

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

ANDRÉ LUIZ DE FREITAS MARZABAL

**Medicamentos Antirretrovirais: concentração ambiental
estimada e avaliação de risco ecológico em Estações de
Tratamento de Esgotos de Cubatão - SP**

SANTOS

2022

ANDRÉ LUIZ DE FREITAS MARZABAL

**Medicamentos Antirretrovirais: concentração ambiental
estimada e avaliação de risco ecológico em Estações de
Tratamento de Esgotos de Cubatão - SP**

Dissertação apresentada a
Universidade Santa Cecília como parte
dos requisitos para obtenção de título
de Mestre em Ecologia, sob a
orientação do Profa. Dra. Luciana
Lopes Guimarães.

SANTOS

2022

363.738 **Marzabal, André Luiz de Freitas**

M357m Medicamentos Antirretrovirais: concentração ambiental estimada e avaliação de risco ecológico em estações de tratamento de esgotos de Cubatão-SP

André Luiz de Freitas Marzabal
2022.
79f.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Lopes Guimarães

Dissertação (Mestrado) - Universidade Santa Cecília Programa de Pós-Graduação em Sustentabilidade de Ecossistemas Costeiros e Marinhos, Santos, SP, 2022.

1. Fármacos no meio ambiente 2. Antirretrovirais

3. Concentração ambiental estimada 4. Risco Ecológico.

I. Lopes Guimarães, Luciana II. Medicamentos Antirretrovirais: concentração ambiental estimada e avaliação de risco ecológico em estações de tratamento de esgotos de Cubatão-SP.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Rosa de Freitas Marzabal e Waldomiro Serrano Marzabal (in memoriam), que sempre serão meus melhores exemplos e estiveram ao meu lado apoiando e direcionando minha vida para um caminho melhor.

Aos Professores que ao longo de minha vida tiveram um papel importante, contribuindo para minha formação e desenvolvimento como pessoa.

Agradeço a minha orientadora Prof. Dra. Luciana Lopes Guimarães, por aceitar o desafio, orientar e incentivar a conclusão do mestrado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por tanta capacitação e força que eu mesmo não sabia possuir.

Agradeço ao meu cordão de apoio, familiares e amigos, sem vocês eu não conseguiria.

Agradeço a minha orientadora Dra. Luciana Lopes Guimarães, por tantas conversas e incentivos nesse período, seu apoio sem dúvidas foi decisivo para este projeto.

Agradeço aos meus professores, com tanta seriedade e compromisso me transmitiram conhecimento e mais amor à profissão.

Também agradeço a Universidade Santa Cecília, oportunidades como essas decidirão o futuro da sociedade, obrigado por me incluírem nisso.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

EPÍGRAFE

“E se o mundo não corresponde em todos os aspectos a nossos desejos é culpa da ciência ou dos que querem impor seus desejos ao mundo?”

Carl Sagan

RESUMO

Os modelos preditivos têm sido mundialmente utilizados como uma importante abordagem para investigar a presença dos fármacos nos ecossistemas aquáticos, principalmente em decorrência do descarte de efluentes gerados por Estações de Tratamento de Esgoto (ETE). Partindo deste contexto o objetivo geral deste estudo foi estimar as concentrações ambientais e os potenciais riscos ecológicos de quatorze medicamentos antirretrovirais (ARV) utilizados no tratamento da imunodeficiência humana (HIV), e que são comumente lançados nos ecossistemas aquáticos de Cubatão, através de duas ETE, nomeadamente as ETE Lagoa e ETE Casqueiro. Desta maneira, os objetivos específicos foram: (i) Calcular a Concentração Ambiental Estimada (CAE) dos quatorze ARVs, de acordo com as diretrizes da Agência Europeia de Medicamentos (EMA); (ii) Prever, através da Avaliação de Risco Ecológico (ARE), os potenciais riscos agudos e crônicos destes ARVs, considerando três níveis tróficos: algas, crustáceos e peixes; (iii) Criar uma lista de priorização dos ARVs mais tóxicos, a partir das propriedades intrínsecas destes compostos, ou seja: persistência (P), bioacumulação (B) e toxicidade (T). Os parâmetros PBT foram obtidos através do método de modelagem Relações Estrutura-Atividade (QSAR), e estimados no programa EPI Suite, desenvolvido pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA). Os resultados indicaram que os quatorze ARVs (faixas de CAE entre 0,05 e 20,29 µg/L) excederam os limites de segurança ecológica estabelecidos pela diretriz da EMA (CAE > 0,01 µg/L). Após a realização da ARE, os resultados demonstraram a seguinte tendência: (i) 71,43% das avaliações indicaram risco agudo alto para os três níveis tróficos testados. Já com relação a toxicidade crônica, 57,14% das avaliações também indicaram altos riscos. O ranking final dos ARVs mais tóxicos ficou assim estabelecido: 1ª colocação, Lopinavir e Ritonavir (prioridade máxima, altamente persistentes, bioacumulativos e tóxicos); Maraviroque (2ª colocação); Efavirenz, Darunavir, Dolutegravir e Zidovudina (todos na 3ª colocação); Atazanavir, Etravirina e Nevirapina (todos na 4ª colocação); Abacavir, Raltegravir e Tenofovir (todos na 5ª colocação) e, por fim, a Lamivudina, que indicou a menor preocupação ambiental. Os dados obtidos poderão fornecer subsídios para o planejamento de ações visando a melhoria da qualidade dos ecossistemas costeiros e marinhos do

país. Essas ações devem envolver a implementação de programas de monitoramento ambiental para o rastreamento dos antirretrovirais nas áreas costeiras.

Palavras-chave: Fármacos no meio ambiente. Antirretrovirais. Concentração ambiental estimada. Risco Ecológico.

ABSTRACT

ANTIRETROVIRAL DRUGS: PREDICTED ENVIRONMENTAL CONCENTRATION AND ECOLOGICAL RISK ASSESSMENT IN SEWAGE TREATMENT PLANTS IN CUBATÃO – SP

Predictive models have been used worldwide as an important approach to investigate the presence of drugs in aquatic ecosystems, mainly due to the disposal of effluents generated by Sewage Treatment Plants (STP). Based on this context, the general objective of this study was to estimate the environmental concentrations and potential ecological risks of fourteen antiretroviral drugs (ADs) used in the treatment of human immunodeficiency (HIV), which are commonly released in the aquatic ecosystems of Cubatão, through two STPs, namely the STP Lagoa and STP Casqueiro. Thus, the specific objectives were: (i) To calculate the Predicted Environmental Concentration (PEC) of the fourteen ADs, according to the guidelines of the European Medicines Agency (EMA); (ii) Predict, through the Ecological Risk Assessment (ERA), the potential acute and chronic risks of these ADs, considering three trophic levels: algae, crustaceans and fish; (iii) Create a prioritization list of the most toxic ADs, based on the intrinsic properties of these compounds, i.e.: persistence (P), bioaccumulation (B) and toxicity (T). The PBT parameters were obtained through the Structure-Activity Relationships (QSAR) modelling method, and estimated in the EPI Suite program, developed by the United States Environmental Protection Agency (USEPA). The results indicated that the fourteen ADs (PEC ranges between 0.05 and 20.29 µg/L) exceeded the ecological safety limits established by the EMA guideline (PEC > 0.01 µg/L). After performing the ERA, the results showed the following trend: (i) 71.43% of the assessments indicated high acute risk for the three trophic levels tested. Regarding chronic toxicity, 57.14% of the evaluations also indicated high risks. The final ranking of the most toxic ADs was established as follows: 1st place, Lopinavir and Ritonavir (top priority, highly persistent, bioaccumulative and toxic); Maraviroc (2nd place); Efavirenz, Darunavir, Dolutegravir and Zidovudine (all in 3rd place); Atazanavir, Etravirine and Nevirapine (all in 4th place); Abacavir, Raltegravir and Tenofovir (all in 5th place) and, finally, Lamivudine, which indicated the least environmental concern. The data obtained may provide subsidies for the planning of actions aimed at

improving the quality of coastal and marine ecosystems in the country. These actions must involve the implementation of environmental monitoring programs to track antiretrovirals in coastal areas.

Keywords: Drugs in the environment. Antiretrovirals. Estimated environmental concentration. Ecological Risk.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Estrutura química do fármaco Abacavir.....	19
Figura 2.	Estrutura química do fármaco Atazanavir.....	21
Figura 3.	Estrutura química do fármaco Darunavir.....	22
Figura 4.	Estrutura química do fármaco Dolutegavir.....	23
Figura 5.	Estrutura química do fármaco Efavirenz.....	24
Figura 6.	Estrutura química do fármaco Etravirina.....	26
Figura 7.	Estrutura química do fármaco Lamivudina.....	27
Figura 8.	Estrutura química dos fármacos Lopinavir e Ritonavir.....	29
Figura 9.	Estrutura química do fármaco Maraviroque.....	30
Figura 10.	Estrutura química dos fármacos Nevirapina e Raltegravir.....	32
Figura 11.	Estruturas químicas dos fármacos Tenofovir e Zidovudina.....	34
Figura 12.	Localização da cidade de Cubatão.....	40
Figura 13.	Localização das Estações de Tratamento de Esgoto de Cubatão e Lagoa em Cubatão.....	43
Figura 14.	Quantidade de ARVs dispensados/consumidos na cidade de Cubatão.	50
Figura 15.	Dose diária definida para os principais ARVs dispensados anualmente no município de Cubatão.....	51
Figura 16.	Antirretrovirais estimados em Cubatão (Grupo 1) (ordenados da maior para a menor CAE estimada). Linha vermelha indica os limites máximos estabelecidos pela Agência Europeia de Medicamentos (CAE \geq 0,01 $\mu\text{g/L}$)	52
Figura 17.	Antirretrovirais estimados em Cubatão (Grupo 2) (ordenados da maior para a menor CAE estimada). Linha vermelha indica os limites máximos estabelecidos pela Agência Europeia de Medicamentos (CAE \geq 0,01 $\mu\text{g/L}$)	52
Figura 18.	Ranking dos 14 antirretrovirais estimados em Cubatão, ordenados de cima para baixo a partir dos critérios OPBT. Nota: pontuação 1: maior preocupação; pontuação 6: menor preocupação ambiental	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios e pontuações finais do método OPBT (ocorrência, persistência, bioacumulação e toxicidade), usado para a priorização dos antirretrovirais maistóxicos.....	49
Tabela 2. Valores de *F _{pen} e *CAE para os 14 antirretrovirais estimados em Cubatão.....	51
Tabela 3. Resultados dos testes de avaliação de risco ecológico (ARE) de 14 antirretrovirais estimados em Cubatão.....	57
Tabela 4. Resultados do método OPBT, usado para priorizar os 14 antirretrovirais mais tóxicos estimados em Cubatão.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	- Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARE	- Avaliação de Risco Ecológico
ARV	- Antirretroviral
BCF	- Fator de Bioconcentração
CAE	- Concentração Ambiental Estimada
CI	- Concentrações Inibitórias
CPSE	- Concentração Previsível Sem Efeitos
CETESB	- Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental de São Paulo
ChV	- <i>Chronic Values</i>
DDD	- Dose Diária Definida
EC50	- <i>50% Effective Concentration</i>
ECOSAR	- Relacionamentos de Atividades de Estrutura Ecológica
ECHA	- Agência Europeia de Produtos Químicos
<i>Endpoint</i>	- Desfecho toxicológico
EMEA	- Agência Europeia de Medicamentos
<i>EPI Suite</i>	- <i>Estimation Program Interface Suite</i>
ETE	- Estação de Tratamento de Esgoto
FA	- Fator de Avaliação
Fpen	- Fator de penetração no mercado
HAART	- Tratamento antirretroviral altamente ativo
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana
IP	- Inibidor de protease
IRIS	- Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica
L	- Litro
LC-MS/MS	- Espectrômetro de massa por cromatografia em fase líquida
LC50	- <i>Lethal Concentration 50%</i>

LOEC	- <i>Lowest Observed Effect Concentration</i>
Log Kow	- Coeficiente de partição octanol/água
mg	- Miligrama
ml	- Mililitro
NNRTIs	- Inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos
NRTIs	- Transcriptase reversa de nucleosídeos
NOEC	- <i>No Observed Effect Concentration</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PGRSS	- Plano de Gerenciamento de Resíduos e Serviços de Saúde
QR	- Quociente de Risco
QSAR	- Modelagem Relações Estrutura-Atividade
	Regulamento Europeu para Registro, Avaliação, Autorização e
REACH	- Restrição de Produtos Químicos
RMBS	- Região Metropolitana da Baixada Santista
SABESP	- Companhia de Saneamento Ambiental do Estado de São Paulo
SIV	- Imunodeficiência símia
SRC	- <i>Syracuse Research Corporation</i>
SUS	- Sistema Único de Saúde
TARV	- Tratamento antirretroviral
USEPA	- Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos
µg	- Micrograma

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 HISTÓRICO.....	15
1.2 MEDICAMENTOS.....	18
1.3 DISTRIBUIÇÃO PÚBLICA.....	35
1.4 POLUIÇÃO AMBIENTAL.....	37
1.5 FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE.....	38
1.6 MUNICÍPIO DE CUBATÃO – SP.....	40
1.6.1 ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE EFLUENTES (ETE) DE CUBATÃO - SP.....	42
1.7 OBJETIVOS.....	44
1.7.1 Objetivo Geral	44
1.7.2 Objetivo Específico	44
2. METODOLOGIA	45
2.1. CONCENTRAÇÃO AMBIENTAL ESTIMADA (CAE).....	45
2.2. AVALIAÇÃO DE RISCO ECOLÓGICO (ARE).....	46
2.3 CRITÉRIOS DE OCORRÊNCIA, PERSISTÊNCIA, BIOACUMULAÇÃO E TOXICIDADE (OPBT).....	48
3.RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
3.1 CONCENTRAÇÃO AMBIENTAL ESTIMADA (CAE).....	50
3.2 AVALIAÇÃO DE RISCO ECOLÓGICO (ARE).....	55
3.3 RANKING DOS ANTIRRETROVIRAIS EM CUBATÃO (OPBT).....	65
4. CONCLUSÃO	70
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem como alvo o sistema imunológico do ser humano contra muitas infecções e alguns tipos de câncer que pessoas com sistema imunológico saudável podem combater. A função imunológica é geralmente mencionada pela contagem de células CD4 (ABREU *et al.*, 2016).

O estágio mais avançado da infecção pelo HIV é a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), que pode levar muitos anos para se desenvolver se não for tratada, dependendo do indivíduo (ABREU *et al.*, 2016).

Os sintomas do vírus HIV são diferentes e as pessoas que vivem com o vírus são mais suscetíveis a infecções. Embora as pessoas que vivem com HIV tendam a ser mais infecciosas nos primeiros meses após a infecção, muitas desconhecem seu estado até os estágios posteriores. Nas primeiras semanas após a infecção inicial, as pessoas podem não apresentar sintomas ou apresentar uma doença semelhante à influenza, incluindo febre, dor de cabeça, erupção na pele ou dor de garganta (COOVADIA, 2004).

À medida que a infecção enfraquece progressivamente o sistema imunológico, eles podem desenvolver outros sinais e sintomas, como gânglios linfáticos inchados, perda de peso, febre, diarreia e tosse. Sem o tratamento, as pessoas estão sujeitas a desenvolver doenças mais agravantes, tais como tuberculose, meningite criptocócica, infecções bacterianas graves e cânceres, como linfomas e sarcoma de Kaposi (BONOLO GOMES e GUIMARÃES, 2007).

O HIV pode ser transmitido pela troca de uma variedade de fluidos corporais de pessoas infectadas, como sangue, leite materno, sêmen e secreções vaginais. O HIV também pode ser transmitido de mãe para filho durante a gravidez no parto. Os indivíduos não podem ser infectados por meio do contato cotidiano comum, como beijos, abraços, apertos de mão ou compartilhamento de objetos pessoais, comida ou água (PINTO *et al.*, 2007).

Após um diagnóstico positivo, as pessoas devem ser testadas novamente antes de serem inscritas no tratamento e cuidados para descartar qualquer teste potencial ou erro de relatório. Notavelmente, uma vez que uma pessoa é diagnosticada com HIV e inicia o tratamento, ela não deve ser testada novamente (WALD e LINK, 2002).

Embora o teste para adolescentes e adultos tenha se tornado simples e eficiente, esse não é o caso para bebês nascidos de mães soropositivas. Para crianças com menos de 18 meses de idade, o teste sorológico não é suficiente para identificar a infecção. Desta forma, o teste virológico deve ser fornecido logo no nascimento ou às 6 semanas de idade. Agora, novas tecnologias estão se tornando disponíveis para realizar esse teste no local de atendimento e permitir resultados no mesmo dia, o que acelerará a vinculação adequada com o tratamento e os cuidados (PINTO *et al.*, 2007).

1.1 Histórico

A origem do HIV tem sido objeto de pesquisas científicas e debates desde que o vírus foi identificado na década de 1980. Existem agora inúmeras evidências sobre como, quando e onde o HIV começou a causar doenças em humanos. O HIV é um tipo de lentivírus, o que significa que ataca o sistema imunológico. Da mesma forma o vírus da imunodeficiência símia (SIV) ataca o sistema imunológico de macacos (COOVADIA, 2004).

Estudos descobriram que o HIV está relacionado ao SIV e os dois vírus têm muitas compatibilidades. O HIV-1 (subtipo do vírus do HIV) está intimamente relacionado a uma cepa de SIV encontrada em chimpanzés, e o HIV-2 está visceralmente relacionado a uma cepa de SIV descoberta em macacos pretos e brancos (GALVÃO, 2002).

No ano de 1999, os pesquisadores encontraram uma cepa de SIV (com nome de SIVcpz) em um chimpanzé que era semelhante ao HIV em humanos. Os pesquisadores que descobriram essa conexão concluíram que isso provava que os chimpanzés eram a fonte do HIV-1 e que o vírus em algum ponto cruzou espécies de chimpanzés a humanos (ARAKAKI *et al.*, 2006).

Os mesmos cientistas conduziram então mais pesquisas sobre como o SIV poderia ter se desenvolvido nos chimpanzés. Eles descobriram que os chimpanzés haviam caçado e comido duas espécies menores de macacos (mangabeys de gorro vermelho e macacos de nariz grande). Esses macacos menores infectaram os chimpanzés com duas cepas diferentes de SIV. As duas cepas opostas de SIV então se unem para formar um terceiro vírus (SIVcpz) que conseguiria ser transmitido a

outros chimpanzés. Esta é a cepa que comumente pode infectar humanos (PINTO *et al.*, 2007).

Dessa forma, o SIVcpz foi transportado para humanos como efeito de chimpanzés serem mortos e comidos, ou de seu sangue ter contato em cortes ou feridas em pessoas quando estão caçando. Geralmente, o corpo do caçador teria lutado contra o SIV, mas em determinados ensejos o vírus se ajustou dentro de seu novo hospedeiro humano e modificou-se HIV-1 (WALD e LINK, 2002).

Existem quatro tipos essenciais de cepas de HIV: M (*major*), N (*non-M/non-O*), O (*outlier*) e P (*new group*), cada um com uma disposição genética relativamente dessemelhante. Isso explica por que existe mais de uma cepa de HIV-1. A cepa de HIV mais estudada é o HIV-1 Grupo M, que é a cepa que se espalhou pelo mundo e é responsável pela grande maioria das infecções por HIV hoje (ABREU *et al.*, 2016).

HIV-2 vem de SIVsmm em macacos *mangabey fuliginosos*, em vez de chimpanzés. Acredita-se que a transferência para humanos tenha ocorrido de forma semelhante (por meio do abate e consumo de carne de macaco). É muito mais raro e menos infeccioso do que o HIV-1. Como consequência, ele contamina muito menos pessoas e é detectado especialmente em alguns países da África Ocidental, como Mali, Mauritânia, Nigéria e Serra Leoa (WALD e LINK, 2002).

Pesquisas de algumas das primárias amostras classificadas de HIV oferece pistas sobre quando ele se manifestou pela primeira vez em humanos e como progrediu. O primeiro caso averiguado de HIV é de uma prova de sangue colhida em 1959 de um homem que vivia no que hoje é Kinshasa, na República Democrática do Congo. A amostra foi estudada retrospectivamente e o HIV identificado. Existem numerosos casos anteriores em que padrões de mortes por infecções oportunistas comuns, agora conhecidas como definidoras da AIDS, sugerem que o HIV foi a causa, mas este é o primeiro incidente em que uma amostra de sangue pode verificar a infecção (BONOLO GOMES e GUIMARÃES, 2007).

O esforço para desenvolver um tratamento eficaz para o HIV é notável em sua velocidade e sucesso. Os ensaios clínicos de antirretrovirais (ARVs) começaram em 1985 o mesmo ano em que o primeiro teste de HIV foi aprovado e o primeiro ARV foi aprovado para uso em 1987. No entanto, descobriu-se que um único medicamento tinha apenas benefícios de curto prazo (GALVÃO, 2002).

Em 1995, os ARVs estavam sendo prescritos em várias combinações. Um avanço na resposta ao HIV foi anunciado ao mundo na 11ª Conferência Internacional

de AIDS em Vancouver quando o sucesso de um “tratamento antirretroviral altamente ativo” (HAART) uma combinação de três ARVs relatou reduzir as mortes relacionadas à AIDS em cerca de 60% e 80% (ARAKAKI *et al.*, 2006).

O tratamento eficaz havia chegado e, semanas após o anúncio, milhares de pessoas com HIV haviam iniciado a HAART. No entanto, nem todos se beneficiariam com essa inovação que salva vidas. Por causa do alto custo dos ARVs, a maioria dos países de baixa e média renda não tinha recursos para fornecer tratamento por meio dos programas públicos (COOVADIA, 2004).

Essas ações geraram indignação nas comunidades e demandas por medicamentos a preços acessíveis e programas públicos de tratamento. A fabricação de genéricos de ARVs só começaria em 2001, proporcionando acesso em massa e de baixo custo aos ARVs para países altamente afetados, particularmente na África Subsaariana, onde em 2000 o HIV havia se tornado a principal causa de morte (PINTO *et al.*, 2007).

Ainda não há cura para o HIV. No entanto, o tratamento antirretroviral (TARV) pode controlar o HIV e permitir que as pessoas tenham uma vida longa e saudável. Para algumas pessoas, o tratamento pode reduzir o nível de HIV no corpo a uma quantidade tão baixa que elas são incapazes de transmiti-lo (conhecido como carga viral indetectável). Ter uma carga viral indetectável pode mantê-lo saudável, mas não é uma cura para o HIV. Para manter uma carga viral indetectável, uma pessoa deve continuar aderindo ao tratamento antirretroviral (COOVADIA, 2004).

O tratamento é a única maneira de controlar o HIV e evitar que ele danifique o sistema imunológico. Também reduz o risco de transmissão do HIV aos parceiros sexuais. Com o tratamento, as pessoas que vivem com HIV podem ter uma vida longa e saudável. O HIV não é um vírus fácil de derrotar. Quase um milhão de pessoas ainda morrem todos os anos com o vírus porque não sabem que têm HIV e não estão em tratamento, ou começam o tratamento tarde (PINTO *et al.*, 2007).

Segundo as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) todas as pessoas portadoras do vírus do HIV devem receber tratamento com antirretrovirais independentemente do estado imunológico e do estágio de infecção (ABREU *et al.*, 2016).

Em 2020, 1,5 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV no mundo. Embora o mundo tenha se comprometido a acabar com a AIDS até 2030, as taxas de

novas infecções e mortes não estão caindo com rapidez suficiente para cumprir essa meta (UNAIDS, 2020).

1.2 Medicamentos

Não faz muito tempo que um diagnóstico de HIV era interpretado como uma sentença de morte por não haver cura. Mas, nos últimos anos, as descobertas médicas transformaram essa doença antes fatal em uma condição crônica tratável. Além dos medicamentos antirretrovirais individuais, os medicamentos preventivos, os medicamentos de combinação de dose fixa e os anticorpos monoclonais revolucionaram a luta contra a epidemia de HIV (BARRÉ-SINOUSI, ROSS e DELFRAISSY, 2013). Entre estes, destacam-se 14 medicamentos: Abacavir, Atazanavir, Darunavir, Dolutegravir, Efavirenz, Etravirina, Lamivudina, Lopinavir, Ritonavir, Maraviroque, Nevirapina, Raltegravir, Tenofovir, Zidovudina.

- Abacavir é um medicamento de prescrição para o tratamento da infecção por HIV em adultos e crianças com 3 meses de idade ou mais. O Abacavir é usado em combinação com outros medicamentos anti-HIV. Abacavir, de nome comercial *Ziagen*, vem nas seguintes formas:
- Comprimidos de 300 mg;
- Solução oral de 20 mg/ml (um líquido com sabor de morango e banana disponível para crianças e adultos que não conseguem engolir comprimidos) (MOLINA *et al.*, 2018).

O Abacavir pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos (NRTIs). O médico irá prescrever abacavir como parte do tratamento para o HIV, juntamente com antirretrovirais de outra classe de medicamentos. É importante tomar todos os medicamentos prescritos, todos os dias. Cada classe de drogas atua contra o HIV de uma maneira diferente (BRASIL, 2008).

O objetivo do tratamento do HIV é reduzir o nível de HIV no corpo (carga viral). Idealmente, sua carga viral deve ficar tão baixa que seja indetectável geralmente menos de 50 cópias do vírus por mililitro (ml) de sangue (MICHIEZI, CHRIEVER e BADOWSKI, 2019). Fazer o tratamento para o HIV e ter uma carga viral indetectável protege o sistema imunológico e impede que o HIV seja transmitido a outra pessoa durante o sexo. O Abacavir pode causar efeitos colaterais. Muitos efeitos colaterais

dos medicamentos para o HIV, como náusea ou tontura ocasional, são controláveis (VENANZI *et al.*, 2019). Outros possíveis efeitos colaterais do Abacavir incluem: alterações no sistema imunológico (chamadas de síndrome inflamatória de reconstituição imunológica ou IRIS). IRIS é uma condição que às vezes ocorre quando o sistema imunológico começa a se recuperar após o tratamento com um medicamento para o HIV. À medida que o sistema imunológico fica mais forte, ele pode ter uma resposta aumentada a uma infecção anteriormente oculta (MOLINA *et al.*, 2018).

O Abacavir pode causar uma reação de hipersensibilidade (alérgica) grave em algumas pessoas. Isso está associado à presença de um determinado gene. Antes de iniciar o tratamento com Abacavir (ou qualquer tratamento que contenha Abacavir), a pessoa precisa realizar um exame de tipificação do alelo HLA-B para avaliação de presença de HLA-B*5701. Se o teste for positivo, a pessoa não deve tomar Abacavir. Se o teste for negativo, é altamente improvável que ocorra uma reação alérgica (BRASIL, 2008). A Figura 1, ilustra a estrutura química do fármaco Abacavir.

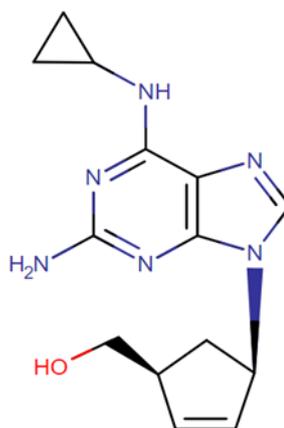


Figura 1. Estrutura química do fármaco Abacavir.
Fonte: Drugbank

O Atazanavir é um tipo de medicamento anti-HIV denominado inibidor da protease (IP). Geralmente é bem tolerado. Algumas pessoas que usam Atazanavir podem desenvolver náuseas, dor de cabeça, dor de estômago e amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos (FOCÀ *et al.*, 2017).

Em adultos, o Atazanavir é geralmente tomado na dose de 300 mg uma vez ao dia junto com 100 mg de ritonavir (Norvir) uma vez ao dia, com alimentos. Quando o HIV infecta uma célula, ele assume o controle dessa célula. O HIV então força a célula a fazer muito mais cópias do vírus. Para fazer essas cópias, a célula usa proteínas

chamadas enzimas. Quando a atividade dessas enzimas é reduzida, a produção de HIV diminui (ANTUNES, 2017).

O Atazanavir pertence a um grupo ou classe de medicamentos chamados inibidores de protease. O Atazanavir interfere com uma enzima chamada protease, que é usada pelas células infectadas pelo HIV para produzir novos vírus. Como o Atazanavir inibe ou reduz a atividade dessa enzima, esse medicamento faz com que as células infectadas pelo HIV produzam menos vírus (BRASIL, 2008).

O Atazanavir é usado em combinação com outros medicamentos anti-HIV, geralmente análogos de nucleosídeos (“nukes”) e, às vezes, medicamentos de outras classes, como inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (“não nucleares”). Essas combinações são chamadas de terapia antirretroviral ou ART (FOCÀ *et al.*, 2017).

Os efeitos colaterais gerais que foram relatados por alguns usuários de Atazanavir incluem: náusea, dor de cabeça, erupção na pele, dor de estômago, dificuldade em adormecer e cansaço inesperado. Como o Atazanavir é metabolizado (processado e decomposto) pelo fígado, os exames de sangue podem mostrar níveis aumentados de enzimas hepáticas, principalmente em pessoas coinfectadas com hepatite B ou C (ANTUNES, 2017).

Alguns medicamentos podem interagir com o Atazanavir, aumentando ou diminuindo os níveis no corpo. O aumento dos níveis do medicamento pode causar efeitos colaterais ou piorar os efeitos colaterais pré-existentes. Por outro lado, se os níveis dos medicamentos ficarem muito baixos, o HIV pode desenvolver resistência e as opções de tratamento futuras podem ser reduzidas (BRASIL, 2008).

O Atazanavir se distingue de outros inibidores de protease disponíveis por sua dosagem uma vez ao dia, baixa carga de comprimidos e perfil lipídico. Esses recursos são importantes tanto para a população sem experiência no tratamento quanto para a população com experiência. O Atazanavir mostrou potência antiviral e tolerância comparáveis a um regime à base de Efavirenz em pacientes virgens de tratamento (ANTUNES, 2017).

É necessária uma dose de 100 mg de ritonavir quando o atazanavir é administrado com Tenofovir a “doentes naive” (sem tratamento prévio) ou com experiência de tratamento. Para pacientes com experiência moderada de tratamento, Atazanavir mais ritonavir foi comparável a lopinavir mais ritonavir em estudos de curto

prazo (VENANZI *et al.*, 2019). A Figura 2 ilustra a estrutura química do fármaco Atazanavir.

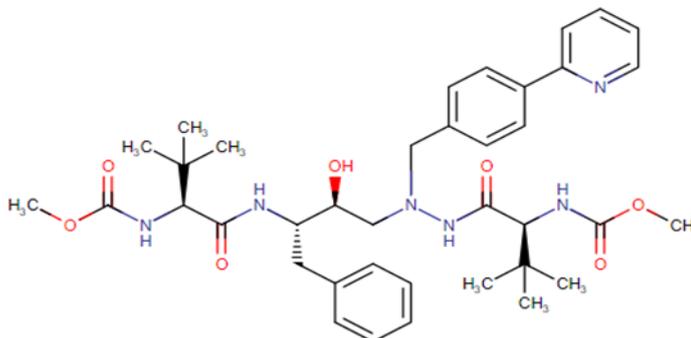


Figura 2 - Estrutura química do fármaco: Atazanavir.
Fonte: Drugbank

O Darunavir é comercializado com o nome comercial prezista para uso em combinação com ritonavir e outros ARVs como um tratamento oral para adultos com HIV. Darunavir é um inibidor de protease de segunda geração que tem como alvo o HIV dentro das células infectadas para prevenir a formação de um novo vírus capaz de infectar células saudáveis (BRASIL, 2008).

Darunavir é uma adição promissora ao portfólio de desenvolvimento de produtos como o primeiro inibidor de protease a ser licenciado para desenvolvimento como microbicida. Darunavir (prezista) é um medicamento antirretroviral da classe conhecida como inibidores de protease. Os inibidores de protease bloqueiam a atividade da enzima protease do HIV que o HIV usa para quebrar grandes proteínas virais para que novas partículas de HIV possam ser formadas (FOCÀ *et al.*, 2017).

A inibição dessa ação retarda a replicação do HIV e retarda os danos ao sistema imunológico. Darunavir (anteriormente TMC114) foi desenvolvido pela empresa belga Tibotec e projetado para ser ativo contra o HIV resistente aos então atuais inibidores de protease de “primeira geração” (BRASIL, 2008).

Os efeitos colaterais comuns do Darunavir incluem lipídios elevados, diabetes, insônia, dor de cabeça, tontura, neuropatia periférica, diarreia, náusea, vômito e dor abdominal. Erupção cutânea, coceira, cansaço e fadiga também são comuns. O Darunavir é apresentado na forma de comprimido e suspensão oral (líquido) para administração oral (FOCÀ *et al.*, 2017).

Geralmente é tomado com alimentos e com ritonavir uma ou duas vezes ao dia. É recomendado tomar o Darunavir aproximadamente à mesma hora todos os dias. Deve-se seguir as instruções do rótulo da receita cuidadosamente. Não se deve tomar mais, nem menos, nem tomar com mais frequência do que o prescrito pelo médico (BRASIL, 2008).

O perfil favorável de tolerabilidade e toxicidade juntamente com a alta barreira genética da droga ao desenvolvimento de resistência levou à aprovação do Darunavir para pacientes virgens de tratamento de HIV. Além disso, o paradigma do tratamento do HIV com uma combinação de agentes anti-HIV está sendo questionado por estudos em andamento de monoterapia com Darunavir e esses dados preliminares serão discutidos (FOCÀ *et al.*, 2017). A Figura 3 ilustra a estrutura química do fármaco Darunavir.

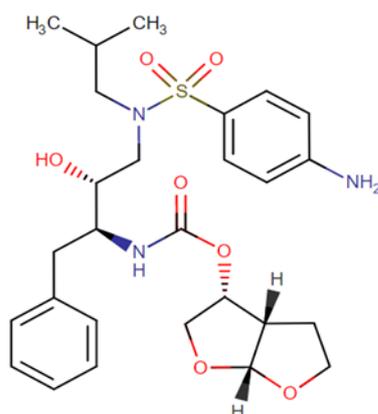


Figura 3 - Estrutura química do fármaco Darunavir.
Fonte: Drugbank

O Dolutegravir é um medicamento de prescrição para o tratamento da infecção por HIV em combinação com outros medicamentos para HIV em adultos, outros medicamentos para HIV em crianças com pelo menos 4 semanas de idade e mais velhas que pesam pelo menos 6,6 libras (3 kg) e que nunca receberam um inibidor da transferência de cadeia da integrase, ou, Rilpivirina (nome comercial: Edurant) em adultos para substituir os medicamentos atuais para o HIV quando o médico determinar que eles atendem a certos requisitos (PUGLIESE *et al.*, 2019).

O Dolutegravir pode causar efeitos colaterais, como náusea ou tontura ocasional. Outro possível efeito colateral do Dolutegravir é uma alteração no sistema imunológico (chamada de síndrome inflamatória de reconstituição imunológica ou IRIS) (MICHIEZI, CHRIEVER e BADOWSKI, 2019).

IRIS é uma condição que às vezes ocorre quando o sistema imunológico começa a se recuperar após o tratamento com um medicamento para o HIV. À medida que o sistema imunológico fica mais forte, ele pode ter uma resposta aumentada a uma infecção anteriormente oculta. Com base em novas evidências que avaliam benefícios e riscos, a OMS recomenda o uso do medicamento para HIV Dolutegravir como tratamento preferencial de primeira e segunda linha para todas as populações, incluindo mulheres grávidas e aquelas em idade fértil (WALMSLEY *et al.*, 2013).

O Dolutegravir é um medicamento mais eficaz, mais fácil de tomar e tem menos efeitos colaterais do que os medicamentos alternativos usados atualmente. O Dolutegravir também tem uma alta barreira genética para o desenvolvimento de resistência aos medicamentos, o que é importante devido à tendência crescente de resistência aos regimes à base de Nevirapina (VENANZI *et al.*, 2011). A Figura 4 ilustra a estrutura química do fármaco Dolutegravir.

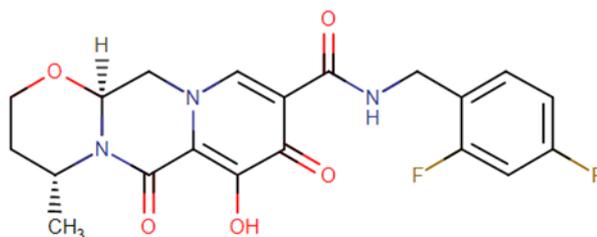


Figura 4 -Estrutura química do fármaco Dolutegravir.
Fonte: Drugbank

O Efavirenz é um medicamento anti-HIV que reduz a quantidade de vírus no corpo. Os medicamentos anti-HIV, como o Efavirenz, diminuem os danos ao sistema imunológico e previnem a ocorrência de doenças que definem a AIDS. O Efavirenz pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (FORTIN e JOLY, 2004). Os inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos param a atividade da enzima transcriptase reversa do HIV, que é necessária para copiar o código genético do HIV em uma forma que possa ser inserida nas células humanas (BRASIL, 2008).

Efavirenz, anteriormente conhecido pelo codinome DMP 266, foi desenvolvido pela *Du Pont Pharma*. Foi aprovado para o tratamento do HIV nos Estados Unidos em 1998 e a licença europeia foi concedida em maio de 1999 (BRASIL, 2008).

O Efavirenz também está disponível em um comprimido de combinação tripla contendo 600 mg de Efavirenz, 200 mg de emtricitabina (FTC) e 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato (NAMSAL ANRS *et al.*, 2019).

Efavirenz é um medicamento anti-HIV poderoso que deve ser tomado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais. Foi comprovado que reduz a carga viral do HIV-1 para menos de 400 cópias/ml em seis meses em 60 a 80% das pessoas que não fizeram nenhum tratamento para o HIV. O Efavirenz não é ativo contra o HIV-2 (BRASIL, 2008).

Efavirenz foi recomendado como um componente do tratamento antirretroviral de primeira linha a partir de 2002 com base em estudos que mostraram resultados superiores para pessoas tratadas com combinações à base de Efavirenz em comparação com o tratamento com inibidor da protease ou tratamento com Nevirapina (FORTIN e JOLY, 2004).

As diretrizes de tratamento agora recomendam o uso de Efavirenz como alternativa, caso os medicamentos mais novos sejam inadequados. Mas como os medicamentos mais novos são mais bem tolerados e têm menos interações medicamentosas, o Efavirenz raramente é prescrito atualmente (NAMSAL ANRS *et al.*, 2019). A Figura 5 ilustra a estrutura química do fármaco Efavirenz.

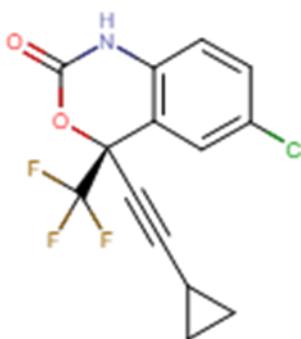


Figura 5 -Estrutura química do fármaco Efavirenz.
Fonte: Drugbank

A Etravirina é um medicamento anti-HIV que reduz a quantidade de vírus no corpo e pertence à classe de medicamentos conhecidos como inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTIs). A enzima transcriptase reversa converte o ácido ribonucleico (RNA) viral de fita simples em ácido desoxirribonucleico (DNA) (GARCÉS e TENA, 2009). As drogas da classe NNRTI impedem que o HIV se

replique dentro das células, ligando-se próximo ao sítio ativo da transcriptase reversa e inibindo a atividade da polimerase (PUGLIESE *et al.*, 2019).

Anteriormente conhecida como TMC-125, a Etravirina foi desenvolvida pela *Tibotec Pharmaceuticals, Ltd.* e é uma diarilpirimidina (DAPY), um tipo diferente de NNRTI projetado especificamente para ser menos suscetível do que outros NNRTIs a mutações de resistência. Como uma molécula flexível, pode caber em bolsas de ligação de diferentes formatos na enzima transcriptase reversa e é por isso que permanece ativa contra o HIV que é resistente a outros NNRTIs (GARCÉS e TENA, 2009).

A Etravirina é indicada para adultos com experiência em tratamento que apresentam evidência de replicação viral e cepas de HIV resistentes a um NNRTI e outros antiretrovirais. Não deve ser combinado apenas com análogos de nucleosídeos licenciados, devido ao risco de falha virológica (PÉREZ, SÁNCHEZ-PARRA e SERRANO VILLAR, 2009).

A dose oral recomendada de comprimidos de Etravirina é de 200 mg (dois comprimidos de 100 mg) duas vezes ao dia após uma refeição. Não é aconselhável tomar o medicamento com o estômago vazio. Para quem tem dificuldade em engolir, a Etravirina pode ser dissolvida em água (VENANZI *et al.*, 2019).

Embora geralmente bem tolerado em ensaios clínicos, desde a aprovação da Etravirina, dois tipos de reação grave ao medicamento foram relatados: necrólise epidérmica tóxica e erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (PÉREZ, SÁNCHEZ-PARRA e SERRANO VILLAR, 2009).

Alguns medicamentos ou drogas não são seguros se tomados em conjunto; a interação pode causar níveis elevados e perigosos, ou pode impedir que um ou ambos os medicamentos funcionem. Outras interações medicamentosas são menos perigosas, mas ainda precisam ser levadas a sério. Se os níveis de um medicamento forem afetados, pode ser necessário alterar a dose que se toma. Isso só deve ser feito sob recomendação do médico especialista em HIV (PÉREZ, SÁNCHEZ-PARRA e SERRANO VILLAR, 2009). A Figura 6 ilustra a estrutura química do fármaco Etravirina.

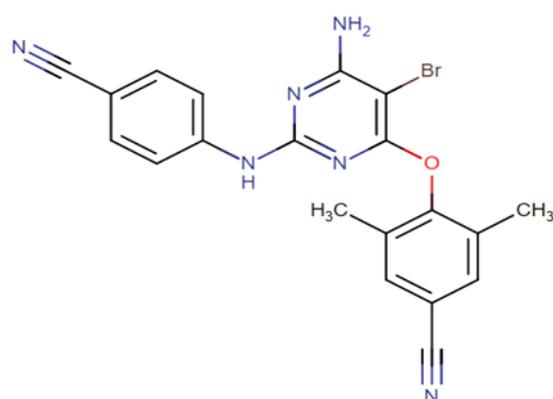


Figura 6 - Estrutura química do fármaco Etravirina.
Fonte: Drugbank

A Lamivudina é um medicamento antiviral que reduz a quantidade de HIV no corpo. Os medicamentos anti-HIV, como a Lamivudina, retardam ou previnem danos ao sistema imunológico e reduzem o risco de desenvolver doenças relacionadas à AIDS. A Lamivudina também é ativa contra o vírus da hepatite B (VHB) (CAHN *et al.*, 2020).

A Lamivudina é um dos inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos (NRTIs). Essas drogas interrompem uma proteína ou enzima do HIV chamada transcriptase reversa, que está envolvida na produção de novos vírus. Para obter mais informações sobre como funcionam os NRTIs, consulte Inibidores de RT de nucleosídeos (BRASIL, 2008).

Em 1996, a Lamivudina foi licenciada na Europa como um tratamento para o HIV quando usada em combinação com outros medicamentos anti-HIV. Foi descoberto pela *BioChem Pharma* e é fabricado pela *ViiV Healthcare* sob o nome comercial Epivir. A Lamivudina está disponível como parte de várias formulações conjuntas (BOFFITO *et al.*, 2020).

A Lamivudina é capaz de reduzir a carga viral do HIV e aumentar a contagem de células CD4 na maioria das pessoas quando tomada em combinação com pelo menos dois outros medicamentos antirretrovirais (SCOTT, 2020). É eficaz contra o HIV-1 e HIV-2 e algumas evidências indicam que a Lamivudina pode penetrar no sistema nervoso central onde é ativa contra o HIV (SCOTT, 2020).

A Lamivudina pode ser tomada uma ou duas vezes ao dia. A dosagem uma vez ao dia envolve tomar um comprimido de 300 mg, e a dosagem duas vezes ao dia envolve tomar dois comprimidos de 150 mg com 12 horas de intervalo. A Lamivudina pode ser tomada com alimentos ou com o estômago vazio. A dosagem de Lamivudina

uma vez ao dia produz os mesmos efeitos no organismo que a dosagem de duas vezes ao dia, e é seguro alternar entre esses regimes (BRASIL, 2008).

A Lamivudina é geralmente um medicamento seguro, com menos efeitos colaterais do que outros inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeos (NRTIs). Seus efeitos colaterais mais comuns são dor de cabeça, fadiga e náuseas, que geralmente diminuem com o tempo. Outros efeitos colaterais incluem diminuição do apetite, diarreia, erupção cutânea e dor abdominal. A náusea e a diarreia podem ser controladas com outros medicamentos, que podem ser prescritos antes de iniciar a Lamivudina. Os efeitos colaterais da Lamivudina são mais prováveis de ocorrer durante as primeiras semanas de tratamento (CAHN *et al.*, 2020). A Figura 7 ilustra a estrutura química do fármaco Lamivudina.

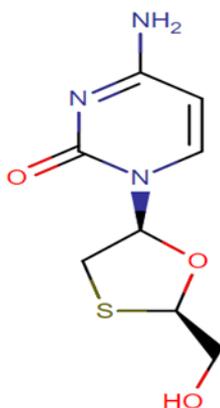


Figura 7 - Estrutura química do fármaco Lamivudina.
Fonte: Drugbank.

O Lopinavir é um agente antirretroviral (anti-HIV) que pertence à classe dos inibidores de protease. Os inibidores de protease atuam em um estágio diferente da reprodução do vírus do que outras classes de drogas disponíveis anteriormente para combater o HIV. Lopinavir é usado em combinação com outros antirretrovirais para retardar a progressão da infecção pelo HIV (BRASIL, 2008).

Isso deve melhorar o sistema imunológico (aumento na contagem de células CD4 +) e a pessoa estará mais protegido contra infecções. Lopinavir não cura a AIDS e não mata completamente o HIV. Por outro lado, ajuda a prevenir o agravamento da condição dos pacientes, ao desacelerar a produção de novos vírus. A administração de Lopinavir não reduz o risco de transmissão da infecção a outras pessoas (BRITES

et al., 2018). O Lopinavir é apresentado em combinação com uma dose baixa de Ritonavir, outro inibidor de protease (CROXTALL e PERRY, 2010).

A maioria dos efeitos colaterais relatados com Lopinavir são leves e podem incluir diarreia, fezes amolecidas, náuseas, dor de cabeça, fraqueza e erupção na pele. Se uma pessoa tomar mais lopinavir do que o prescrito, pode aumentar o risco de efeitos colaterais. Se ela tomar doses mais baixas de Lopinavir do que as prescritas, o HIV pode se tornar resistente ao Lopinavir (RABIE *et al.*, 2019).

Alguns medicamentos podem aumentar ou diminuir o efeito do Lopinavir. Além disso, Lopinavir pode influenciar o efeito de outros medicamentos que o paciente toma. Por isso o paciente deve sempre informar o médico e farmacêutico se tomar quaisquer outros medicamentos, sejam eles administrados com ou sem receita (BRITES *et al.*, 2018).

O Ritonavir é um tipo de medicamento anti-HIV denominado inibidor de protease. Os efeitos colaterais mais comuns do Ritonavir podem incluir cansaço inesperado ou falta de energia, náuseas, vômitos, diarreia e alterações no paladar. O Ritonavir é geralmente administrado para aumentar os níveis de um segundo inibidor de protease. A dosagem de ritonavir varia dependendo do segundo inibidor de protease (CROXTALL e PERRY, 2010).

O Ritonavir, vendido sob a marca Norvir, é um tipo de medicamento anti-HIV (antirretroviral) denominado inibidor da protease. Ritonavir é geralmente usado em combinação com outros medicamentos anti-HIV para tratar o HIV ou como um “reforço” de drogas. O Ritonavir pode atuar de duas maneiras diferentes no controle da infecção pelo HIV. O Ritonavir também pode ser útil no tratamento de outros tipos de infecção (BRASIL, 2008).

Quando o HIV infecta uma célula, ele assume o controle dessa célula. O HIV então força a célula a fazer muito mais cópias do vírus. Para fazer essas cópias, a célula usa proteínas chamadas enzimas. Quando a atividade dessas enzimas é reduzida, a produção de HIV diminui (BRITES *et al.*, 2018).

Ritonavir pertence a um grupo ou classe de medicamentos chamados inibidores de protease. Este medicamento interfere com uma enzima chamada protease, que é usada pelas células infectadas pelo HIV para produzir novos vírus. Como o Ritonavir inibe ou reduz a atividade dessa enzima, esse medicamento faz com que as células infectadas pelo HIV produzam menos vírus (BRASIL, 2008). No

entanto, o Ritonavir quase nunca é prescrito como o único inibidor de protease em um regime de tratamento hoje (GÜNTHARD *et al.*, 2016).

A forma mais comum de uso do Ritonavir hoje em dia é como potenciador de outros inibidores de protease. O Ritonavir causa esse efeito de duas maneiras. Em primeiro lugar, ajuda a aumentar a absorção de outros inibidores de protease, principalmente ao inibir as enzimas intestinais que degradam essa classe de drogas. Em segundo lugar, também inibe a atividade das enzimas hepáticas que quebram os inibidores de protease. Como resultado, o ritonavir causa níveis prolongados e elevados de outros inibidores de protease no sangue, permitindo que as combinações ritonavir-inibidor de protease sejam tomadas uma ou duas vezes ao dia (RABIE *et al.*, 2019).

Ritonavir é usado em combinação com vários outros medicamentos antirretrovirais, geralmente outro inibidor de protease (que aumenta o Ritonavir) e também nukes (análogos de nucleosídeos). Às vezes, drogas de outras classes, como não nucleares (inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos), também são usadas. As combinações de antirretrovirais são chamadas de terapia antirretroviral ou ART (BRITES *et al.*, 2018).

Os efeitos colaterais comuns que foram relatados por alguns usuários de Ritonavir incluem os seguintes: cansaço inesperado ou falta de energia, náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, fadiga, dormência ou sensação de formigamento ao redor da boca (parestesia circumoral), dor abdominal, dor de cabeça e tontura. Para ajudar a prevenir ou minimizar os efeitos colaterais, o fabricante recomenda tomar ritonavir com alimentos (CROXTALL e PERRY, 2010). A Figura 8 ilustra a estrutura química dos fármacos Lopinavir e Ritonavir.

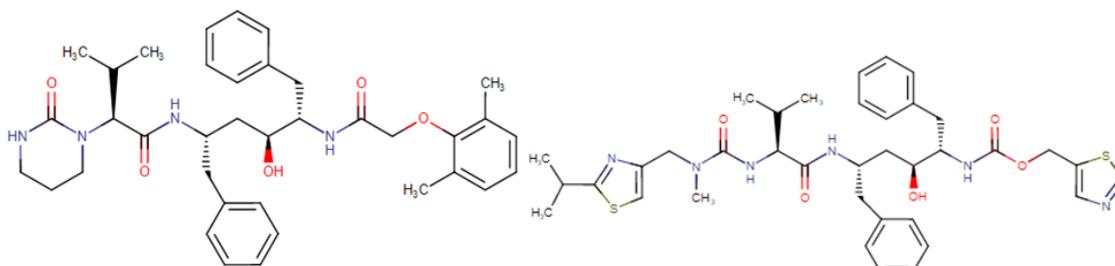


Figura 8 - Estrutura química dos fármacos: Lopinavir e Ritonavir.
Fonte: Drugbank

O Maraviroque é um medicamento usado para tratar o HIV, comercializado sob a marca Celsentri. Maraviroque é administrado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais. A dose que o médico prescreve dependerá dos outros medicamentos que está a tomar. A maioria das pessoas toma um comprimido (300mg ou 150mg) duas vezes ao dia (LÓPEZ-HUERTAS *et al.*, 2020).

Maraviroque é de uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores do CCR5 ou antagonistas do CCR5. Só deve ser utilizado por pessoas com um tipo de HIV com “tropismo para o CCR5”. O Maraviroque atua bloqueando o receptor CCR5, que o HIV usa para entrar nas células sanguíneas. Se uma pessoa está pensando em usar Maraviroque, a clínica de HIV fará um teste de tropismo para verificar se ela tem HIV com tropismo para CCR5. Se não o tem, não deve tomar Maraviroque (TAN *et al.*, 2013).

O médico receitará Maraviroque como parte do tratamento combinado para o HIV, juntamente com antirretrovirais de outra classe de medicamentos. É importante tomar todos os medicamentos prescritos, todos os dias. Cada classe de drogas atua contra o HIV de uma maneira diferente (GÜNTARD *et al.*, 2016).

A pessoa pode tomar Maraviroque com ou sem alimentos. O tratamento do HIV funciona melhor se a pessoa o tomar todos os dias. Se a pessoa se esquecer de tomar uma dose de Maraviroque, deve tomá-la assim que se lembrar. Se estiver quase na hora da próxima dose, não deve tomar uma dose dupla, apenas pular a dose que se esqueceu e continuar. A Figura 9 ilustra a estrutura química do fármaco Maraviroque.

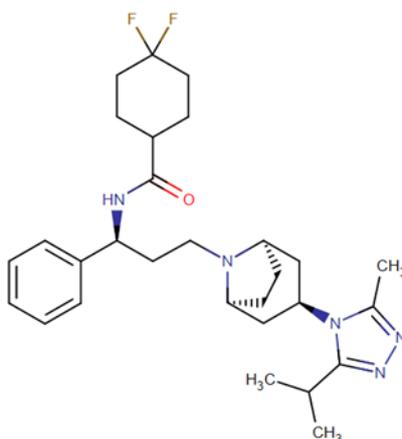


Figura 9 - Estrutura química do fármaco Maraviroque.
Fonte: Drugbank

O Nevirapina é um medicamento anti-HIV que reduz a quantidade de vírus no corpo. Os medicamentos anti-HIV, como a Nevirapina, diminuem os danos ao sistema

imunológico e previnem a ocorrência de doenças definidoras da AIDS (KAGEYAMA *et al.*, 2019). A Nevirapina pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos. A enzima transcriptase reversa converte o RNA viral de fita simples em DNA. As drogas da classe NNRTI impedem o HIV de se replicar dentro das células, ligando-se próximo ao sítio ativo da transcriptase reversa e inibindo a atividade da polimerase (BRASIL, 2008).

Nevirapina é capaz de reduzir a carga viral do HIV-1 e aumentar a contagem de células CD4 na maioria das pessoas quando tomado em combinação com pelo menos dois outros medicamentos antirretrovirais. A Nevirapina não é ativa contra o HIV-2 (KAHLERT *et al.*, 2020). A Nevirapina foi licenciada após três ensaios clínicos revelarem que a combinação de Nevirapina, Zidovudina (AZT, Retrovir) e Didanosina (ddl, Videx) causou maiores diminuições na carga viral e aumentos nas contagens de células CD4 do que Zidovudina e Didanosina tomadas sem Nevirapina em pessoas que não havia feito terapia antirretroviral antes (NOTTER *et al.*, 2019).

A combinação tripla também levou a menos casos de progressão da doença pelo HIV. Vários estudos relataram que regimes triplos incluindo Nevirapina são tão eficazes quanto regimes contendo inibidores de protease (BARANAYAI *et al.*, 2014). A Nevirapina não é mais recomendada como opção preferencial para o tratamento antirretroviral de primeira linha nas diretrizes britânicas, europeias, dos Estados Unidos ou da OMS, mas, devido ao seu baixo custo, ainda é amplamente utilizada em países de baixa e média renda (KAGEYAMA *et al.*, 2019).

A dose padrão de Nevirapina é um comprimido de 200 mg por dia durante os primeiros 14 dias de terapia e, posteriormente, 200 mg duas vezes ao dia ou um comprimido de liberação prolongada de 400 mg uma vez ao dia. Os efeitos colaterais mais comuns experimentados por pessoas que tomam Nevirapina são erupção cutânea, náusea, fadiga, dor de cabeça, vômito, diarreia, dor abdominal e dor muscular (BARANAYAI *et al.*, 2014).

O Raltegravir é um medicamento para o tratamento do HIV. É tomado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais. A dose normal de Raltegravir para adultos é um comprimido rosa de 400 mg duas vezes ao dia ou dois comprimidos amarelos de 600 mg uma vez por dia (GÜNTARD *et al.*, 2016).

O Raltegravir retarda a propagação da infecção pelo HIV ao bloquear a enzima integrase do HIV necessária para a multiplicação do vírus. Para aumentar as chances de combater a infecção pelo HIV-1, o Raltegravir deve ser tomado com outros

medicamentos para o HIV (CLAVEL, 2009). Embora o Raltegravir não cure o HIV ou AIDS, o tratamento contínuo do HIV com Raltegravir pode ajudar os pacientes a controlar a infecção e diminuir o risco de adquirir doenças relacionadas ao HIV. O Raltegravir ajuda a melhorar o sistema imunológico, aumentando o número de células brancas do sangue chamadas células CD4 + (T) (DEEKS, 2017).

O Raltegravir pode ser tomado com ou sem alimentos. As diferentes formulações de Raltegravir não fornecem a mesma quantidade de medicamento ao corpo. Portanto, os comprimidos para mastigar ou a suspensão oral de Raltegravir não devem ser substituídos pelos comprimidos revestidos por película (DE MIGUEL *et al.*, 2018).

Os ensaios clínicos de novos medicamentos para o HIV introduzidos desde 2003 mostram que as pessoas que tomam um inibidor da integrase têm maior risco de ganho de peso substancial do que as pessoas que tomam outros medicamentos antirretrovirais. As pessoas ganharam menos peso com o Raltegravir do que os novos inibidores da integrase, mostraram esses estudos (DEEKS, 2017). A Figura 10 ilustra a estrutura química dos fármacos Nevirapina e Raltegravir.

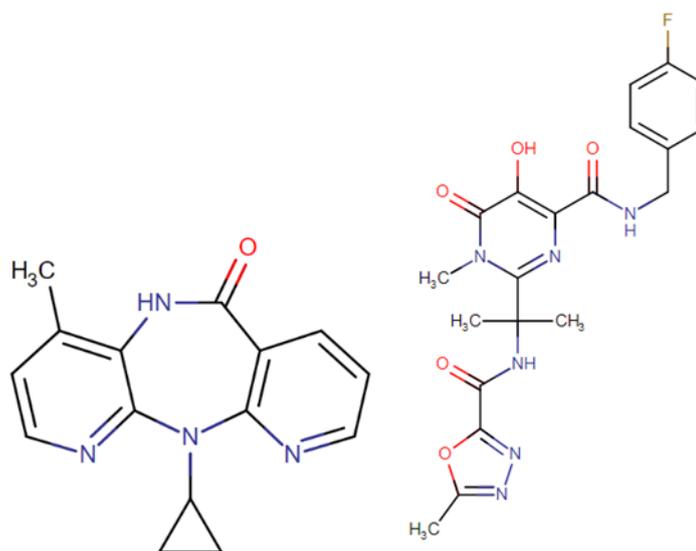


Figura 10 - Estrutura química dos fármacos: Nevirapina e Raltegravir.
Fonte:Drugbank

Tenofoviridisoproxilfumarato (TDF) é um medicamento usado para tratar o HIV. É tomado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais. Existem duas versões do Tenofovir. A dose adulta usual de TDF é um comprimido de 245 mg por dia (BRASIL, 2008). Tenofovir DF vem nas seguintes formas e concentração:

- Comprimidos de 150 mg;
- Comprimidos de 200 mg;
- Comprimidos de 250 mg;
- Comprimidos de 300 mg;
- Pó oral (40 mg de tenofovir DF por 1 grama de pó) (MAYER *et al.*, 2020).

O TDF é um inibidor da transcriptase reversa de nucleotídeos. O médico irá prescrever o TDF como parte do tratamento para o HIV, juntamente com antirretrovirais de outra classe de medicamentos. É importante tomar todos os medicamentos prescritos, todos os dias. Cada classe de drogas atua contra o HIV de uma maneira diferente (GÜNTHARD *et al.*, 2016).

O TDF é um agente antiviral eficaz que pode reduzir a carga viral do HIV. Tenofovir também é ativo contra a hepatite B e é recomendado como um componente do tratamento do HIV para qualquer pessoa que esteja coinfetada com hepatite B. O desenvolvimento de resistência ao Tenofovir após falha do tratamento é raro (VENTER *et al.*, 2020). O Tenofovir pode ser reciclado no tratamento de segunda linha após falha do tratamento de primeira linha se a mutação da transcriptase reversa K65R não estiver presente. A mutação K65R causa resistência ao TDF e resistência cruzada à Lamivudina e ao Abacavir (BRASIL, 2008).

Zidovudina é um medicamento anti-HIV que reduz a quantidade de vírus no corpo. Os medicamentos anti-HIV, como a Zidovudina, retardam ou previnem danos ao sistema imunológico e reduzem o risco de desenvolver doenças relacionadas à AIDS. A Zidovudina pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos (MCLEAN e NOWAK, 1992).

Quando o HIV infecta uma célula, a enzima transcriptase reversa copia o genoma viral de RNA de fita simples em DNA viral de fita dupla. Esse DNA viral é então integrado ao DNA cromossômico CD4 e pode continuar a se reproduzir no corpo. Quatro nucleosídeos naturais completam a síntese de DNA, adenosina, citidina, guanosina e timidina. Um NRTI substitui uma versão defeituosa de um dos nucleosídeos, causando a terminação prematura da cadeia de DNA proviral (BRASIL, 2008).

O medicamento geralmente é denominado por seu nome genérico, Zidovudina, que é abreviado para ZDV. A abreviatura AZT é às vezes usada, que significa Azidotimidina. Seu nome químico é 3'-azido-2'-desoxitimidina. Zidovudina (AZT,

Retrovir) é um componente comum de esquemas anti-HIV combinados. A Zidovudina foi administrada como um único tratamento medicamentoso quando não havia outros tratamentos disponíveis para o HIV. No entanto, a terapia com um único medicamento não é mais usada porque é um tratamento fraco para o HIV e leva ao rápido desenvolvimento de resistência aos medicamentos (GÜNTARD *et al.*, 2016).

A Zidovudina deve ser administrada em combinação com pelo menos dois outros medicamentos anti-HIV para suprimir o HIV no sangue a níveis muito baixos. No entanto, a monoterapia com Zidovudina às vezes é administrada durante a gravidez, para evitar os possíveis efeitos colaterais de outros medicamentos anti-HIV, como forma de reduzir o risco de transmissão do HIV de mãe para filho (BRASIL, 2008).

A Zidovudina pode ser tomada duas ou três vezes ao dia. A maioria das pessoas geralmente acha os regimes de duas vezes ao dia mais fáceis de gerenciar. A dose diária é de 500 ou 600mg. A Zidovudina é geralmente tomada em uma cápsula de 250 mg duas vezes ao dia, mas cápsulas de 100 mg também estão disponíveis para variações de dose. Uma dose reduzida de 200 mg duas vezes ao dia também pode ser segura e eficaz em pacientes com baixo peso corporal inferior a 60 kg (BRASIL, 2008).

Os efeitos colaterais mais comuns da Zidovudina são náuseas, vômitos, dores de cabeça, tonturas, fadiga, fraqueza e dores musculares. Frequentemente, ocorrem nas primeiras semanas de tratamento. Os medicamentos para controlar a náusea e a dor de cabeça podem ser prescritos antes de iniciar a Zidovudina (MCLEAN e NOWAK, 1992). A Figura 11 ilustra a estrutura química dos fármacos Tenofovir e Zidovudina.

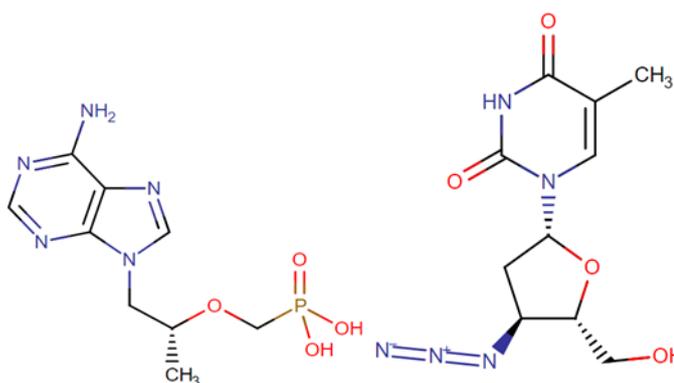


Figura 11 - Estrutura químicas dos fármacos: Tenofovir e Zidovudina.
Fonte: Drugbank

1.3 Distribuição pública

A epidemia de HIV e AIDS no Brasil é classificada como estável em nível nacional, com prevalência na população geral de 0,5%. No entanto, a prevalência varia geograficamente, com níveis mais elevados no sul e sudeste do país. O Brasil há muito é reconhecido por sua forte resposta à epidemia de HIV e desafiou as empresas farmacêuticas na década de 1990 ao produzir versões genéricas de medicamentos antirretrovirais caros, o que baixou os preços globalmente (BARROS e VIEIRA-DA-SILVA, 2017).

O Brasil representa o maior número de pessoas vivendo com HIV na América Latina e responde por 49% de todas as novas infecções na região. Isso se deve em parte à sua grande população em comparação com outros países latino-americanos. Mundialmente, é um dos 15 países que representam 75% do número global de pessoas vivendo com HIV (LAGO e COSTA, 2010).

Em 1996, o governo brasileiro tomou a decisão de tornar o tratamento antirretroviral universalmente disponível. A implementação desta política teve desafios políticos, financeiros e logísticos. O tratamento antirretroviral oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é integralmente custeado com recursos nacionais desde sua concepção. Em 1996, a terapia antirretroviral universal gratuita foi instituída no Brasil pela Lei nº 9.313, garantindo a sustentabilidade financeira do Programa Brasileiro de HIV/AIDS. Em 2007, o Brasil decretou o licenciamento compulsório de um medicamento antirretroviral pela primeira vez (VILARINHO *et al.*, 2013).

Nesta altura, a elegibilidade baseava-se na contagem de CD4, que indica o nível de HIV no corpo de uma pessoa, de acordo com as diretrizes globais de tratamento. No entanto, desde 2013, o tratamento gratuito está disponível para todos os brasileiros que vivem com HIV, independentemente de sua contagem de CD4. O tratamento e os cuidados do HIV eram coordenados por uma rede descentralizada de especialistas, com a tarefa de fornecer cuidados e serviços de qualidade às pessoas que vivem com o HIV (LAGO e COSTA, 2010).

Hoje, o tratamento do HIV no Brasil inclui Tenofovir, Lamivudina e Efavirenz, conhecido como três em um. Desde 2017, o Efavirenz é recomendado no lugar do Dolutegravir na combinação com Tenofovir e Lamivudina. O fator decisivo na mudança foi o baixo nível de efeitos adversos do Dolutegravir. Como parte das

negociações com a indústria farmacêutica, o governo brasileiro conseguiu cortar o preço do Dolutegravir em 70 por cento (BARROS e VIEIRA-DA-SILVA, 2017).

Muitos antirretrovirais usados no Brasil são produzidos internamente, o restante, incluindo alguns dos medicamentos mais caros, são adquiridos no exterior. Embora a política brasileira de distribuição de antirretrovirais tenha tido notável sucesso, ela continua ameaçada pelo alto custo de aquisição dos medicamentos, o que tem gerado disputas com empresas farmacêuticas internacionais sobre preços e patentes (LAGO e COSTA, 2010).

O sucesso relativo do programa de ARVs no Brasil reflete uma posição um tanto privilegiada em comparação com os países de baixa renda, alguns dos quais têm níveis mais altos de infecção pelo HIV. Por sua vez, usar a gestão de HIV / AIDS do governo brasileiro como modelo pode não ser facilmente transferido para outras nações. No entanto, a experiência do Brasil oferece inspiração para encontrar soluções adequadas e que salvam vidas em outros contextos (VILARINHO *et al.*, 2013).

O compromisso do governo de fornecer medicamentos para a AIDS resultou, em parte, da pressão da sociedade civil, onde as pessoas com HIV/AIDS procuravam forçar o sistema de saúde a fornecer-lhes os medicamentos necessários, processando os governos estaduais ou municipais. Nessas lutas, o Judiciário se mostrou um importante aliado. Os juízes muitas vezes decidiram favoravelmente, citando a Constituição do Brasil, que garantia que todo cidadão tinha direito à saúde e que o Estado tinha o dever de garantir a saúde de cada cidadão (LAGO e COSTA, 2010).

No Brasil, a participação da sociedade civil teve um papel fundamental na concretização e sustentação da política de distribuição de ARV do governo brasileiro. Se atualmente o país tem um sistema de distribuição de medicamentos na rede pública de saúde, e uma legislação que garanta esse sistema, este se baseia nos valores de universalidade e igualdade no acesso ao tratamento para todas as epidemias contempladas no sistema de saúde, que fundamenta e acompanha as políticas públicas de saúde brasileiras (MARQUES, 2000).

No Brasil, existem pelo menos 2 argumentos importantes do ponto de vista econômico para manter o acesso gratuito aos medicamentos para Aids, o impacto dos ARVs na redução de mortes e a redução significativa nos custos de hospitalização e tratamento associados às infecções oportunistas. Ao afirmar o acesso universal ao tratamento para todos os infectados pelo HIV, a política brasileira reafirmou

simultaneamente os direitos e a cidadania daqueles que, de outra forma, seriam definidos principalmente por sua exclusão mais ampla na sociedade brasileira. Com isso, a prevenção torna-se possível, não apenas como exercício técnico em saúde pública, mas como próprio direito à saúde de todos os cidadãos (VILARINHO *et al.*, 2013).

Proporcionar melhor acesso à terapia de HIV/AIDS em países com poucos recursos não é apenas um imperativo humanitário, mas também um curso de ação viável e financeiramente justificado em termos de custos econômicos e benefícios sociais. Isso fica aparente quando se considera a iniciativa brasileira de distribuição de ARVs com economia de vidas e recursos financeiros juntamente com estudos em outros lugares que sugerem que os níveis socioeconômicos dos pacientes não interferem na adesão ao tratamento. As realizações do Brasil ganharam aclamação internacional e são creditadas com a redução drástica da mortalidade e morbidade relacionadas à AIDS, incluindo a transmissão do HIV de mãe para filho (BARROS e VIEIRA-DA-SILVA, 2017).

1.4 Poluição ambiental

O aumento de sete vezes da população mundial ao longo de dois séculos ampliou o impacto da humanidade sobre o meio ambiente. Fornecer espaço, alimentos e recursos para uma grande população mundial de forma sustentável em um futuro distante é, sem dúvida, um dos grandes e sérios desafios da humanidade (FAJERSZTAJN *et al.*, 2016). O crescimento populacional ainda é rápido, sendo que a cada ano 140 milhões nascem e 58 milhões morrem e a diferença é o número de pessoas que adicionam à população mundial em um ano (82 milhões) (MONTEIRO e VERAS, 2017).

Apenas água já não é mais o suficiente. É preciso ter água limpa e potável. A última investigação sobre os Indicadores de Desenvolvimento Sustentável, relatou que a escassez de saneamento é um dos maiores problemas do país. Grande parte do esgoto não tratado é despejado em rios, lagos e barragens, sendo um dos principais fatores do baixo índice de qualidade da água, que ameaça a saúde das pessoas e a qualidade dos ecossistemas aquáticos (MONTEIRO e VERAS, 2017).

Os principais poluentes da água incluem bactérias, vírus, parasitas, fertilizantes, pesticidas, produtos farmacêuticos, nitratos, fosfatos, plásticos, resíduos

fecais e até substâncias radioativas. Essas substâncias nem sempre mudam a cor da água, o que significa que muitas vezes são poluentes invisíveis. É por isso que pequenas quantidades de água e organismos aquáticos são testados para determinar a qualidade da água (FAJERSZTAJN *et al.*, 2016).

A deterioração da qualidade da água prejudica o meio ambiente, as condições de saúde e a economia global. A poluição dos ecossistemas aquáticos por esgotos desencadeia a proliferação desenfreada de fitoplâncton em lagos, causando assim a eutrofização. A Organização das Nações Unidas (ONU) afirma que bilhões de pessoas em todo o mundo não têm acesso a água potável ou saneamento básico, principalmente nas áreas rurais. Metade dos habitantes do mundo viverá em áreas com escassez de água até 2025, então cada gota de água poluída hoje é uma perda irreparável para amanhã. É por isso que deve se prevenir a poluição da água (WATTS, 2015).

A poluição ambiental é a introdução de materiais nocivos causados por poluentes no meio ambiente. Poluentes são as várias impurezas que encontraram o caminho para o meio ambiente devido à atividade humana e as causas naturais, e leva à poluição. Esses compostos químicos são prejudiciais à vida e ao meio ambiente (SOARES e SOUZA, 2019).

1.5 Fármacos no meio ambiente

As atividades do homem por meio da urbanização, industrialização, mineração e exploração estão na vanguarda da poluição ambiental global. As nações desenvolvidas e em desenvolvimento compartilham esse fardo, embora a conscientização e as leis mais rígidas em países desenvolvidos tenham contribuído em maior medida para a proteção do meio ambiente (SILVA *et al.*, 2017).

Silva *et al.* (2017) definiu poluição ambiental como a introdução pelo homem, no meio ambiente, de substâncias ou energia que podem causar interferência em usos legítimos do meio ambiente. Soares (2016) definiu a poluição de uma maneira muito simples, ou seja, “condição de desequilíbrio da condição de equilíbrio em qualquer sistema”.

Um poluente pode ser qualquer produto químico (metal tóxico, radionuclídeos, compostos organofosforados, gases) ou substância geoquímica (poeira, sedimento), organismo ou produto biológico ou substância física (calor, radiação, onda sonora)

que é liberada intencionalmente ou inadvertidamente pelo homem no meio ambiente com real ou potencial adverso, prejudicial, desagradável ou efeitos inconvenientes (SOARES, 2016).

Produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais que contêm diversos grupos orgânicos, como antibióticos, hormônios, agentes antimicrobianos, almíscares sintéticos etc., levantaram preocupações significativas pelos últimos anos pela contribuição persistente e potencial ameaça ao ambiente ecológico e à saúde humana (BILGEHAN *et al.*, 2017).

A poluição por produtos farmacêuticos e de higiene pessoal no ambiente aquático é reconhecida como um importante problema ambiental “emergente”. Os cientistas desenvolveram na última década uma extensa área de pesquisa para análise, identificação química e medições quantitativas no ambiente aquático de produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (MEDEIROS, 2017).

Além disso, pesquisas elucidaram as vias de transformação se vigentes em estações de tratamento de efluentes ou em matrizes ambientais. O desenvolvimento e a aplicação de processos de tratamento avançados para a remoção e/ou mineralização foram avançados para minimizar o impacto ambiental. Investigações ecotoxicológicas foram avançados para avaliação de risco ambiental e os potenciais efeitos biológicos em ecossistemas aquáticos (SOARES e SOUZA, 2019).

Alguns dos produtos farmacêuticos e de higiene pessoal são uma categoria única de micropoluentes, devido às características especiais de degradação química. Resíduos de produtos farmacêuticos e de higiene pessoal foram identificados em descargas de estações de tratamento de esgoto municipais, rios e riachos em muitos países industrializados. Na última década, esses produtos químicos são considerados contaminantes “emergentes” ou “novos” no ambiente aquático e foram incluídos em uma lista prioritária de substâncias perigosas (MOTTA, 2016).

Os produtos químicos farmacêuticos incluem medicamentos (inclui antibióticos, esteroides, analgésicos, anticâncer), medicamentos veterinários, materiais para higiene, agentes de diagnóstico, nutracêuticos (de nutrição + produtos farmacêuticos, como, vitaminas, suplementos dietéticos, polifenóis, extratos de ervas), antioxidantes desinfetantes e os materiais de embalagem (SILVA *et al.*, 2017).

O metabolismo no ser humano inicia-se por reações bioquímicas de hidroxilação, epoxidação, redução, hidrólise e adição de grupos funcionais, após esse processo, as moléculas endógenas altamente polares ligam-se aos metabólitos que

são formados nas reações anteriores ou aos fármacos originais que não foram metabolizados, tornando assim solúveis em água e facilitando sua excreção. Glicuronídeos, sulfatos e aminoácidos são moléculas endógenas responsáveis pelo processo de formação de conjugados (TAMBOSI *et al.*, 2010).

Outros microcontaminantes, tais como pesticidas e resíduos industriais, cujas concentrações tendem a diminuir ao longo dos anos devido a restrições legais, no que tange aos fármacos, é esperada uma ampliação no consumo, podendo resultar em um aumento na ocorrência no meio ambiente (TAMBOSI *et al.*, 2010).

1.6 Município de Cubatão – São Paulo

Cubatão é um município do estado de São Paulo, localizado na Região Metropolitana da Baixada Santista (RMBS), microrregião de Santos. O limite de Cubatão são as cidades de São Bernardo do Campo, Santo André, Santos e São Vicente, a uma distância de 57 Km da Capital do estado (Figura 12) (PINTO, 2005).

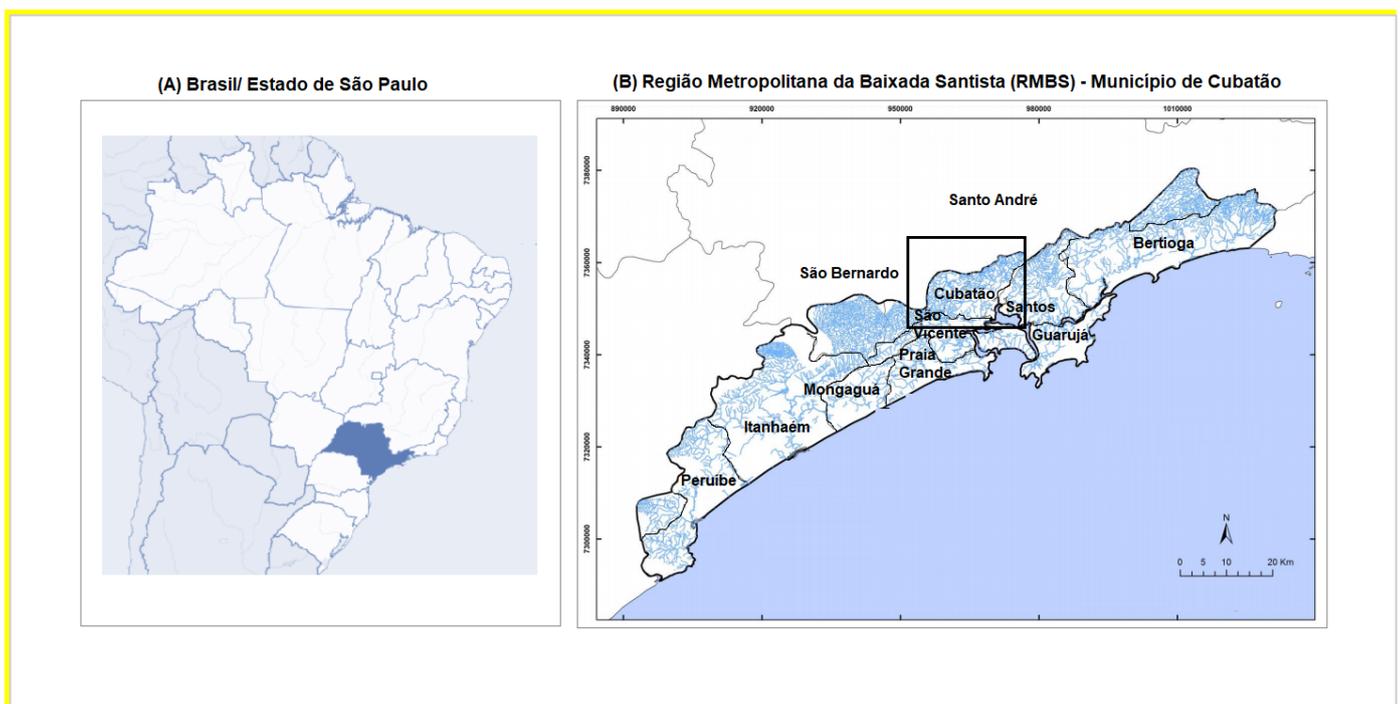


Figura 12 - Localização da cidade de Cubatão.
Fonte: Google Maps (2021).

Cubatão adveio no sopé da Serra do Mar, onde jesuítas, mercadores, exércitos e autoridades do reino aflavam para o planalto, tornando-se sucintamente um acesso.

Fundada em 1833, Cubatão significa porto seguro e é o nome da quinta doada aos Açores quando da ocupação das terras da Companhia Jesus (COUTO, 2003).

Na década de 1960, Cubatão detinha 18 grandes indústrias, entre refinarias de petróleo, siderurgia, fertilizantes e produtos químicos. Sua construção ocorreu de forma inadequada e intrusiva ao meio ambiente. Em 15 anos, aproximadamente 60 quilômetros quadrados de Mata Atlântica foram destruídos, criando uma clareira onde qualquer pessoa poderia enxergar (PINTO, 2005).

No início da década de 1980, o ar em Cubatão era denso, malcheiroso e colorido. Entre outubro de 1981 e abril de 1982, cerca de 1.800 crianças nasceram na cidade, 37 das quais nasceram mortas, e as demais sofreram de graves problemas neurológicos e anencefalia, nesse cenário Cubatão se tornou o principal foco em casos de doenças respiratórias no país (FERREIRA FILHO, 2015).

A ONU tomou esta cidade como exemplo, os problemas e consequências causados pela poluição do centro industrial chocaram o mundo, sendo classificada pela ONU como a cidade mais poluída do mundo. No entanto, por meio de uma combinação de indústria, comunidade e governo, a cidade controlou com sucesso 98% dos poluentes do ar. Por este motivo, foi premiada com o título de "Cidade Ícone de Recuperação Ambiental" pelas Nações Unidas em 1992 (FERREIRA FILHO, 2015).

Entretanto, a prefeitura de Cubatão, declarou estado de desastre de saúde pública, alegando que a cidade atende pacientes de outras cidades que também são vítimas de acidentes rodoviários e industriais e que nenhum estado oferece ajuda financeira para a manutenção do sistema (COUTO, 2003).

Agências de atendimento nacional localizadas em outras cidades da Baixada, como Hospital Guilherme Álvaro, AMEs (Clínicas Médicas de Especialidades) e farmácias de medicamentos de alto custo de Santos, por exemplo, examinam pacientes de Cubatão. A saúde pública é quem mais sofre com o processamento intencional e prejudicial de falta de investimento, onde a igualdade e a universalização do acesso à saúde de qualidade se distanciam cada vez mais das pessoas e as políticas públicas de educação básica se tornam uma meta real (TAYRA, RIBEIRO e NARDOCCI, 2012).

Em Cubatão, o setor de obstetrícia do Hospital Municipal de Cubatão pode realizar a testagem rápida para HIV durante o parto e durante o pré-natal da unidade básica (gestantes e seus parceiros), atendendo aos pré-requisitos da Rede Cegonha.

Toda pessoa com 12 anos ou mais pode realizar o exame no Centro de Testes e Aconselhamento (CTA) durante o ano todo. Os pacientes com diagnóstico de reagentes para o HIV são atendidos por equipe multidisciplinar no ambulatório do Serviço de Atendimento a Doenças Transmissíveis (SADT) (TAYRA, RIBEIRO e NARDOCCI, 2012).

A maior faixa etária acometida pelo HIV é de 20 a 39 anos, momento que destina a fase de maior atividade sexual. Entre os pacientes que fazem acompanhamento no Centro de Controle de Doenças Infectocontagiosas (CCDI), a predominância é de pacientes do sexo masculino, na dimensão de 2,68 homens assistidos para cada uma mulher (BRASIL, 2020).

De 2012 a 2018, foram detectados 133 casos, deles, 93 homens e 40 mulheres. Entre as mulheres ocorreu maior acúmulo entre 30 e 39 anos, foram 16 pacientes. Já entre os homens, a maior ocorrência foi entre 20 e 29 anos, 33 pacientes. Houve 10 óbitos em 2018 e 12 em 2017. Nos estágios iniciais da epidemia, os números eram elevados, mas com o desenvolvimento do tratamento antirretroviral, as ações preventivas e o desenvolvimento de políticas públicas para garantir maior acesso ao preservativo e melhorar o tratamento ambulatorial, esses números diminuíram (BRASIL, 2020).

1.6.1 Estações de Tratamento de Efluentes (ETE) de Cubatão - SP

Cubatão é um município muito considerável para o sistema integrado de abastecimento da Baixada Santista. Lá é onde é encontrado a maior estação de tratamento de água de todo interior e litoral paulista. A cidade conta com duas estações de tratamento de efluentes, a ETE Casqueiro e a ETE Lagoa Cubatão. Com o Programa Onda Limpa, da Companhia de Saneamento Ambiental do Estado de São Paulo (SABESP) as enumerações de coleta de esgoto na Baixada Santista ultrapassam de 53% para 95%, com 100% de tratamento do coletado (GUERRERO CALDERÓN, 2014).

A ETE Casqueiro (Figura 13), utiliza o Rio Santana como corpo receptor, realizando procedimentos de tratamentos de Lodos Ativados, muito comum nas estações de tratamento brasileiras. A ETE Lagoa Cubatão (Figura 13), atende a um número maior de habitantes em relação à anterior, tendo como base o rio Cubatão.

Nesta estação de tratamento, o tratamento de efluente é realizado utilizando Lagoa aerada e facultativa, seguida de decantação (FREITAS, 2021).

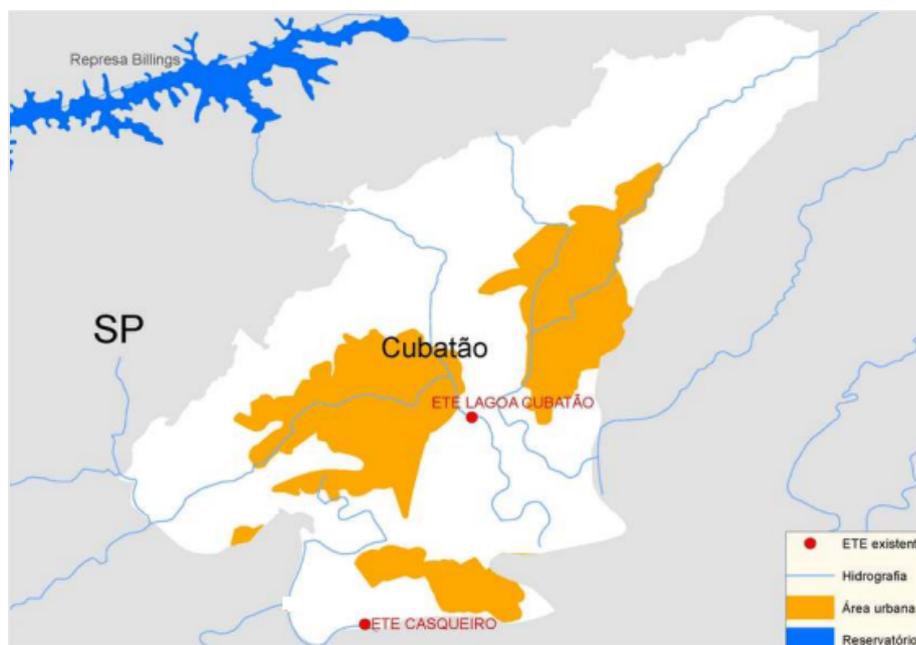


Figura 13 - Localização das Estações de Tratamento de Esgoto de Cubatão e Lagoa em Cubatão. Fonte: ANA (2017).

Segundo amostra da Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental de São Paulo (CETESB), 30 mil toneladas de poluentes são lançadas no ar urbano a cada mês, e peixes e pássaros desaparecerão com a poluição de Cubatão porque não existia condições naturais para sobreviver, muito menos para reprodução, mas o estado não começou a intervir até que um número chocante de danos à saúde das pessoas começou a surgir (FERREIRA FILHO, 2015).

Cubatão padece muito com a poluição dos rios. Além da poluição produzida pelos moradores da cidade, contam com a correnteza que só agrava a sujeira de cidades vizinhas da Baixada Santista. Assim como outros municípios da região, Cubatão possui submoradias, localizadas em áreas de ocupação informal razão que deteriora a situação da poluição nas águas, já que, nesses locais, não existe ofício de coleta de lixo ou esgotamento sanitário (GUERRERO CALDERÓN, 2014).

Lastimavelmente, muitos ainda hoje descartam seus lixos ou qualquer tipo de material no rio. É necessária mais compreensão da sociedade. A água é um recurso fundamental para a vida humana e para todos os animais que habitam nela. Conservar os rios é preservar a saúde (FERREIRA FILHO, 2015).

O recolhimento de resíduos gerados por organização de saúde é realizado diariamente pela limpeza urbana em transporte devido e com uma força-tarefa treinada para esse fim, até mesmo de clínicas particulares e farmácias credenciadas na prefeitura. Esses materiais são destinados para incineração em fornos apropriados. Ainda assim teve casos de lixo hospitalar descartado de maneira irregular em Cubatão. As organizações que criam esse tipo de resíduo devem acompanhar o Plano de Gerenciamento de Resíduos e Serviços de Saúde (PGRSS), enunciando quais os resíduos gerados por eles (tipo, classificação etc.) e seu destino, mediante as normas apropriadas (GUERRERO CALDERÓN, 2014).

Segundo dados do IBGE (de 21/01/2019), o município de Cubatão possuía 129.760 habitantes, sendo que 42.513 habitantes são atendidos pela ETE Lagoa (vazão média estimada em 203,60 L/s). A outra parcela, representada por 18.851 habitantes são atendidos pela ETE Casqueiro, que possui uma vazão média de 85,69 L/s. Apesar dos avanços do Programa Onda Limpa, cerca de 68.396 habitantes ainda não possuem tratamento de esgoto adequado (GUERRERO CALDERÓN, 2014/IBGE, 2019).

1.7. OBJETIVOS

1.7.1 Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo estimar as concentrações ambientais e os potenciais riscos ecológicos de 14 medicamentos antirretrovirais utilizados no tratamento da imunodeficiência humana (HIV), e que são comumente lançados nos ecossistemas aquáticos de Cubatão, através de duas Estações de Tratamento de Esgotos.

1.7.2 Objetivos específicos

- Calcular a Concentração Ambiental Estimada (CAE), de 14 antirretrovirais, sendo eles: Abacavir, Atazanai, Darunavir, Dolutegravir, Efavirenz, Etravirina, Lamivudina, Lopinavir, Ritonavir, Maraviroque, Nevirapina, Raltegravir, Tenofovir e Zidovudina;

- Prever, através da Avaliação de Risco Ecológico (ARE), os potenciais riscos destes 14 antirretrovirais, considerando três níveis tróficos: algas, crustáceos e peixes;
- Criar uma lista de antirretrovirais prioritários para o gerenciamento ambiental, a partir de propriedades intrínsecas destes compostos: persistência (P), bioacumulação (B), toxicidade (T), além da CAE.

2. METODOLOGIA

2.1. Concentração Ambiental Estimada (CAE)

Para este fim, foram realizados cálculos da Concentração Ambiental Estimada (CAE) de cada medicamento. 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, foram seguidas as diretrizes determinadas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), que especifica valores potenciais de risco de fármacos no ambiente, evidenciando seu potencial risco ecológico (CHMP, 2006).

A fórmula especificada para CAE é:

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

Sendo que:

Fpen = fator de penetração no mercado

O Fpen por sua vez, é cálculo mediante a fórmula:

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

Sendo que:

DDD = Dose Diária Definida (segundo OMS).

Pop = número de habitantes da cidade.

Com base na Lei de Acesso à Informação (LAI) nº 12.527/2011, foi realizado requerimento junto a Prefeitura Municipal de Cubatão, sendo o Departamento de Vigilância em Saúde Epidemiológica fornecedor dos dados de saída anual dos antirretrovirais que aqui foram utilizados para o cálculo da CAE.

Pelo fato do município de Cubatão possuir 2 ETE (nomeadamente, Lagoa e Casqueiro), optou-se neste estudo por calcular a CAE considerando a soma entre os dados de ambas as estações de tratamento. Ou seja:

- (i) Σ população atendida (ETE Lagoa: 42.513 habitantes + ETE Casqueiro: 18.851 habitantes = 61.364 habitantes);
- (ii) Σ resíduos líquidos (ETE Lagoa: 413.780 + ETE Casqueiro: 392.744 = 806,524 L/habitante/dia).

Os dados de ambos os sistemas de tratamento foram obtidos em publicações disponíveis (online) da SABESP e CETESB.

A EMEA estabelece que se o valor de CAE for inferior a 0,01 $\mu\text{g/L}$, há uma provável indicação de baixo risco ecológico associado ao medicamento. No entanto, se o valor de CAE equivale ou supera o limite estabelecido, torna-se necessário uma segunda fase avaliativa, para especificar os potenciais riscos para as espécies aquáticas (CHMP, 2006).

2.2. Avaliação de Risco Ecológico (ARE)

A Avaliação de Risco Ecológico (ARE) para Abacavir, Atazanavir, Darunavir, Dolutegravir, Efavirenz, Etravirina, Lamivudina, Lopinavir, Ritonavir, Maraviroque, Nevirapina, Raltegravir, Tenofovir e Zidovudina foi realizada calculando o quociente de risco (QR) para três níveis tróficos, ou seja: algas, crustáceos e peixes.

O QR é obtido através da seguinte equação:

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

considerando:

QR = Quociente de Risco;

CAE = Concentração Ambiental Estimada (em inglês *PEC*);

CPSE = Concentração Previsível Sem Efeitos (em inglês *PNEC*).

Os valores de CAE e CPSE foram expressos em µg/L. 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*).

Devido ao fato de que os efluentes das ETEs de Cubatão, desembocam nos ecossistemas costeiros e marinhos da RMBS, foi decidido medir o QR através da seleção de espécies marinhas. De acordo com os estudos existentes e as práticas atuais de avaliação de risco marinho, existe uma correlação razoável entre as respostas ecotoxicológicas da biota de água doce e salgada, pelo menos para os táxons aquáticos usuais (ou seja, toxicidade aguda e crônica para algas, crustáceos e peixes) (CHMP, 2006).

Neste contexto, foi feita uma tentativa de compilar dados de CPSE específicos para espécies marinhas costeiras. Quando esses dados não estavam disponíveis, foram usados dados de comunidades de água doce. 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. 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 ($0,1 \leq QR < 1,0$; indicado em amarelo) e alto risco ecológico ($QR \geq 1,0$; indicado em vermelho).

2.3 Critérios de ocorrência, persistência, bioacumulação e toxicidade (OPBT)

A metodologia utilizada para a priorização dos antirretrovirais mais tóxicos, foi baseada na diretriz da EMEA (CHMP, 2006) e aplicada por Reis *et al.* (2021). Os antirretrovirais foram caracterizados de acordo com quatro critérios: ocorrência (O), persistência (P), bioacumulação (B) e toxicidade (T), ou seja, OPBT.

O critério de ocorrência baseou-se na CAE dos 14 antirretrovirais estimados nas ETEs de Cubatão (concentrações expressas em $\mu\text{g/L}$).

Os parâmetros PBT foram obtidos pelo método de modelagem Relações Estrutura-Atividade (QSAR) e gerados no programa EPI Suite (USEPA, 2017). No EPI Suite, o critério de persistência, e os respectivos valores de biodegradação final foram estimados usando o modelo BIOWINTM. Para o critério de bioacumulação, foi utilizado o modelo BCFBAFTM para obtenção do fator de bioconcentração (BCF) dos antirretrovirais selecionados. Em relação à toxicidade, foi utilizado o modelo ECOSARTM, conforme detalhado na seção 2.2 (USEPA, 2017).

A partir desta caracterização, a cada antirretroviral foram atribuídas pontuações de 1 a 4, sendo que quanto maior for a pontuação, maior será a preocupação ambiental (Tabela 1). A classificação final foi então obtida pela soma das pontuações dos quatro critérios (REIS *et al.*, 2021).

Tabela 1: Critérios e pontuações finais do método OPBT (ocorrência, persistência, bioacumulação e toxicidade), usado para a priorização dos antirretrovirais mais tóxicos.

Propriedades	Critérios	Pontuações
Ocorrência (O)	CAE > 100	4
	10 < CAE ≤ 100	3
	1 < CAE ≤ 10	2
	CAE ≤ 1	1
Persistência (P)	BIOWIN2 < 0,5 ou BIOWIN6 < 0,5 e BIOWIN3 < 2,2	4
	2,2 ≤ BIOWIN3 < 3,0	3
	3,0 ≤ BIOWIN3 < 3,5	2
	BIOWIN3 ≥ 3,5	1
Bioacumulação (B)	BCF > 2000	4
	1500 < BCF ≤ 2000	3
	1000 < BCF ≤ 1500	2
	BCF ≤ 1000	1
Toxicidade (T)	ChV < 0,1	4
	0,1 ≤ ChV < 1	3
	1 ≤ ChV < 10	2
	ChV ≥ 10	1

Nota: CAE expressa em µg/L; Toxicidade crônica (ChV) expressa em mg/L; Nível de preocupação: 4 é o máximo e 1 é o mínimo. Referência para pesquisa no programa EPI Suite: a) BIOWIN2: *non-linear model*; b) BIOWIN3: *ultimate biodegradation*; c) BIOWIN6: *MITI non-linear model*; d) Fator de bioconcentração (BCF) expressa em L (kg wet-wt⁻¹) (USEPA, 2017).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Concentração Ambiental Estimada (CAE)

Os modelos preditivos têm sido utilizados como uma importante abordagem para investigar a presença de medicamentos nos ecossistemas aquáticos, principalmente em decorrência do descarte de efluentes gerados por hospitais e ETE municipais (ESCHER *et al.*, 2011; NCUBE *et al.*, 2018; CID *et al.*, 2021). Neste contexto, pela primeira vez na cidade de Cubatão, a CAE de 14 antirretrovirais foi investigada.

Na Figura 14, são apresentadas as quantidades de antirretrovirais dispensados/consumidos na cidade de Cubatão. Já na Figura 15, são apresentadas as Doses Diárias Definidas (DDD) para os principais antirretrovirais dispensados anualmente no município de Cubatão.

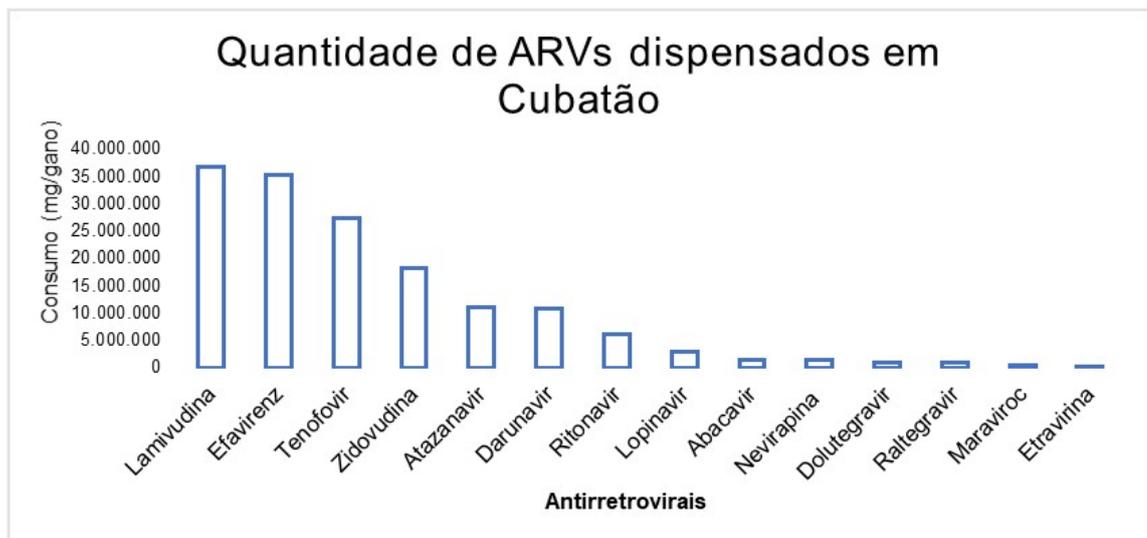


Figura 14 - Quantidade de ARVs dispensados/consumidos na cidade de Cubatão.

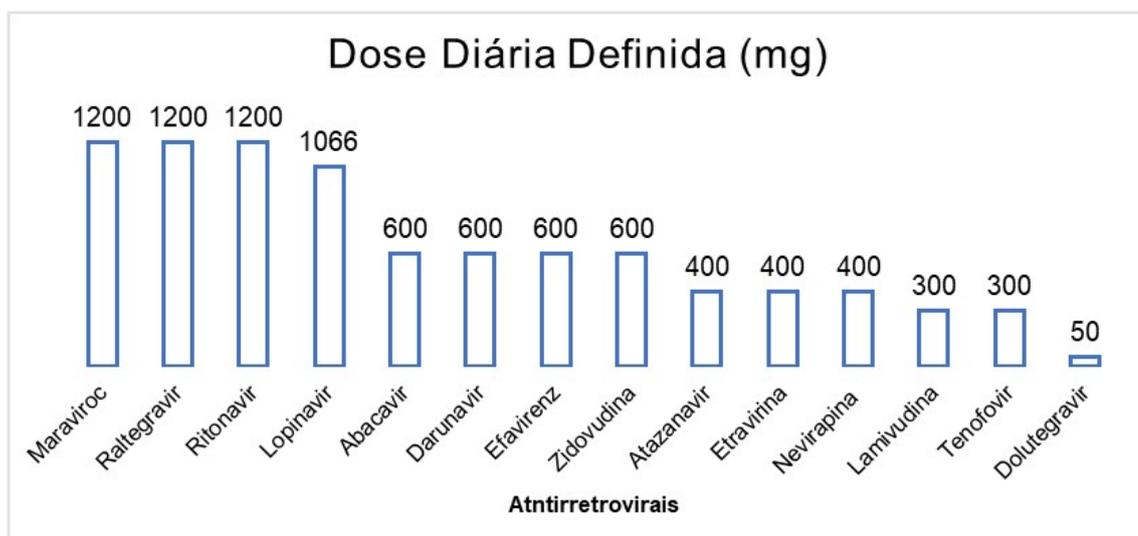


Figura 15 - Dose diária definida para os principais ARVs dispensados anualmente no município de Cubatão.

A população de Cubatão atendida pelas ETE Casqueiro e ETE Lagoa, totalizam 61.364 habitantes. Conforme dados da Sabesp (2018), a quantidade total de resíduos líquidos de ambas as ETE são de 806.524 L/habitante/dia. O fator de diluição utilizado foi de 10, obtendo os seguintes valores de Fpen e CAE (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores de *Fpen e *CAE para os 14 antirretrovirais estimados em Cubatão.

Antirretroviral	*Fpen (%)	CAE ug/L
Abacavir	0,010	0,76
Atazanavir	0,122	6,05
Darunavir	0,080	5,94
Dolutegravir	0,900	5,58
Efavirenz	0,263	19,56
Etravirina	0,001	0,05
Lamivudina	0,545	20,29
Lopinavir	0,012	1,64
Ritonavir	0,022	3,35
Maraviroque	0,001	0,16
Nevirapina	0,014	0,71
Raltegravir	0,003	0,49
Tenofovir	0,406	15,12
Zidovudina	0,136	10,13

*Fpen = fator de penetração no mercado; *CAE, concentração ambiental prevista.

Nas Figuras 16 e 17, são apresentados os resultados dos 14 antirretrovirais, ordenados da maior para a menor CAE estimada. A partir destas figuras, é possível

notar que os cinco medicamentos mais distribuídos para o tratamento de HIV/AIDS em Cubatão e, por conseguinte, os que apresentaram as maiores CAE foram: Lamivudina (20,29 µg/L) > Efavirenz (19,56 µg/L) > Tenofovir (19,56 µg/L) > Zidovudina (10,13 µg/L) > Atazanavir (6,05 µg/L).

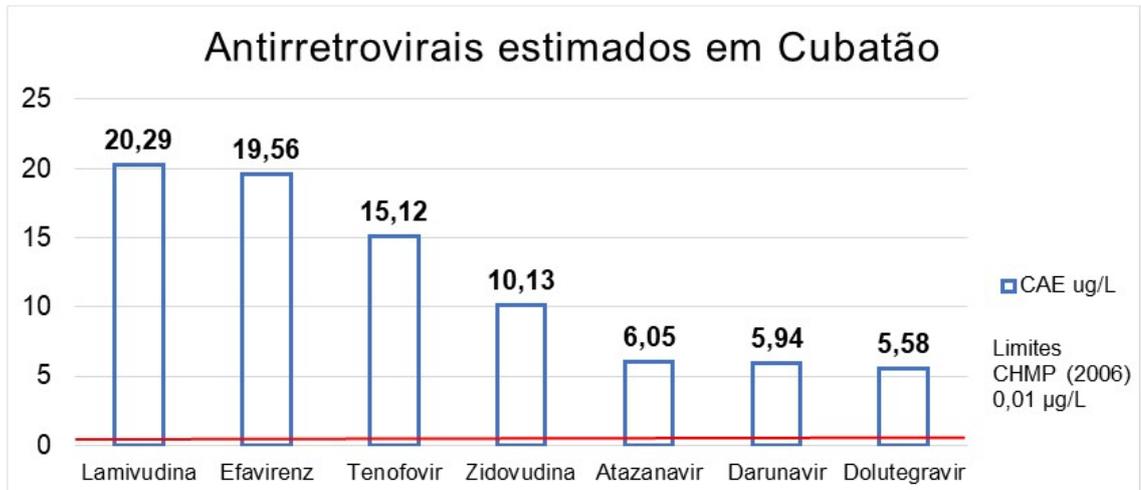


Figura 16 – Antirretrovirais estimados em Cubatão (Grupo 1: CAE entre 20,29 e 5,58 µg/L)

Nota: Ordenados da maior para a menor CAE estimada; Linha vermelha indica os limites máximos estabelecidos pela Agência Europeia de Medicamentos (CAE ≥ 0,01 µg/L).

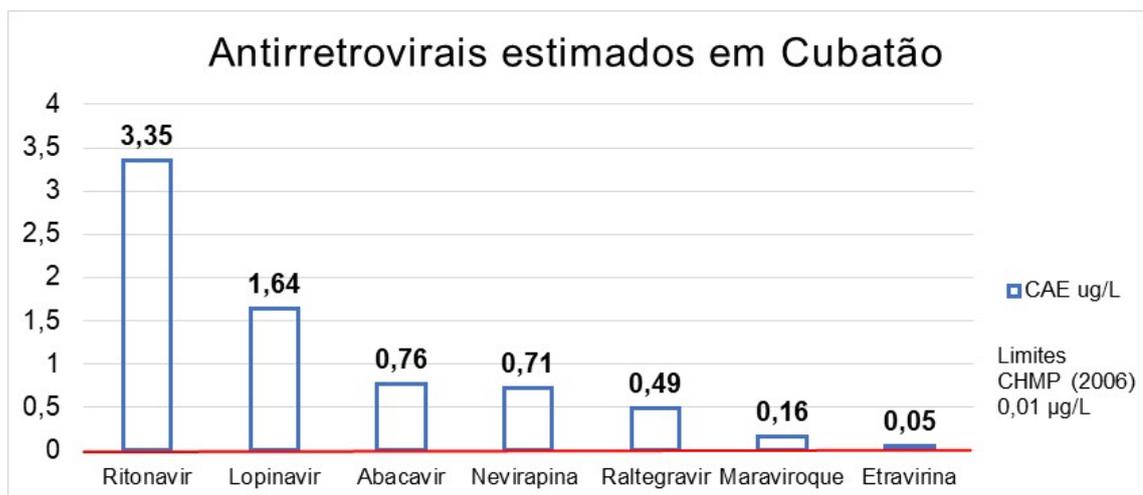


Figura 17 – Antirretrovirais estimados em Cubatão (Grupo 2 CAE entre 3,35 e 0,05 µg/L)

Nota: Ordenados da maior para a menor CAE estimada; Linha vermelha indica os limites máximos estabelecidos pela Agência Europeia de Medicamentos (CAE ≥ 0,01 µg/L).

Em uma escala global, este perfil de consumo de Cubatão é muito similar ao observado na África do Sul, país que tem o maior programa de terapia antirretroviral do mundo. O sistema de saúde sul-africano tem utilizado cerca de 30 medicamentos

para o tratamento do HIV, sendo que os mais comuns são a Lamivudina, o Efavirenz e o Tenofovir (RUSSO *et al.*, 2018; REDDY *et al.*, 2021). Além do consumo individual, estes três medicamentos também são usualmente combinados (terapia HAART), com o objetivo de se atingir um tratamento eficaz da doença (RUSSO *et al.*, 2018; REDD *et al.*, 2021). A produção e o consumo de antirretrovirais deve aumentar mundialmente nos próximos anos, já que países como China e Japão, estão estudando o possível uso dos medicamentos Lopinavir, Rtonavir e Darunavir (inibidores de protease, também estimados em Cubatão), para o tratamento da COVID-19/SARS-CoV-2 (REDD *et al.*, 2021).

Já em uma escala regional, estudo recente no município de Santos com vistas a calcular a CAE dos antirretrovirais na Baía de Santos, demonstrou que à exceção dos medicamentos Dolutegravir, Raltegravir e Maraviroque, todos os outros 11 medicamentos distribuídos pelas prefeituras de Santos e São Vicente, também estão na lista de medicamentos dispensados pela secretaria de saúde de Cubatão (CID *et al.*, 2021). Desta forma, é possível traçar um perfil de distribuição, consumo, e possíveis impactos ecológicos destes antirretrovirais nos ecossistemas costeiros e marinhos da RMBS.

Estudos de farmacocinética têm mostrado que os antirretrovirais não são totalmente metabolizados pelo organismo humano e, portanto, depois de consumidos, uma fração pode ser excretada através da urina e/ou das fezes, indo parar nas ETE (SCHOEMAN *et al.*, 2017; REDD *et al.*, 2021). Normalmente, a remoção dos antirretrovirais não ocorre nas ETE convencionais, como por exemplo, nos sistemas de Lodo Ativado (ETE Casqueiro) e o de Lagoa aerada/facultativa (ETE Lagoa). Isto ocorre porque os antirretrovirais são, geralmente, hidrofílicos (baixo coeficiente de partição octanol/água: $\text{Log Kow} < 2,5$) e, portanto, predominam na fase aquosa durante o tratamento (SCHOEMAN *et al.*, 2017; REDD *et al.*, 2021). Tratamentos terciários, como a Osmose reversa e a Ozonização, têm se mostrado eficazes na remoção dos antirretrovirais, no entanto, é um processo com alto custo operacional para países em desenvolvimento como o Brasil (SCHOEMAN *et al.*, 2017; REDD *et al.*, 2021).

Neste contexto, conhecer a capacidade de tratamento de uma ETE convencional (% de remoção dos antirretrovirais), juntamente com o Log Kow do medicamento, contribuem para entender o destino destes compostos bioativos nos

ecossistemas da RMBS. Os 14 antirretrovirais estimados em Cubatão, podem ser assim classificados:

- (i) Grupo dos medicamentos hidrofóbicos e com alto potencial de sorção no lodo da ETE (Log Kow > 4,0): Ritonavir (capacidade de remoção do antirretroviral na ETE: 93,02%; Log Kow 6,27) > Lopinavir (91,88%; Log Kow 6,27) > Maraviroque (91,08%; Log Kow 5,80) > Efavirenz (62,52%; Log Kow 4,46) > Etravirina (30,99%; Log Kow 4,02) (USEPA, 2017).
- (ii) Grupo dos medicamentos com potencial médio de sorção no lodo da ETE ($2,5 < \log Kow < 4,0$): Atazanavir (4,79%; Log Kow 2,9) (USEPA, 2017).
- (iii) Grupo dos medicamentos hidrofílicos e com baixo potencial de sorção no lodo da ETE (Log Kow < 2,5): Darunavir (2,15%; Log Kow 1,88) > Nevirapina (2,10%; Log Kow 1,81) > Dolutegravir (2,01%; Log Kow 1,62) > Abacavir (1,91%; Log Kow 1,20) > Tenofovir (1,87%; Log Kow -1,87) > Raltegravir (1,86%; Log Kow 0,40) > Zidovudina (1,85%; Log Kow 0,05) > Lamivudina (1,85%; Log Kow -0,93) (USEPA, 2017).

Desta forma, a probabilidade desses medicamentos com médio e baixo potencial de sorção, ultrapassarem os diferentes estágios das estações de tratamento e serem parcialmente lançados nos ecossistemas aquáticos é grande (SCHOEMAN *et al.*, 2017; REDD *et al.*, 2021).

Embora no Brasil, entre 1980 e 2019, tenham sido registrados mais de 960.000 casos de contaminação pelo vírus HIV (UNAIDS, 2020), os estudos sobre a ocorrência dos antirretrovirais em ETE e/ou nos ecossistemas aquáticos, são praticamente escassos (NANNOU *et al.*, 2019; CID *et al.*, 2021; REDD *et al.*, 2021).

Redd *et al.* (2021) fizeram um levantamento sobre os países que se dedicaram nos últimos anos a investigar a presença destes medicamentos nas diferentes matrizes ambientais. Segundo estes autores, o destaque deve ser dado ao Continente Africano (especificamente a África do Sul e o Quênia), onde foram encontrados 13 estudos sobre a ocorrência de antirretrovirais em ecossistemas aquáticos. Por exemplo, concentrações entre 10,00 e 100,00 µg/L da Lamivudina foram analiticamente confirmadas no espectrômetro de massa por cromatografia em fase líquida (LC-MS/MS), durante um monitoramento ambiental na província de KwaZulu-Natal, na África do Sul (OMOTOLA E OLATUNJI, 2019). Especificamente nos efluentes das ETE da África do Sul e do Quênia, foram detectadas as maiores

concentrações de antirretrovirais dentre todos os países da África e Europa (faixas entre 33,44 e 53,00 µg/L) (REDD *et al.*, 2021).

No caso específico do Brasil, não há relatos sobre a detecção analítica (LC-MS/MS ou similar) de antirretrovirais em efluentes de ETE, o que reforça mais uma vez, a importância do presente estudo (CID *et al.*, 2021; REDD *et al.*, 2021).

As concentrações dos antirretrovirais que foram estimadas nas ETE de Cubatão, são muito similares e, em alguns casos, superiores às que foram relatadas em alguns estudos pretéritos. Por exemplo, K'Oreje *et al.* (2016) detectaram concentrações de 0,11 µg/L da Zidovudina em um sistema de tratamento anaeróbico do Quênia.

Na África do Sul, Schoeman *et al.* (2017) detectaram concentrações de 0,47 µg/L da Nevirapina em uma Lagoa anaeróbica, seguida de cloração. Na Alemanha, Boulard *et al.* (2018) detectaram concentrações de 0,22 µg/L do Abacavir, em um sistema de Ozonização.

Mosekiemang *et al.* (2019), detectaram concentrações de 15,40 µg/L do Efavirenz, em um sistema de Lodo Ativado da África do Sul (sistema este igual ao da ETE Casqueiro); nesta mesma ETE, os autores também detectaram concentrações de 20,90 µg/L da Lamivudina.

Uma vez que todos os 14 antirretrovirais estimados em Cubatão, apresentaram concentrações de CAE superiores aos limites estabelecidos pela EMAE (CAE \geq 0,01 µg/L: Tabela 1; Figuras 16 e 17) (CHMP, 2006), uma avaliação de risco ecológico (ARE) foi realizada.

3.2 Avaliação de Risco Ecológico (ARE)

A avaliação de risco ecológico de medicamentos como os antirretrovirais, que são comumente liberados nos ecossistemas aquáticos, é de extrema importância para a proteção ambiental. No entanto, o potencial risco destes medicamentos ainda é pouco conhecido e, portanto, desperta a atenção da comunidade científica (JAIN *et al.*, 2013; NANNOU *et al.*, 2019; CID *et al.*, 2021). Modelos de triagem preditivas (como a ARE) visando identificar o potencial risco dos antirretrovirais, é vantajosa para países em desenvolvimento como o Brasil, porque possui uma abordagem focada, menos árdua e, principalmente, mais econômica (NCUBE *et al.*, 2018; CID *et al.*,

2021). Estudo recente, conduzido por Cid *et al.* (2021) na Baía de Santos, confirmaram esta tese.

Teoricamente, os antirretrovirais que apresentarem baixos riscos ($QR < 0,01$), podem não ser prioritários nos programas de monitoramento, até o momento em que os valores de QR passarem a sugerir um risco ambiental potencial (NCUBE *et al.*, 2018). Neste contexto, considerando o pior cenário possível, e de acordo com as orientações do Documento Técnico sobre Avaliação de Risco da União Europeia, uma avaliação de risco ecológico, em nível de triagem, foi realizada para os 14 antirretrovirais estimados neste estudo (CHMP, 2006).

Todas as CPSEs do presente estudo foram estimadas pelo programa ECOSAR. Na Tabela 3, são listados os valores finais de QR dos 14 antirretrovirais. Estes resultados demonstraram a seguinte tendência:

- (i) Em relação a toxicidade aguda, 71,43% dos resultados indicaram alta toxicidade para os três níveis tróficos ($QR \geq 1,0$); 19,05% indicaram moderada toxicidade ($0,1 \leq QR < 1,0$), e somente 9,52% dos resultados (especificamente da Lamivudina e Tenofovir) indicaram baixo ($0,01 \leq QR < 0,1$) ou nenhum risco para um dos níveis tróficos testados;
- (ii) Em relação à toxicidade crônica, 57,14% dos resultados indicaram altos riscos; 26,19% indicaram riscos moderados, e 16,67% baixo ou nenhum risco.

Tabela 3 - Resultados dos testes de avaliação de risco ecológico (ARE) de 14 antirretrovirais estimados em Cubatão. 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	RQ	
Atazanavir	6,05	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	10000	0,0955	ECOSAR	63,35	
			Peixe	Peixe	96 h LC 50			ECOSAR	18,46	
			Daphnia	Daphnia	48h LC50			ECOSAR	5,07	
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 [^] ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	328,00	100	3,2800	ECOSAR	1,84
			Peixe	Peixe	NOEC	139,00			ECOSAR	4,35
			Daphnia	Daphnia	NOEC	685,00			ECOSAR	0,88
Efavirenz	19,56	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	10000	0,1508	ECOSAR	129,71	
			Peixe	Peixe	96 h LC 50			ECOSAR	196,39	
			Daphnia	Daphnia	48h LC50			ECOSAR	269,79	
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 [^] ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	686,00	100	6,8600	ECOSAR	2,85
			Peixe	Peixe	NOEC	130,00			ECOSAR	15,05
			Daphnia	Daphnia	NOEC	141,00			ECOSAR	13,87

(continuação)

DADOS DE TOXICIDADE										
Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	RQ	
Nevirapina	0,71	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	167,00	10000	0,0167	ECOSAR	42,51
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	3172,00		0,3172	ECOSAR	2,24
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	1621,00		0,1621	ECOSAR	4,38
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 ⁶ ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	348,00	100	3,48	ECOSAR	0,20
			Peixe	Peixe	NOEC	19,00		0,19	ECOSAR	3,74
			Daphnia	Daphnia	NOEC	317,00		3,17	ECOSAR	0,22
Abacavir	0,76	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	488,00	10000	0,0488	ECOSAR	15,57
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	20847,00		2,0847	ECOSAR	0,36
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	2064,00		0,2064	ECOSAR	3,68
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 ⁶ ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	482,00	100	4,82	ECOSAR	0,16
			Peixe	Peixe	NOEC	157,00		1,57	ECOSAR	0,48
			Daphnia	Daphnia	NOEC	45,00		0,45	ECOSAR	1,69

(continuação)

DADOS DE TOXICIDADE										
Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	RQ	
Darunavir	5,94	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	722,00	10000	0,0722	ECOSAR	82,27
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	93148,00		9,3148	ECOSAR	0,64
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	3925,00		0,3925	ECOSAR	15,13
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 [*] ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	5449,00	100	54,49	ECOSAR	0,11
			Peixe	Peixe	NOEC	318,00		3,18	ECOSAR	1,87
			Daphnia	Daphnia	NOEC	72,00		0,72	ECOSAR	8,25
Dolutegravir	5,58	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	617,00	10000	0,0617	ECOSAR	90,44
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	9246,00		0,9246	ECOSAR	6,04
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	1249,00		0,1249	ECOSAR	44,68
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 [*] ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	185,00	100	1,85	ECOSAR	3,02
			Peixe	Peixe	NOEC	276,00		2,76	ECOSAR	2,02
			Daphnia	Daphnia	NOEC	65,00		0,65	ECOSAR	8,58

(continuação)

DADOS DE TOXICIDADE										
Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	RQ	
Etravirina	0,05	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	1634,00	10000	0,1634	ECOSAR	0,31
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	2417,00		0,2417	ECOSAR	0,21
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	2975,00		0,2975	ECOSAR	0,17
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 [^] ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	2386,00	100	23,86	ECOSAR	0,00
			Peixe	Peixe	NOEC	12,00		0,12	ECOSAR	0,42
			Daphnia	Daphnia	NOEC	13,00		0,13	ECOSAR	0,38
Lamivudina	20,29	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	7927337,00	10000	792,7337	ECOSAR	0,03
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	47662141,00		4766,2141	ECOSAR	0,00
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	3320774,00		332,0774	ECOSAR	0,06
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 [^] ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	1786957,00	100	17869,57	ECOSAR	0,00
			Peixe	Peixe	NOEC	14258064,00		142580,64	ECOSAR	0,00
			Daphnia	Daphnia	NOEC	161834,00		1618,34	ECOSAR	0,01

(continuação)

DADOS DE TOXICIDADE										
Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	RQ	
Lopinavir	1,64	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	21,00	10000	0,0021	ECOSAR	780,95
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	98,00		0,0098	ECOSAR	167,35
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	10,00		0,001	ECOSAR	1640,00
		Crônico	Algas	Algas verdes	10° ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	22,00	100	0,22	ECOSAR	7,45
			Peixe	Peixe	NOEC	5,00		0,05	ECOSAR	32,80
			Daphnia	Daphnia	NOEC	5,00		0,05	ECOSAR	67,00
Ritonavir	3,35	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	15,00	10000	0,0015	ECOSAR	2233,33
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	61,00		0,0061	ECOSAR	549,18
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	6,00		0,0006	ECOSAR	5583,33
		Crônico	Algas	Algas verdes	10° ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	20,00	100	0,2	ECOSAR	16,75
			Peixe	Peixe	NOEC	3,00		0,03	ECOSAR	111,67
			Daphnia	Daphnia	NOEC	3,00		0,03	ECOSAR	111,67

(continuação)

DADOS DE TOXICIDADE										
Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	RQ	
Maraviroque	0,16	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	20,00	10000	0,002	ECOSAR	80,00
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	109,00		0,0109	ECOSAR	14,68
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	57,00		0,0057	ECOSAR	28,07
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 [^] ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	9,00	100	0,09	ECOSAR	1,78
			Peixe	Peixe	NOEC	2,00		0,02	ECOSAR	8,00
			Daphnia	Daphnia	NOEC	7,00		0,07	ECOSAR	2,29
Raltegravir	0,49	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	1276,00	10000	0,1276	ECOSAR	3,84
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	14908,00		1,4908	ECOSAR	0,33
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	1820,00		0,182	ECOSAR	2,69
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 [^] ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	349,00	100	3,49	ECOSAR	0,14
			Peixe	Peixe	NOEC	1102,00		11,02	ECOSAR	0,04
			Daphnia	Daphnia	NOEC	166,00		1,66	ECOSAR	9,11

(continuação)

DADOS DE TOXICIDADE										
Composto	CAE (µg/L)	Nível trófico	Organismos/Espécies	Endpoint	Concentrações (µg/L)	FA	CPSE (µg/L)	Referência	RQ	
Tenofovir	15,12	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	36771,00	10000	3,6771	ECOSAR	4,11
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	28539215,00		2853,9215	ECOSAR	0,01
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	22362,00		2,2362	ECOSAR	6,76
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 [^] ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	51826,00	100	518,26	ECOSAR	0,03
			Peixe	Peixe	NOEC	59092,00		590,92	ECOSAR	0,03
			Daphnia	Daphnia	NOEC	4801,00		48,01	ECOSAR	0,21
Zidovudina	10,13	Agudo	Algas	Algas verdes	96 h EC 50	20,00	10000	0,002	ECOSAR	5065,00
			Peixe	Peixe	96 h LC 50	318280,00		31,828	ECOSAR	0,32
			Daphnia	Daphnia	48h LC50	539698,00		53,9698	ECOSAR	0,19
		Crônico	Algas	Algas verdes	10 [^] ([log (LOEC × NOEC)] / 2)	5,00	100	0,05	ECOSAR	202,60
			Peixe	Peixe	NOEC	2293,00		22,93	ECOSAR	0,44
			Daphnia	Daphnia	NOEC	8860,00		88,6	ECOSAR	0,11

A partir destes resultados, foi possível constatar que a falta de dados sobre a toxicidade para organismos costeiros e marinhos (mesmo no programa ECOSAR), foi um obstáculo, resultando que 100% dos cálculos do QR fossem realizados com espécies de águas doces (algas, crustáceos e peixes) (Tabela 3) (USEPA, 2017).

Ainda assim, os potenciais riscos de alguns desses medicamentos já foram confirmados pela literatura especializada dos últimos 20 anos, o que corrobora com os resultados do presente estudo. Por exemplo, Sanderson et. al (2004), após realizar uma análise de riscos de cerca de 3.000 antirretrovirais distintos, demonstrou que estes medicamentos são potencialmente perigosos e tóxicos para a biota aquática, como as algas, os crustáceos e os peixes.

Bottoni et al. (2010), demonstraram que a Zidovudina tem potencial carcinogênico. Estes mesmos autores, comprovaram que diferentes espécies expostas ao Abacavir, podem ter reações adversas a este medicamento.

Escher et al. (2011), realizaram estudo em efluentes hospitalares e demonstraram que o Ritonavir exibe um alto potencial de ecotoxicidade.

Em seu trabalho de revisão bibliográfica, Jain et al. (2013) relataram que a Nevirapina é tóxica, e persiste por anos no meio ambiente devido à sua natureza bioativa. Em outro estudo sobre a Nevirapina, realizado na Bacia do Rio Nairobi, Quênia, Ngumba et al. (2016) calcularam os valores de QR da Nevirapina e da Zidovudina, e observaram que ambos os medicamentos indicaram potenciais efeitos adversos em algas, crustáceos e peixes.

Robson et al. (2017), demonstraram que a exposição aguda (96h) da tilápia de Moçambique (*Oreochromis mossambicus*: peixe nativo do sudeste da África), a 20,6 ng/L de Efavirenz, resultou em danos no fígado e um declínio geral na saúde deste peixe. A título de exemplo, a CAE estimada em Cubatão, é muito superior às concentrações testadas por Robson et al. (2017), reforçando o potencial risco deste antirretroviral para o ecossistema da RMBS.

Omotola et al. (2021) constataram que a Lamivudina, em concentrações ambientais realistas entre 10 e 100 µg/L (faixa estimada em Cubatão: 20,29 µg/L), representa um potencial risco ecológico para diferentes níveis tróficos.

Cid et al. (2021) selecionaram três antirretrovirais (nomeadamente Atazanavir, Nevirapina e Efavirenz) para os ensaios de ecotoxicidade com ouriço-do-mar *Echinometra lucunter* (uma espécie que pode ser encontrada em partes muito rasas

do Oceano Atlântico ocidental e do Mar do Caribe). O resultado dos ensaios de toxicidade aguda e crônica, mostraram concentrações inibitórias (CI) para a fertilização (CI₅₀;1h; faixa: 11,46–84,61 mg/L) e para o desenvolvimento embrio-larval (CI₅₀;42h; faixa: 0,52– 0,97 mg/L) do ouriço-do-mar, respectivamente. Além disso, a avaliação de risco ecológico, mostrou que esses três antirretrovirais são potencialmente perigosos para a vida aquática na Baía de Santos (94,4% dos QRs foram altos ou moderados) levantando preocupações sobre a possível introdução contínua destes medicamentos nos ecossistemas costeiros e marinhos da RMBS (CID *et al.*, 2021).

Desta forma, ainda que os resultados do presente estudo sejam preditivos, há evidências aqui apresentadas de que os 14 antirretrovirais estimados em Cubatão, são potencialmente perigosos para os ecossistemas aquáticos da RMBS. Além disso, este estudo reforça a necessidade de mais experimentos ecotoxicológicos (especialmente com organismos costeiros e marinhos tropicais) para avaliar a toxicidade aguda e crônica desses compostos bioativos em áreas costeiras (CID *et al.*, 2021; OMOTOLA *et al.*, 2021).

Uma vez conhecido o potencial risco ecológico destes antirretrovirais, se faz necessário criar um ranking de priorização destes medicamentos, com vistas a um permanente acompanhamento.

3.3 Ranking dos antirretrovirais em Cubatão (OPBT)

Uma vez que os dados experimentais são geralmente caros, demorados e exigem o sacrifício de animais durante os testes *in vivo*, o Regulamento Europeu para Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Produtos Químicos (REACH), que regulamenta a descarga de compostos químicos nos ecossistemas aquáticos, permite que os pesquisadores utilizem dados gerados pela modelagem QSAR, como forma de complemento e/ou substituição aos dados experimentais (CHMP, 2006; LI *et al.*, 2020; REIS, *et al.*, 2021). Desta forma, a modelagem QSAR é capaz de prever a periculosidade de um fármaco, a partir de um conjunto de propriedades intrínsecas destes compostos, dentre elas: persistência (P), bioacumulação (B) e toxicidade (T) (CHMP, 2006; LI *et al.*, 2020; REIS, *et al.*, 2021). Além disso, o QSAR é reconhecido como um importante método para se criar listas de fármacos prioritários para os

programas de gerenciamento ambiental, através da combinação das propriedades: PBT + a ocorrência (O) (obtida através da CAE) (LI *et al.*, 2020; REIS, *et al.*, 2021).

A Tabela 4 mostra os desfechos e o níveis de preocupação OPBT dos 14 antirretrovirais em estudo e a classificação final.

A persistência é um critério-chave importante em um estudo de priorização, pois ela pode afetar negativamente a bioacumulação e/ou a toxicidade. Um antirretroviral que persiste muito tempo no meio aquático, pode aumentar as possibilidades de interações neste ecossistema (LI *et al.*, 2020; REIS, *et al.*, 2021). Em relação à persistência, todos os 14 antirretrovirais sinalizaram preocupação: Lamivudina, Tenofovir, Zidovudina e Abacavir, obtiveram a pontuação 3, por se enquadrarem nos critérios: $2,2 \leq \text{BIOWIN3} < 3,0$. Já os outros 10 antirretrovirais, obtiveram a pontuação máxima (4), ou seja, $\text{BIOWIN2} < 0,5$ ou $\text{BIOWIN6} < 0,5$; e $\text{BIOWIN3} < 2,2$.

Tabela 4 – Resultados do método OPBT, usado para priorizar os 14 antirretrovirais mais tóxicos estimados em Cubatão. A Tabela apresenta: (i) 14 antirretrovirais estimados em Cubatão (ordenados da maior para a menor CAE); (ii) Ocorrência (CAE em ug/L) e sua respectiva pontuação; (iii) Persistência estimada usando o modelo BIOWIN (2,3 e 6), e sua respectiva pontuação; (iv) Bioacumulação, estimada usando o modelo BCFBAF para obtenção do fator de bioconcentração (BCF), e sua respectiva pontuação; (v) Toxicidade crônica expressa em mg/L e gerada pelo programa ECOSAR, além da sua respectiva pontuação. Os valores mais baixos dentre os três níveis tróficos, foram assumidos para o cálculo (sinalizados em negrito); (vi) Classificação e Ranking final, obtido pela soma das pontuações dos quatro critérios (OPBT)

Antirretrovirais	Ocorrência (CAE (ug/L)	Ocorrência (Pontuação)	Persistência			Persistência (Pontuação)	Bioacumulação		Toxicidade crônica (mg/L)			Toxicidade (Pontuação)	Soma das pontuações	Ranking final
			BIOWIN2	BIOWIN3	BIOWIN6		BCF	Bioacumulação (Pontuação)	Algas	Crustáceos	Peixes			
Lamivudina	20,29	3	0,072	2,8438	0,061	3	3,162	1	1786,96	161,83	14258,06	1	8	6
Efavirenz	19,56	3	0,000	1,5232	0,000	4	577,2	1	0,686	0,130	0,141	3	11	3
Tenofovir	15,12	3	0,0016	2,4208	0,0023	3	3,162	1	51,826	4,801	59,092	2	9	5
Zidovudina	10,13	3	0,0432	2,7599	0,0239	3	3,162	1	0,005	8,860	2,293	4	11	3
Atazanavir	6,05	2	0,0202	0,9626	0,0000	4	20,47	1	0,328	0,685	0,139	3	10	4
Darunavir	5,94	2	0,0001	1,8970	0,0000	4	4,494	1	5,449	0,072	0,318	4	11	3
Dolutegravir	5,58	2	0,0000	1,2241	0,0000	4	5,471	1	0,185	0,276	0,065	4	11	3
Ritonavir	3,35	2	0,9488	1,4845	0,0000	4	3513,0	4	0,020	0,003	0,003	4	14	1
Lopinavir	1,64	2	0,9998	1,5476	0,0002	4	2156,0	4	0,022	0,005	0,005	4	14	1
Abacavir	0,76	1	0,0229	2,4565	0,0019	3	1,646	1	0,482	0,045	0,157	4	9	5
Nevirapina	0,71	1	0,0473	1,7985	0,0083	4	7,265	1	0,348	0,317	0,019	4	10	4
Raltegravir	0,49	1	0,0031	1,5205	0,0001	4	3,162	1	0,349	0,166	1,102	3	9	5
Maraviroque	0,16	1	0,0700	1,4152	0,0000	4	3097,0	4	0,009	0,002	0,007	4	13	2
Etravirina	0,05	1	0,9825	1,4588	0,0004	4	209,8	1	2,386	0,013	0,012	4	10	4

Em relação à bioacumulação (BCF), Maraviroque (BCF = 3513,0), Ritonavir e Lopinavir (ambos com BCF = 3,162) foram os únicos compostos com a pontuação máxima (4), ou seja, BCF > 2000. Todos os outros 11 antirretrovirais tiveram pontuação 1 (BCF ≤ 1000). No entanto, ao se comparar os resultados da Tabela 4, com um outro critério adotado pela Agência Ambiental Americana (*P2 Framework Manual*), onde: BCF < 100 (indica baixo risco); BCF < 1000–100 (indica moderado risco); BFC 5000–1000 (indica alto risco); e BCF > 5000 (indica risco muito alto) (REIS *et al.*, 2021), outros dois medicamentos: Efavirenz (BCF=577,2) e Etravirina (BCF=209,8), ampliariam a sua classificação de risco para moderado.

O risco de bioacumulação destes cinco medicamentos, também podem ser corroborados pelo seu valor de log Kow. Além do BCF, o log Kow é um critério importante para identificar uma tendência de bioacumulação de um antirretroviral. Normalmente, log Kow ≥ 3,0 indica que os medicamentos podem bioacumular nas espécies aquáticas. Neste contexto, Ritonavir e Lopinavir (ambos com Log Kow 6,27) > Maraviroque (Log Kow 5,80) > Efavirenz (Log Kow 4,46) > Etravirina (Log Kow 4,02), são os mais lipofílicos dentre os 14 antirretrovirais inventariados, e sinalizam preocupação nos ecossistemas da RMBS (USEPA, 2017).

Conforme as diretrizes da EMEA, para atribuir o nível de preocupação em relação à toxicidade, o valor mais baixo dentre os três níveis tróficos foi assumido (CHMP, 2006). Na Tabela 4, estes valores estão sinalizados em negrito. Os resultados de toxicidade indicaram que à exceção da Lamivudina (pontuação 1) e do Tenofovir (pontuação 2), todos os outros antirretrovirais apresentaram pontuação 3 ou 4.

Os resultados da ocorrência indicam que Lamivudina, Efavirenz, Tenofovir e Zidovudina (receberam pontuação 3); Atazanavir, Darunavir, Dolutegravir, Ritonavir e Lopinavir (pontuação 2); e Abacavir, Nevirapina, Raltegravir, Maraviroque e Etravirina (pontuação 1). Ainda que a Lamivudina (20,29 µg/L) e o Tenofovir (15,12 µg/L), tenham apresentado a 1º e a 3º maior CAE dentre os 14 antirretrovirais estudados, eles indicaram baixos ou nenhum risco ecológico (Figura 16; Tabelas 3 e 4). Este menor risco pode ser explicado pela alta CPSE estimada pelo programa ECOSAR, que como já foi explicado, foi usado devido à escassez de dados experimentais de toxicidade relatados na literatura revisada por pares (Tabela 3) (USEPA, 2017). Por outro lado, o Maraviroque (0,16 µg/L), que apresentou uma das menores CAEs neste

estudo, indicou 100% de alto risco agudo e crônico. De forma análoga, esta condição pode ser explicada pela baixa CPSE estimada pelo ECOSAR (Figura 17; Tabelas 3 e 4).

Desta forma, é importante ressaltar que estes resultados são preditivos e, portanto, precisam ser analisados com cautela. Ainda assim, a Figura 18 apresenta um gráfico ilustrativo com o ranking dos antirretrovirais mais tóxicos, baseada na abordagem OPBT, e que certamente indica caminhos para o futuro gerenciamento destes antirretrovirais nos ecossistemas da RMBS.



Figura 18 – Ranking dos 14 antirretrovirais estimados em Cubatão, ordenados de cima para baixo a partir dos critérios OPBT. Nota: pontuação 1: maior preocupação; pontuação 6: menor preocupação ambiental.

4. CONCLUSÃO

A CAE dos 14 fármacos antirretrovirais dispensados/consumidos na cidade de Cubatão, ultrapassaram o valor limite de 0,01µg/L de acordo com a diretriz da EMEA (CHMP, 2006).

A ARE das ETE Casqueiro e Lagoa na cidade de Cubatão demonstrou que os 14 antirretrovirais são potencialmente tóxicos, tanto em testes de toxicidade aguda de curto prazo, quanto em testes de toxicidade crônica de longo prazo. Existe a hipótese de que as misturas desses compostos podem potencializar os seus efeitos, embora não tenha sido objeto deste estudo, necessitando desta forma de testes ecotoxicológicos com organismos aquáticos de forma isolada e de forma composta de dois ou mais substâncias, para avaliar a toxicidade aguda e crônica desses compostos. A maioria dos medicamentos objeto deste estudo podem sofrer biotransformação, e ainda que possam ser excretados na forma ativa podem se acumular em outros organismos ou no meio ambiente.

A remoção de antirretrovirais presentes no esgoto sanitário representa um desafio para países em desenvolvimento como o Brasil. Apenas tratamentos avançados, como os processos oxidativos, a ozonização, os reatores com lâmpadas ultravioleta, e os processos de absorção em carvão ativado, têm maior potencial de remover estes micropoluentes orgânicos. No entanto, esses processos demandam altos custos de investimento e operação onerosa e sofisticada em relação aos sistemas biológicos de tratamento adotados na maioria das ETE brasileiras. Considerando que a ETE Casqueiro e a ETE Lagoa não empregam tais tecnologias, torna-se importante avaliar a remoção de antirretrovirais em sistemas de tratamento de esgoto convencionais.

Considerando a escassez de estudos dos fármacos utilizados nesta pesquisa, bem como a rastreabilidade deles, os resultados desta pesquisa poderão servir de base para criação e adoção de programas governamentais que visem o monitoramento dos níveis destes fármacos em estações de tratamento, visando a redução ou até mesmo eliminação total destes fármacos no ambiente aquático.

TRABALHO SUBMETIDO OU ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

03/03/2022 23:47 Email – Luciana Guimaraes – Outlook

[RSD] Agradecimento pela submissão
 Research, Society and Development <articles@rsdjournal.org>
 Qui, 03/03/2022 23:47
 Para: Luciana Guimaraes <lucianafem@unicanta.br>
 Luciana Lopes Guimarães,

We appreciate the submission of the manuscript "Antiretroviral Drugs: Predicted Environmental Concentration and Ecological Risk Assessment in Sewage Treatment Plants in Cubatão, São Paulo, Brazil" to the journal Research, Society and Development.

Follow the progress of your submission through the system administration interface, available at:

Submission URL: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/authorsDashboard/submitmission/27595>
 Login: lucianafem

The article processing charge (APC) of the is R\$ 300,00 (three hundred reais) for brazilian authors and USD 100.00 (one hundred dollars) for the other authors.

The charge information will be sent after the article is accepted.

Contact us also by WhatsApp +55 (11) 98679-6000

Research, Society and Development
 rsdjournal.org

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU SR, PEREIRA BM, SILVA NM, MOURA LRP, BRITO CMS, CÂMARA JT. Estudo epidemiológico de pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (hiv/aids), Caxias-MA. **RevInterdiscip.** 2016; 9(4):132-141.

ANA - AGÊNCIA NACIONAL DE ÁGUAS, 2017. **Relatório de esgotamento sanitário municipal** - Atlas Esgotos: Despoluição de Bacias Hidrográficas, Cubatão - SP. Disponível em: <http://portal1.snirh.gov.br/arquivos/Atlas_Esgoto/S%C3%A3o_Paulo/Relatorio_Geral/Cubat%C3%A3o.pdf>. Acesso em: 20 de agosto de 2021.

ANTUNES F. Atazanavir sulfate + cobicistat for the treatment of HIV infection. **Expert RevAntilfectTher.** 2017;15(6):569-576. doi:10.1080/14787210.2017.1323634

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. 2006. v. 3, p. 4198-4235

BARANYAI D, MURO E, GÖDTEL-ARMBRUST U, *et al.* Reduction of nevirapine-driven HIV mutations by carbamazepine is modulated by CYP3A activity. **J AntimicrobChemother.** 2014;69(7):1933-1937. doi:10.1093/jac/dku086

BARRÉ-SINOUSSE F, ROSS AL, DELFRAISSY J-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. **Nat Rev Microbiol**. Dezembro de 2013; 11(12): 877– 83.

BARROS SG DE, VIEIRA-DA-SILVA LM. A terapia antirretroviral combinada, a política de controle da Aids e as transformações do Espaço Aids no Brasil dos anos 1990. **Saúde debate**. Setembro de 2017; 41(spe3): 114–28.

BILGEHAN, Nas; TAYLAN, Dolu; HAVVA, Ates; ARGUN, M. Emim; YEL, Esra. **Treatment alternatives for micropollutant removal in wastewater**. University Selcuk Journal of Engineering, Science and Technology, v. 5, n. 2, p. 133-143, feb. 2017.

BOFFITO M, WATERS L, CAHN P, *et al*. Perspectives on the Barrier to Resistance for Dolutegravir + Lamivudine, a Two-Drug Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection. **AIDS Res Hum Retroviruses**. 2020;36(1):13-18. doi:10.1089/AID.2019.0171

BONOLO P, GOMES R, GUIMARÃES M. Adesão à terapia antirretroviral(HIV/aids): fatores associados e medidas da adesão. **Epidemiol serv saúde**. 2007; 16(4):261-278.

BOULARD, L., DIERKES, G., & TERNES, T. (2018). Utilization of large volume zwitterionic hydrophilic interaction liquid chromatography for the analysis of polar pharmaceuticals in aqueous environmental samples: Benefits and limitations. *Journal of Chromatography A*, 1535, 27–43. doi:10.1016/j.chroma.2017.12.023

BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicadores e Dados Básicos do HIV/AIDS nos Municípios Brasileiros**. 2020. Disponível em: <<http://indicadores.aids.gov.br>>. Acesso em: 19 de julho de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV** : manual de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008. 244 p.: il

BRITES C, NÓBREGA I, LUZ E, TRAVASSOS AG, LORENZO C, NETTO EM. Raltegravir versus lopinavir/ritonavir for treatment of HIV-infected late-presenting pregnant women. **HIV Clin Trials**. 2018;19(3):94-100. doi:10.1080/15284336.2018.1459343

CAHN P, MADERO JS, ARRIBAS JR, *et al*. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. **J Acquir Immune Defic Syndr**. 2020;83(3):310-318. doi:10.1097/QAI.0000000000002275

CHMP. **Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use**. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. London, 1 June(2006).Disponível em: <<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/444700en.pdf>>acesso em 03 nov. 2021

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* 2021, 10, 114. <https://doi.org/10.3390/resources10110114>

CLAVEL F. HIV resistance to raltegravir. *Eur J Med Res*. 2009;14 Suppl 3(Suppl 3):47-54. doi:10.1186/2047-783x-14-s3-47

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.

COUTO, J.M. **Entre estatais e transnacionais: o pólo industrial de Cubatão**. Tese (Doutorado). Instituto de Economia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.

CROXTALL JD, PERRY CM. Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs*. 2010;70(14):1885-1915. doi:10.2165/11204950-000000000-00000

DE MIGUEL R, MONTEJANO R, STELLA-ASCARIZ N, ARRIBAS JR. A safety evaluation of raltegravir for the treatment of HIV. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(2):217-223. doi:10.1080/14740338.2018.1411903

DEEKS ED. Raltegravir Once-Daily Tablet: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*. 2017;77(16):1789-1795. doi:10.1007/s40265-017-0827-9

DRUGBANK – DataBase for Drug and Drug Target Info <https://go.drugbank.com>
Acessado em 19 de novembro de 2021.

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

ESCHER, B. I., BAUMGARTNER, R., KOLLER, M., TREYER, K., LIENERT, J., & MCARDELL, C. S. (2011). Environmental toxicology and risk assessment of pharmaceuticals from hospital wastewater. *Water Research*, 45(1), 75–92. doi:10.1016/j.watres.2010.08.019

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.

FAJERSZTAJN, L. VERAS, M; SALDIVA, P. H. N. **Como as cidades podem favorecer ou dificultar a promoção da saúde de seus moradores?** *Estud. av.* vol.30 no.86 São Paulo Jan./Apr. 2016

FERREIRA FILHO, C. **A (toxi)cidade de Cubatão: história ambiental, desastres tecnológicos e a construção do imaginário ambiental da cidade tóxica na década de**

1980. 2015. Dissertação (Mestrado em História) – Universidade Estadual do Centro Oeste. Irati, 2015.

FOCÀ E, CALCAGNO A, BONITO A, SIMIELE M, DOMENIGHINI E, D'AVOLIO A, QUIROS ROLDAN E, TRENTINI L, CASARI S, DI PERRI G, CASTELLI F, BONORA S. Atazanavirin intracellular concentrations remain stable during pregnancy in HIV-infected patients. **J Antimicrob Chemother.** 2017 Nov 1;72(11):3163-3166. doi: 10.1093/jac/dkx274. PMID: 28961777.

FORTIN C, JOLY V. Efavirenz for HIV-1 infection in adults: an overview. **Expert Rev Anticancer Ther.** 2004;2(5):671-684. doi:10.1586/14789072.2.5.671

FREITAS, M.S. **Avaliação ecotoxicológica de medicamentos tuberculostáticos: concentrações ambientais estimadas e efeitos biológicos em *Daphnia Similis* e *Echinometra Lucunter*.** Dissertação de mestrado e Ecologia. Universidade Santa Cecília. Santos, 2021, 74 f.

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

GARCÉS PA, TENA EV. Etravirina en primeras líneas de tratamiento [Etravirine in first-line therapy]. **Enferm Infecc Microbiol Clin.** 2009;27 Suppl 2:12-20. doi:10.1016/S0213-005X(09)73214-8

GOOGLE MAPS. **Cidade de Cubatão, São Paulo, Brasil.** 2021. Disponível em: <<https://www.google.com/maps/place/Cubatão,+SP/@-23.9044631,-46.5101635,41742m/data=!3m1!1e3!4m5!3m4!1s0x94ce10f2c21f7651:0xaa349e6a7195a8cc!8m2!3d-23.8844644!4d-46.4208663>>. Acesso em: 20 de agosto de 2021.

GUERRERO CALDERÓN, Y.C. **Indicadores para Benchmarking ana prestação dos serviços e água e esgoto em áreas com populações vulneráveis da Baixada Santista. Dissertação (Mestrado)** - Programa de Pós graduação em Ciências da Engenharia Ambiental e área de Concentração em Ciência da Engenharia Ambiental - Universidade de São Paulo, São Carlos, 2014

GÜNTHARD HF, SAAG MS, BENSON CA, *et al.* Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV infection in adults. **JAMA.** 2016; 316(2):191-210.

IBGE (2019) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/15774-malhas.html?et=downloads>. Acessado: 19 de novembro 2021.

JAIN, S., KUMAR, P., VYAS, R. K., PANDIT, P., & DALAI, A. K. (2013). Occurrence and Removal of Antiviral Drugs in Environment: A Review. *Water, Air, & Soil Pollution*, 224(2). doi:10.1007/s11270-012-1410-3

KAGEYAMA S, AMOLONG HINAY A JR, TELAN EFO, *et al.* Intrinsic Replication Competences of HIV Strains After Zidovudine/Lamivudine/Nevirapine Treatment in the Philippines. **J Int Assoc Provid AIDS Care.** 2019;18:2325958219856579. doi:10.1177/2325958219856579

KAHLERT CR, CIPRIANI M, VERNAZZA P. Novel dual HIV maintenance therapy with nevirapine plus lamivudine retain viral suppression through 144 weeks-A proof-of-concept study. **PLoSOne**. 2020;15(9):e0237770. doi:10.1371/journal.pone.0237770

K'OREJE, K. O., VERGEYNST, L., OMBAKA, D., DE WISPELAERE, P., OKOTH, M., VAN LANGENHOVE, H., & DEMEESTERE, K. (2016). Occurrence patterns of pharmaceutical residues in wastewater, surface water and groundwater of Nairobi and Kisumu city, Kenya. *Chemosphere*, 149, 238–244. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.01.095

LAGO RF, COSTA NR. Dilemas da política de distribuição de medicamentos antirretrovirais no Brasil. **Ciênc Saúde Colet**. 2010;15(Supl 3):3529-40.

LI, Y., ZHANG, L., DING, J., & LIU, X. (2020). Prioritization of pharmaceuticals in water environment in China based on environmental criteria and risk analysis of top-priority pharmaceuticals. *Journal of Environmental Management*, 253, 109732. doi:10.1016/j.jenvman.2019.109732

LÓPEZ-HUERTAS MR, JIMÉNEZ-TORMO L, MADRID-ELENA N, *Et al.* Maraviroc reactivates HIV with potency similar to that of other latency reversing drugs without inducing toxicity in CD8 T cells. **BiochemPharmacol**. 2020;182:114231. doi:10.1016/j.bcp.2020.114231

MARQUES, Marília Bernardes. Patentes farmacêuticas e acessibilidade aos medicamentos no Brasil. **História, Ciência e Saúde - Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, jun. 2000.

MAYER KH, MOLINA JM, THOMPSON MA, *et al.* Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. **Lancet**. 2020;396(10246):239-254. doi:10.1016/S0140-6736(20)31065-5

MCLEAN AR, NOWAK MA. Competition between zidovudine-sensitive and zidovudine-resistant strains of HIV. **AIDS**. 1992;6(1):71-79.

MEDEIROS, M. D. G. G. A; DE CARVALHO, L. R; FRANCO, R. M. **Percepção sobre a higiene dos manipuladores de alimentos e perfil microbiológico em restaurante universitário**. ARTIGO Ciênc. saúde colet. 22 (2) Fev 2017

MICHIEZI SM, SCHRIEVER CA, BADOWSKI ME. Abacavir/lamivudine/dolutegravir single tablet regimen in patients with human immunodeficiency virus and end-stage renal disease on hemodialysis. **Int J STD AIDS**. 2019 Feb;30(2):181-187. doi:10.1177/0956462418800865.

MOLINA JM, WARD D, BRAR I, MILLS A, STELLBRINK HJ, LÓPEZ-CORTÉS L, RUANE P, PODZAMCZER D, BRINSON C, CUSTODIO J, LIU H, ANDREATTA K, MARTIN H, CHENG A, QUIRK E. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in

virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. **Lancet HIV**. 2018 Jul;5(7):e357-e365. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4.

MONTEIRO, A. R.; VERAS, A. T. R. A questão habitacional no Brasil. Mercator (Fortaleza) vol.16 Fortaleza 2017 Epub Aug 24, 2017

MOSEKIEMANG, T. T., STANDER, M. A., & DE VILLIERS, A. (2019). Simultaneous quantification of commonly prescribed antiretroviral drugs and their selected metabolites in aqueous environmental samples by direct injection and solid phase extraction liquid chromatography - Tandem mass spectrometry. *Chemosphere*. doi:10.1016/j.chemosphere.2018.12

MOTTA, DÉBORA. **Portal reúne dados sobre agrotóxicos no País**. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro–FAPERJ, 25 ago. 2016

NAMSAL ANRS 12313 StudyGroup, KOUANFACK, C., MPOUDI-ETAME, M., OMGBA BASSEGA, P., EYMARD-DUVERNAY, S., LEROY, S., BOYER, S., PEETERS, M., CALMY, A., & DELAPORTE, E. (2019). Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. **The New England journal of medicine**, 381(9), 816–826.

NGUMBA, E., GACHANJA, A., & TUHKANEN, T. (2016). Occurrence of selected antibiotics and antiretroviral drugs in Nairobi River Basin, Kenya. *Science of The Total Environment*, 539, 206–213. doi:10.1016/j.scitotenv.2015.08.1

NANNOU, C., OFRYDOPOULOU, A., EVGENIDOU, E., HEATH, D., HEATH, E., & LAMBROPOULOU, D. (2019). Antiviral drugs in aquatic environment and wastewater treatment plants: A review on occurrence, fate, removal and ecotoxicity. *Science of The Total Environment*, 134322. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.134322

NCUBE, S., MADIKIZELA, L. M., CHIMUKA, L., & NINDI, M. M. (2018). Environmental fate and ecotoxicological effects of antiretrovirals: A current global status and future perspectives. *Water Research*. doi:10.1016/j.watres.2018.08.017

NOTTER J, BREGENZER A, VERNAZZA P, KAHLERT CR. Nevirapine in HIV maintenance therapy - can "old drugs" survive in current HIV management?. **SwissMedWkly**. 2019;149:w20053. doi:10.4414/smw.2019.20053

OMOTOLA, E. O., & OLATUNJI, O. S. (2020). Quantification of selected pharmaceutical compounds in water using liquid chromatography-electrospray ionisation mass spectrometry (LC-ESI-MS). *Heliyon*, 6(12), e05787. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e0578

OMOTOLA, EO; GENTHE, B.; NDLELA, L.; OLATUNJI, OS Caracterização de Risco Ambiental de uma Lamivudina Antirretroviral (ARV) em Ecossistemas. *Int. J. Ambiente. Res. Saúde Pública* 2021, 18, 8358. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168358>

PÉREZ VE, SÁNCHEZ-PARRA C, SERRANO VILLAR S. Interacciones medicamentosas de etravirina [Etravirinedruginteractions].

EnfermInfeccMicrobiolClin. 2009;27 Suppl 2:27-31. doi:10.1016/S0213-005X(09)73216-1

PINTO, A.C.S.; PINHEIRO, P.N.C.; VIEIRA, N.F.C.; ALVES, M.D.S. Compreensão da pandemia da aids nos últimos 25 anos. **J. Bras. Doenças. Sex. Transm.**, v. 19, n.1, p. 45-50, 2007.

PINTO, C.S. **Cubatão, história de uma cidade industrial.** Cubatão: Ed do Autor, 2005, 194 p.

PUGLIESE P, JOLY V, VALENTIN MA, COTTE L, HULEUX T, ALLAVENA C, REYNES J, POIZOT-MARTIN I, BANI-SADR F, CUZIN L; Dat'AIDSgroup. Which antiretrovirals should be prescribed as first-line treatments? Changes over the past 10 years in France. **Med Mal Infect.** 2019;49(4):264-9.

RABIE H, RAWIZZA H, ZUIDEWIND P, *et al.* Pharmacokinetics of adjusted-dose 8-hourly lopinavir/ritonavir in HIV-infected children co-treated with rifampicin. **J AntimicrobChemother.** 2019;74(8):2347-2351. doi:10.1093/jac/dkz171

REDDY, K., RENUKA, N., KUMARI, S., & BUX, F. (2021). Algae-mediated processes for the treatment of antiretroviral drugs in wastewater: Prospects and challenges. *Chemosphere*, 280, 130674. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.13

REIS, E. O., SANTOS, L. V. S., & LANGE, L. C. (2021). Prioritization and environmental risk assessment of pharmaceuticals mixtures from Brazilian surface waters. *Environmental Pollution*, 288, 117803. doi:10.1016/j.envpol.2021.117803

ROBSON, L., BARNHOORN, I. E. J., & WAGENAAR, G. M. (2017). The potential effects of efavirenz on *Oreochromis mossambicus* after acute exposure. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 56, 225–232. doi:10.1016/j.etap.2017.09.017

RUSSO, D., SICILIANO, A., GUIDA, M., ANDREOZZI, R., REIS, N. M., LI PUMA, G., & MAROTTA, R. (2018). Removal of antiretroviral drugs stavudine and zidovudine in water under UV 254 and UV 254 /H 2 O 2 processes: Quantum yields, kinetics and ecotoxicology assessment. *Journal of Hazardous Materials*, 349, 195–204. doi:10.1016/j.jhazmat.2018.01.052

SABESP. Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo. Tratamentos de Esgotos. 2018: <http://site.sabesp.com.br/>

SANDERSON, H., JOHNSON, D. J., REITSMA, T., BRAIN, R. A., WILSON, C. J., & SOLOMON, K. R. (2004). Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 39(2), 158–183. doi:10.1016/j.yrtph.2003.12.006

SCHOEMAN, C., DLAMINI, M., & OKONKWO, O. J. (2017). The impact of a Wastewater Treatment Works in Southern Gauteng, South Africa on efavirenz and nevirapine discharges into the aquatic environment. *Emerging Contaminants*, 3(2), 95–106. doi:10.1016/j.emcon.2017.09.001

SCOTT LJ. Dolutegravir/Lamivudine Single-Tablet Regimen: A Review in HIV-1 Infection. **Drugs**. 2020;80(1):61-72. doi:10.1007/s40265-019-01247-1

SILVA, LARISSA L.; MOREIRA, CAROLINA G.; CURZIO, BIANCA A.; FONSECA, FABIANA **Micropollutant removal from water by membrane and advanced oxidation processes: a review**. *Journal of Water Resource and Protection*, v. 9, n. 5, p. 411-431, abr. 2017.

SOARES, A. F; SOUZA, L. P. S. **Contamination of public water supply by emerging pollutants and the right to health**. *R. Dir. sanit., São Paulo* v.20 n.2, p. 100-133, jul./out. 2019

SOARES, ALEXANDRA F. SARAIVA. **Pesticides environmental destination: a study based on coffee productive areas** Belo Horizonte: Editor: Tiago Silveira Gontijo, 2016. 91 p.

TAMBOSI, J.L.; YAMANAKA, L.Y.; JOSÉ, H.J.; MOREIRA, R.F.P.M. (2010) Recent Research data on removal of pharmaceuticals from sewage treatment plants (STP). *Química Nova*, v. 33, p. 411-420.

TAN Q, ZHU Y, LI J, *et al*. Structure of the CCR5 chemokine receptor-HIV entry inhibitor maraviroc complex. *Science*. 2013;341(6152):1387-1390. doi:10.1126/science.1241475

TAYRA, F, RIBEIRO, H e NARDOCCI, AC. Avaliação econômica dos custos da poluição em Cubatão - SP com base nos gastos com saúde relacionados às doenças dos aparelhos respiratório e circulatório. **Saúde e Sociedade** [online]. 2012, v. 21, n. 3 pp. 760-775. Epub 24 Out 2012. ISSN 1984-0470.

UNAIDS. **Estatísticas**. 2020. Disponível em: <<https://unaid.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 18 de julho de 2021.

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-suitetm-estimation-program-interface-v411>

VENANZI RULLO E, CECCARELLI M, CONDORELLI F, FACCIOLÀ A, VISALLI G, D'ALEO F, *et al*. Investigational drugs in HIV: Pros and cons of entry and fusion inhibitors (Review). **Mol Med Rep**. 2019;19(3):1987-95. Review.

VENTER WDF, SOKHELA S, SIMMONS B, *et al*. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. **Lancet HIV**. 2020;7(10):e666-e676. doi:10.1016/S2352-3018(20)30241-1

VILARINHO MV, PADILHA MI, BERARDINELLI LMM, BORENSTEIN MS, MEIRELLES BHS, ANDREADE SR. Políticas públicas de saúde face à epidemia da AIDS e a assistência às pessoas com a doença. **Rev Bras Enferm** [Internet]. 2013;66(2):271-7.

WALD, A.; LINK, K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2 – seropositive persons: a meta-analysis. **J. Inf. Dis.**, v. 185, n. 1, p. 45-52, 2002.

WALMSLEY SL, ANTELA A, CLUMECK N, DUICULESCU D, EBERHARD A, GUTIÉRREZ F, HOCQUELOUX L, MAGGIOLO F, SANDKOVSKY U, GRANIER C, PAPPAS K, WYNNE B, MIN S, NICHOLS G; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. **N Engl J Med**. 2013 Nov 7;369(19):1807-18. doi: 10.1056/NEJMoa1215541. PMID: 24195548.

WATTS, N. **Health and climate change**: policy responses to protect public health. *Lancet*, 2015. Published Online: 22 June 20.