*Lowest Observed Effect Concentration*) (MARZABAL et al., 2022).

Devido ao fato de que os efluentes da ETE do Guarujá desembocam nos ecossistemas costeiros e marinhos da Região Metropolitana da Baixada Santista, foi feita uma tentativa de compilar dados de CPSE específicos para espécies marinhas costeiras. Na ausência destas informações, foram usados dados de comunidades de água doce (MARZABAL et al., 2022).

Parâmetros toxicológicos de curta [L(E)C50] e longa exposição [ChV (*Chronic Values*)], média geométrica de NOEC e LOEC, representada pela equação: $ChV = 10^{([\log (NOEC \times LOEC)]/2)}$ foram estimados usando o programa EPI Suite (Estimation Program Interface Suite) (EPI Suite™, v4.11), desenvolvido pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA) e pela Syracuse Research Corporation (SRC). Através do EPI Suite, foi acessado o modelo de Relacionamentos de Atividades de Estrutura Ecológica (ECOSAR™), (Usepa, 2017).

Seguindo as diretrizes da Agência Europeia de Química (EC, 2003) e da Agência Europeia de Produtos Químicos (ECHA, 2008), os valores de CPSE para os dados de toxicidade aguda e crônica foram depois calculados dividindo cada valor individual por um fator de avaliação (FA). Para ambientes de água salgada, um FA de 10.000 e 100 devem ser considerados para exposições de curto e longo prazo, respectivamente.

Os riscos dos 14 ARV foram classificados em quatro níveis: ausência ($QR < 0,01$), baixo ($0,01 \leq QR < 0,1$), moderado ($0,1 \leq QR < 1,0$) e alto risco ecológico ($QR \geq 1,0$) (MARZABAL et al., 2022).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O esgoto municipal do Guarujá é tratado através de uma ETE empregando um tratamento preliminar. A ETE do Guarujá é constituída por uma série de tanques

incluindo um filtro de areia e uma tela, seguida de uma etapa de cloração para eliminar microrganismos patogênicos (CETESB, 2017; ROVERI et al., 2020a).

O esgoto pré-condicionado alcança o seu destino final num emissário submarino com 4.500 m de extensão e 14 m de profundidade, que diariamente descarta o esgoto (1,45 m³/s) no ambiente marinho (praia da Enseada) (ORTIZ et al., 2016; CETESB, 2017; ROVERI et al., 2020a).

Trabalhos anteriormente desenvolvidos por Roveri et al. (2020a) demonstraram a presença de fármacos e cocaína no entorno do emissário submarino do Guarujá. A presença destas substâncias em águas também foi detectada regiões de praia do Guarujá (praia do Tombo, Enseada, Perequê e Iporanga) (ROVERI et al., 2020b)

Neste cenário, o presente estudou propôs-se a estimar a concentração de ARVs na área de influência do emissário submarino do município do Guarujá. Os resultados obtidos estão mostrados na tabela 4 em ordem decrescente para o valor de CAE.

Tabela 4. Valores de CAE para os 14 antirretrovirais estimados para o município do Guarujá.

	Antirretroviral	CAE µg/L
1.	Lamivudina	99,39
2.	Tenofovir	98,27
3.	Efavirenz	35,48
4.	Darunavir	30,18
5.	Dolutegravir	11,62
6.	Ritonavir	7,25
7.	Zidovudina	6,05
8.	Atazanavir	5,87
9.	Entricitabina	1,86
10.	Abacavir	1,43
11.	Nevirapina	1,12

12.	Lopinavir	0,44
13.	Etravirina	0,42
14.	Maraviroque	0,37

Os resultados obtidos no presente estudo demonstraram concentrações superiores de CAE para os fármacos: Lamivudina>Tenofovir>Efavirenz>Darunavir>Dolutegravir. De forma similar, os resultados obtidos nos estudos conduzidos por Marzabal et al. (2022) para o município de Cubatão, a Lamivudina, o Efavirenz e o Tenofovir ocuparam as três primeiras posições em estudos de CAE.

De acordo com as diretrizes para o manejo da infecção pelo HIV em adultos (BRASIL, 2023), o esquema inicial para tratamento da infecção pelo HIV deve incluir três medicamentos antirretrovirais, administrado em dose única diária. A tabela 5 mostra a combinação inicial dos medicamentos.

Tabela 5. Esquema de terapia antirretroviral inicial para adultos, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos

Situação	Esquema antirretroviral
Esquema preferencial	Tenofovira/lamivudina +dolutegravir
Intolerância ou contraindicação a dolutegravir	Substituir dolutegravir por darunavir + ritonavir ou efavirenz
Intolerância ou contraindicação a tenofovir	Substituir tenofovir por abacavire, se teste HLA-B*5701 negativo, ou por zidovudina

Fonte: BRASIL (2023).

A presença de lamivudina, tenofovir e efavirenz em águas já foi reportada em países como África do Sul e Kenia (WALENG e NOMNGONGO, 2022). Até o momento do desenvolvimento do presente estudo não foram encontrados na literatura estudos conduzidos em águas brasileiras para a detecção de ARVs, sendo assim modelos

preditivos constituem uma valiosa ferramenta para fornecer subsídios implementação de programas de monitoramento ambiental.

Considerando que os resultados das CAE obtidos para os 14 ARVs no presente estudo superaram 0,01 µg/L, uma segunda fase avaliativa foi realizada, conforme orientação presente no documento da EMEA (Chmp, 2006). Os resultados da avaliação de risco ecológico (ARE) estão mostrados na tabela 6.

Tabela 6. Resultados dos testes de avaliação de risco ecológico (ARE) dos antirretrovirais estimados no Guarujá. Todos os quocientes de risco (QRs) foram calculados através das concentrações ambientais estimadas (CAEs). A tabela apresenta: nome de cada composto; dados de toxicidade aguda e crônica: [(nível trófico; organismo/espécie teste, desfecho toxicológico (Endpoint) e concentrações (em µg/L)]; Fator de Avaliação (FA); Concentração Prevista sem Efeitos (CPSE, em µg/L). Os dados dos desfechos toxicológicos foram estimados pelo programa ECOSAR. Nota: EC50: Concentração efetiva de 50%; LC50: Concentração letal de 50%; NOEC: Nenhum efeito observado; LOEC: Concentração de efeito observado mais baixo. Finalmente, os riscos dos antirretrovirais foram classificados em quatro níveis: ausência (QR <0,01; indicado em branco); baixo (0,01 ≤ QR <0,1; indicado em verde); moderado (0,1 ≤ QR <1,0; indicado em amarelo) e alto risco ecológico (QR ≥ 1,0; indicado em vermelho).

DADOS DE TOXICIDADE										
Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	QR	
Atazanavir	5,87	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	955	10000	0,0955	ECOSAR	61,47
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	3277		0,3277	ECOSAR	17,91
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	11936		1,1936	ECOSAR	4,92
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 ⁶ ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	328	100	3,28	ECOSAR	1,79
			Peixe	Peixe	NOEC	139		1,39	ECOSAR	4,22
			Daphnia	Daphnia	NOEC	685		6,85	ECOSAR	0,86
Efavirenz	35,48	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	1508	10000	0,1508	ECOSAR	235,28
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	996		0,0996	ECOSAR	356,22
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	725		0,0725	ECOSAR	489,38
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 ⁶ ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	686	100	6,86	ECOSAR	5,17
			Peixe	Peixe	NOEC	130		1,3	ECOSAR	27,29
			Daphnia	Daphnia	NOEC	141		1,41	ECOSAR	25,16

Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	QR	
Nevirapina	1,12	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	167	0,0167	ECOSAR	67,07	
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	3172	10000	0,3172	ECOSAR	3,53
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	1621	10000	0,1621	ECOSAR	6,91
		Crônico	Algas	Algas verdes	10° ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	348	100	3,48	ECOSAR	3,45
			Peixe	Peixe	NOEC	19	100	0,19	ECOSAR	5,89
			Daphnia	Daphnia	NOEC	317	100	3,17	ECOSAR	0,35
Abacavir	1,43	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	488	0,0488	ECOSAR	29,30	
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	20847	10000	2,0847	ECOSAR	0,69
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	2064	10000	0,2064	ECOSAR	6,93
		Crônico	Algas	Algas verdes	10° ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	482	100	4,82	ECOSAR	0,30
			Peixe	Peixe	NOEC	157	100	1,57	ECOSAR	0,91
			Daphnia	Daphnia	NOEC	45	100	0,45	ECOSAR	3,18

Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	QR	
Darunavir	30,18	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	722	10000	0,0722	ECOSAR	418,01
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	93148		9,3148	ECOSAR	3,24
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	3925		0,3925	ECOSAR	76,89
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 ⁶ ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	5449	100	54,49	ECOSAR	0,55
			Peixe	Peixe	NOEC	318		3,18	ECOSAR	9,49
			Daphnia	Daphnia	NOEC	72		0,72	ECOSAR	41,92
Dolutegravir	11,62	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	617	10000	0,0617	ECOSAR	188,33
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	9246		0,9246	ECOSAR	12,57
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	1249		0,1249	ECOSAR	93,03
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 ⁶ ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	185	100	1,85	ECOSAR	6,28
			Peixe	Peixe	NOEC	276		2,76	ECOSAR	4,21
			Daphnia	Daphnia	NOEC	65		0,65	ECOSAR	17,88

Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	QR	
Etravirina	0,42	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	1634	0,1634	ECOSAR	2,57	
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	2417	10000	0,2417	ECOSAR	1,74
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	2975	10000	0,2975	ECOSAR	1,41
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 ⁶ ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	2386	100	23,86	ECOSAR	0,02
			Peixe	Peixe	NOEC	12	100	0,12	ECOSAR	3,50
			Daphnia	Daphnia	NOEC	13	100	0,13	ECOSAR	3,23
Lamivudina	99,39	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	7927337	792,7337	ECOSAR	0,13	
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	47662141	10000	4766,2141	ECOSAR	0,02
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	3320774	10000	332,0774	ECOSAR	0,30
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 ⁶ ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	1786957	100	17869,57	ECOSAR	0,01
			Peixe	Peixe	NOEC	14258064	100	142580,64	ECOSAR	0,00
			Daphnia	Daphnia	NOEC	161834	100	1618,34	ECOSAR	0,06

Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	QR
Lopinavir	0,44	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	21	0,0021	ECOSAR	209,52
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	98	0,0098	ECOSAR	44,90
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	10	0,001	ECOSAR	440,00
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 ⁶ ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	22	0,22	ECOSAR	2,00
			Peixe	Peixe	NOEC	5	0,05	ECOSAR	8,80
			Daphnia	Daphnia	NOEC	5	0,05	ECOSAR	8,80
Ritonavir	7,25	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	15	0,0015	ECOSAR	4833,33
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	61	0,0061	ECOSAR	1188,52
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	6	0,0006	ECOSAR	12083,33
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 ⁶ ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	20	0,2	ECOSAR	36,25
			Peixe	Peixe	NOEC	3	0,03	ECOSAR	241,67
			Daphnia	Daphnia	NOEC	3	0,03	ECOSAR	241,67

Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	QR
Maraviroque	0,37	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	20	0,002	ECOSAR	185,00
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	109	0,0109	ECOSAR	33,94
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	57	0,0057	ECOSAR	64,91
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 ⁶ ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	9	0,09	ECOSAR	4,11
			Peixe	Peixe	NOEC	2	0,02	ECOSAR	18,50
			Daphnia	Daphnia	NOEC	7	0,07	ECOSAR	5,29

Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	QR	
Tenofovir	98,27	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50		3,6771	ECOSAR	26,72	
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	28539215	10000	2853,9215	ECOSAR	0,03
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	22362		2,2362	ECOSAR	43,95
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 [^] ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	51826		518,26	ECOSAR	0,19
			Peixe	Peixe		59092	100	590,92	ECOSAR	0,17
			Daphnia	Daphnia	NOEC	4801		48,01	ECOSAR	2,05
Zidovudina	6,05	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50		0,002	ECOSAR	3025,00	
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	318280	10000	31,828	ECOSAR	0,19
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	539698		53,9698	ECOSAR	0,11
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 [^] ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	5		0,05	ECOSAR	121,00
			Peixe	Peixe		2293	100	22,93	ECOSAR	0,26
			Daphnia	Daphnia	NOEC	8860		88,6	ECOSAR	0,07

Notavelmente, ainda existe uma escassez de dados de toxicidade experimental em organismos aquáticos e análises químicas em matrizes ambientais para os fármacos ARVs (NGWENYA E MUSEE, 2023). Conseqüentemente, no presente estudo os QRs na água do mar de Guarujá foram calculados usando os valores de CAE para avaliar o pior cenário de risco ambiental para a biota aquática, com os valores de CPSE obtidos de publicações revisadas por pares e/ou estimadas pelo programa ECOSAR.

Os resultados obtidos a partir da ARE revelaram que nove dos quatorze ARVs avaliados apresentam risco agudo alto para os três níveis tróficos testados. Os resultados obtidos para a toxicidade crônica indicaram que cinco ARVs apresentaram risco agudo alto para os três níveis tróficos testados.

É importante observar, no entanto, que os resultados da ecotoxicidade devem ser interpretados com cautela à luz das limitações potenciais e incertezas inerentes à modelagem do ECOSAR. Em alguns casos, os valores de toxicidade previstos pelo ECOSAR diferiram consideravelmente dos resultados dos estudos empíricos (ROVERI et al., 2020; GOSSET et al., 2021). Isso sugere que o ECOSAR deve ser considerado uma ferramenta preliminar para estimar a ameaça ecológica aos organismos aquáticos.

Neste cenário, ressalta-se a necessidade da testagem experimental da (eco)toxicidade dos ARVs em organismos aquáticos. No entanto, devido à disponibilidade limitada de dados experimentais, essa abordagem de modelagem foi útil para reduzir o número de experimentos caros e longos e sacrificar a vida dos animais.

Cabe ainda destacar que este é o primeiro estudo de predição de concentração ambiental e avaliação de potenciais riscos ambientais de ARVs conduzido em águas marinhas da cidade do Guarujá.

5. CONCLUSÕES

De acordo com o documento da EMEA (CHMP, 2006) a avaliação dos riscos potenciais de uma substância para o ambiente é um procedimento dividido em duas fases. A primeira fase (Fase I) estima a exposição do meio ambiente à substância medicamentosa. Com base num limite de ação, a avaliação pode ser encerrada. Na

etapa posterior (Fase II), são obtidas e avaliadas informações sobre o destino e os efeitos da substância no meio ambiente.

Os dados obtidos revelaram que as CAE dos quatorze ARVs para as águas marinhas costeiras do Guarujá superaram o limite de 0,01 µg/L, estabelecido pelo documento da EMEA (CHMP, 2006). Numa segunda fase avaliativa, os resultados da ARE revelaram que nove dos quatorze ARVs avaliados apresentam risco agudo alto para os três níveis tróficos testados, evidenciando riscos dos ARVs para as espécies aquáticas.

Os resultados obtidos embora preditivos, demonstram um risco ambiental dos ARVs para os organismos aquáticos e, poderão fornecer subsídios para a adoção de programas de monitoramento dos ARVs em áreas costeiras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAKAKI, D.; ARRUDA, E.A.G.; LIMA, J.N.; PIRES NETO, R.J.; TANURI, A. Síndrome da imunodeficiência adquirida. In: Lopes, A.C.; Amato Neto, V. (Ed.). Tratado de clínica médica. São Paulo: Roca. v. 3, p. 4198-4235, 2006.

AGÊNCIA BRASIL. Empresa Brasil de Comunicação. HIV: Brasil cumpre meta de pessoas em tratamento antirretroviral. Disponível em <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2023-11/hiv-brasil-cumpre-meta-de-pessoas-em-tratamento-antirretroviral#:~:text=At%C3%A9%20setembro%20de%202023%2C%20770,Brasil%2C%20mas%20n%C3%A3o%20se%20tratam>. Acesso em 19.12. 2024.

BENZAKEN A S, PEREIRA G F, COSTA L, TANURI A, SANTOS A F, SOARES M A. Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil: is it time for HIV cure in the country? AIDS research and therapy, 16(1), 1-7, 2019.

BRASIL. Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9313.htm. acesso em 07.11. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília, 2008.

BRASIL, Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução CONAMA 430, Publicação DOU nº 053, págs. 58-63. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Clinical protocol and therapeutic guidelines for post-exposure prophylaxis (PEP) for the risk of HIV, STIs and viral hepatitis infections. Brasília, 2018a . Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-pep-de-risco>. Acesso em 13.04. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Clinical protocol and guidelines therapeutics for management of infection by HIV in adults. Brasília, 2018b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>. Acesso em 13.04. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, 2018c.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos Módulo 1: Tratamento. Relatório de Recomendação. *In* PROTOCOLOS & DIRETRIZES Nº 853. Brasília, DF. Setembro de 2023.

CASARIN, F. Água: o ouro azul.: Usos e abusos dos recursos hídricos.. Rio de Janeiro: Garamond, 120 p., 2011.

CEC (COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES). Technical guidance document in support of commission directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances. Part II, environmental risk assessment. Luxembourg: Office for official publication of the European Communities, v. 1488, p. 94, 1996.

CETESB - COMPANHIA ESTADUAL DE TECNOLOGIA E SANEAMENTO AMBIENTAL. Relatório de qualidade das águas costeiras no estado de São Paulo 2016. Série Relatórios/Cetesb, p. 178, 2017.

CID, RENATO SAKAI. Estudo ecotoxicológico de medicamentos antiretrovirais: concentrações ambientais estimadas e efeitos biológicos em ouriço-do-mar. Dissertação (Mestrado) -- Universidade Santa Cecília, Programa de Pós-Graduação em Sustentabilidade de Ecossistemas Costeiros e Marinhos, Santos, SP, 2020.

CID, R.S., ROVERI, V., VIDAL, D.G., DINIS, M.A.P., CORTEZ, F.S., SALGUEIRO, F.R., TOMA, W., CESAR, A., GUIMARÃES, L.L . Toxicity of Antiretrovirals on the Sea Urchin *Echinometra lucunter* and Its Predicted Environmental Concentration in Seawater from Santos Bay (Brazilian Coastal Zone). *Resources*, 10, 114, 2021.

CHMP. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. London, 1 June(2006). <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/444700en.pdf> acesso em 04.01.2024

CHAVES, JORGETE CARNEIRO et al., Intervenções farmacêuticas e seus desfechos em portadores de HIV/AIDS em atendimento de média complexidade. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 13, n. 4, p. e4390-e4390, 2021.

COLOMBRINI, Maria Rosa Ceccato; LOPES, Maria Helena Baena de Moraes; FIGUEIREDO, Rosely Moralez de. Adesão à Terapia Antiretroviral para HIV/AIDS. Rev Esc Enferm USP, São Paulo, v.40, n.4, p.576-581, 2006.

COOVADIA, H., Antiretroviral agents — How best to protect infants from HIV and save their mothers from AIDS. N. Engl. J. Med., v. 351, (jul), p. 289-292, 2004.

CRANE, M. Research needs for predictive multispecies tests in aquatic toxicology. Hydrobiologia, v. 346, n. 1, p. 149-154, 1997.

DOMINGUES, C.-S.B.; WALDMAN, E.A. Causes of Death among People Living with AIDS in the Pre- and Post-HAART Eras in the City of São Paulo, Brazil. PLoS ONE, 9, e114661, 2014.

EC - European Commission. Technical Guidance Document on Risk Assessment for Existing Substances, Part II; European Commission: Brussels, Belgium, 2003.

ECHA - European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.10: Characterisation of Dose [Concentration]-Response for Environment; Dictus Publishing: Chisinau, Moldova, 2008.

FALCI, Diego; BAY, Mônica; SPRINZ, Eduardo. Simplificação do Tratamento Antiretroviral com a Utilização de Inibidor de Protease Reforçado com Baixas Doses de Ritonavir como Monoterapia de Manutenção em indivíduos HIV positivos com Supressão Viral. Tendências em HIV/AIDS, São Paulo, v.1, n.1, p.24-27, 2006

FENT, K., WESTON, A.A., CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aquatica Toxicology. 76: 122–159, 2006.

FERRANDO-CLIMENT L., REID M. J., RODRIGUEZ-MOZAZ S., BARCELÓ D., THOMAS K. V. Identification of markers of cancer in urban sewage through the use of a suspect screening approach. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 129, 571–580, 2016.

GOSSET, A., WIEST, L., FILDIER, A., LIBERT, C., GIROUD, B., HAMMADA, M., PERRODIN, Y. Ecotoxicological risk assessment of contaminants of emerging concern identified by “suspect screening” from urban wastewater treatment plant effluents at a territorial scale. Science of the Total Environment, 778, 146275, 2021.

REIS FILHO, W. R. et al. Fármacos, ETEs e corpos hídricos. *Ambiente & Água-An Interdisciplinary Journal of Applied Science*, v. 2, n. 3, 2007.

GALVÃO, J. 1980-2001: Uma Cronologia da Epidemia de HIV/Aids no Brasil e no Mundo – Rio de Janeiro ABIA, 2002.

GINAT, D.T.; SCHAEFER, P.W . Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART); Ginat, D., Small, J., Schaefer, P., Eds.; *Neuroimaging Pharmacopoeia*; Springer: Cham, Switzerland, 2015.

GOULART, M. D.; CALLISTO, M. Bioindicadores de qualidade de água como ferramenta em estudos de impacto ambiental. *Revista da FAPAM*, v. 2, n. 1, p. 153-164, 2003.

HUGHES, Amelia; BARBER, Tristan; NELSON, Mark. New treatment options for HIV salvage patients: An overview of second generation PIs, NNRTIs, integrase inhibitors and CCR5 antagonists. *J Infect, London*, p.1-10, mai. 2008

(IBGE) INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/sp/guaruja.html> acesso em 27.03.24

IBÁÑEZ M., BOROVA V., BOIX C., AALIZADEH R., BADE R., THOMAIDIS N. S., HERNÁNDEZ F. UHPLC-QTOF MS screening of pharmaceuticals and their metabolites in treated wastewater samples from Athens. *Journal of Hazardous Materials*, v. 323, p. 26–35, 2017.

JIMENEZ C, C. et al. Pharmaceutical products in the environment: sources, effects and risks. *Vitae*, v. 19, n. 1, p. 93-108, 2012.

LEITE, G. S.; A., R. J. C. Franco; AQUINO, S. F. Caracterização de contaminantes presentes em sistemas de tratamento de esgotos, por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas tandem em alta resolução. *Quim. Nova*, v. 33, p. 734-738, 2010.

LOURENÇO, Barbara Faria. AVALIAÇÃO ECOTOXICOLÓGICA COMPARATIVA ENTRE PLANTAS MEDICINAIS, SEUS MARCADORES DE REFERÊNCIA E PRINCÍPIOS ATIVOS SINTÉTICOS UTILIZADOS EM TRATAMENTOS TERAPÊUTICOS. Dissertação (Mestrado) -- Universidade Santa Cecília, Programa de Pós-Graduação em Sustentabilidade de Ecossistemas Costeiros e Marinhos, Santos, SP, 2018.

MAGALHÃES, D.; FERRAO-FILHO, A. A ecotoxicologia como ferramenta no biomonitoramento de ecossistemas aquáticos. *Oecologia brasiliensis*, v. 12, n. 3, p. 3, 2008.

MARZABAL, A. L. F., ROVERI, V., DE FREITAS, M. S., TOMA, W., GUIMARÃES, L. L. Medicamentos antirretrovirais: concentração ambiental estimada e avaliação de risco ecológico em Estações de Tratamento de Esgotos de Cubatão, São Paulo, Brasil. *Research, Society and Development*, 11(4), e52111427595-e52111427595, 2022.

MELO, S. A. S. et al. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. *Química nova*, p. 188-197, 2009.

MONTEIRO, S.C. AND BOXALL, A.B.A. Occurrence and Fate of Human Pharmaceuticals in the Environment. In: Whitacre, D.M., Ed., *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, Springer, New York, p. 53-154, 2010.

MSD. Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA. Manual MSD. Versão para profissionais da saúde. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/SearchResults?query=hiv> acesso em 01.04.2024.

NCUBE, S.; MADIKIZELA, L.M.; CHIMUKA, L.; NINDI, M.M. Environmental fate and ecotoxicological effects of antiretrovirals: A current global status and future perspectives. *Water Res.*, v. 145, p. 231–247, 2018.

NGWENYA, P., MUSEE, N. Modelling ecological risks of antiretroviral drugs in the environment. *Environmental Chemistry and Ecotoxicology*, v. 5, p. 145-154, 2023.

OLLER, I.; MALATO, S.; SÁNCHEZ-PÉREZ, J. Combination of advanced oxidation processes and biological treatments for wastewater decontamination—a review. *Science of the total environment*, v. 409, n. 20, p. 4141-4166, 2011.

OLIVEIRA, L. O. Processo decisório do REACH-a nova política europeia dos químicos. *Ambiente & sociedade*, v. 12, n. 1, 2009.

ORTIZ J.P., BRAULIO A., YANES J.P. Wastewater marine disposal through outfalls on the coast of São Paulo State Brazil: an overview. *Revista DAE* v.64, p. 29–46, 2016.

PETROVIC, M. et al. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. *Journal of Chromatography A*, v. 1067, n. 1, p. 1-14, 2005.

PUSCEDDU, F. H. Avaliação ecotoxicológica do fármaco Triclosan para invertebrados de água doce com ênfase em ensaios com sedimento marcado (spiked sediment). Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo- 2009.

ROVERI, V., GUIMARÃES, L. L., TOMA, W., CORREIA, A. T. Occurrence and risk assessment of pharmaceuticals and cocaine around the coastal submarine sewage outfall in Guarujá, São Paulo State, Brazil. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 28, p. 11384-11400, 2020a.

ROVERI, V., GUIMARÃES, L. L., TOMA, W., CORREIA, A. T. Occurrence and ecological risk assessment of pharmaceuticals and cocaine in a beach area of Guarujá, São Paulo State, Brazil, under the influence of urban surface runoff. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 27, p. 45063-45075, 2020b.

SABESP. Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo. Tratamentos de Esgotos. Disponível em: <http://site.sabesp.com.br/> acesso em 04.04.2018.

SANTOS, L. HMLM et al. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of hazardous materials*, v. 175, n. 1, p. 45-95, 2010.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ. HIV/AIDS. <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/HIVAids> acesso em 02.04.2024

SILVA, C. G. A.; COLLINS, C. H. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. *Química Nova*, v. 34, p. 665-676, 2011.

SCHOEMAN C., DLAMINI M., OKONKWO O. J. The impact of a Wastewater Treatment Works in Southern Gauteng, South Africa on efavirenz and nevirapine discharges into the aquatic environment. *Emerging Contaminants*, v. 3(2), p. 95–106, 2017.

UNAIDS Data e Trends: Global Statistics. Available online: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/globalstatistics> acesso em 04.03. 2021.

UNAIDS. Relatório de estatísticas globais sobre HIV 2022. https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2023/05/Traducao-Em-Perigo_PT_VF.pdf acesso em 15.04. 2024.

USEPA - United States Environmental Protection Agency, 2017. Estimation Program Interface Suite (EPI Suite™). Class Program. MS-Windows Version 4.11. <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suite-estimation-program-interface-v411> acesso em 04.03.2021

WALENG, Ngwako Joseas; NOMNGONGO, Philiswa Nosizo. Occurrence of pharmaceuticals in the environmental waters: African and Asian perspectives. *Environmental Chemistry and Ecotoxicology*, v. 4, p. 50-66, 2022.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Norwegian Institute of Public Health. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05A&showdescription=no acesso em 04.07.2023.

YAMAMOTO, N. S. Avaliação ecotoxicológica dos fármacos anti-hipertensivos Losartan e Valsartan em Ouriço-do-mar *Lytechinus variegatus* (Echinodermata, Echinoidea). Dissertação de mestrado. Universidade Santa Cecília, São Paulo, 2014.

ANEXO 1. Lista de antirretrovirais de uso adulto disponíveis no SUS. Fonte: BRASIL, 2023

Princípio ativo	Apresentação disponível	Esquema de administração padrão recomendado	Observações
<i>Inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleos(t)ídeo (ITRN)</i>			
Abacavir (ABC)	300 mg comprimido revestido	300 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia ou 600 mg (2 comprimidos) uma vez ao dia.	Pode ser administrado em dose única (2 comprimidos)
Lamivudina (3TC)	150 mg comprimido revestido	150 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia ou 300 mg (2 comprimidos) uma vez ao dia.	Pode ser administrado em dose única (2 comprimidos)
Tenofovir (TDF)	300 mg comprimido revestido	300 mg (1 comprimido) uma vez ao dia.	
Zidovudina (AZT)	100 mg cápsula gelatinosa dura	300 mg (3 cápsulas) duas vezes ao dia.	
<i>Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo (ITRNN)</i>			
Efavirenz (EFZ)	600 mg comprimido revestido	600 mg (1 comprimido) uma vez ao dia.	
	200 mg comprimido revestido	600 mg (3 comprimidos) uma vez ao dia.	
Etravirina (ETR)	200 mg comprimido revestido	200 mg (1 comprimido), 2 vezes ao dia.	O teste de genotipagem pode subestimar a resistência em casos de falha prévia a efavirenz e, principalmente, a nevirapina. Contraindicado com rifampicina.
Nevirapina (NVP)	200 mg comprimido revestido	200 mg (1 comprimido), 2 vezes ao dia.	
<i>Inibidores da protease (IP)</i>			
Atazanavir (ATV)	300 mg cápsula dura	ATV 300 mg (1 cápsula) + RTV 100 mg (1 comprimido) uma vez ao dia	
Darunavir (DRV)	800 mg comprimido revestido	DRV 800 mg (1 comprimido) + RTV 100 mg (1 comprimido) uma vez ao dia, na ausência de mutações para DRV.	Contraindicado com rifampicina. Contraindicação com tenofovir alafenamida 25mg. Gestantes: Só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial.

Princípio ativo	Apresentação disponível	Esquema de administração padrão recomendado	Observações
	600 mg comprimido revestido	DRV 600 mg (1 comprimido) + RTV 100 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia, se houver alguma *mutação de resistência a darunavir.	Contraindicado com rifampicina. Contraindicação com tenofovir alafenamida (TAF) 25mg. Gestantes: Só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial.
Ritonavir (RTV)	100 mg comprimido revestido	Utilizado em associação a outros ARVs, conforme recomendado no PCDT de manejo do HIV em adultos.	Embora o ritonavir seja um IP, geralmente é usado como um potencializador farmacocinético.
<i>Inibidores da integrase (INI)</i>			
Dolutegravir (DTG)	50 mg comprimido revestido	50 mg (1 comprimido), uma vez ao dia, na ausência de mutações a INI; 50 mg (1 comprimido), duas vezes ao dia, se houver mutações de resistência a INI; 50 mg (1 comprimido), 2 vezes ao dia, se coadministrado com EFV ou rifampicina.	Em vírus com mutações a INI, coadministração com EFV é contraindicada e não há dados com rifampicina.
Raltegravir (RAL)	400 mg comprimido revestido	400 mg (1 comprimido), duas vezes ao dia.	
<i>Inibidor de entrada (antagonista de CCR5)</i>			
Maraviroque (MVQ)	150 mg comprimido revestido	A dose varia de 150 mg a 600 mg a depender dos medicamentos administrados concomitantemente (Quadro 24).	Exige teste de genotipismo recente (6 meses) evidenciando exclusivamente vírus de tropismo R5.

<i>Inibidor da fusão</i>			
Princípio ativo	Apresentação disponível	Esquema de administração padrão recomendado	Observações
Enfuvirtida (T-20)	90 mg/ml, pó líofilo para solução injetável.	90 mg/ml (1 frasco-ampola), duas vezes ao dia, via subcutânea.	Medicamento injetável, reação local intensa é comum.
<i>Medicamentos em Dose Fixa Combinada (DFC)</i>			
Tenofovir/Lamivudina (TDF/3TC)	300 mg/300 mg comprimido revestido	300 mg/300 mg (1 comprimido) uma vez ao dia	
Tenofovir/Lamivudina/Efavirenz (TDF/3TC/EFV)	300 mg/300 mg/600 mg comprimido revestido	300 mg/300 mg/600 mg (1 comprimido) uma vez ao dia.	
Zidovudina/Lamivudina (AZT/3TC)	300 mg/150 mg comprimido revestido	300 mg/150 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia.	
Dolutegravir/Lamivudina (DTG/3TC)	50 mg/300 mg comprimido revestido	50 mg/300 mg (1 comprimido) uma vez ao dia.	

Fonte: DATHI/SVSA/MS.

Legenda: * Mutações de resistência a DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V