



CLASSIFICAÇÃO E RISCOS ASSOCIADOS AOS RESÍDUOS QUÍMICO – FARMACÊUTICOS.

Chemical pharmaceutical wastes: classification and risks

Eric de S. Gil* & Ricardo O. Mathias

Faculdade de Farmácia – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região
do Pantanal (Uniderp)

* Autor para correspondência: email: ericsgil@farmacia.ufg.br

Recebido em 20/11/2005 - Aceito em 20/12/2005

RESUMO: Os riscos ambientais decorrentes da produção de resíduos têm aumentado com o progresso tecnológico, bem como com o aumento populacional. Destacam-se neste contexto, os riscos potenciais decorrentes da rotina de indústrias químico-farmacêuticas, bem como de laboratórios de ensino e pesquisa associados. Por esta razão, vários projetos visando a otimização de resíduos industriais e/ou laboratoriais vêm sendo propostas. A presente revisão apresenta alguns dos principais problemas relacionados ao manejo inadequado deste grupo de resíduos, provenientes de indústrias, instituições de pesquisa e ensino, entre outros geradores de resíduos (GR) potenciais. Apresentando para diferentes tipos de geradores de resíduos alguns dos principais riscos ocupacionais e ambientais.

PALAVRAS-CHAVE: Resíduos Químicos, Insumos Farmacêuticos, Meio Ambiente, Intoxicação Ocupacional.

ABSTRACT: The environmental risks from waste production have arisen with the technological progress, as well with the world population increase. The risks from the industrial or academic routines in pharmaceutical or fine chemical plants and projects are remarkable. For this reason, many projects focusing the optimization of waste treatment in these places have been proposed. This paper, show a review about some of the main problems, associated with the unprofessional management of pharmaceutical-chemical wastes in industry, universities, between other potential kinds of waste generators (WG). Presenting for the main WG some of the main environmental and occupational risks.

KEYWORDS: Chemical wastes, pharmaceuticals, environment, occupational intoxication.

1. INTRODUÇÃO

O descaso ou despreparo na questão do manejo de resíduos químico farmacêuticos em muitos lugares do mundo leva a graves danos da natureza, os quais podem ter repercussões negativas a saúde humana e ambiental.

Tal fato tem motivado por parte vários países, o desenvolvimento de planos de gerenciamento seguros e sustentáveis dos diferentes resíduos gerados pela população, indústrias e diversas instituições.

Por outro lado, o advento da globalização mundial, traz também necessidade de se estabelecer padrões aceitáveis no que diz respeito a questões ambientais, (ZIMMELS, et al., 2006).

As normas de meio ambiente atendem às novas exigências do mercado, em que o fator de preservação ambiental estará cada vez mais relacionado com aceitação dos produtos, logo, com ampliação de vendas e competitividade. Destacando-se neste contexto a adoção das normas ISO 14000 – Gestão Ambiental (www.iso14000-iso14001-environmental-management.com/).

No que diz respeito ao setor farmacêutico, a complexidade dos mecanismos de reação envolvidos nas rotas de síntese e análise de fármacos, o usual consumo de solventes nas etapas de purificação, entre outros aspectos, coloca este setor como um importante gerador de resíduos (GR) (LINNINGER et al., 2000).

E embora, a globalização da economia tenha também instituído de forma homogênea, a implantação das Boas Práticas de Produção, reduzindo os riscos industriais diretamente associados ao processo produtivo, através de práticas comuns como: programas de manutenção preventiva de equipamentos, qualificação de equipamentos e instalações, programas de treinamento, etc (<http://www.anvisa.gov.br>, RDC 33 e 210).

Os riscos industriais associados à emissão de resíduos podem variar muito, seja em função da capacidade produtiva ou dos mecanismos de segurança disponíveis (monitoração automática, segurança de armazenagem, etc), seja em função da linha de produtos, ou seja, das características das substâncias químicas geradas (LINNINGER et al., 2000).

Assim sendo, o inerente potencial dos riscos envolvidos ao manejo de substâncias químicas, aumenta a importância da implantação de programas de gerenciamento de resíduos eficazes, a fim de evitar o comprometimento da segurança e saúde de trabalhadores, população e meio ambiente (BINIECKA, et al., 2005).

Tal importância têm influenciado agências regulatórias de diversos países a rigidificar as leis pertinentes a gestão ambiental.

Recentemente, foi aprovado o regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços da saúde, que abrange todos os serviços relacionados à saúde, tais como: laboratórios analíticos; necrotérios, funerárias e serviços de embalsamento; drogarias e farmácias; distribuidores de produtos farmacêuticos; estabelecimentos de ensino; importadores, distribuidores e produtores de materiais e controles para diagnóstico *in vitro*; centros de controle de zoonoses; unidades móveis de atendimento à saúde; serviços de acupuntura, serviços de tatuagem, dentre outros similares (<http://www.anvisa.gov.br>, RDC 306).

A RDC 306 traz diretrizes básicas para o gerenciamento de resíduos de saúde, incluindo: segregação, acondicionamento, identificação, transporte, armazenamento, tratamento, coleta e disposição final.

Entretanto, existem ainda divergências entre aspectos regulatórios federais e locais de diferentes países, que somado aos elevados custos, e inerente heterogeneidade na composição dos resíduos de natureza química farmacêutica são alguns dos principais desafios na política de gerenciamento de resíduos adotada em especial por empresas caracterizadas por serem grandes GR's, tais como as multinacionais farmacêuticas.

Entre as estratégias comuns, adotadas por diversos tipos de unidades GR, esta a minimização dos resíduos gerados (LINNINGER et al., 2000). Já que o reaproveitamento ou práticas de reciclagem são particularmente limitadas a indústrias farmacêuticas e de química fina, em função do elevado nível de pureza desejado (LINNINGER et al., 2000).

2. OCORRÊNCIA E RISCOS ASSOCIADOS

A ocorrência de contaminação ambiental por resíduos químicos, esta diretamente, associada aos aspectos quantitativos da produção, bem como a políticas de gerenciamento de resíduos inadequadas.

Numa primeira abordagem, a contaminação do meio ambiente por resíduos químicos farmacêuticos pode ser proveniente dos chamados grandes geradores de resíduos (indústrias químico – farmacêuticas), pequenos geradores de resíduos (instituições de ensino e pesquisa) e micro geradores (residências e fazendas pecuárias)

Neste contexto, a União Européia lidera o ranking de produção global de substâncias químicas, seguida pelos Estados Unidos, Ásia, Japão e América do Sul (BINIECKA, et al., 2005). Sendo que, o setor farmacêutico ocupa cerca de 26% do total desta produção, perdendo apenas para o setor petroquímico (~37%).

O estudo de riscos potenciais é uma prática de rotina em laboratórios químicos farmacêuticos, a qual pode ser exemplificada por seus sistemas de segurança ambiental e processos de monitoramento da saúde.

Por sua vez, como em outras atividades industriais, os coeficientes de risco em indústrias químico farmacêuticas variam em função do espaço e tempo. O espaço pela segurança das instalações ou características macroambientais, enquanto o tempo determina a relação entre a intensidade de agressão e recuperação.

Outrossim, em se tratando de substâncias químicas, especialmente aquelas produzidas para exercer efeito biológico (fármacos), o risco associado pode aumentar muito em função destes efeitos (BINIECKA, et al., 2005).

Assim os riscos associados aos resíduos de origem químico farmacêutica, dependerão principalmente da inerente atividade biológica e/ou reatividade química.

Quanto ao potencial de risco, os resíduos químico farmacêuticos poderiam ser divididos e subdivididos da seguinte forma:

- a) Fármacos propriamente ditos
 - a.1) Alta toxicidade associada e alta estabilidade.
 - a.2) Alta toxicidade associada e baixa estabilidade.
 - a.3) Baixa toxicidade associada
- b) Metabólitos
 - b.1) Mais tóxicos
 - b.1.1) Alta estabilidade
 - b.1.2) Baixa estabilidade
 - b.2) Ativos
 - b.2.1) Alta estabilidade
 - b.2.2) Baixa estabilidade
 - b.2) Inativos
- c) Substâncias químicas residuais dos processos de síntese ou purificação de fármacos.
 - c.1) Tóxicas e/ou reativas
 - c.2) Inócuas e/ou inertes

Do ponto de vista econômico, apenas o grupo c) pode ser por definição, entendido como resíduo.

Do ponto de vista ambiental, os grupos a) e b), embora até recentemente, tenham recebido pouca atenção, hoje estes micropoluentes vem sendo alvos de estudos do ponto de vista exposição ao meio ambiente. Especialmente, após constatação de que xenobióticos comuns (ex DDT e PCBs) mimetizavam mesmo em níveis de nanogramas a ação de hormônios (SORENSEN, et al, 1998; BERGER, et al., 1986, BOUND, et al., 2005) .

Quanto as possíveis vias de contaminação ambiental por resíduos dos grupos a e b, destacamos a urbana e a rural.

- A **via urbana**, principalmente associada a medicamentos de uso humano, podendo decorrer principalmente:

- a) excreção urinária ou fecal, com conseqüente contaminação de esgotos por fármacos e/ou seus metabólitos;
- b) ou do descarte de medicamentos vencidos em lixos domésticos.

- Por sua vez, a **via rural** está associada predominantemente, a medicamentos de uso veterinário, os quais podem ser utilizados para fins diversos. Como exemplos mais gritantes, destacamos:

- a) Uso de antibióticos para promoção de crescimento;
- b) Adição de hormônios em rações;
- c) Agentes antiparasitários.

Cálculos têm estimado que 70 a 80% das drogas administradas em fazendas são lançadas ao meio ambiente. Tal fato, levou por exemplo a países como a Suécia a proibir uso de antibióticos como promotores de crescimento em animais, restringindo as vendas à prescrições veterinárias (SORENSEN, et al, 1998).

Um ponto importante acerca da exposição ambiental por fármacos é que estes são idealmente planejados para que tenham boa estabilidade ou elevada meia vida prolongada. Tal fato, somado a outras propriedades físico-químicas ótimas (ex. Log P ~ 1) conferem a este grupo elevada tendência a bioacumulação. Em verdade 30 % de todos os fármacos desenvolvidos são lipofílicos (hidrosolubilidade < 10%), sedimentando-se em ambientes aquáticos ou transferindo-se para fase biótica (SORENSEN, et al, 1998).

Outro ponto importante a ser considerado, quando se pensa na exposição ambiental aos grupos a, é a farmacocinética.

Ou seja, antes de serem lançados ao ambiente, eles frequentemente sofrem metabolização, seja esta de Fase I ou II. O metabolismo de Fase I (biotransformação), usualmente através de mecanismos de oxidação ou hidrólise geram metabólitos muitas vezes mais reativos e tóxicos. Como exemplo deste caso, temos os metabólitos de dois dos fármacos mais consumidos, ou seja, o ibuprofeno e a furosemida (BERGER, et al., 1986).

Em contrapartida, há os processos abióticos de degradação, tais como fotodegradação (ex. tetraciclina) e hidrólise química (anestésicos), que igualmente podem gerar espécies com diferente grau de reatividade e toxicidade.

Os principais sítios de ocorrência ambiental de fármacos podem ser divididos em cinco grupos principais (SORENSEN, et al, 1998; BOUND, et al., 2005; COMORETTO, et al., 2005)

- a) águas de lençóis freáticos: por infiltração de linhas de esgoto ou efluentes;
- b) águas de rios: por despejo de esgoto doméstico ou industrial ou de rural quando transportadas do solo pelas chuvas;
- c) águas oceânicas: por despejo de esgoto doméstico ou dos próprios rios;
- d) sedimentos: pela deposição de espécies ativas insolúveis;
- e) solo: pelo despejo urbano inadequado ou do uso rural.

Já os resíduos químicos farmacêuticos propriamente ditos (grupo c), sujeitos a maior fiscalização, são usualmente tratados em estações de efluentes conforme a legislação vigente^{7,13}.

2.1 RISCOS OCUPACIONAIS

Quando se pensa em risco ocupacional oferecido pela exposição a resíduos de natureza química farmacêutica, deve-se ter em mente que:

- 1) Fármacos (grupo a), e muito menos metabólitos não são entendidos como resíduos em ambientes produtivos.
- 2) Risco ocupacional é o risco associado a uma função exercida rotineiramente em um trabalho.

Logo vê-se que os riscos associados aos grupos a e b, se limitam ao uso veterinário em ambientes rurais, onde a carga e tempo de exposição são suficientemente grandes e o espaço melhor delimitado para que se represente um risco ocupacional.

Por sua vez, os resíduos do grupo c, produzidos em atividades de rotina em grandes e pequenos (GRs) são os mais gritantes do ponto de vista ocupacional.

Exemplos de resíduos prejudiciais encontrados em ambientes de trabalho do setor farmacêutico incluem: solventes orgânicos, em especial os clorados e aromáticos; compostos inorgânicos em especial os sais de metais pesados como: Cd, Pb, Hg e Cr (VI) ou contendo ânions cianeto, sulfeto e arsênio; substâncias de natureza diversa como, tensoativos catiônicos, nitrosaminas, parabenos, formaldeído. Destacando-se também todas aquelas substâncias de caráter acentuadamente, ácido, básico, oxidante ou redutor (<http://www.mma.gov.br/port/conama/res86/re2086.html>

<http://www.cict.fiocruz.br/intoxicacoeshumanas/produtos.htm>; <http://potency.berkeley.edu/cpdb.html>, <http://lqa.iqm.unicamp.br/serv.html>, <http://www.ttl.fi/NR/rdonlyres/FD674161-CB79-4584-939A->). Os riscos ocupacionais associados à exposição por estes agentes químicos, varia com o grau de periculosidade do agente químico e tempo de exposição, repercutindo em efeitos crônicos ou agudos. Podendo estar associado desde a casos leves de dermatite (ex. ácidos, oxidantes e solventes orgânicos), desenvolvimento de câncer (solventes clorados e aromáticos) ou a morte (cianeto, arsênio). O site <http://www.toxnet.com.br/> traz vários links sobre intoxicação ocupacional, sendo que no CAREX-carcinogens, pode-se obter dados sobre o tipo de exposição e concentrações usuais. Tomando-se como exemplo o benzeno, a inalação ou contato cutâneo prolongado, pode representar uma situação risco ocupacional, mesmo em concentrações relativamente baixas (< 0,01 ppm). Ressalta-se ainda que, entre as substâncias carcinogênicas descritas, destacam-se um grande número de fármacos (<http://www.ttl.fi/NR/rdonlyres/FD674161-CB79-4584-939A->).

A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer, destacou o risco associado a exposição por butadieno, tricloroetileno, tetracloroetileno e formaldeído (<http://lqa.iqm.unicamp.br/serv.html>).

Considerando a inerente periculosidade de se manusear resíduos perigosos, a Anvisa, apresenta no capítulo VII, da RDC 306, observações sobre a segurança ocupacional, destacando a necessidade de capacitação do pessoal envolvido e a manutenção de um programa de educação continuada, que contemple entre outros temas: Noções sobre o ciclo de vida dos materiais, classificação dos resíduos quanto ao potencial de risco, orientações sobre uso de equipamentos de proteção individual/coletiva (EPI/EPC's.) e biossegurança.

2.2 RISCOS AMBIENTAIS

A consciência ecológica deve ser instituída em todos os tipos de GR's químicos farmacêuticos, sejam eles micropoluentes, pequenos ou grandes geradores de resíduos.

Entre os impactos ambientais mais gritantes associados a resíduos químico farmacêuticos esta a genotoxicidade.

Mesmo o ibuprofeno, um AINE bastante consumido no mundo, pode apresentar efeito sobre a mutação de microrganismos, já que foi demonstrada alguma ação antimicrobiana, especialmente em valores baixos de pH e contra bactérias Gram (+) ou fungos dermatófitos (BERGER, et al., 1986).

Assim agentes antimicrobianos como penicilinas, estreptomicina, furazolidonas, ou antiparasitários como ivermectin[®], podem num primeiro momento interferir diretamente no ciclo biológico, por inibição do crescimento, mas num segundo momento exercer efeitos genotóxicos, seja causando dano ao DNA, seja interferindo nos mecanismos de transdução (Kleinjans & Schooten, 2002; WATERS, et al., 2003).

JOBLING et al, (1998), observaram que estradiol lançado em efluentes levava a feminização de peixes. Recentemente, ISIDORO et al, (2005) verificaram potencial mutagênico do produto de degradação da furosemida, um dos diuréticos mais consumidos no mundo.

Alterações no desenvolvimento de plantas, *plancton*, microrganismos, insetos, etc tem sido relatadas (MANDAL, et al., 2002; WATERS, et al., 2003).

Quando se pensa particularmente, na influência ambiental de resíduos de fármacos, a resposta imediata é de que estes apresentem grande impacto, já que foram idealizados para exercerem atividade biológica. Estima-se que, entre as principais classes de fármacos, as mais impactantes sejam: antibióticos (76,6%), hormônios (73,6%) e antidepressivos (69,4%), sendo que os respectivos valores correspondem aos percentuais de fármacos de cada classe com inerente risco ambiental (BOUND' et al., 2005).

Um impacto ambiental de relevância em saúde pública é o desenvolvimento da resistência. Estima-se que 55% de todos os microrganismos apresentem resistência a pelo menos um antibiótico. Tomando-se os antibióticos beta lactâmicos como exemplos mais comuns.

Três fatores podem contribuir para o desenvolvimento e disseminação de microrganismos resistentes: mutação em genes comuns que estendem seu espectro de resistência; transferência de genes de resistência entre diversos microorganismos e processos de seleção naturais (BERGER, et al., 1986).

A ocorrência de contaminantes químicos com capacidade de causar dano ao DNA é relativamente alta, consistindo-se numa ameaça a saúde humana e do ecossistema (KLEINJANS & Schooten, 2002; WATERS, et al., 2003; JOBLING et al, 1998; ISIDORO et al, 2005; MANDAL, et al., 2002)

Por sua vez, os resíduos do grupo c, podem também dependendo do grau de toxicidade, carcinogenicidade ou reatividade química, apresentarem grande impacto ambiental.

Substâncias como tensoativos, conservantes, corantes, benzopireno, cianeto, arsênio e cádmio podem ser nocivas ao meio ambiente mesmo em concentrações bastante baixas da ordem de nanogramas (<http://www.cict.fiocruz.br/intoxicacoeshumanas/produtos.htm>; <http://lqa.iqm.unicamp.br/serv.html>; MANDAL, et al., 2002).

3. CONCLUSÕES

Os riscos ambientais decorrentes de resíduos químico-farmacêuticos, não se limitam aos despejos industriais ou laboratoriais, mas também a fármacos, lançados ao meio ambiente pela via urbana ou rural.

Mesmo os micropoluentes, podem exercer impactos gritantes ao ecossistema, destacando-se efeitos genotóxicos, bem como o desenvolvimento de microrganismos resistentes, um problema de saúde pública.

Por outro lado, os riscos associados a insumos químico-farmacêuticos diversos, tais como: reagentes, solventes, catalisadores e outras matérias primas utilizadas nos processos de síntese ou purificação de fármacos, ou em menor grau no preparo de medicamentos, podem estar associados tanto a impactos ambientais (ex. poluição industrial e doméstica) ou ocupacionais (ex. pessoal envolvido no gerenciamento de resíduos).

Assim sendo, tanto uma maior fiscalização do cumprimento de legislações ambientais, quanto participações em atividades altruístas voltadas a educação ambiental tornam-se de extrema importância.

4. REFERÊNCIAS

BERGER, K., PETERSEN, B., BUENING-PFAUE, H., Persistence of drugs occurring in liquid manure in the food chain. *Archiv. fuer Lebensmittelhygiene*, v. 37(4), p.99-102, 1986.

BINIECKA, M., CAMPANA, P., IANNILLI, I., The technological and economic management of the environmental variable in the pharmaceutical-chemical industry, *Microchem. J.*, v. 79, p. 325-9, 2005.

BOUND, J.P., KATERINA, K., VOULVOULIS, N., Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment, *Environm. Toxicol. & Pharmacol.*, in press.

Carex: Definition of agentes. Disponível em: http://www.ttl.fi/NR/rdonlyres/FD674161-CB79-4584-939A-D2416FF46494/0/Definition_of_agents_and_exposures.pdf. Capturado em 05/12/2005.

COMORETTO, L., CHIRON, S., Comparing pharmaceutical and pesticide loads into a small mediterranean river, *Science Total Environm.*, v. 349, p. 201-10, 2005.

Disponível em: www.iso14000-iso14001-environmental-management.com/. capturado em 01/12/2005.

ISIDORI, M., NARDELLI, A., PARRELLA, A., PASCARELLA, L., PREVITERA, L., A multispecies study to assess the toxic and genotoxic effect of pharmaceuticals: Furosemide and its photoproduct, *Chemosphere*, in press.

JARDIM, W.F., Gerenciamento de resíduos químicos (PGRQ). Disponível em: <http://lqa.iqm.unicamp.br/serv.html>. capturado em 05/12/2005.

JOBLING, S., NOLAN, M., TYLER, C.R., BRIGHTY, G., SUMPTER, J.P., Widespread sexual disruption in wild fish. *Environ. Sci. Technol.*, v. 32, p.2498, 1998.

KLEINJANS, J.C.S., SCHOOTEN, F.J., Ecogenotoxicology: the evolving field, *Environm. Sci. Pharmacol.*, v. 11, p.173-9, 2002.

LINNINGER, A. A., CHAKRABORTY, A., COLBERG, R.D., Planning of waste reduction strategies under uncertainty, *Comp. Chem. Eng.*, v. 24, p. 1043-8, 2000.

MANDAL, B.K., SUZUKI, K.T., Arsenic round the world: a review, *Talanta*, v. 58, p. 201-35, 2002.

MONTESANO, R., HALL, J., Environmental causes of human cancers, *Europ. J. Cancer*, v. 37, p.567-87, 2001.

Produtos potencialmente tóxicos. Disponível em:
<http://www.cict.fiocruz.br/intoxicacoeshumanas/produtos.htm>.

Resolução ANVISA, RDC 210 de 04/08/ 2003: Regulamento técnico para as Boas Práticas de Fabricação. Disponível no site: <http://www.anvisa.gov.br>. capturado em 05/12/2005.

Resolução ANVISA, RDC 306 de 7/12/2004. Regulamento técnico para o Gerenciamento de Resíduos. Disponível no site: <http://www.anvisa.gov.br>. capturado em 05/12/2005.

Resolução ANVISA, RDC 33 de 19/04/ 2000: Regulamento técnico para as Boas Práticas de Manipulação. Disponível no site: <http://www.anvisa.gov.br>. capturado em 05/12/2005.

Resolução CONAMA 20, de 20 de Junho de 1986. Classificação das águas doces, salobras e salinas no território nacional. Disponível em
<http://www.mma.gov.br/port/conama/res86/re2086.html>. capturado em 05/12/2005.

SORENSEN, B.H., NIELSEN, S.N., LANZKY, P.F., INGERSLEV, F., LUTZHOFT, H.C.H., JORGENSEN, S.E., Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review, *Chemosphere*, v.36 (2), p.357-93, 1998.

The Carcinogenic Potency Database (CPDB). Disponível em:
<http://potency.berkeley.edu/cpdb.html>. capturado em 05/12/2005.

WATERS, M.D., SELKIRK, J.K., OLDEN, K., The impact of new technologies on human population studies, *Rev. Mut. Res.*, v. 544, p. 349-60, 2003.

ZIMMELS, Y, KIRZHNER, F., LUX, K.H., ZELLER, T., Underground disposal of hazardous in Israel-design principles and conceptual approach, *Tunnelling and Underground Space Technology*, v. 21, p. 68-78, 2006.