



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PERÍCIAS CRIMINAIS AMBIENTAIS

Paula Zanchetta

**Avaliação de Risco Ambiental por Fármacos Antineoplásicos na Região da Grande
Florianópolis**

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Camila Michels
Coorientador: Prof^ª. Dr^ª. Elisângela Edila Schneider

Florianópolis

2021

Paula Zanchetta

**Avaliação de Risco Ambiental por Fármacos Antineoplásicos na Região da Grande
Florianópolis**

Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação
em Perícias Criminais Ambientais da Universidade
Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de
Mestre em Perícias Criminais Ambientais
Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Camila Michels
Coorientador: Prof^ª. Dr^ª. Elisângela Edila Schneider

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Zanchetta, Paula

Avaliação de risco ambiental por fármacos antineoplásicos na região da Grande Florianópolis / Paula Zanchetta ; orientadora, Camila Michels, coorientadora, Elisângela Edila Schneider, 2021.

108 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Perícias Criminais Ambientais, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Perícias Criminais Ambientais. 2. Avaliação de risco ambiental. 3. Fármacos antineoplásicos. 4. Ecotoxicidade. I. Michels, Camila . II. Schneider, Elisângela Edila. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Perícias Criminais Ambientais. IV. Título.

Paula Zanchetta

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Carlos Jose De Carvalho Pinto
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^a. Dr^a. Maria Elisa Magri
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Perícias Criminais Ambientais.

Prof. Dr. Carlos Henrique Lemos Soares
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof^a. Dr^a. Camila Michels
Orientadora

Florianópolis, 17 de dezembro de 2021.

Este trabalho é dedicado aos meus queridos pais.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Prof^ª Dr^ª Camila Michels, por ter aceitado ser minha orientadora, pela paciência, dedicação e tempo despendidos durante a execução desta pesquisa, e pela disponibilidade sempre que precisei de esclarecimentos. Da mesma forma, estendo meus agradecimentos à minha coorientadora Prof^ª Dr^ª Elisângela Edila Schneider, por toda a atenção e dedicação, colaborando grandemente para a execução deste trabalho.

Aos meus pais, Roseli e Samuel, e minha irmã, Camila, pelo apoio e incentivo durante toda a vida, que foram essenciais e me permitiram chegar até aqui.

Aos meus avós, Anna e Rudi, Catarina e Lovilio, que mesmo estando apenas em minha memória, continuam sendo meu exemplo de trabalho e perseverança.

Ao meu namorado, Gian Marcos Gatti, pela paciência e amor, por todos os cafés preparados e por tornar mais leve e alegre a minha tarefa de trabalhar e de desenvolver esta dissertação simultaneamente.

Aos meus eternos amigos, Shaiane Dalzotto, Anderson Costella, Willian Teston e Tairine Germiniani, que permanecem presentes em minha vida mesmo com a distância, e que estiveram me dando apoio desde a seleção e aprovação para o programa de mestrado.

Aos diretores e colegas do Sapiens Parque, pela amizade e companhia diária.

Aos professores e colegas da turma de 2019 do MPPA, pelos ricos ensinamentos e pelas proveitosas discussões.

*“Each of us must work for his own improvement,
and at the same time share a general responsibility
for all humanity.”*

Marie Curie

RESUMO

Os fármacos antineoplásicos são utilizados no tratamento contra o câncer e são lançados no meio ambiente principalmente através da excreção de pacientes em tratamento. Esse tipo de composto vem chamando atenção por conta das suas características toxicológicas, mutagênicas e citostáticas, uma vez que atua diretamente no DNA, podendo causar danos aos organismos aquáticos, bem como aos seres humanos. Atualmente, os fármacos antineoplásicos não possuem nenhuma legislação específica quanto ao seu monitoramento em ETE (estação de tratamento de efluentes) ou em águas para consumo humano. Por conta disso, este estudo buscou avaliar o consumo de fármacos antineoplásicos para a região da Grande Florianópolis no período de um ano, onde foram utilizados dados de duas UNACON (unidade de alta complexidade oncológica). Foram identificados 43 fármacos, sendo os mais consumidos a capecitabina, hidroxureia e fluorouracil, com 140,2 µg/hab.dia, 113 µg/hab.dia e 11,6 µg/hab.dia, respectivamente. Foi realizada, também, a avaliação de risco ambiental, através da metodologia proposta pela EMEA, na qual foram calculadas as PEC (Concentração Ambiental Prevista) para os 43 fármacos, 13 destes foram selecionados para prosseguir para a Fase II, a determinação da PNEC (Concentração Prevista sem Efeito) e RQ (Quociente de Risco) e apenas o imatinibe apresentou valor de RQ superior a 1, sendo então submetido a Fase II, nível B, onde então seu valor ficou inferior à unidade. Os valores obtidos revelam que não há risco ambiental associado a presença dos antineoplásicos avaliados. O maior valor de RQ foi de 0,325 para o imatinibe, enquanto o menor foi de $1,10 \cdot 10^{-6}$ para a ifosfamida. A maioria dos valores encontrados estão entre três e cinco ordens de magnitude mais baixas do que o mínimo valor para ser classificado como “risco moderado”. A avaliação das características físico-químicas mostra que alguns dos fármacos possuem potencial de bioconcentração, como é o caso do mitotano (BCF 3.500), tamoxifeno (BCF 1.230) e dietilestilbestrol (BCF 1.600). A vimblastina chama atenção devido a sua persistência no ambiente, que pode chegar a 5 anos. Assim, evidencia-se que esses fármacos devem ser avaliados de forma individual e a longo prazo, uma vez que podem apresentar riscos significativos, caso seja comprovada a sua permanência no ambiente. Além disso, com as informações de parâmetros físico-químicos disponíveis neste momento, foi possível determinar qual o melhor local para investigar a presença de determinado fármaco – água, sedimento ou organismos aquáticos. Apesar das baixas concentrações identificadas não apresentarem risco, de acordo com a metodologia seguida, é inevitável que o consumo e disponibilidade deste tipo de composto aumentem ao longo dos anos, sendo importante o monitoramento da presença desses medicamentos e de seus metabólitos, além dos seus níveis de toxicidade. Ademais, as organizações governamentais de meio ambiente e de saúde devem se mostrar atentas para a necessidade de formulações de políticas e diretrizes para futuras regulamentações deste tipo de poluente.

Palavras-chave: Fármacos quimioterápicos. Avaliação de risco ambiental. Ecotoxicidade.

ABSTRACT

Antineoplastic or anticancer drugs are used in cancer treatment and are discharged in the environment mainly through the excretion of patients undergoing treatment. These compounds are attracting attention due to its toxicological, mutagenic and cytostatic characteristics, which acts directly on DNA. For that matter, they can cause damage to aquatic organisms as well as to humans. Currently, antineoplastic drugs do not have any specific regulation regarding their monitoring in WWTP or waters for human consumption. Because of this, the present research aimed to evaluate the consumption of this type of drug for Florianópolis region, located in the southern Brazil, during one year, where data from two high-complexity oncology units were used. Forty-three drugs were identified. The most consumed antineoplastics were capecitabine, hydroxyurea and fluorouracil, with 140.2 $\mu\text{g}/\text{inhab.day}$, 113 $\mu\text{g}/\text{inhab.day}$ and 11.6 $\mu\text{g}/\text{inhab.day}$, respectively. The environmental risk assessment was performed using the methodology proposed by the European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA). The Predicted Environmental Concentration (PEC) for the 43 drugs was calculated and 13 of those have been selected to proceed to Phase II, where the PNEC (*Predicted no Effect Concentration*) and RQ (*Risk Quotient*) calculations were made, and only imatinib presented a RQ value > 1 , being submitted to Phase II tier B, where its value decreased to 1. The numbers obtained indicate that there is no environmental risk associated with the presence of the evaluated antineoplastics. The highest RQ was 0.325 for imatinib, while the lowest was 1.10×10^{-6} for ifosfamide. Most values found were between three and five orders of magnitude lower than the minimum value to be classified as “moderate risk”. The evaluation of physicochemical characteristics indicates that some of the drugs have bioconcentration potential, such as mitotane (BCF 3,500), tamoxifen (BCF 1,230) and diethylstilbestrol (BCF 1,600). While vinblastine has a significant persistence in the environment, reaching as long as 5 years, explaining the needs to assess drugs individually and in the long term. Furthermore, with the physicochemical parameters was possible to determine the best compartment to investigate the presence of specific drugs – in water, sediment or aquatic organisms. Although the low identified concentrations do not present an environmental risk, according to the performed methodology, it is inevitable that the consumption and availability of these compounds will increase over the years, making the monitoring process a necessary tool to always keep track of these drugs and their metabolites, and to further evaluate their levels of toxicity. Besides, the environmental and health governmental agencies must keep track formulation policies and guidelines for future regulations about this type of pollutant.

Keywords: Antineoplastic drugs. Risk assessment. Ecotoxicity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tipos de câncer, mais incidentes, estimados para a população brasileira em 2020	20
Figura 2 - Tipos de câncer, mais incidentes, estimados para o estado de Santa Catarina para cada ano do triênio 2020-2022	20
Figura 3 - Tipos de câncer, mais incidentes, estimados para Florianópolis para cada ano do triênio 2020-2022	21
Figura 4 - Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil pessoas, estimadas para o ano de 2020.	21
Figura 5 - Fluxograma das etapas da análise de risco	42
Figura 6 - Procedimento para a execução da avaliação de risco	44
Figura 7 - Kow de alguns fármacos selecionados	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Consumo de fármacos antineoplásicos em diferentes países da União Europeia. ...	26
Tabela 2 – Classificação da solubilidade em água	28
Tabela 3 – Tendências de sorção de acordo com log Koc.....	29
Tabela 4 – Tendências de absorção de acordo com log Kow.....	30
Tabela 5 – Valores de bioconcentração e sua classificação	30
Tabela 6 - Fármacos antineoplásicos encontrados em diferentes amostras.....	33
Tabela 7 - Efeitos de risco esperados de acordo com valores de RQ.....	38
Tabela 8 - Valores de excreção para os antineoplásicos de acordo com a literatura.....	39
Tabela 9 – Valores de remoção em ETE para fármacos antineoplásicos de acordo com a literatura.....	40
Tabela 10 - Resumo dos critérios usados para a seleção de fatores de avaliação (AF) usados para a derivação de PNEC de acordo com as diretrizes REACH (ECHA 2008)	46
Tabela 11 - Fármacos consumidos no ano de 2020 na Grande Florianópolis.....	49
Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC.....	51
Tabela 13 - Dados de população para os municípios da Grande Florianópolis (2020).....	67
Tabela 14 - Consumo de fármacos antineoplásicos em diferentes países e neste trabalho. Os compostos estão ordenados pelo código ATC.....	68
Tabela 15 – Comparação das PECs de antineoplásicos (ng/L) para a região da Catalunha (Espanha), Niterói (Rio de Janeiro) e Holanda. Os compostos estão ordenados pelo código ATC.	70
Tabela 16 - Características físico-químicas de fármacos antineoplásicos de acordo com sua classificação ATC.....	76
Tabela 17 - Resumo dos critérios usados para a seleção de fatores de avaliação (AF) usados para a derivação de PNEC de acordo com as diretrizes REACH (ECHA 2008)	80
Tabela 18 - Dados de toxicidade aguda e crônica de fármacos antineoplásicos em organismos aquáticos.	82
Tabela 19 – Valores de PEC, NOEC, EC ₅₀ , FA, PNEC e RQ expressos em µg.L ⁻¹	91
Tabela 20 – PEC refinada e quociente de risco para Imatinibe.....	91

LISTA ABREVIATURAS E SIGLAS

- 5FU - 5-fluoruracil
- ABRALE - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia
- ACS - *American Cancer Society* – Associação americana contra o câncer
- AF - *Assessment Factor*; Fator de avaliação
- AFSSaPS - *Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé* - Agência Francesa para a Segurança de Produtos de Saúde
- ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*; Código ATC
- BCF - *Bioconcentration Factor*; Fator de bioacumulação
- CCL - *Contaminant Candidate List*; Lista de candidatos a contaminantes
- CE - Comunidade Europeia
- CPE - Contaminantes de preocupação emergente
- CONAMA - Conselho Nacional de Meio Ambiente
- DDT - Dicloro-difenil-tricloroetano
- DNA - Ácido desoxirribonucleico
- EC10 - *Effective concentration 10%*; Concentração com efeito em 10% da população
- EC50 - *Median effective concentration*; Concentração efetiva média
- EC90 - *Effective concentration 90%*; Concentração com efeito em 90% da população
- ECHA - *European Chemicals Agency*; Agência Europeia de Substâncias Químicas
- ECOSAR - *Ecological Structure Activity Relationships*; Relações de Atividade de Estrutura Ecológica
- ECOTOX - *Ecotoxicology Knowledgebase*; Base de dados de conhecimento de ecotoxicologia
- EMA - *European Medicines Agency* – Agência Europeia de Medicamentos
- EMA - *European Agency for the Evaluation of Medical Products*; Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos
- EPA - *Environmental Protection Agency*; Agência de Proteção Ambiental
- ETE - Estação de tratamento de efluentes (ou esgoto)
- FA - Fator de Avaliação
- F_{ETE} - Fração removida na estação de tratamento de efluentes
- F_{exc} - Fração excretada
- FD - Fator de diluição
- GM/MS - Gabinete do ministro/ Ministério da Saúde

HLC - Constante da Lei de Henry

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA - Instituto Nacional de Câncer

INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento de Portugal

Koc - Coeficiente de partição de carbono orgânico ou coeficiente de adsorção

Kow - Coeficiente de partição octanol/água

LC50 - *Median lethal concentration*; Concentração letal média

LOEC - *Lowest Observed Effect Concentration*; Menor concentração de efeito observado

MC - Massa do Composto Utilizado

NCI - *National Cancer Institute*; Instituto Nacional do Câncer

ND - Não detectado

NOEC - *No observed effect concentration*; Concentração sem efeito observada

OMS - Organização Mundial da Saúde

PEC - *Predicted Enviromental Concentration*; Concentração Ambiental Prevista

PEC_{ref} - *Predicted Enviromental Concentration Refined*; Concentração Ambiental Prevista Refinada

pKa - Constante de dissociação ácida

PNEC - *Predicted no Effect Concentration*; Concentração Prevista sem Efeito

REACH - *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*; Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Substâncias Químicas

RNA - Ácido ribonucleico

RQ - *Risk Quotient*; Quociente de risco

SNIS - Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento

SUS - Sistema Único de Saúde

U.S.EPA - *United States Environmental Protection Agency*; Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos

UE - União Européia

UNACON - Unidade de alta complexidade oncológica

VT - Volume Total

WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVOS	17
1.1.1	Objetivo Geral.....	17
1.1.2	Objetivos Específicos	18
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1	INCIDÊNCIA DE CÂNCER	19
2.2	TIPOS DE TRATAMENTO	22
2.3	CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS.....	24
2.3.1	Principais fármacos antineoplásicos	25
2.3.2	Características físico-químicas dos fármacos antineoplásicos	27
2.4	POLUIÇÃO DO MEIO AMBIENTE POR CONTAMINANTES DE PREOCUPAÇÃO EMERGENTE.....	31
2.4.1	Ocorrência de fármacos antineoplásicos no ambiente	32
2.4.2	Efeitos dos fármacos antineoplásicos no ambiente	35
2.5	AVALIAÇÃO DE RISCO	36
2.5.1	Cálculo da avaliação de risco ambiental.....	37
2.6	LEGISLAÇÃO AMBIENTAL REFERENTE AOS FÁRMACOS.....	40
3	METODOLOGIA.....	42
3.1	COLETA DE DADOS	43
3.2	CÁLCULO DA AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL	43
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	48
4.1	CONSUMO DE ANTINEOPLÁSICOS	48
4.1.1	Classificação e modo de ação dos fármacos antineoplásicos que ocorrem no meio ambiente	50
4.2	CONSUMO DE ÁGUA E POPULAÇÃO.....	66
4.3	COMPARATIVO DAS TAXAS DE CONSUMO DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS	67

4.4	CONCENTRAÇÃO AMBIENTAL PREVISTA – PEC	69
4.5	CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS	71
4.5.1	Análise das propriedades físico-químicas dos fármacos antineoplásicos	71
4.6	CONCENTRAÇÃO AMBIENTAL PREVISTA SEM EFEITO – PNEC.....	80
4.6.1	Análise das Concentrações Previstas sem Efeito – PNEC	88
4.7	QUOCIENTE DE RISCO	90
5	CONCLUSÃO.....	94
	ANEXO A – Solicitação de dados ao Ministério da Saúde.....	104
	ANEXO B – Cálculo da Avaliação de Risco Ambiental	106

1 INTRODUÇÃO

Estudos e pesquisas no Brasil e em diversos países do mundo são unânimes ao apontar o crescimento de novos casos de câncer ano após ano (INCA, 2019; WHO, 2020). De acordo com último relatório da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), vinculada à Organização Mundial da Saúde (OMS), 19,29 milhões de novos casos de câncer foram registrados em 2020 e 9,96 milhões de mortes registradas foram relacionadas à doença, a previsão para 2040 é de que sejam 29,4 milhões de novos casos (WHO, 2020). A OMS traz em seus relatórios que uma das mensagens mais importantes para o público é que o câncer pode ser curado quando detectado precocemente e tratado de forma eficaz, uma vez que existem muitas possibilidades de tratamentos. Os tratamentos disponíveis envolvem, na maioria das vezes, a administração de fármacos denominados antineoplásicos ou citostáticos, que constituem um amplo grupo de compostos quimioterápicos com diferentes estruturas químicas e modos de ação (ZHANG et al. 2013). Contudo, os fármacos antineoplásicos, que se enquadram como os medicamentos mais tóxicos de uso comum, não possuem nenhum tipo de controle ambiental após sua administração, visto que são inseridos no ambiente aquático principalmente pelas excretas dos pacientes em tratamento, e podem persistir no ambiente mesmo após sua passagem por estações de tratamento de esgoto (MARTÍN et al., 2014; DA SILVA, 2019).

Os fármacos antineoplásicos são classificados como poluentes de preocupação emergente, que são compostos químicos que não são usualmente monitorados ou, ainda, não possuem regulamentação legal quanto ao descarte e presença no ambiente, contudo, apresentam risco potencial à saúde humana e ao meio ambiente (KUSTER et al., 2008). A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (U.S.EPA) disponibiliza periodicamente uma lista de novos contaminantes candidatos à futura regulamentação, a CCL (*Contaminant Candidate List*) (U.S.EPA, 2018), assim como a União Europeia, que também apresenta uma lista com substâncias consideradas prioritárias pela Comissão sobre normas de qualidade ambiental (DIRECTIVE 2013/39/EU). Apesar da existência dessas listas, não existe nenhuma legislação específica, no Brasil ou no mundo, a respeito dos limites máximos de lançamento para efluentes hospitalares ou com a presença de fármacos. Por conta disso, é de extrema importância a pesquisa sobre os efeitos que esse tipo de efluente pode causar, para que assim os fármacos possam ser compreendidos como poluentes ambientais importantes e que demandam

metodologias para identificar os riscos associados à sua utilização e priorizar aqueles que devem receber maior atenção (BURNS et al. 2018).

Uma ferramenta que pode ser utilizada para averiguar o potencial poluidor de efluentes com a presença de poluentes emergentes, como os fármacos antineoplásicos, é a avaliação de risco ambiental, cujo objetivo é identificar ativos que tenham potencial para impactar negativamente o meio ambiente e os seres humanos. A avaliação de risco ambiental consiste no cálculo do Quociente de Risco (RQ), da Concentração Ambiental Prevista (PEC) e da Concentração Prevista sem Efeito (PNEC). Com estes dados é possível obter informações extremamente úteis para priorizar o monitoramento dos compostos, o estabelecimento da incidência potencial de fármacos em uma área específica e até mesmo a avaliação dos seus riscos de acordo com dados toxicológicos. Os antineoplásicos representam uma família exemplar para calcular as PEC, pois diferentemente de outros fármacos, todas as quantidades prescritas, em geral, serão consumidas fazendo com que as PEC sejam precisas (FRANQUET-GRIELL et al., 2017). Além disso, os cálculos da avaliação de risco ambiental consistem em uma alternativa às tradicionais análises, visto que devido a sua baixíssima concentração muitas vezes torna a sua quantificação difícil em matrizes ambientais, além de apresentar custos elevados.

Todo esse contexto demonstra a necessidade do desenvolvimento de estudos voltados para a identificação dos resíduos de fármacos antineoplásicos no ambiente aquático e, a avaliação do risco como ferramenta capaz de subsidiar tomadas de decisão quanto às prioridades desses poluentes em estudos e medidas de controle ambiental.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Este trabalho avaliou o potencial de risco ambiental de fármacos antineoplásicos presentes nos corpos hídricos receptores de esgotos domésticos e hospitalares, tratados ou não, da região metropolitana de Florianópolis, Santa Catarina.

1.1.2 Objetivos Específicos

- a) Identificar os fármacos antineoplásicos nas duas maiores unidades de alta complexidade em oncologia da região da grande Florianópolis: quanto ao tipo, demanda de uso, classificação e estrutura;
- b) Caracterizar os fármacos identificados quanto a ecotoxicidade e características físico-químicas;
- c) Determinar a PEC - Concentração Ambiental Prevista (*Predicted Enviromental Concentration*) e a PNEC - Concentração Prevista sem Efeito (*Predicted no Effect Concentration*), assim como o RQ dos compostos antineoplásicos escolhidos para o estudo.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 INCIDÊNCIA DE CÂNCER

Atualmente, um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos (INCA, 2019), são definidas como câncer. O termo “câncer” também pode ser chamado de neoplasia quando se refere, especificamente, aos tumores malignos (ALMEIDA et al., 2005).

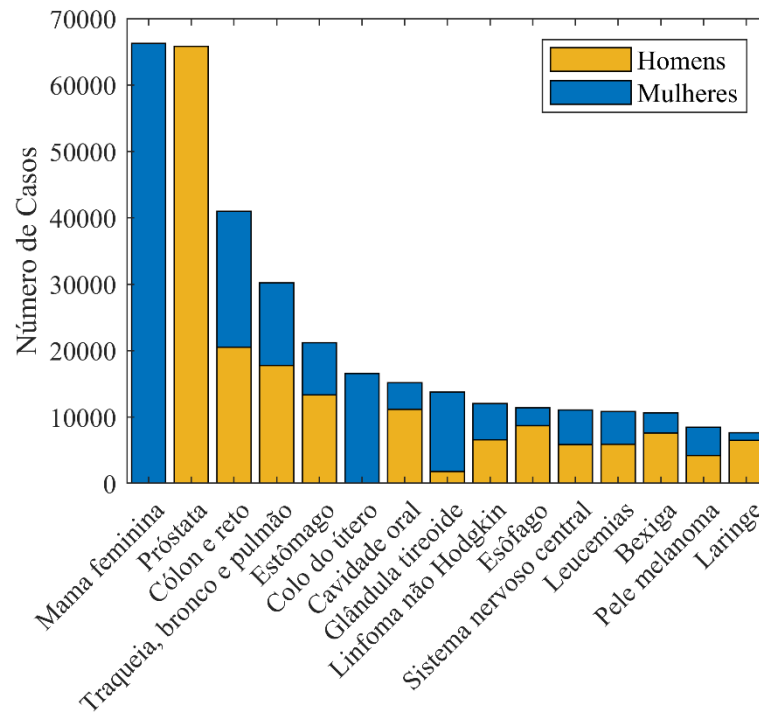
Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, o câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e é o principal responsável por mortes prematuras (abaixo dos 70 anos de idade) na maioria dos países (INCA, 2019).

A mais recente estimativa mundial da Organização Mundial da Saúde, aponta que ocorreram mais de 18 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de mortes apenas no ano de 2018. O câncer de pulmão é o mais incidente (2,1 milhões), seguindo pelo câncer de mama (2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhão), próstata (1,3 milhão) e estômago (1 milhão) (WHO, 2020).

A nível nacional, um estudo realizado pelo INCA, que mostra as projeções de novos casos de câncer no país, aponta que para cada ano do triênio 2020-2022 a estimativa é de 685.960 novos casos no Brasil, representando um aumento de 17,7% em relação ao estudo anterior, que previa 582.590 casos para cada ano do biênio 2018-2019. A Figura 1 mostra que os tipos mais comuns de câncer no Brasil, e que são os projetados no estudo realizado pelo instituto, são o câncer de mama (66.280 casos), próstata (65.840 casos), cólon e reto (40.990 casos), traqueia, bronco e pulmão (30.200 casos) e estômago (21.230 casos) (INCA, 2019).

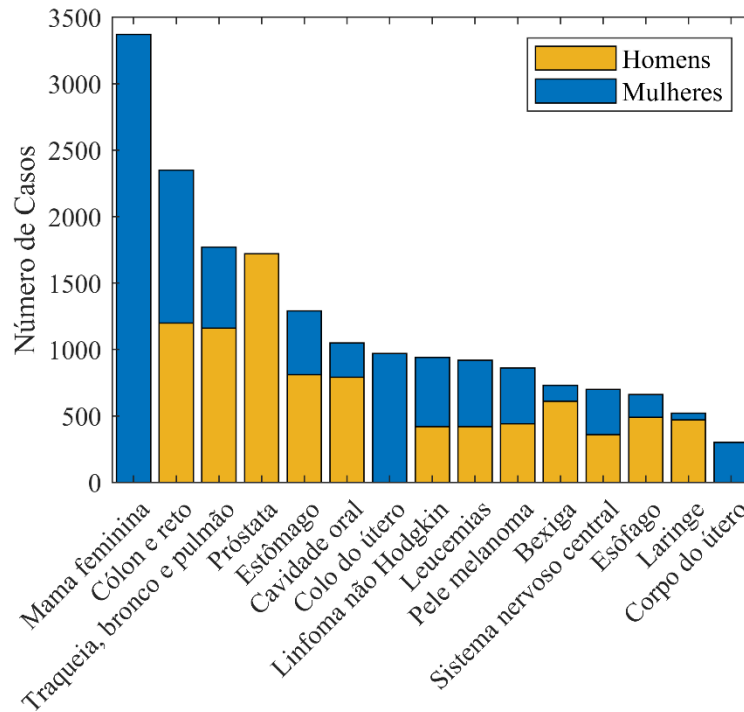
Para o estado de Santa Catarina, os tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2020-2022 são o câncer de mama (3.370 casos), cólon e reto (2.350 casos), traqueia, brônquio e pulmão (1.770 casos), próstata (1.720 casos) e estômago (1.290 casos) (Figura 2). Para a capital, Florianópolis, estimou-se mama (340 casos), próstata (310 casos), cólon e reto (210 casos), glândula tireoide (190 casos) e traqueia, brônquio e pulmão (120 casos) como os tipos de câncer mais ocorrentes no triênio do estudo (Figura 3) (INCA, 2019).

Figura 1 - Tipos de câncer, mais incidentes, estimados para a população brasileira em 2020



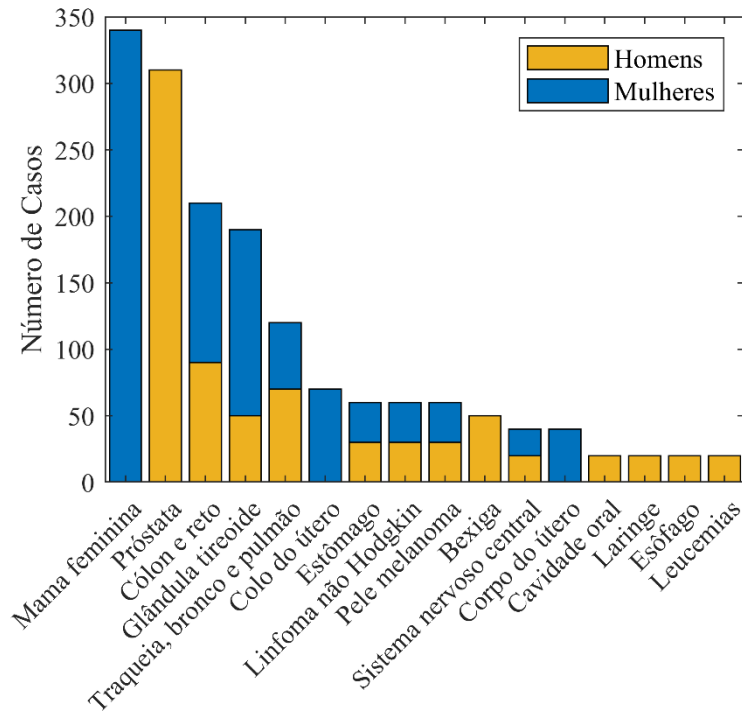
FONTE: Adaptado de INCA (2019)

Figura 2 - Tipos de câncer, mais incidentes, estimados para o estado de Santa Catarina para cada ano do triênio 2020-2022



FONTE: Adaptado de INCA (2019)

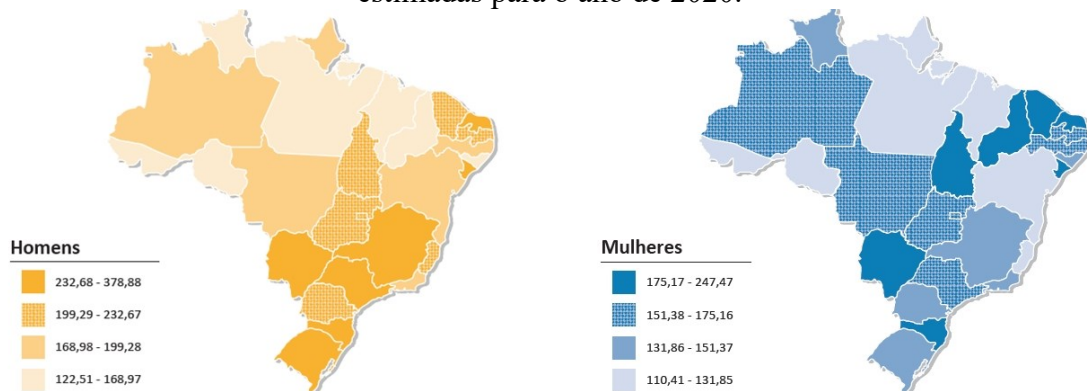
Figura 3 - Tipos de câncer, mais incidentes, estimados para Florianópolis para cada ano do triênio 2020-2022



FONTE: Adaptado de INCA (2019)

Sabe-se que os fatores de risco de câncer podem ser genéticos ou ambientais: entre 10% e 20% dos casos estão ligados às causas hereditárias enquanto cerca de 80% a 90% estão ligados às mudanças ambientais, hábitos e estilo de vida (INCA, 2019). Porém, analisando as taxas brutas de incidência de câncer para homens e mulheres (100.000 de cada) para cada estado (Figura 4), é difícil estabelecer correlações ambientais que expliquem a ocorrência da doença (INCA, 2019).

Figura 4 - Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil pessoas, estimadas para o ano de 2020.



FONTE: INCA (2019)

2.2 TIPOS DE TRATAMENTO

O tratamento do câncer é feito por meio de uma ou de várias modalidades/técnicas de tratamento combinadas. Dependendo do tipo e condição do câncer, os tratamentos convencionais podem envolver quimioterapia em combinação com cirurgia, radioterapia, terapia hormonal e/ou terapias altamente direcionadas, como imunoterapia (CHANGXING et al., 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A cirurgia oncológica é um tipo de tratamento do câncer que consiste na retirada do tumor através de operações no corpo do paciente. Sua intenção é remover totalmente o tumor. Através do tratamento cirúrgico, o câncer pode ser controlado ou até mesmo curado, desde que se encontre em estágio inicial (INCA, 2019).

A radioterapia é um tratamento no qual se utilizam radiações ionizantes (raio-x, por exemplo), para destruir ou impedir que as células do tumor aumentem. A radioterapia é um tratamento local, afetando apenas a área em que é aplicada, sendo que, com o avanço da oncologia, a radioterapia se tornou um tratamento de alta precisão, diminuindo muito os efeitos colaterais (INCA, 2019; ABRILE, 2020). Esse tratamento pode ter diferentes objetivos: diminuir o tamanho do tumor, facilitando uma posterior cirurgia; reforçar o resultado de quimioterapia ou cirurgia anterior; como tratamento paliativo, diminuindo a dor e sangramento do paciente; como principal forma de tratamento, tendo função curativa (ABRILE, 2020).

Já a quimioterapia é um tratamento onde vários medicamentos extremamente potentes são utilizados e, ao se misturarem com o sangue, são levados para todas as partes do corpo, com o objetivo de destruir, controlar ou inibir o crescimento das células neoplásicas que estão formando o tumor e impedindo, também, que elas se espalhem pelo corpo (INCA, 2019; ABRILE, 2020). Apesar do propósito da quimioterapia ser o de destruir as células neoplásicas, preservando as normais, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica, lesando também as células normais (ALMEIDA et al., 2005).

A quimioterapia pode ser indicada como tratamento principal para o combate ao câncer, mas também pode ser combinada com cirurgia, dependendo de cada situação. No caso da quimioterapia adjuvante, a mesma é administrada após a cirurgia para destruir as células cancerígenas remanescentes do processo cirúrgico, ou mesmo disseminadas, que não puderam ser visualizadas por exames de imagem. Já a quimioterapia neoadjuvante é administrada para tentar diminuir o tamanho do tumor, para que este possa ser retirado com um procedimento menos extenso. Além disso, com a administração da quimioterapia antes do procedimento

cirúrgico, há como verificar se o tumor responde ao tratamento (INCA, 2019). O tratamento quimioterápico pode ser administrado de maneira ambulatorial, onde o paciente sai da sua residência para receber o tratamento e depois pode retornar, ou por meio de internação, onde o paciente fica internado durante todo o período do tratamento. O tratamento também pode ser realizado em casa, nesse caso, exclusivamente na forma de tratamento oral (INCA, 2019).

Além destas, há também a hormonioterapia e a imunoterapia. A hormonioterapia consiste no uso de substâncias semelhantes ou supressoras de hormônios para inibir o crescimento do tumor, e somente é indicada após a avaliação positiva dos receptores hormonais (BRITO; PORTELA; VASCONCELLOS, 2014). Já a imunoterapia é uma modalidade que induz o combate das células cancerígenas pelo próprio sistema imunológico. Enquanto os mecanismos de ação contra o tumor oferecidos pela quimioterapia se baseiam em atacar as células tumorais diretamente, a imunoterapia auxilia o próprio sistema imunológico do paciente a identificar e combater o câncer (ACS, 2020).

Os medicamentos antineoplásicos podem ser administrados de diferentes maneiras:

- Via oral: o paciente ingere o medicamento na forma de comprimidos, cápsulas e líquidos;
- Intravenosa: a medicação é aplicada diretamente na veia ou por meio de cateter, na forma de injeções ou dentro do soro;
- Intramuscular: a medicação é aplicada por meio de injeções no músculo;
- Subcutânea: a medicação é aplicada por injeções por baixo da pele;
- Intracranial: menos frequente, podendo ser aplicada no líquido (líquido da espinha), pelo próprio médico ou no centro cirúrgico;
- Tópico: o medicamento (líquido ou pomada) é aplicado na região afetada.

Após a administração do fármaco, este é eliminado pelo corpo, principalmente através da urina, mas também pode ser encontrada nas fezes. A taxa de excreção de um fármaco varia de acordo com as características genéticas, capacidade de metabolização, estado de saúde e idade do paciente (BESSE; LATOUR; GARRIC, 2012; GÓMEZ-CANELA et al., 2020). Apesar disso, é possível estimar a taxa de excreção para cada medicamento, essas informações estão disponíveis na farmacopeia e nas bulas dos medicamentos.

2.3 CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

A OMS propõe uma classificação que distingue compostos farmacêuticos através de um código, que é conhecida como ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). As substâncias ativas são divididas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Atualmente o Grupo L, ao qual pertencem os agentes antineoplásicos e imunomoduladores, conta com mais de 300 drogas registradas. Além disso, anualmente esta lista é revisada e novos fármacos são incluídos (WHO, 2020).

O Grupo L, objeto deste estudo, é subdividido em 4 grupos, os quais são brevemente descritos abaixo:

- a) L01 – Agentes antineoplásicos: este grupo é subdividido em agentes alquilantes (L01A), antimetabólitos (L01B), alcalóides vegetais e produtos naturais (L01C), antibióticos citotóxicos e substâncias relacionadas (L01D) e outros agentes antineoplásicos (L01X). Os medicamentos incluídos neste grupo atuam inibindo ou alterando a transcrição do DNA ou pela interação com proteínas que regulam os processos biológicos das células para destruir ou controlar o crescimento do câncer (BESSE; LATOUR; GARRIC, 2012). Pertencem ao tipo L01 drogas antineoplásicas, como a ciclofosfamida, ifosfamida, capecitabina, fluorouracil, gencitabina, vinblastina, vincristina, epirrubicina, carboplatina. Esses compostos estão entre os contaminantes antineoplásicos mais amplamente estudados (HEATH et al. 2020).
- b) L02 – Terapia endócrina: essas drogas (subgrupos L02A e L02B) são utilizadas na terapia endócrina, também chamada de terapia hormonal. São responsáveis por inibir a síntese de hormônios ou seus receptores (BESSE; LATOUR; GARRIC, 2012). Compostos como megestrol, dietilestilbestrol e tamoxifeno são usados no tratamento de câncer de próstata, câncer de mama e outros tumores hormonais, que se desenvolvem devido à influência de estrogênio ou testosterona.
- c) L03 – Imunoestimulantes: são substâncias que aumentam a capacidade do sistema imunológico para lutar contra doenças e infecções e são utilizados em terapias biológicas, também chamadas de terapias direcionadas. Esse tipo de

tratamento possui menos efeitos colaterais, uma vez que ataca as células saudáveis em menor extensão (NCI, 2020).

- d) L04 – Imunossupressores: é comum que sejam utilizados para suprimir o sistema imunológico após um transplante (NCI, 2015). Por exemplo, após o transplante de medula óssea contra leucemia, os medicamentos do grupo L04 são usados em combinação com drogas diferentes de outros subgrupos L. Para alguns dos medicamentos L04, além do efeito imunossupressor, foi demonstrado que também podem ter um efeito antineoplásico. Alguns exemplos são o ácido micofenólico (HEATH et al. 2020), sirolimus (LAW, 2005) ou lenalidomida (NCI, 2015).

Além do Grupo L, existem outros compostos que são utilizados no tratamento de câncer. Pode-se citar o grupo G03 (hormônios sexuais e moduladores do sistema genital) e H02 (corticosteroides para uso sistêmico), os quais são usados no tratamento contra o câncer de próstata, leucemia e outros tipos de câncer (NCI, 2020).

Heath et al. (2020), recomendam que para uma estimativa adequada de PEC, utilizem-se os dados de consumo de todas as subclasses L (e algumas G e H). Desta forma, as concentrações e riscos associados à presença de todos os medicamentos antineoplásicos podem ser determinadas globalmente.

2.3.1 Principais fármacos antineoplásicos

Ainda são escassos os trabalhos quantitativos e qualitativos envolvendo fármacos antineoplásicos para grandes regiões ou países. A ocorrência de fármacos antineoplásicos em ecossistemas aquáticos, incluindo água, sedimento e biota são limitados e há publicações referentes a estudos em apenas quinze países, majoritariamente europeus (LI et al., 2021). Além disso, o consumo desse tipo de medicamento pode variar muito de um país para outro e de um ano para outro, onde os antineoplásicos selecionados geralmente correspondem apenas ao grupo L01 da classificação ATC (GÓMEZ-CANELA et al., 2020; VERLICCHI; GARRIGÓS; AL AUKIDY, 2020).

Em Portugal, o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) é responsável por detalhar o consumo de medicamentos antineoplásicos, sejam eles dispensados em hospitais ou em farmácias. Segundo Santos et al. (2017), são utilizados 171 diferentes

fármacos antineoplásicos em Portugal, sendo o medicamento anticâncer mais consumido nas regiões norte, central e de Lisboa, o mofetil micofenolato, o qual teve seu consumo duplicado entre os anos de 2007 e 2015, com valores de 491 kg/ano e 871 kg/ano, respectivamente, para a região norte. Após do mofetil micofenolato, os cinco fármacos mais consumidos são capecitabina, hidroxiureia, ácido micofenólico e fluorouracil (SANTOS et al., 2017).

Para a Alemanha, o consumo de todos os medicamentos da classe L foi de 22.000 kg em 2001, 42.000 kg em 2008 e 50.000 kg em 2012 (KÜMMERER et al. 2016). Essa variação pode estar associada ao aumento no número de casos ou também ao melhor registro dos dados. Mesmo assim, observa-se que não são dados constantes e sempre deve-se estar atento à divulgação desses dados.

Na França, a Agência Francesa para a Segurança de Produtos de Saúde (*AFSSaPS – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé*) apresenta os dados para fármacos antineoplásicos, mostrando que para o ano de 2008 foram consumidas 17,5 toneladas destes medicamentos (BESSE; LATOUR; GARRIC, 2012). O fármaco mais utilizado na França foi a hidroxiureia, com 5.756,67 kg em 2004 e 6.838,63 kg em 2008, seguido pela capecitabina, com 2.620,99 kg em 2004 e 5.134,94 kg em 2008 e o fluorouracil, com 1.690,24 kg em 2004 e 1.733,20 kg em 2008 (BESSE; LATOUR; GARRIC, 2012).

Na Espanha, os dados de consumo para os antineoplásicos estão disponíveis através de dados do *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad* (Ministério da Saúde, Serviços Sociais e Igualdade). Franquet-Griell e colaboradores (2017) avaliaram os dados de consumo para 78 medicamentos antineoplásicos, sendo que no ano de 2015 foram consumidas 23,4 toneladas no país, sendo os principais a capecitabina e a hidroxiureia, com valores acima de 4.000 kg para cada um.

Para fins de comparação, Gómez-Canela et al. (2020) faz um compilado quantitativo dos fármacos antineoplásicos trazendo valores de consumo per capita ($\mu\text{g}/\text{hab.dia}$) para países da União Europeia (Tabela 1).

Tabela 1 - Consumo de fármacos antineoplásicos em diferentes países da União Europeia. Os valores estão expressos em $\mu\text{g}/\text{hab.dia}$

ATC	Fármaco	ALE	RU	ITA	HOL	AT	DIN	SUI	SUE	NOR	RT
L01AA01	Ciclofosfamida	8,4	-	3,4	2,7	13,4	5,7	12,7	35,7	9,2	10,2
L01BC02	Fluorouracil	51,9	-	3,2	18,5	41	2,6	30,3	30,2	27	19,8
L01BC06	Capecitabina	183	133	147	393	-	388	170	226	116	493
L01XA02	Carboplatina	3,4	2,1	-	-	1	1	-	1,5	-	8,4

FONTE: Adaptado de Gómez-Canela et al. (2020). ALE – Alemanha; RU – Reino Unido; ITA – Itália; HOL – Holanda; AT – Áustria; DIN – Dinamarca; SUI – Suíça; SUE – Suécia; NOR – Noruega; RT – República Tcheca.

Para o Brasil, o Ministério da Saúde não dispõe os dados de consumo de cada medicação, tampouco existem estudos publicados para os medicamentos antineoplásicos mais consumidos no país.

2.3.2 Características físico-químicas dos fármacos antineoplásicos

A análise das características físico-químicas para cada medicamento antineoplásico permite que seu comportamento e destino sejam previstos até certo ponto, essas características podem ser utilizadas para identificar riscos, para projetar processos efetivos para a remoção deste tipo de poluente na água ou no esgoto, ou ainda, para entender o destino e comportamento ambiental, ajudando a determinar se um composto tem probabilidade de se concentrar no ambiente aquático, terrestre ou atmosférico (BABÍĆ et al., 2007; SIEDLECKA, 2020). Os fármacos antineoplásicos que entram em ambientes aquáticos podem ficar adsorvidos no sedimento, sofrer volatilização, permanecer na fase dissolvida no efluente aquoso ou ainda, apresentar persistência, que é a capacidade de uma substância permanecer no ambiente de forma inalterada (BOOKER et al., 2014). Geralmente, a persistência é representada usando a meia-vida do composto em um determinado compartimento ambiental. Quanto mais tempo um composto persiste, maior a probabilidade de que humanos ou receptores ambientais possam ser expostos a ele em níveis perigosos (OLALLA; RODRIGUEZ-GIL; VALCÁRCEL, 2020). Já a bioconcentração é o processo pelo qual um composto pode se acumular nos organismos de forma que a concentração do composto no organismo excede os níveis encontrados em um determinado compartimento ambiental. Além do aumento da exposição e aumento do potencial de toxicidade direta, compostos com alto potencial de bioconcentração podem desencadear toxicidade para outros organismos ao longo da cadeia alimentar, além de haver a possibilidade de serem indiretamente expostos por meio do consumo de organismos nos quais o composto se acumulou (OLALLA; RODRIGUEZ-GIL; VALCÁRCEL, 2020).

Além disso, para o cálculo da avaliação de risco ambiental é necessário entender o comportamento das substâncias no ambiente, a fim de priorizar ou não a escolha dos compostos que são avaliados.

Podem-se elencar como sendo as propriedades físico-químicas mais relevantes para o entendimento do destino dos fármacos antineoplásicos no ambiente, a solubilidade em água, a constante de dissociação ácida (pKa), o coeficiente de partição octanol/água (Kow), o

coeficiente de adsorção (K_{oc}), o fator de bioconcentração (BCF) e Constante da Lei de Henry (HLC) (BOOKER et al., 2014).

2.3.2.1 Solubilidade em água

A solubilidade de uma substância está diretamente relacionada com a estrutura molecular, especialmente com a polaridade das ligações. Normalmente, os compostos apolares são solúveis em solventes apolares ou de baixa polaridade, enquanto compostos de alta polaridade são solúveis em solventes também polares. Assim sendo, quanto mais polar for uma substância, maior a sua capacidade de distribuição no compartimento aquático. As substâncias com maior solubilidade tendem a se distribuir e ficar disponíveis no meio aquático e são mais propensas a apresentar preocupações potenciais para a biota aquática, por meio de exposição direta e também via ingestão de água, para o seres humanos (MARTINS; LOPES; ANDRADE, 2013; DA SILVA, 2019). A solubilidade pode ser classificada, de modo geral, conforme sugere a U.S.EPA, e está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 – Classificação da solubilidade em água

Solubilidade em água ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$)	Classificação
> 10	Muito solúvel
1 – 10	Solúvel
0,1 – 1	Moderadamente solúvel
$1\cdot 10^{-4}$ – 0,1	Pouco solúvel
< $1\cdot 10^{-4}$	Solubilidade insignificante

FONTE: Adaptado de U.S.EPA (2012)

2.3.2.2 Constante de dissociação ácida – pK_a

A constante de dissociação ácida (pK_a) descreve o grau de dissociação de um composto em um pH específico e fornece informações sobre a tendência da substância a ser ionizada ou dissociada na fase aquosa. O estado de ionização de uma substância é controlado tanto pelo pH da solução como pelo pK_a . A forma ionizada é geralmente mais solúvel em água, enquanto a forma neutra é mais lipofílica. Quanto mais forte a tendência de dissociação na fase aquosa, mais forte será o ácido e mais baixo será o valor pK_a . São considerados compostos com alta tendência à dissociação na água aqueles com valores de pK_a menores que -1,74. A partir das constantes de dissociação, podem ser estimadas os principais tipos de produtos

farmacêuticos presentes no meio ambiente (BABIC et al., 2007; ZUMDAHL; ZUMDAHL, 2007; DA SILVA, 2019;).

2.3.2.3 Constante da Lei de Henry

O valor da Constante da Lei de Henry (HLC) estima a volatilidade de um produto químico da água, fornecendo uma indicação de qual das duas fases (aquosa ou atmosférica) o composto se inclina ao equilíbrio (U.S.EPA, 2012; PRASETYO; DO; NICHOLSON, 2018). Valores de constante de lei de Henry $< 10^{-5} \text{ atm.m}^3.\text{mol}^{-1}$ indicam que a volatilização é insignificante (JOSS et al., 2006).

2.3.2.4 Coeficiente de adsorção – Koc

O coeficiente de adsorção (Koc) fornece uma medida de um produto químico para aderir à porção orgânica do solo, sedimentos e lodo. Além disso, o Koc indica o potencial de lixiviação do produto químico através do solo, sendo que baixos valores de Koc podem indicar lixiviação no solo, sugerindo potencial de contaminação das águas subterrâneas e de águas superficiais, enquanto altos valores indicam que o composto pode estar aderido ao sedimento ou lodo (U.S.EPA, 2012). O Koc normalmente é expresso como logaritmo e suas faixas de valores e respectivas classificações, de acordo com a Agência Ambiental Americana, estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Tendências de sorção de acordo com log Koc

log Koc	Classificação
> 4,5	Capacidade muito forte de sorção ao solo e sedimento; migração para águas subterrâneas não é esperada
3,5 – 4,4	Alta capacidade de sorção ao solo e sedimento
2,5 – 3,4	Capacidade moderada de sorção ao solo e sedimento
1,5 – 2,4	Baixa capacidade de sorção ao solo
< 1,5	Capacidade de sorção é insignificante; lixiviação no solo, podendo chegar nas águas subterrâneas

FONTE: Adaptado de U.S.EPA (2012)

2.3.2.5 Coeficiente de partição octanol/água – Kow

Hidrofobicidade molecular (ou lipofilicidade), também definido como coeficiente de partição octanol/água (Kow) é uma das propriedades físico-químicas mais estudadas em

química ambiental e é geralmente utilizado em sua forma logarítmica ($\log Kow$), dado a sua magnitude (SIEDLECKA, 2020). O Kow é definido como a razão entre a concentração de uma substância na fase octanol e sua concentração na fase aquosa de um sistema bifásico octanol/água, avaliado assim, a tendência de partição do composto de um meio aquoso para um meio orgânico, ou seja, quanto maior o Kow maior será a afinidade da substância pela matéria adiposa (BAIRD; CANN, 2008). Valores de $\log Kow < 1$ podem ser classificados como substâncias altamente solúveis em água, enquanto valores de $\log Kow > 4$ são classificados como substâncias hidrofóbicas. Ainda, o $\log Kow$ pode indicar a tendência de absorção das membranas da biota à determinada substância, conforme mostra a Tabela 4

Tabela 4 – Tendências de absorção de acordo com $\log Kow$

log Kow	Tendência
2 – 4 (líquidos)	Tendem a serem bem absorvidos pela pele
> 4	Tendem a não absorver bem
5 – 6	Tendem a bioconcentrar na porção lipídica das membranas

FONTE: Adaptado de U.S.EPA (2012)

2.3.2.6 Fator de bioconcentração

O fator de bioconcentração (BCF) fornece uma indicação do potencial de um produto químico para bioconcentrar em lipídios (tecido adiposo) de organismos aquáticos. O BCF, que não possui unidade, é a proporção da concentração de um produto químico no tecido de um organismo aquático à sua concentração na água ambiente. Apenas é levada em consideração a exposição do organismo aos produtos químicos de base aquosa, desconsiderando-se os produtos químicos na dieta do organismo ou absorvidos por partículas ingeridas (U.S.EPA, 2012). De acordo com a U.S.EPA, produtos químicos com um alto BCF são menos solúveis em água e espera-se que bioconcentrem em organismos aquáticos, enquanto baixos valores de BCF indica maior solubilidade em água (Tabela 5).

Tabela 5 – Valores de bioconcentração e sua classificação

BCF	Classificação
> 5000	Alto potencial de bioconcentração
1000 – 5000	Moderado potencial de bioconcentração
< 1000	Baixo potencial de bioconcentração

FONTE: Adaptado de EPA, 2012.

2.3.2.7 Processos de transformação dos fármacos no ambiente

Os principais processos de transformação que ocorrem no ambiente aquático são a hidrólise, a fotólise e a biodegradação. Esses processos são importantes porque determinam a persistência dos contaminantes no ambiente. A hidrólise é uma reação importante porque os produtos resultantes dela são tipicamente mais solúveis em água e por isso são menos biodisponíveis e menos voláteis do que seus precursores (MARTINS et al., 2013). A biodegradação, degradação de uma substância pela ação de microrganismos, é uma mudança na estrutura molecular para formar um novo composto ou mineralizar completamente a molécula, e pode ocorrer na presença ou ausência de oxigênio. A biodegradação aeróbia ocorre em ambientes oxigenados, como os níveis superiores de águas superficiais e solos. A biodegradação anaeróbia ocorre em sistemas livres de oxigênio, como águas subterrâneas e sedimentos, e normalmente ocorre muito mais lentamente do que quando o oxigênio está presente. Produtos químicos com tempos de biodegradação muito longos podem ser altamente persistentes no ambiente, não estando sujeito à destruição por outros processos, como fotólise ou hidrólise (COSTA et al., 2008; U.S.EPA, 2012).

2.4 POLUIÇÃO DO MEIO AMBIENTE POR CONTAMINANTES DE PREOCUPAÇÃO EMERGENTE

O advento dos estudos de causa e efeito de novas substâncias ocorreu em 1962, quando Rachel Carson publicou o livro “Primavera Silenciosa”, apresentando os efeitos causados pelo vasto uso do DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano), um pesticida organoclorado utilizado no período pós segunda guerra mundial no combate a insetos. Este estudo foi considerado o primeiro alerta sobre os contaminantes de preocupação emergente (CPE) e suas consequências (CARSON, 1969).

A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos – U.S.EPA (*United States Environmental Protection Agency*), define os contaminantes de preocupação emergente como:

“Produtos químicos e outras substâncias que não têm padrão regulatório e que podem causar efeitos deletérios na vida aquática em concentrações ambientalmente relevantes. Esses contaminantes não estão incluídos, atualmente, em programas de monitoramento de rotina e podem ser candidatos a regulamentação futura dependendo de sua (eco)toxicidade, efeitos potenciais para a saúde, percepção pública e frequência de ocorrência na mídia ambiental. Contaminantes de preocupação emergente não são necessariamente novos produtos químicos. Eles incluem contaminantes que

frequentemente estão presentes no meio ambiente, mas cuja presença e importância só agora estão sendo avaliadas.” (U.S. EPA, 2008)

É importante atentar-se para a definição de “emergentes”, uma vez que ela pode ser relativa e, com o passar do tempo, uma mesma substância pode não se qualificar mais como um poluente emergente. Sauvé e Desrosiers (2014) publicaram um estudo que buscou definir o que são CPE através de uma ampla pesquisa na literatura e dentro do contexto histórico. O estudo cita como exemplos o arsênio e o chumbo que, são contaminantes antigos e apresentaram diferentes preocupações emergentes ao longo da história, porém, que hoje são classificados apenas como “contaminantes” e são monitorados de acordo com a legislação, não possuindo mais a denominação de poluente emergente.

Alguns exemplos de CPE considerados atuais são os fármacos, agrotóxicos e resíduos de produtos de higiene pessoal. Existe uma atenção em relação aos grupos farmacêuticos e muitos vêm sendo identificados no ambiente aquático, incluindo os fármacos antineoplásicos, antidepressivos, antibióticos, hormônios, antiepiléticos e analgésicos, sendo os antineoplásicos um dos mais preocupantes (CRISTÓVÃO et al., 2019). Isso ocorre porque, contrariamente à maioria dos poluentes, os antineoplásicos foram concebidos para terem uma ação específica no corpo humano e atuarem em concentrações muito baixas. Além disso, já é sabido que que resíduos desses fármacos podem provocar uma resposta biológica em organismos não-alvo que são ambientalmente expostos (RUSSO et al., 2020), o que vêm sendo demonstrando através de estudos que indicam que a presença de antineoplásicos no ambiente podem apresentar efeitos mutagênicos, carcinogênicos e teratogênicos em diversos organismos (PARRELLA et al., 2014a, 2014b; ČESEN et al., 2015; BIAŁK-BIELINSKA et al., 2017; RUSSO et al., 2018).

Até o momento, diversos estudos investigaram a ocorrência de fármacos antineoplásicos nos sistemas aquáticos, porém a avaliação dos efeitos toxicológicos, principalmente crônicos, em organismos aquáticos segue limitada (LI et al., 2021).

2.4.1 Ocorrência de fármacos antineoplásicos no ambiente

Conforme os dados apresentados no item 2.1, a estimativa de novos casos de câncer para o Brasil para cada ano do triênio 2020-2022 é de 685.960, representando um aumento de 17,7% em relação ao estudo anterior (biênio de 2018-2019). Isso acarreta em um consumo crescente de fármacos antineoplásicos, o que conseqüentemente leva a um maior interesse nos estudos sobre seus efeitos e riscos ao meio ambiente e aos seres vivos.

A principal fonte de inserção dos medicamentos antineoplásicos no meio ambiente é através da excreção (fezes e urina) dos pacientes em tratamento, que vai para o esgoto sanitário. Muitos pesquisadores têm identificado a presença desse tipo de substância em águas superficiais (FERRANDO-CLIMENT; RODRIGUEZ-MOZAZ; BARCELÓ, 2014; DE OLIVEIRA KLEIN et al., 2021), efluentes hospitalares (ZAMPIERI, 2013; SOUZA; REICHERT; MARTINS, 2018; CRISTÓVÃO et al., 2021; DE OLIVEIRA KLEIN et al., 2021) e efluentes de estações de tratamento de esgoto (ETE) públicas (ZAMPIERI, 2013; FERRANDO-CLIMENT; RODRIGUEZ-MOZAZ; BARCELÓ, 2014; ČESEN et al., 2015; CRISTÓVÃO et al., 2021; DE OLIVEIRA KLEIN et al., 2021). A Tabela 6 apresenta alguns estudos que identificaram a presença de fármacos utilizados no tratamento de câncer em diferentes amostras de água e efluentes em diversos países.

Tabela 6 - Fármacos antineoplásicos encontrados em diferentes amostras

Fármaco	Amostra	Concentração	Local do estudo	Referência
Ciclofosfamida	ETE - Efluente doméstico	19 – 27 ng.L ⁻¹ (nt) 17 ng.L ⁻¹ (t)	Eslovênia	Česen et al. (2015)
		8 – 17 ng.L ⁻¹ (t)	Portugal	Cristóvão et al. (2021)
	ETE (nt) e água superficial (t)	nd (nt) 20 ng.L ⁻¹ (t)	Girona, Espanha	Ferrando-Climent et al. 2014
	Efluente hospitalar	20.700 – 29.100 ng.L ⁻¹ (nt)	Barretos, Brasil	De Oliveira Klein et al. (2021)
		14 - 22.000 ng. L ⁻¹ (nt)	Eslovênia	Česen et al. (2015)
Ifosfamida	ETE - Efluente doméstico	9 – 44 ng.L ⁻¹ (t)	Portugal	Cristóvão et al. (2021)
		48 - 6.800 ng.L ⁻¹ (nt)	Eslovênia	Česen et al. (2015)
5-fluoruracil	Efluente hospitalar	26,7 - 733 µg. L ⁻¹ (nt)	Barretos, Brasil	Zampieri (2013)
	ETE – Efluentes domésticos	5,2 µg L ⁻¹ (nt)		
Gemcitabina	Efluente hospitalar	25.900 ng.L ⁻¹ (nt)	Barretos, Brasil	De Oliveira Klein et al. (2021)
	ETE - Efluente doméstico	750 ng.L ⁻¹ (nt)		
	Água Superficial	420 ng.L ⁻¹ (t)		
Capecitabina	ETE - Efluente doméstico	12 – 46 ng.L ⁻¹ (t)	Portugal	Cristóvão et al. (2021)
Doxorrubicina	Efluente hospitalar	2,08 – 4,64 µg.L ⁻¹ (nt)	Santa Maria, Brasil	Souza et al. (2018)
Daunorrubicina	Efluente hospitalar	1,08 – 3,69 µg.L ⁻¹ (nt)		
Epirrubicina	Efluente hospitalar	2,67 – 6,22 µg.L ⁻¹ (nt)		
Irinotecano	Efluente hospitalar	1,39 – 3,4 µg.L ⁻¹ (nt)		

n – amostra não coletada; nt – efluente não tratado; t – efluente tratado

Da Silva (2019) realizou uma pesquisa bibliográfica que reuniu dados sobre as publicações referentes aos fármacos antineoplásicos nas áreas de ecotoxicidade, degradação, metodologias analíticas e detecção. Concluiu que os fármacos antineoplásicos mais estudados são o 5-fluoruracil (5FU), a cisplatina, a ciclofosfamida e o metotrexato.

Česen et al. (2015) relataram a eficiência de remoção de ciclofosfamida e ifosfamida por tratamentos biológicos e abióticos na Eslovênia. Em efluentes hospitalares, a concentração encontrada de ciclofosfamida variou entre 14 ng.L⁻¹ e 22.000 ng.L⁻¹, já para ifosfamida, os valores ficaram entre 48 ng.L⁻¹ e 6.800 ng.L⁻¹. Na estação de tratamento de efluentes a ciclofosfamida apresentou concentrações entre 19 ng.L⁻¹ e 27 ng.L⁻¹ no afluente e 17 ng.L⁻¹ no efluente, já a ifosfamida não foi detectada.

Na cidade de Girona, nordeste da Espanha, foram encontradas oito substâncias relacionadas a medicamentos antineoplásicos no efluente hospitalar e no efluente não tratado que chega à estação de tratamento de esgoto: azatioprina, etoposídeo, docetaxel, paclitaxel, metotrexato, ciclofosfamida, tamoxifeno e ciprofloxacina. Os medicamentos ciclofosfamida, tamoxifeno e ciprofloxacina foram encontrados no efluente tratado da ETE e no corpo hídrico receptor em concentrações entre não detectado (nd) - 20 ng.L⁻¹, 25 - 38 ng.L⁻¹ e 7 - 103 ng.L⁻¹, respectivamente (FERRANDO-CLIMENT et al. 2014).

Em Portugal, um estudo avaliou amostras de efluentes que passaram por tratamento biológico em uma ETE, coletadas logo antes de serem lançadas no corpo hídrico receptor. As amostras foram coletadas ao longo de 13 meses. Foram detectadas capecitabina, ciclofosfamida e ifosfamida com concentrações entre 8 e 46 ng.L⁻¹ (CRISTÓVÃO et al., 2021).

No Brasil, na cidade de Barretos, o 5-fluorouracil (5-FU) foi detectado no efluente de um hospital oncológico de grande porte. A concentração de 5-FU encontrada nos efluentes do hospital variou entre 26,7 µg.L⁻¹ e 733 µg.L⁻¹. Nas amostras da estação de tratamento de efluentes municipal, antes do tratamento do esgoto, encontrou-se uma concentração média de 5,2 µg.L⁻¹ do quimioterápico. Após o tratamento, a concentração média de 5-FU no efluente reduziu para 0,5 µg.L⁻¹ (ZAMPIERI, 2013). Ainda, na cidade de Barretos, um estudo identificou a presença de ciclofosfamida e gemcitabina, juntamente com seus metabólitos. As substâncias foram detectadas no efluente hospitalar e na estação de tratamento de efluentes. No efluente hospitalar, a ciclofosfamida apresentou valores de 20.700 e 29.100 ng.L⁻¹, enquanto a gemcitabina foi quantificada em 25.900 ng.L⁻¹. Na ETE, a gemcitabina foi detectada com uma concentração de 750 ng.L⁻¹ no efluente não tratado e 420 ng.L⁻¹ na água superficial, a uma distância de 5 km do ponto de lançamento (DE OLIVEIRA KLEIN et al., 2021).

Na cidade de Santa Maria, no Brasil, foram detectados quatro fármacos antineoplásicos no efluente do hospital universitário – doxorubicina, daunorrubicina, epirrubicina e irinotecano. As concentrações variaram entre 1,08 e 6,22 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (SOUZA; REICHERT; MARTINS, 2018).

2.4.2 Efeitos dos fármacos antineoplásicos no ambiente

Existem poucos estudos demonstrando como os fármacos antineoplásicos podem afetar o ecossistema, dessa forma, uma previsão dos riscos inerentes à presença de diferentes produtos farmacêuticos no meio ambiente é complexa. Na maior parte das vezes, os estudos ecotoxicológicos são realizados em experimentos de curta duração, porém é bastante improvável que sejam encontradas altas concentrações de fármacos no meio ambiente, capazes de causar efeitos agudos, por conta disso, as avaliações de longo prazo têm maior significância (DA SILVA, 2019). Não obstante, os estudos dos efeitos dos medicamentos antineoplásicos no ambiente ainda estão limitados a algumas poucas substâncias e que, geralmente, avaliam um único composto isoladamente. Isso pode ser subestimado, uma vez que os resíduos desses tipos de fármacos não são liberados no meio ambiente como compostos únicos, mas sim como uma mistura complexa de compostos originais, seus metabólitos, além da combinação de diferentes medicamentos (GERIĆ; GAJSKI; VRHOVAC, 2020).

Um estudo realizado por Parrella e colaboradores (2014a), na Itália, investigou a toxicidade aguda e crônica de seis medicamentos antineoplásicos, fluorouracil, capecitabina, cisplatina, doxorubicina, etoposídeo e imatinibe, submetendo quatro diferentes organismos aquáticos aos testes (*Daphnia magna*, *Ceriodaphnia dubia*, *Brachionus calyciflorus*, e *Thamnocephalus platyurus*). Efeitos ecotoxicológicos agudos ocorreram em concentrações da ordem de mg.L^{-1} , superiores aos previstos no ambiente. Os medicamentos com maior toxicidade aguda, dentre os testados, foram a cisplatina e a doxorubicina para a maioria dos organismos aquáticos. Para toxicidade crônica, cisplatina e fluorouracil mostraram o maior potencial tóxico em todos os organismos em teste, induzindo 50% de inibição da reprodução em crustáceos em concentrações na ordem de $\mu\text{g.L}^{-1}$. Rotíferos foram menos suscetíveis a esses produtos farmacêuticos. Com base nos resultados crônicos, as baixas concentrações efetivas sugerem um potencial risco ambiental de fármacos antineoplásicos, especialmente no ambiente aquático.

Experimentos recentes mostraram uma toxicidade relativamente alta do 5-fluorouracil, mesilato de imatinibe, etoposídeo e cisplatina contra espécies de fitoplâncton. Atualmente, esses são medicamentos antineoplásicos amplamente utilizados (ELERSEK et al., 2016). No

estudo, que ocorreu na Eslovênia, foi investigado o potencial tóxico da mistura de fluorouracil, mesilato de imatinibe e etoposídeo utilizando a alga verde *Pseudokirchneriella subcapitata* e a cianobactéria *Synechococcus leopoliensis*. Em ambas as espécies de teste, a toxicidade medida da mistura estava em concentrações de efeitos EC10 e EC50 superiores ao previsto, enquanto que na maior concentração de efeitos (EC90), foi menor. Os valores de EC10, EC50 e EC90 se referem à concentração que têm efeito em 10%, 50% e 90% da população amostrada, respectivamente. Os resultados demonstraram que as misturas podem ter efeitos específicos e sugerem que os dados de toxicidade de um único composto não são suficientes para a previsão da toxicidade de misturas destes fármacos no ambiente aquático (ELERSEK et al., 2016).

Um estudo realizado por Brezovšek e colaboradores (BREZOVŠEK; ELERŠEK; FILIPIČ, 2014), mostrou que misturas binárias formadas por fármacos antineoplásicos com diferentes modos de ação (fluorouracil, cisplatina, etoposídeo e imatinibe) podem causar inibição de crescimento em algas verdes (*Pseudokirchneriella subcapitata*) e cianobactérias (*Synechococcus leopoliensis*).

Os efeitos de misturas de antineoplásicas também foram avaliados em *Daphnia magna* e *Ceriodaphnia dubia*. Quando expostos a uma mistura binária de antineoplásicos comumente usados (fluorouracil, cisplatina, etoposídeo e imatinibe), os crustáceos planctônicos em questão responderam na redução da prole e aumento de danos no DNA (PARRELLA et al., 2014b). Algo semelhante foi observado em *Daphnia pulex*, submetida a uma mistura de tamoxifeno e seu metabólito, o 4-hidroxi-tamoxifeno. Houve uma diminuição no desempenho reprodutivo, sendo que a exposição a compostos únicos em concentração muito maior não afetou reprodução (BORGATTA et al., 2016).

2.5 AVALIAÇÃO DE RISCO

A definição de risco é bastante ampla, porém, de forma geral, pode ser apresentada como a possibilidade de dano, de perigo ou de ocorrência de efeito danoso. O risco ambiental pode ser definido como a possibilidade de um impacto ocorrer sobre o meio ambiente, já a avaliação de risco ambiental é definida como o procedimento pelo qual os efeitos adversos prováveis ou reais de poluentes sobre os ecossistemas e seus componentes são estimados com um grau conhecido de certeza usando metodologias científicas (DEPLEDGE; FOSSI, 1994). A consequência dos estudos relacionados aos riscos ambientais é a criação de novas normativas

relacionadas ao impacto das atividades no meio ambiente, introduzindo estudos de avaliação obrigatórios a fim de reduzir riscos inerentes às atividades (MOURA et al. 2015).

A avaliação de risco é um processo de base científica que consiste em três etapas fundamentais: formulação do problema, análise e caracterização do risco (FREITAS, 2002). O objetivo da avaliação de risco ambiental é identificar ativos que tenham potencial para impactar negativamente o meio ambiente e os seres vivos. Dessa forma, é importante avaliar todo o conhecimento existente sobre os compostos escolhidos. Informações sobre as características químicas, possíveis rotas de exposição e comportamentos ambientais devem ser considerados (OLALLA; RODRIGUEZ-GIL; VALCÁRCEL, 2020).

O processo de avaliação de risco muitas vezes adota uma abordagem complexa, com uma série de níveis ou camadas. Avaliações de risco mais simples geralmente dependem de estimativas básicas e de modelagem de dados, o que permite um processo rápido; no entanto, com um alto nível de incerteza. Grandes fatores de incerteza são frequentemente exigidos e aplicados a quaisquer estimativas de risco para garantir a proteção da saúde humana e o meio ambiente. Essas avaliações rápidas permitem a triagem inicial e priorização de substâncias que podem estar sujeitas a avaliações de nível superior. Avaliações complexas, por outro lado, podem fornecer estimativas de risco mais realistas, mas dependem de dados confiáveis (geralmente medidos em campo), muitas vezes exigindo grandes investimentos de tempo e dinheiro (OLALLA; RODRIGUEZ-GIL; VALCÁRCEL, 2020).

2.5.1 Cálculo da avaliação de risco ambiental

A avaliação de risco ambiental é quantificada através dos seguintes fatores: valores do quociente de risco (RQ), a concentração ambiental prevista (PEC) e a concentração prevista sem efeito (PNEC). O RQ leva em consideração a concentração ambiental medida e a concentração na qual os compostos são tóxicos para certos organismos (SANTOS et al., 2013). Para isso, primeiramente é necessário selecionar a substância que pode causar danos para que então, possa ser feita a avaliação dose/resposta. É nesta etapa que são calculadas a concentração ambiental prevista (PEC) e a concentração prevista sem efeitos (PNEC).

A PEC é calculada de acordo com dados de consumo do composto e o volume de efluente ou água onde essa substância é diluída. Já a PNEC é derivada como uma indicação de uma concentração de exposição “segura” abaixo do qual não são esperados efeitos deletérios.

De acordo com Agência Europeia das Substâncias Químicas (ECHA), dependendo do valor do quociente de risco (RQ) é possível classificar o efeito adverso esperado, como mostra a Tabela 7.

Tabela 7 - Efeitos de risco esperados de acordo com valores de RQ

Valor de RQ	Risco
< 0,1	Nenhum efeito adverso é esperado
0,1 - 1	Baixo, mas possíveis efeitos adversos devem ser levados em consideração
1 - 10	Risco moderado provável, efeito adverso
> 10	Alto risco

FONTE: Adaptado de ECHA (2012)

Nas Diretrizes da ECHA, o procedimento de registro, avaliação, autorização e restrição de produtos químicos (REACH) é feito separadamente para cada um dos seguintes objetivos de proteção ambiental: ecossistema aquático, ecossistema terrestre, atmosfera, predadores (peixe e verme) e microrganismos em ETE. Há várias metodologias que promovem a obtenção desses valores, variando de acordo com o tipo de toxicidade que se pretende avaliar, se aguda (de curto prazo) ou crônica (de longo prazo).

2.5.1.1 Fator de excreção

A quantidade excretada dos fármacos antineoplásicos é um número que tem grandes implicações nas estimativas da PEC. Besse, Latour e Garric (2012) afirmam que os antineoplásicos são caracterizados por serem excretados pela urina ou fezes em altas taxas, como composto inicial, metabólito ou conjugado. Isso significa que uma alta quantidade da substância será lançada na rede de esgoto (BESSE; LATOUR; GARRIC, 2012). Porém, foi constatado uma ampla variação de taxas de excreção para estes tipos de compostos. Verlicchi et al. (2020) citam como exemplo, o erlotinibe, cuja taxa de excreção é inferior a 2%, enquanto que para a carboplatina essa taxa é de quase 100% (VERLICCHI; GARRIGÓS; AL AUKIDY, 2020). No presente trabalho, para os fármacos estudados, foram encontradas taxas de excreção entre 3 e 100%. Várias publicações estão disponíveis sobre o metabolismo de produtos farmacêuticos, e diferentes fatores de excreção são relatados para cada fármaco. A Tabela 8 apresenta valores de excreção encontrados na literatura.

Tabela 8 - Valores de excreção para os antineoplásicos de acordo com a literatura

Fármaco	Excreção (%)	Referência	Faixa
Ciclofosfamida	>25	Besse; Latour; Garric, 2012	15 - >25
	21	Booker et al., 2014	
	<25	Kümmerer et al., 2016	
	15	Ortíz de Garcia et al., 2013	
Ifosfamida	50	Besse; Latour; Garric, 2012	26 – 61
	26	Booker et al., 2014	
	< 50	Kümmerer et al., 2016	
	61	Ortíz de Garcia et al., 2013	
Metotrexato	90	Besse; Latour; Garric, 2012	< 75 – 90
	83	Booker et al., 2014	
	< 75	Kovalova et al., 2009	
Citarabina	< 10	Besse; Latour; Garric, 2012	5 – 15
	10	Booker et al., 2014	
	5 – 15	Kovalova et al., 2009	
Fluorouracil	20	Besse; Latour; Garric, 2012	5 – 20
	18	Booker et al., 2014	
	5 – 15	Kovalova et al., 2009	
	10	Kümmerer et al., 2016	
Capecitabina	3	Besse; Latour; Garric, 2012	3 – 84
	3	Booker et al., 2014	
	84	Kümmerer et al., 2016	
Etoposídeo	93	Besse; Latour; Garric, 2012	15 – 93
	43	Booker et al., 2014	
	25 – 45	Kovalova et al., 2009	
Paclitaxel	18	Besse; Latour; Garric, 2012	< 5 – 18
	7	Booker et al., 2014	
	< 5	Kovalova et al., 2009	
Doxorrubicina	50	Besse; Latour; Garric, 2012	5 – 50
	14	Booker et al., 2014	
	5 – 15	Kovalova et al., 2009	
Cisplatina	33	Booker et al., 2014	25 – 60
	60	Franquet-Griell et al., 2015	
	25 – 45	Kovalova et al., 2009	
Carboplatina	100	Besse; Latour; Garric, 2012	45 – 100
	54	Booker et al., 2014	
	45 – 75	Kovalova et al., 2009	
Imatinibe	25	Besse; Latour; Garric, 2012	9 – 25
	9	Booker et al., 2014	
Hidroxiureia	50	Besse; Latour; Garric, 2012	50 – 58
	58	Booker et al., 2014	
	50	Usawanuwat; Boontanon; Boontanon, 2014	
Tamoxifeno	13	Franquet-Griell et al., 2015	13 – 50
	50	Ortíz de Garcia et al., 2013	
Bicalutamida	55	Besse; Latour; Garric, 2012	55

2.5.1.2 Remoção dos fármacos antineoplásicos nas estações de tratamento

Assim como ocorre com o fator de excreção, diferentes valores para a remoção de fármacos em estações de tratamento são publicados na literatura. As taxas de remoção podem variar dependendo da localização, tipo de tratamento, configuração da estação de tratamento e

até mesmo condições meteorológicas, além das características do fármaco (GÓMEZ-CANELA et al., 2020). Siedlecka (2020) alega que as ETE existentes não são capazes de remover produtos farmacêuticos de forma eficiente, incluindo os antineoplásicos, uma vez que foram projetadas, sobretudo, para eliminar nutrientes e macropoluentes presentes na água nos níveis de mg.L^{-1} .

O valor de remoção nas estações de tratamento pode ser um valor empírico ou teórico, e se várias taxas estão disponíveis, os valores médios ou medianos podem ser usados (GÓMEZ-CANELA et al., 2020). Vários trabalhos publicados avaliaram taxas de remoção de fármacos antineoplásicos. As porcentagens de remoção nas ETE, para os fármacos estudados e de acordo com a literatura científica disponível, estão sumarizadas na Tabela 9.

Tabela 9 – Valores de remoção em ETE para fármacos antineoplásicos de acordo com a literatura

Fármaco	Remoção (%)	Referência	Faixa (%)
Ciclofosfamida	41	Yin et al (2010)	1,9 – 41
	12,5	Ferrando-Climent et al. (2014)	
	18	Rabii et al. (2014)	
	1,9	Booker et al. (2014)	
	10	Isidori et al. (2016)	
Ifosfamida	87	Buerge et al (2006)	45 – 87
	45	Yin et al (2010)	
	65,7	Martín et al (2011)	
	69,5	Negreira et al (2014)	
Metotrexato	100	Martín el al. (2014)	100
	100	Ferrando-Climent et al. (2014)	
	100	Isidori et al. (2016)	
Citarabina	57	Martín el al. (2014)	24 – 57
	24	Kümmerer et al. (2016)	
Fluorouracil	100	Isidori et al. (2016)	100
Gemcitabina	0	Martín el al. (2014)	0 – 100
	100	Isidori et al. (2016)	
Capecitabina	19 – 89	Negreira et al (2014)	19 – 100
	100	Isidori et al. (2016)	
Etoposídeo	100	Martín el al. (2014)	100
Doxorrubicina	100	Negreira et al (2014)	100
Imatinibe	70 – 90	Tkalec et al. (2021)	70 – 90
Hidroxiureia	95	Booker et al. (2014)	95
Tamoxifeno	43	Ferrando-Climent et al. (2014)	35,5 – 43
	37	Negreira et al (2014)	
	35,5	Isidori et al. (2016)	

2.6 LEGISLAÇÃO AMBIENTAL REFERENTE AOS FÁRMACOS

Em 2010, entrou em vigor a Lei nº 12.305, que institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos, contemplando de forma bastante específica os resíduos sólidos hospitalares e de serviços da saúde. No que se diz respeito às águas, atualmente são válidas a Lei nº 9.433 de

1997, que institui a Política Nacional de Recursos Hídricos, a Resolução do CONAMA nº 430 de 2011, que dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução nº 357 de 2005 e, por fim, a Portaria GM/MS nº 888, de 4 de maio de 2021, que altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, e dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Porém, a legislação brasileira não dispõe sobre limites específicos para lançamento de compostos e medicamentos que são encontrados no efluente hospitalar em nenhuma esfera. No Brasil, a legislação não traz nenhum tipo de fármaco nas listas de monitoramento e limites para substâncias químicas que representam risco à saúde, nem mesmo na portaria de potabilidade.

A única legislação ambiental referente aos fármacos ocorre na União Europeia, onde os fármacos necessitam obter a Autorização de Introdução ao Mercado. Conforme dita o artigo 6º, da diretiva 2001/83/CE, “Nenhum medicamento pode ser introduzido no mercado de um Estado-Membro sem que para tal tenha sido emitida pela autoridade competente desse Estado-Membro uma Autorização de Introdução no Mercado” (THE EUROPEAN PARLIAMENT; THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION, 2001).

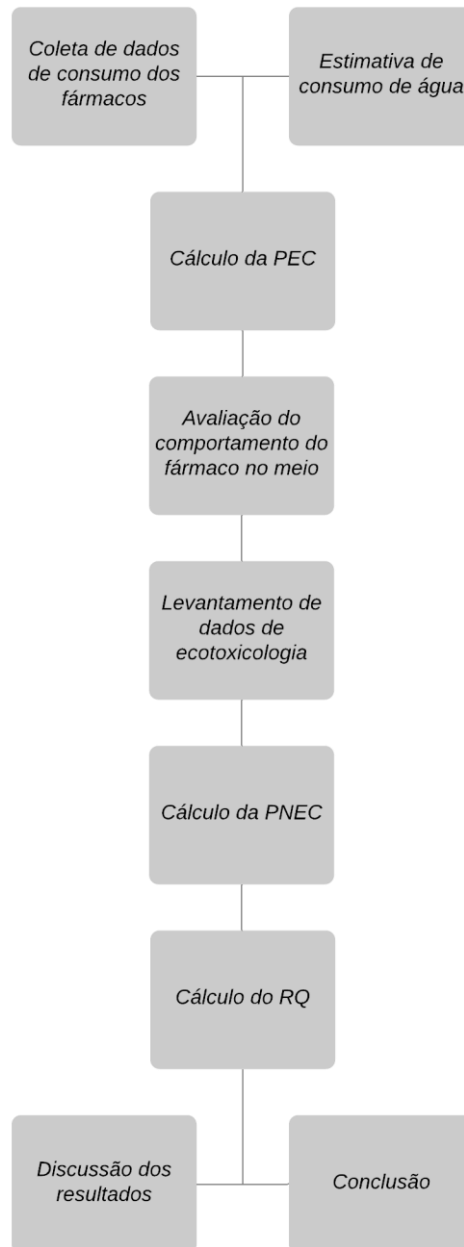
Para a obtenção da Autorização de Introdução ao Mercado, são realizados vários estudos ambientais, sendo obrigatório o estudo de impacto ambiental do fármaco em questão, apresentando limitações de risco onde é aplicada a metodologia da avaliação de risco ambiental conforme a *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use* (BARROS, 2017; EMEA, 2006).

Desta forma, fica evidente que mesmo sem uma legislação ambiental em vigor para este tipo de composto, é necessário olhar com atenção para as probabilidades de contaminação e de prejuízos que estas substâncias podem vir a trazer para o ambiente e para os seres vivos, compreendendo se há ou não a necessidade de formulações de políticas e diretrizes para futuras regulamentações.

3 METODOLOGIA

Para realizar a análise de risco dos fármacos antineoplásicos investigados foram executadas as etapas apresentadas no fluxograma da Figura 5, cujos detalhamentos estão apresentados nos itens a seguir.

Figura 5 - Fluxograma das etapas da análise de risco



3.1 COLETA DE DADOS

Inicialmente foram levantados quais os hospitais da região da Grande Florianópolis possuem habilitação para prestar assistência oncológica pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que garante acesso aos dados de consumo dos medicamentos antineoplásicos através da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011 – Lei de Acesso à Informação. O Anexo A traz a nota informativa referente ao pedido de informação realizado ao Ministério da Saúde. Das três unidades habilitadas, duas foram consultadas, sendo que a terceira foi desconsiderada por não ter retornado o pedido em tempo hábil e também por ser exclusivamente infantil, o que apresenta um baixo consumo nos compostos estudados. As clínicas particulares presentes na região avaliada também não foram consultadas devido à dificuldade de obtenção dos dados nas mesmas.

Após a obtenção das autorizações nas Unidades de Alta Complexidade Oncológica (UNACON) consultadas, foram coletados os dados de consumo de medicamentos antineoplásicos (Grupos L e G03) junto aos setores de farmácia hospitalar. Os dados foram solicitados para o período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2020.

Para a estimativa de esgoto gerado na região, foram utilizados os dados do Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS) para o ano de 2020, já os dados de população para o ano do estudo foram obtidos através de consulta ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Os dados de ecotoxicologia foram obtidos através de consulta à literatura e também no banco de dados da U.S.EPA, o ECOTOX, bem como os dados físico-químicos dos compostos, que também foram consultados em periódicos e nos bancos de dados Drugbank (<https://go.drugbank.com/>) e Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Com base nos dados coletados de consumo dos medicamentos no hospital, foram escolhidos alguns dos fármacos que apresentam maior relevância em relação à sua utilização na área de estudo. Os fármacos foram selecionados de acordo com a quantidade dispensada, priorizando os mais consumidos, e também as características físico-químicas e toxicológicas mais relevantes, como alta persistência e fator de bioconcentração.

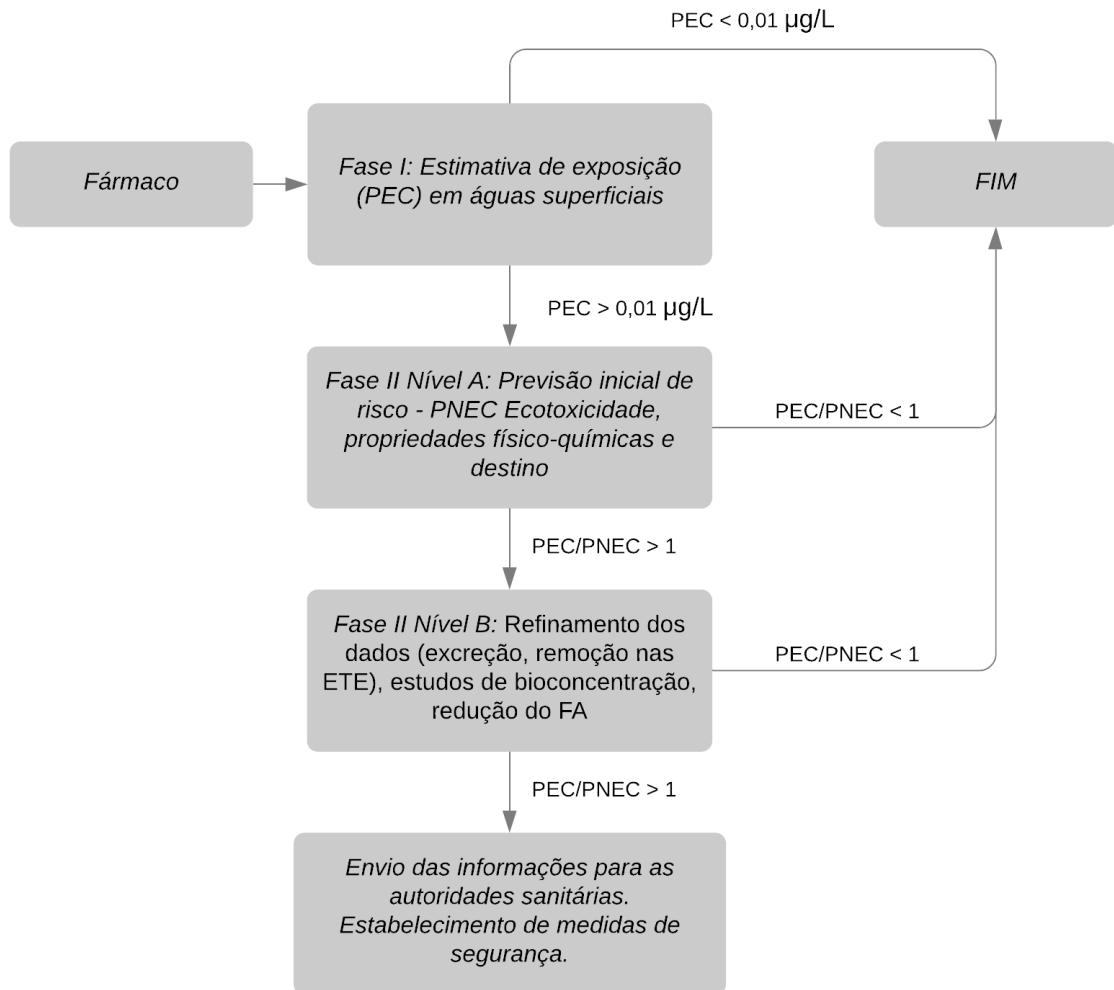
3.2 CÁLCULO DA AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL

Para a avaliação de risco ambiental, foi utilizada a norma vigente da UE, o *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use* (EMA, 2006), que

se divide em duas fases. Primeiramente, é estimada a exposição do fármaco no ambiente e depois, seu destino e efeitos no meio ambiente.

A Figura 6 apresenta uma síntese da avaliação de risco ambiental utilizada neste estudo.

Figura 6 - Procedimento para a execução da avaliação de risco ambiental



FONTE: Adaptado de EMEA (2006) e Ortiz de García et al. (2014)

Na Fase I, a estimativa é baseada apenas na substância, independentemente da sua rota de administração, metabolismo e excreção. Se a PEC é inferior a $0,01 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ e não há nenhuma outra preocupação aparente, presume-se que é improvável que o fármaco apresente risco para o ambiente.

Para se obter o valor de PEC foi utilizada a Equação 1. A PEC foi calculada individualmente para todos os fármacos antineoplásicos.

$$PEC = \frac{\text{Consumo}}{\text{Esgoto.hab.FD.365}} \quad \text{Equação 1}$$

Onde: *Consumo* é a massa do fármaco consumida anualmente (μg); *Esgoto* é o volume de esgoto gerado *per capita* (L); *hab* é o número de habitantes da região escolhida; *FD* é o fator de diluição, que se refere à diluição dos efluentes nas águas superficiais. O valor de FD considera os diferentes regimes de rios e bacias hidrográficas e será apresentado com mais detalhes no item 4.4; *365* são o número de dias do ano.

Nesta fase, considera-se que 100% do fármaco administrado é excretado e que não há remoção na ETE.

Se o valor PEC é igual ou superior a $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$, então a Fase II deve ser realizada. A norma europeia ainda prevê alguns pontos que devem ser levados em consideração para dar sequência à Fase II, independentemente da concentração ambiental estimada: (i) fármacos que podem afetar a reprodução de animais vertebrados ou inferiores em concentrações inferiores a este limite; (ii) compostos altamente lipofílicos e disruptores endócrinos e (iii) fármacos com um $\log Kow > 4.5$. Então, mesmo que a PEC apresente valores inferiores a $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$, mas se enquadre em pelo menos um dos três itens citados, deve-se prosseguir para a Fase II.

A Fase II é composta por dois níveis – A e B. Na Fase II nível A é realizada a previsão inicial de risco através da obtenção do valor da concentração ambiental prevista sem efeito (PNEC). A PNEC é o valor que indica uma concentração de exposição segura, abaixo da qual não são esperados efeitos deletérios.

O valor da PNEC é determinado com base em ensaios ecotoxicológicos. O método dos ensaios ecotoxicológicos consiste em submeter os organismos-teste a diferentes diluições da substância por um período determinado. Após o tempo de exposição, é medido o efeito tóxico em cada uma das diluições em função do tempo (agudo ou crônico) e característica do efeito (crescimento, mortalidade, reprodução). A toxicidade medida utilizada no cálculo da PNEC é baseada na menor concentração sem efeito (NOEC) ou na menor concentração de efeito observado (LOEC), resultados do conjunto de testes de toxicidade de longo prazo (ou crônicos). É necessário que se obtenha valores de testes ecotoxicológicos para três níveis tróficos (algas ou cianobactérias; invertebrados aquáticos e peixes). A concentração de referência a ser usada

para derivação PNEC deve ser correspondente à espécie mais sensível, ou seja, sempre a concentração mais baixa (ECHA, 2008). O cálculo para a determinação de PNEC foi realizado a partir da Equação 2.

$$PNEC = \frac{\text{Toxicidade medida}}{AF} \quad \text{Equação 2}$$

Onde: *PNEC* é concentração que não apresenta efeito ao meio ambiente ($\mu\text{g.L}^{-1}$); *Toxicidade medida* ($\mu\text{g.L}^{-1}$); *AF* é o fator de avaliação.

Na falta de dados crônicos (NOEC ou LOEC), ou dados para os três níveis tróficos, utilizaram-se dados ecotoxicológicos agudos (EC50), com seu devido AF.

Para a determinação do fator de avaliação (AF), utilizou-se o critério estabelecido pela norma europeia REACH (2008), conforme expresso na Tabela 10.

Tabela 10 - Resumo dos critérios usados para a seleção de fatores de avaliação (AF) usados para a derivação de PNEC de acordo com as diretrizes REACH (ECHA 2008)

Dados disponíveis	AF
Pelo menos um EC50 ou LC50 de curto prazo de cada um dos três níveis tróficos [peixes, invertebrados (de preferência, <i>Daphnia</i>) e algas]	1000
Um EC10 ou NOEC de longo prazo (peixe ou <i>Daphnia</i>)	100
Dois resultados de longo prazo (EC10 ou NOEC) de espécies que representam dois tróficos níveis (peixes e / ou <i>Daphnia</i> e / ou algas)	50
Resultados de longo prazo (EC10 ou NOEC) de pelo menos três espécies (normalmente peixes, <i>Daphnia</i> e algas) representando três níveis tróficos	10

FONTE: Adaptado de ECHA (2008)

Para a obtenção dos dados ecotoxicológicos foram realizadas buscas na literatura existente e no banco de dados ECOTOX, da U.S.EPA (2021). Foram priorizados dados de ensaios ecotoxicológicos experimentais, porém, na falta de informações para alguns fármacos ou espécies, optou-se por utilizar dados resultantes de trabalhos que modelaram valores de toxicidade aguda e crônica para o meio aquático utilizando o programa ECOSAR (*Ecological Structure Activity Relationships*), da Agência Ambiental Americana.

Ainda na Fase II nível A, foi realizado o levantamento e análise dos parâmetros físico-químicos para todos os fármacos investigados neste estudo. Para a obtenção dos dados foram consultados bancos de dados com informações de produtos químicos e fármacos, como Drugbank e Pubchem, além de periódicos atuais disponíveis em plataformas científicas.

Todas as informações buscadas foram necessárias para o cálculo do quociente de risco (RQ). Os valores de RQ são calculados como as razões entre a Concentração Ambiental Prevista (PEC) e a Concentração Prevista sem Efeito (PNEC). Desta forma o RQ é descrito pela Equação 3.

$$RQ = \frac{PEC}{PNEC} \quad \text{Equação 3}$$

Onde: *PEC* é a Concentração Ambiental Prevista ($\mu\text{g.L}^{-1}$) e *PNEC* é Concentração Prevista sem Efeito ($\mu\text{g.L}^{-1}$).

Se o valor do quociente de risco (RQ) for inferior a 0,1, nenhum efeito adverso é esperado e o risco é classificado como insignificante. Se o valor RQ estiver entre 1 e 10, um risco moderado e efeito adverso são prováveis, e neste caso, deve-se prosseguir para a Fase II nível B.

Na Fase II nível B deve ocorrer o refinamento dos dados, utilizando para isso, dados de excreção do fármaco e de remoção nas ETE para calcular a PEC_{ref} , ou seja, leva-se em consideração a porcentagem excretada e removida para cada fármaco em particular, utilizando para isso dados obtidos na literatura (Equação 4). Após o cálculo da PEC refinada, um novo RQ deve ser determinado. Se, ainda assim, o valor de RQ for superior a 1, deve-se enviar as informações às autoridades sanitárias, para que medidas de segurança sejam estabelecidas (ECHA 2012).

$$PEC_{ref} = \frac{Consumo \cdot (1 - F_{exc}) \cdot (1 - F_{ETE})}{Esgoto \cdot hab \cdot FD \cdot 365} \quad \text{Equação 4}$$

Onde: *Consumo* é a massa do fármaco consumido anualmente (μg); F_{exc} é a fração do fármaco que é excretada; F_{ETE} é a fração que é removida na ETE; *Esgoto* é o volume de esgoto gerado *per capita* (L); *hab* é o número de habitantes da região escolhida; *FD* é o fator de diluição; 365 são o número de dias do ano.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo foi realizada a avaliação preliminar de risco ambiental para 43 fármacos antineoplásicos. Os fármacos utilizados compreendem todos os medicamentos que são consumidos pelas duas UNACON da Grande Florianópolis (SC) consultadas neste estudo. O período utilizado foi de 12 meses, abrangendo os meses de janeiro a dezembro de 2020.

Um dos elementos da equação da avaliação de risco ambiental é o volume de esgoto gerado. Para quantificar esses valores de esgoto, foi adotada a condição proposta por Olalla et al. (2020), que afirma que aproximadamente 75-80% dos tratamentos oncológicos são realizados em pacientes que não permanecem nos hospitais. Alguns pacientes recebem tratamento ambulatorial e retornam para suas casas, no caso dos injetáveis, enquanto outros retiram os fármacos e realizam o tratamento domiciliar, no caso do tratamento oral, e uma pequena parcela permanece internada. Porém, independentemente de serem excretadas por pacientes em casa ou no hospital, a maioria das substâncias antineoplásicas e seus metabólitos são lançadas nas redes de esgoto doméstico, que podem ou não passar por ETE.

Seguindo a premissa exposta no parágrafo anterior, optou-se por utilizar todos os fármacos antineoplásicos consumidos nas UNACON consultadas e calcular o volume de esgoto considerando a geração *per capita* de toda a população da Grande Florianópolis, conforme item 3.1 da metodologia.

Para a avaliação de risco ambiental, foi utilizada a diretriz europeia para a avaliação do risco ambiental de fármacos (EMEA, 2006), uma vez que não há legislação brasileira para este fim.

4.1 CONSUMO DE ANTINEOPLÁSICOS

Por meio de pesquisa no setor de dispensação farmacêutica das duas maiores UNACON que atendem a Grande Florianópolis, calculou-se o consumo dos fármacos antineoplásicos para esta região. De acordo com os dados disponibilizados, o consumo anual de fármacos oncológicos foi de 145,95 kg para a região estudada. A Tabela 11 mostra os antineoplásicos consumidos no ano de 2020, estando classificados do maior para o menor consumo.

Tabela 11 - Fármacos consumidos no ano de 2020 na Grande Florianópolis

ATC	Fármaco	Consumo (mg)	Consumo (kg)
L01BC06	Capecitabina	63.881.000	63,881
L01XX05	Hidroxiureia	51.507.000	51,507
L01BC02	Fluorouracil	5.287.850	5,288
L01XE01	Imatinibe	5.163.000	5,163
L02BA01	Tamoxifeno	3.896.960	3,897
L01BA01	Metotrexato	3627542,5	3,627
L01AA01	Ciclofosfamida	2.872.200	2,872
L01BC01	Citarabina	1.989.745	1,989
L02BB03	Bicalutamida	1.123.300	1,123
L02BG06	Exemestano	905.450	0,905
L01EA03	Nilotinibe	732.800	0,733
L01BB02	Mercaptopurina	647.550	0,648
L01CD01	Paclitaxel	618.600	0,618
L01XE06	Dasatinibe	597.000	0,597
L01XA02	Carboplatina	506.583	0,507
L01AX04	Dacarbazina	365.376	0,365
L01CB01	Etoposídeo	294.348	0,294
L02BG03	Anastrozol	247.547	0,247
L01XA03	Oxaliplatina	226.917	0,227
L01CA01	Vimblastina	217.050	0,217
L02AB01	Megestrol	163.520	0,163
L01XB01	Procarbazina	156.100	0,156
L01XX23	Mitotano	150.000	0,15
L01AA06	Ifosfamida	143.667	0,144
L01DB01	Doxorrubicina	128.198	0,128
L01XA01	Cisplatina	114.272	0,114
L01BC05	Gencitabina	95.108	0,095
L01CD02	Docetaxel	76.425	0,076
L01XX19	Irinotecano	38.216	0,038
L01XX14	Tretinoína	36.070	0,036
L01AA03	Melfalana	27.936	0,028
L02AE02	Leuprorrelina	27.435	0,027
L01CA04	Vinorelbina	27.167	0,027
L01DB02	Daunorrubicina	14.389	0,014
L01AD02	Lomustina	14.240	0,014
L01AB01	Bussulfano	11.700	0,012
L01BB05	Fludarabina	8.451	0,008
L01AA02	Clorambucila	5.926	0,006
G03CB02	Dietilestilbestrol	4.596	0,005

Tabela 11 - Fármacos consumidos no ano de 2020 na Grande Florianópolis (continuação)

ATC	Fármaco	Consumo (mg)	Consumo (kg)
L01CA02	Vincristina	1.853	0,002
L01DB07	Mitoxantrona	1.936	0,002
L01XX35	Anagrelide	1.762	0,002
L01BB04	Cladribina	352	0,0004

4.1.1 Classificação e modo de ação dos fármacos antineoplásicos que ocorrem no meio ambiente

Os 43 fármacos avaliados neste estudo foram categorizados de acordo com seu específico modo de ação, os quais estão sumarizados na Tabela 12, juntamente com sua classe química, estrutura e principais usos.

Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC

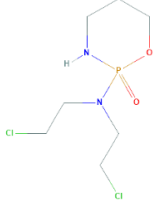
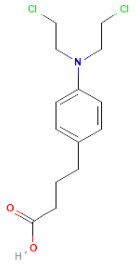
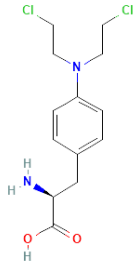
Classe Química	ATC	Fármaco	Estrutura [c]	Modo de ação	Uso
Agentes alquilantes	L01AA01	Ciclofosfamida		Impede a síntese de DNA e a transcrição de RNA do DNA afetado; causa danos e mutações ao DNA [b]	Cânceres de mama, endometrial, cólon e próstata, testículo, sarcomas e linfomas. [a], [b]
	L01AA02	Clorambucila		Alquilação de ácidos nucleicos, com inibição resultante da síntese de DNA [d]	Cânceres de ovário, linfomas e leucemias. [a], [b]
	L01AA03	Melfalana		Inibe a síntese de DNA afetando a replicação celular. Pode induzir uma série de mutações diferentes [b]	Cânceres de mama, de ovário, de tireoide e mieloma. [a], [b]

Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC (continuação)

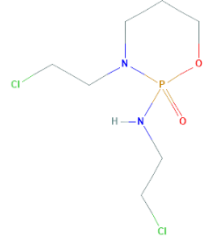
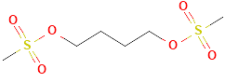
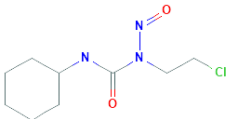

Classe Química	ATC	Fármaco	Estrutura [c]	Modo de ação	Uso
Agentes alquilantes	L01AA06	Ifosfamida		Impede a síntese de DNA e a transcrição de RNA do DNA afetado; causa danos e mutações ao DNA [b]	Linfomas [a], cânceres de testículo, de ovário, cervical, de bexiga, de pulmão de células pequenas, osteocarcinoma e linfoma não-Hodgkin [b].
	L01AB01	Bussulfano		Causa interferência na replicação do DNA e da transcrição do RNA [b]	Leucemia mieloide crônica [b]
	L01AD02	Lomustina		A lomustina e seus metabólitos interferem na função do DNA e do RNA, em uma fase do ciclo celular inespecífica [b]	Tumores cerebrais primários e metastáticos, doença de Hodgkin refratária ou recidivante, tratamentos cirúrgicos e / ou radioterápicos. [b]
	L01AX04	Dacarbazina		O mecanismo de ação não é conhecido, mas parece exercer efeitos citotóxicos por meio de sua ação como agente alquilante. Outras teorias incluem a inibição da síntese de DNA [b]	Melanoma maligno e doença de Hodgkin. [b]

Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC (continuação)

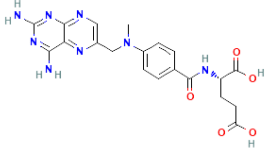
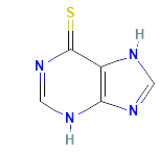
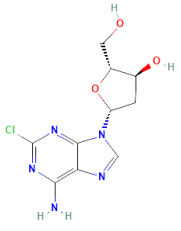
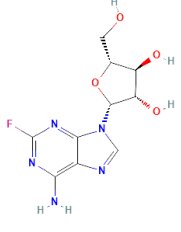
Classe Química	ATC	Fármaco	Estrutura [c]	Modo de ação	Uso
	L01BA01	Metotrexato		Inibição de enzimas responsáveis pela síntese de nucleotídeos, que evita a divisão celular [b]	Câncer de mama, de testículo, cabeça e pescoço e linfoma não-Hodgkin [a], [b]
	L01BB02	Mercaptopurina		Interfere na síntese do ácido nucleico [b]	Leucemia linfóide aguda [b]
Antimetabólitos	L01BB04	Cladribina		Impede as células de produzir e reparar o DNA (processos necessários para o crescimento e a multiplicação das células cancerosas) [b]	Doenças linfoproliferativas incluindo leucemia de células pilosas [b]
	L01BB05	Fludarabina		Inibição da síntese de DNA [b]	Malignidades hematológicas (cânceres no sangue) [b]

Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC (continuação)

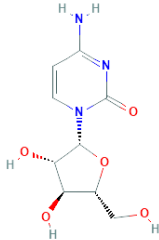
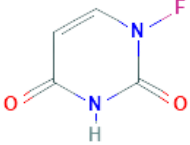
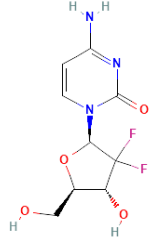
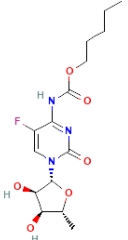
Classe Química	ATC	Fármaco	Estrutura [c]	Modo de ação	Uso
	L01BC01	Citarabina		A citarabina atua por meio de danos diretos ao DNA e incorporação ao DNA [b]	Leucemia não linfóide aguda, leucemia linfóide e a fase blástica da leucemia mieloide crônica [b]
	L01BC02	Fluorouracil		Inibição da formação de timidilato a partir do uracil, que leva à inibição da síntese de DNA e RNA e morte celular [b]	Cânceres de cólon, esôfago, estômago, reto, mama, próstata, trato biliar, cabeça e pescoço, cervical, pâncreas, tireoide, células renais e carcinoides [a], [b]
Antimetabólitos	L01BC05	Gemcitabina		Inibição de DNA, fragmentação do DNA e morte celular apoptótica de células malignas [b]	Câncer de ovário, carcinoma de células não pequenas do pulmão, câncer de mama metastático e como agente único para câncer de pâncreas [b]
	L01BC06	Capecitabina		Interfere no processamento de RNA e na síntese de proteínas [b], [e]	Cânceres mama, ovários, próstata, pâncreas e de cólon e reto [b], [e]

Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC (continuação)

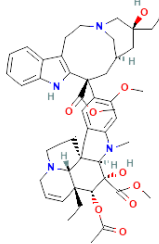
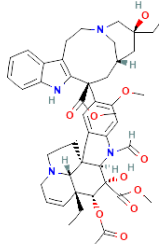
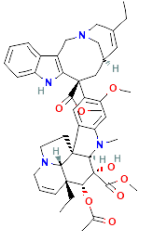
Classe Química	ATC	Fármaco	Estrutura [c]	Modo de ação	Uso
Alcaloides vegetais e produtos naturais	L01CA01	Vimblastina		Inibição da mitose na metáfase [b]	Cânceres de mama, testicular, de bexiga, linfomas, neuroblastoma, linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin e sarcomas [a], [b]
	L01CA02	Vincristina		Inibição da mitose na metáfase por meio de sua interação com a tubulina, causando parada mitótica ou morte celular [b]	Cânceres de mama, de ovário, de cabeça e pescoço, de cérvix, leucemia aguda, linfoma maligno, doença de Hodgkin [a], [b]
	L01CA04	Vinorelbina		Interferência na segregação cromossômica durante a divisão celular [b]	Câncer pulmonar metastático de células não pequenas e em conjunto com outras drogas [b]

Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC (continuação)

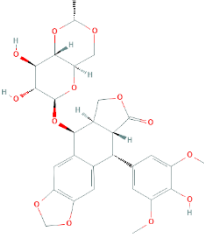
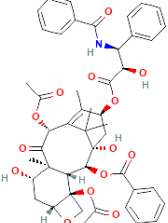
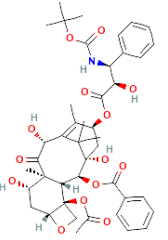
Classe Química	ATC	Fármaco	Estrutura [c]	Modo de ação	Uso
Alcaloides vegetais e produtos naturais	L01CB01	Etoposídeo		Inibição da religação do DNA, causando erros críticos na síntese de DNA no estágio pré-mitótico da divisão celular, podendo levar à apoptose da célula cancerosa [b]	Cânceres de testículo e de pulmão [b]
	L01CD01	Paclitaxel		Afeta a função celular induzindo a apoptose em células cancerosas [b]	Câncer avançado do ovário e outros vários tipos de câncer, incluindo câncer de mama e de pulmão [b]
	L01CD02	Docetaxel		Afeta a função celular induzindo a apoptose em células cancerosas [b]	Câncer de mama localmente avançado ou metastático, câncer de próstata metastático, adenocarcinoma gástrico e câncer de cabeça e pescoço [b]

Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC (continuação)

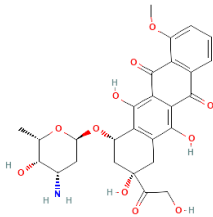
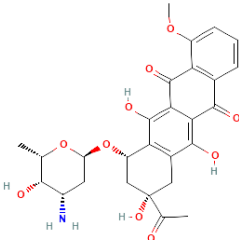
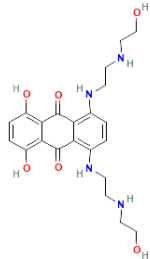
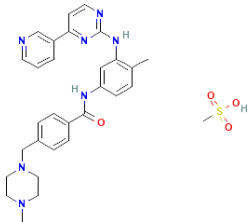
Classe Química	ATC	Fármaco	Estrutura [c]	Modo de ação	Uso
Antibióticos citotóxicos e substâncias relacionadas	L01DB01	Doxorrubicina		Interação com DNA em uma variedade de maneiras diferentes, incluindo intercalação, quebra da fita de DNA e inibição de enzimas [b]	Cânceres de mama, ovário, endometrial, próstata, testículo, bexiga, esôfago, cabeça e pescoço, cérvix, pulmão, garganta e boca [a], [b]
	L01DB02	Daunorrubicina		Inibição da reprodução celular por meio da interferência com a replicação do DNA [b]	Leucemia, câncer de mama [a], [b]
	L01DB07	Mitoxantrona		Age sobre a síntese de DNA e RNA impedindo a divisão celular [b]	Leucemias, esclerose múltipla [b]
Inibidores de proteína quinase	L01EA01	Imatinibe		Inibição específica de uma série de enzimas tirosina quinase [b]	Leucemia mieloide crônica, tumores estromais gastrointestinais [b]

Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC (continuação)

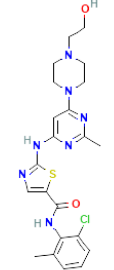
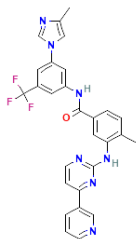
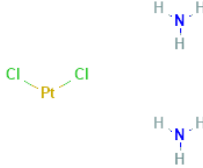
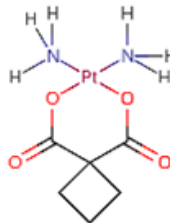
Classe Química	ATC	Fármaco	Estrutura [c]	Modo de ação	Uso
Inibidores de proteína quinase	L01EA02	Desatinibe		Inibição da família da tirosina quinase [b]	Leucemia mieloide crônica ou linfóide [b]
	L01EA03	Nilotinibe		Inibe a atividade da tirosina quinase da proteína BCR-ABL [b]	Leucemia mieloide crônica [b]
Outros agentes antineoplásicos	L01XA01	Cisplatina		Causa codificação incorreta do DNA, interrompendo sua função e ocasionando morte celular [b]	Cânceres de ovário, endometrial, de testículo, bexiga, pâncreas, estômago, esôfago, cabeça e pescoço, cérvix, tireoide, pulmão, garganta e boca, sarcomas [a]
	L01XA02	Carboplatina		Evita que as fitas de DNA se separem para síntese ou transcrição. Pode induzir uma série de mutações diferentes [b]	Câncer de ovário avançado, cânceres de pâncreas, esôfago, estômago, cabeça e pescoço e pulmão [a], [b]

Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC (continuação)

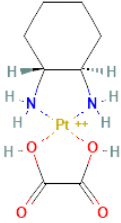
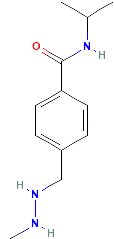
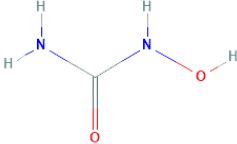
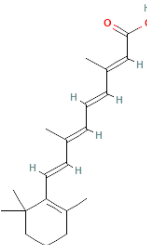
Classe Química	ATC	Fármaco	Estrutura [c]	Modo de ação	Uso
Outros agentes antineoplásicos	L01XA03	Oxaliplatina		Inibe a síntese e transcrição de DNA [b]	Cânceres de cólon e de reto [b]
	L01XB01	Procarbazina		Inibição da síntese de proteínas, RNA e DNA [b]	Linfoma de Hodgkin [b]
	L01XX05	Hidroxiureia		Inibição da síntese de DNA por meio da inibição da ribonucleosídeo difosfato redutase [b]	Melanoma, leucemia mieloide crônica resistente, câncer de ovário recorrente, metastático ou inoperável e anemia falciforme.
	L01XX14	Tretinoína			Câncer de pele e leucemia promielocítica aguda [b]

Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC (continuação)

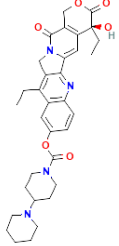
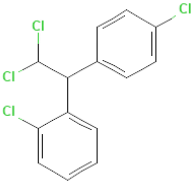
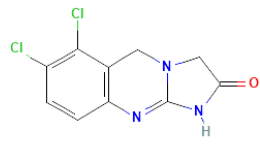
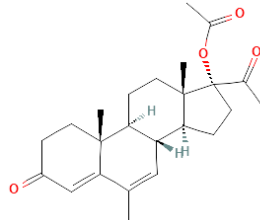
Classe Química	ATC	Fármaco	Estrutura [c]	Modo de ação	Uso
	L01XX19	Irinotecano		Interrupção da replicação e quebras letais de fita dupla no DNA. Como resultado, o dano ao DNA não é reparado de forma eficiente e ocorre a apoptose [b]	Câncer de cólon ou reto [b]
Outros agentes antineoplásicos	L01XX23	Mitotano		Modificação do metabolismo periférico dos esteroides, supressão direta do córtex adrenal [b]	Tumores adrenocorticais [b]
	L01XX35	Anagrelide		Supressão das células responsáveis pela produção de plaquetas [b]	Trombocitemia, secundária a neoplasias malignas, para reduzir a contagem de plaquetas e o risco associado de trombose [b]
Terapia endócrina	L02AB01	Megestrol		Supressão do hormônio luteinizante pela inibição da função hipofisária [b]	Câncer de mama [b]

Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC (continuação)

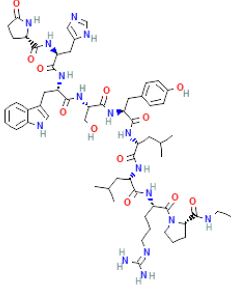
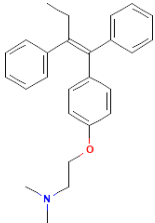
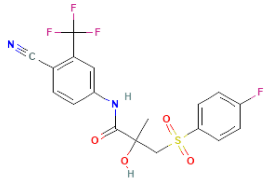
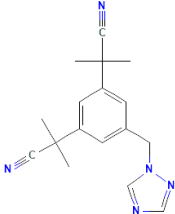
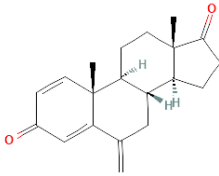
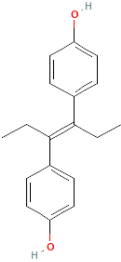
Classe Química	ATC	Fármaco	Estrutura [c]	Modo de ação	Uso
Terapia endócrina	L02AE02	Leoprorrelina		Afeta a síntese e liberação dos hormônios sexuais testosterona, di-hidrotestosterona, estrona e estradiol [b]	Cânceres de próstata e de mama [b]
	L02BA01	Tamoxifeno		Modulador seletivo do receptor de estrogênio que inibe o crescimento e promove a apoptose em tumores benignos [b]	Cânceres de mama e de ovário [a], [b]
	L02BB03	Bicalutamida		Bloqueio da ação dos andrógenos de origem adrenal e testicular que estimulam o crescimento do tecido prostático normal e maligno [b]	Câncer de próstata [b]
	L02BG03	Anastrozol		Inibidor não esteroide da aromatase que inibe a biossíntese de estrogênio [b]	Câncer de mama [b]

Tabela 12 – Classificação, estrutura, modo de ação e principais usos dos fármacos antineoplásicos, classificados de acordo com o código ATC (continuação)

Classe Química	ATC	Fármaco	Estrutura [c]	Modo de ação	Uso
Terapia endócrina	L02BG06	Exemestano		Redução dos níveis de estrogênio ao bloquear a ação da aromatase nas glândulas suprarrenais [b]	Câncer de mama [b]
Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital	G03CB02	Dietilestilbestrol			Cânceres de mama e de próstata [b]

[a] ALMEIDA et al. (2005); [b] Drugbank (2021); [c] Pubchem (2021); [d] SINOWAY; CALLEN (1993) [e] WALKO; LINDLEY (2005)

4.1.1.1 Agentes alquilantes

Os agentes alquilantes pertencem ao grupo L01A e são a classe de antineoplásicos mais antiga e a mais usada nos tratamentos contra o câncer. Os agentes alquilantes são classificados em outros seis grupos: análogos da mostarda nitrogenada (L01AA), sulfonatos de alquila (L01AB), etilenoiminas (L01AC), nitrosoureas (L01AD), epóxidos (L01AG) e outros agentes alquilantes (L01AX). Eles interagem quimicamente com o DNA e permanecem ativos após o processo de divisão celular (ALMEIDA et al., 2005). Pertencem ao grupo L01A ciclofosfamida, clorambucila, melfalana, ifosfamida, bussulfano, lomustina e dacarbazina. Juntos eles representam 2,36% dos fármacos consumidos avaliados neste estudo. A ciclofosfamida é a mais utilizada (1,97%) e juntamente com a ifosfamida é um dos fármacos antineoplásicos mais estudados. Os fármacos do grupo L01A são utilizados para o tratamento dos mais diversos tipos de câncer: de mama, ovário, endometrial, cervical, cólon, próstata, testículo, bexiga, sarcomas, linfomas e leucemias (ALMEIDA et al., 2005).

4.1.1.2 Antimetabólitos

Os agentes antimetabólicos, grupo L01B, exercem seus efeitos principalmente por bloquearem bioquimicamente a síntese do DNA e são amplamente usados em combinações de quimioterapia para o tratamento de várias leucemias e tumores sólidos (PETERS et al., 2000). Integram o grupo dos antimetabólitos o metotrexato, mercaptopurina, cladribina, fludarabina, citarabina, fluorouracil, gemcitabina e capecitabina, o que totaliza aproximadamente 51,75% do consumo dos antineoplásicos abordados neste estudo.

O fármaco mais empregado é a capecitabina (L01BC06), responsável por 43,77% da massa total consumida na Grande Florianópolis. A capecitabina foi desenvolvida como um pró-fármaco do fluorouracil, ou seja, ela tem pouca atividade até ser convertida em fluorouracil pelas enzimas que estão presentes em altas concentrações nos tumores alvo, esse pró-fármaco foi criado com o objetivo de melhorar a sua tolerabilidade (WALKO; LINDLEY, 2005). A capecitabina é utilizada no tratamento de cânceres de mama, ovários, próstata, pâncreas e de cólon e reto, ela age inibindo a divisão celular e causando erro metabólico no processamento do RNA e na síntese de proteínas por meio da produção de RNA fraudulento (DRUGBANK, 2021; WALKO; LINDLEY, 2005).

Sendo que os cânceres mais incidentes para Florianópolis são os de mama, próstata e cólon e reto (Figura 3), pode-se constatar que o consumo de capecitabina está de acordo com o número estipulado pelo INCA para 2020, uma vez que é o antineoplásico mais utilizado e se destina principalmente ao tratamento deste tipo de neoplasias.

O fluorouracil (L01BC02) é o terceiro fármaco mais utilizado, com 3,62% do total consumido. Ele é utilizado no tratamento de cânceres de cólon, esôfago, estômago, reto, mama, próstata, trato biliar, cabeça e pescoço, cervical, pâncreas, tireoide, células renais e carcinoides (ALMEIDA et al., 2005; DRUGBANK, 2021).

4.1.1.3 Alcaloides vegetais e produtos naturais

Os alcaloides vegetais (L01C) podem ser classificados em quatro grupos: alcaloides da vinca, podofilotoxina, taxanos e derivados de camptotecina. Os alcaloides vegetais têm uma ação antineoplásica bem estabelecida contra vários tipos de câncer e muitas vezes são preferíveis pois possuem menos efeitos colaterais (CHANGXING et al., 2020). Seu principal modo de ação consiste em atuar na replicação do DNA ou na síntese de proteínas das células cancerosas, o que resulta na apoptose das células neoplásicas (HABLI et al., 2017).

Neste trabalho, o grupo L01C representa apenas 0,87% dos antineoplásicos consumidos, compreendendo os fármacos vimblastina, vincristina, vinorelbina, que são alcaloides da vinca, o etoposídeo, que é um derivado da podofilotoxina e os antineoplásicos paclitaxel e docetaxel, que são do grupo dos taxanos.

4.1.1.4 Antibióticos citotóxicos

Certos antibióticos são usados em tratamentos de câncer e podem causar citotoxicidade por intercalação e inserção entre pares de bases de DNA ou inibição de DNA, bloqueando a transcrição e processos de replicação e iniciando a morte celular programada (GEWIRTZ, 1999). Neste estudo, foram identificados três antibióticos citotóxicos: doxorrubicina, daunorrubicina e mitoxantrona, somados eles correspondem a apenas 0,1% dos fármacos consumidos.

4.1.1.5 *Inibidores da proteína quinase*

Os inibidores da proteína quinase (L01E) bloqueiam a ação da fosforilação da proteína dentro da célula através da inibição da sinalização. Alterando a atividade das proteínas, altera-se também a atividade celular e, sem a transdução de sinais nas células neoplásicas ocorre a apoptose e morte celular (NOBLE; ENDICOTT; JOHNSON, 2004).

Os compostos detectados neste estudo pertencentes ao grupo L01E são o nilotinibe, imatinibe e desatinibe, que tiveram um total de 6,49 quilogramas consumidos no ano de 2020, o que equivale a 4,45% do total de todos os fármacos antineoplásicos utilizados no período. Estes antineoplásicos são utilizados no tratamento de leucemia mieloide crônica e de tumores estromais gastrointestinais.

4.1.1.6 *Outros agentes antineoplásicos*

O grupo L01X é dividido em outros onze subgrupos, porém os mais relevantes e que possuem fármacos que ocorreram neste estudo são os compostos de platina (L01XA), metil-hidrazina (L01XB) e outros agentes antineoplásicos (L01XX).

Os agentes antineoplásicos a base de platina a interagem com o DNA, configurando lesões a nível molecular além de causar mutações no DNA (ALMEIDA et al., 2005). Cisplatina, carboplatina e oxaliplatina foram os três fármacos identificados para a região deste estudo, e correspondem a 0,58% do total de fármacos avaliados.

A procarbazina pertence ao grupo das metil-hidrazinas e tem como mecanismo de ação a inibição da síntese de proteínas, RNA e DNA. Ela é utilizada para tratar linfoma de Hodgkin e seu consumo, neste estudo, foi de 156,1 gramas ou 0,11%.

O grupo L01XX é classificado apenas como “outros agentes antineoplásicos” e possui cinco fármacos elencados neste estudo, entre eles, a hidroxiiureia, que foi o segundo fármaco mais utilizado na Grande Florianópolis no ano de 2020, totalizando 51,51 quilogramas, o que corresponde a 35,29% do consumo total. A hidroxiiureia, também conhecida como hidroxycarbamida, é utilizada para o tratamento de melanomas, leucemia e câncer de ovário. Os outros antineoplásicos que pertencem ao grupo L01XX são a tretinoína, irinotecano, mitotano e anagrelide, os quais somam a pequena porcentagem de 0,16%.

4.1.1.7 *Terapia endócrina*

O grupo L02, como o nome sugere, se refere ao tratamento por meio da utilização de hormônios. Os fármacos utilizados nestes tratamentos são responsáveis por inibir a síntese de hormônios e seus receptores (BESSE; LATOUR; GARRIC, 2012). 4,36% dos fármacos pertencem ao grupo L02 e são utilizados em tratamentos de cânceres mama, ovário e próstata.

4.1.1.8 *Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital*

Apesar de não fazer parte do grupo dos fármacos antineoplásicos, o grupo G03 também foi avaliado, uma vez que também é empregado em terapias no combate ao câncer. Neste grupo, apenas o dietilestilbestrol foi utilizado e em irrisória quantidade, com apenas 4,6 gramas para todo o ano de 2020.

4.2 CONSUMO DE ÁGUA E POPULAÇÃO

Para que ocorra uma estimativa apurada nos cálculos, é importante que se busque a faixa de consumo de água e o número de habitantes correspondente à mesma região em que os dados dos fármacos foram obtidos (OLALLA et al., 2020).

Para a estimativa de esgoto gerado na região, foram utilizados os dados do SNIS, o qual indicou um consumo de água de 176,13 litros per capita/dia para a mesorregião da Grande Florianópolis. Os dados de população foram obtidos através da projeção de população do IBGE, os quais podem ser visualizados na Tabela 13.

O consumo anual total de água para a região de estudo totalizou 80.260.952.702 litros, ou 80.260.953 de m³.

Tabela 13 - Dados de população para os municípios da Grande Florianópolis (2020)

Município	População (número de habitantes)
Águas Mornas	6.646
Alfredo Wagner	10.136
Angelina	4.686
Anitápolis	3.223
Antônio Carlos	8.712
Biguaçu	70.471
Canelinha	12.553
Florianópolis	516.524
Garopaba	24.070
Governador Celso Ramos	14.739
Leoberto Leal	2.960
Major Gercino	3.465
Nova Trento	15.010
Palhoça	178.679
Paulo Lopes	7.642
Rancho Queimado	2.897
Santo Amaro da Imperatriz	23.907
São Bonifácio	2.791
São João Batista	39.719
São José	253.705
São Pedro de Alcântara	6.046
Tijucas	39.889
Total	1.248.470

FONTE: Adaptado de IBGE, 2020

4.3 COMPARATIVO DAS TAXAS DE CONSUMO DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Como apresentado no título 2.3.1, o consumo de fármacos antineoplásicos em países europeus é estimado em algumas toneladas ao ano (BESSE; LATOUR; GARRIC, 2012), já para o Brasil, não existem dados compilados a nível nacional. Para fins de comparação foi criada a Tabela 14, que mostra o consumo de fármacos oncológicos presentes neste trabalho, em $\mu\text{g}/\text{hab. dia}$, e compara com valores encontrados em outros países.

Tabela 14 - Consumo de fármacos antineoplásicos em diferentes países e neste trabalho.

ATC	Fármaco	Este trabalho (µg/hab.dia)	Espanha ^a (µg/hab.dia)	Alemanha ^b (µg/hab.dia)	França ^c (µg/hab.dia)	Portugal ^d (µg/hab.dia)
L01AA01	Ciclofosfamida	6,30	1,54	11,78	12,7	10,88
L01AA02	Clorambucila	0,013	0,07	0,04	0,34	0,07
L01AA03	Melfalana	0,061	0,04	0,08	0,2	0,1
L01AA06	Ifosfamida	0,315	2,28	4,73	4,28	4,93
L01AB01	Bussulfano	0,026	0,003	0,02	0,001	0,03
L01AD02	Lomustina	0,031	-	0,03	0,13	0,03
L01AX04	Dacarbazina	0,802	0,01	0,82	1,22	0,99
L01BA01	Metotrexato	7,96	3,19	9,9	3,1	2,31
L01BB02	Mercaptopurina	1,42	2,82	2,48	3,94	2,21
L01BB04	Cladribina	0,0008	0,0006	0,001	0,001	0
L01BB05	Fludarabina	0,018	0,0006	0,06	0,23	0,08
L01BC01	Citarabina	4,37	0,42	4,56	5,55	5,07
L01BC02	Fluorouracil	11,60	0,7	66,47	71,95	72,64
L01BC05	Gencitabina	0,209	12	16,27	15,74	9,64
L01BC06	Capecitabina	140,2	280	204,07	213,16	248
L01CA01	Vimblastina	0,476	0,03	0,003	0,0004	0,01
L01CA02	Vincristina	0,004	0,00004	0,003	0,01	0,01
L01CA04	Vinorelbina	0,059	0,21	0,31	0,54	0,3
L01CB01	Etoposídeo	0,646	0,08	1,19	1,71	1,08
L01CD01	Paclitaxel	1,36	1,67	1,5	1,61	1,25
L01CD02	Docetaxel	0,16	0,94	0,65	1,14	0,67
L01DB01	Doxorrubicina	0,28	0,06	0,34	0,7	1,42
L01DB02	Daunorrubicina	0,032	-	-	-	-
L01DB07	Mitoxantrona	0,0042	0,0002	0,01	0,01	0,01
L01EA01	Imatinibe	11,33	33,6	48,19	36,28	41,79
L01EA02	Dasatinibe	1,31	0,9	0,85		1,45
L01EA03	Nilotinibe	1,61	7	11,1	2,44	4,89
L01XA01	Cisplatina	0,25	0,5	0,65	0,94	0,6
L01XA02	Carboplatina	1,11	0,04	3,23	3,47	2,41
L01XA03	Oxaliplatina	0,50	1,37	0,85	1,39	1,05
L01XB01	Procarbazina	0,34	-	0,44		0,42
L01XX05	Hidroxiureia	113	221	230,82	283,88	300
L01XX14	Tretinoína	0,079	0,08	0,1	0,14	0,18
L01XX19	Irinotecano	0,084	1,28	1,29	1,93	2,03
L01XX23	Mitotano	0,33	3,38	5,21	9,7	4,53
L01XX35	Anagrelide	0,004	0,06	-	0,05	0,03
L02AB01	Megestrol	0,36	77,7	-	-	-
L02AE02	Leuprorrelina	0,06	0,24	-	0,13	0,13
L02BA01	Tamoxifeno	8,55	17,7	-	15,65	22,1
L02BB03	Bicalutamida	2,46	38,1	-	35,82	43,2

Tabela 14 - Consumo de fármacos antineoplásicos em diferentes países e neste trabalho.

ATC	Fármaco	Este trabalho (µg/hab.dia)	Espanha ^a (µg/hab.dia)	Alemanha ^b (µg/hab.dia)	França ^c (µg/hab.dia)	Portugal ^d (µg/hab.dia)
L02BG03	Anastrozol	0,54	0,46	-	1,32	0,8
L02BG06	Exemestano	1,99	7,44	-	7,56	3,49
G03CB02	Dietilestilbestrol	0,01	0,0002	-	-	-

^a FRANQUET-GRIELL (2017), ^b KÜMMERER et al. (2016), ^c BESSE; LATOUR; GARRIC (2012) ^d SANTOS et al. (2017)

Os estudos apresentados na Tabela 14 mostram que os fármacos mais consumidos em quatro países da Europa são a capecitabina (L01BC06) e a hidroxiureia (L01XX05), corroborando com o que foi levantado por esta pesquisa, para a região da grande Florianópolis. Para Alemanha, Espanha, França e Portugal o consumo de capecitabina e hidroxiureia ultrapassa 200 µg/hab.dia para cada um dos fármacos enquanto, para a Grande Florianópolis, o valor encontrado foi de 140,2 µg/hab.dia para capecitabina e 113,03 µg/hab.dia para hidroxiureia. Outros fármacos altamente consumidos são o fluorouracil (L01BC02), imatinibe (L01XE01), ciclofosfamida (L01AA01) e bicalutamida (L02BB03). O consumo dos demais antineoplásicos é bastante inferior.

A diferença no consumo dos fármacos pode ser fundamentada através dos dados da incidência de câncer, que é maior no continente europeu do que no sul-americano. Segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), para o ano de 2020, foram estimados 4.398.443 casos para a Europa, enquanto para a América do Sul e Caribe foram 2.556.862 casos, isso para população absoluta. Quando as taxas de incidência são comparadas, o Brasil possui de 188,8 a 257,1 casos para cada 100.000 habitantes, enquanto todos os países da Europa apresentam a maior taxa avaliada, com mais de 257,1 casos para cada 100.000 habitantes (IARC, 2020). Além disso, o consumo avaliado neste estudo pode estar subestimado, uma vez que apenas foram considerados os fármacos utilizados pela rede de saúde pública.

4.4 CONCENTRAÇÃO AMBIENTAL PREVISTA – PEC

A concentração ambiental prevista (PEC) foi calculada através da Equação 1, de acordo com os critérios da norma europeia (EMEA, 2006), apresentada no item 3.2 da metodologia deste trabalho e demonstrada novamente na sequência.

$$PEC = \frac{\text{Consumo}}{\text{Esgoto.hab.FD.365}}$$

Equação 1

O volume de esgoto gerado per capita no município foi de 176,13 L.dia⁻¹ (SNIS 2020), resultando em uma vazão da rede de 219.893.021 L.dia⁻¹ (volume de esgoto gerado por habitante.dia⁻¹ multiplicado pela população residente). Considerou-se que todos os fármacos consumidos são excretados dentro da região de estudo. Também foi utilizado um fator de diluição (FD), que se refere à diluição dos efluentes nas águas superficiais. O valor de FD pode ser muito variável, pois considera os diferentes regimes de rios e bacias hidrográficas em todo o mundo. Para este trabalho, o valor de FD adotado foi de 10, como é indicado pela EMA (*European Medicines Agency* – Agência Europeia de Medicamentos). O Anexo B traz os cálculos realizados para os fármacos capecitabina e imatinibe.

Os valores encontrados de PEC estão apresentados na Tabela 15, classificados pelo código ATC. Esta tabela também traz valores para comparação encontrados neste estudo e em literatura abrangendo outras regiões. Não estão sendo consideradas taxas de excreção e remoção.

Tabela 15 – Comparação das PEC de antineoplásicos (ng.L⁻¹) para a região da Catalunha (Espanha), Niterói (Rio de Janeiro) e Holanda.

ATC	Fármaco	Este estudo	Catalunha ^a	Niterói ^b	Holanda ^c
L01AA01	Ciclofosfamida	3,5786	2,94	11,8	28
L01AA02	Clorambucila	0,0074	0,01	-	-
L01AA03	Melfalana	0,0348	0,05	-	-
L01AA06	Ifosfamida	0,1790	8,76	3,31	10
L01AB01	Bussulfano	0,0146	0,18	-	-
L01AX04	Dacarbazina	0,4552	-	1,22	-
L01BA01	Metotrexato	4,5197	1,1	2,51	1
L01BB05	Fludarabina	0,0105	-	0,0567	-
L01BC01	Citarabina	2,4791	-	8,89	9,8
L01BC02	Fluorouracil	6,5883	-	11,2	10
L01BC05	Gemcitabina	0,1185	5,51	7,4	19
L01BC06	Capecitabina	79,5916	201	-	477
L01CA01	Vimblastina	0,2704	-	0,0216	-
L01CA02	Vincristina	0,0023	0,00003	0,00701	-
L01CB01	Etoposídeo	0,3667	0,53	1,24	2,5
L01CD01	Paclitaxel	0,7707	2,1	0,774	-
L01CD02	Docetaxel	0,0952	0,97	0,322	-
L01DB01	Doxorrubicina	0,1597	0,24	0,692	-
L01DB07	Mitoxantrona	0,0024	-	0,00622	-
L01XA01	Cisplatina	0,1424	-	0,21	0,28
L01XA02	Carboplatina	0,6312	-	-	5,3
L01XA03	Oxaliplatina	0,2827	-	0,571	-
L01EA01	Imatinibe	6,4328	60,6	-	-

Tabela 15 – Comparação das PECs de antineoplásicos (ng.L⁻¹) para a região da Catalunha (Espanha), Niterói (Rio de Janeiro) e Holanda (continuação).

ATC	Fármaco	Este estudo	Catalunha ^a	Niterói ^b	Holanda ^c
L01XX05	Hidroxiureia	64,1744	-	-	562
L01XX19	Irinotecano	0,0476	4,8	0,556	-
L02BA01	Tamoxifeno	4,8554	1,22	-	6,8

^a FRANQUET-GRIELL et al. (2015); ^b DA SILVA (2019); ^c MOERMOND et al. (2018)

De acordo com a Tabela 15, apenas os dois fármacos mais consumidos – capecitabina e hidroxiureia – apresentaram valores de PEC maiores de 0,01 µg.L⁻¹, o que, de acordo com a metodologia, seria o critério para avançar para a Fase II (item 3.2), uma vez que a mesma considera que se o valor da PEC for inferior a 0,01 µg.L⁻¹ é improvável que o fármaco represente um risco para o meio ambiente. Além disso, os fármacos vinorelbina, paclitaxel, nilotinibe, tretinoína, mitotano, tamoxifeno e dietilestilbestrol apresentam valores de log Kow > 4,5, avançando também para a Fase II. Porém, como questionado por Kümmerer et al. (2016), os fármacos antineoplásicos podem ter efeitos sobre os organismos aquáticos em concentrações inferiores a 0,01 µg.L⁻¹, e os efeitos ecotoxicológicos da exposição crônica, mesmo em concentrações muito baixas, ainda não são totalmente conhecidos. Dessa forma, não há como assumir um limite de ação seguro, e mesmo em baixas concentrações, os limites não devem ser aplicados (DA SILVA, 2019). Ainda, Booker et al. (2014) acrescentam que efeitos sutis associados à exposição em baixas concentrações requerem maior atenção, particularmente para esse tipo de fármaco. Considerando essas premissas e o princípio da precaução, o estudo realizou submeteu à Fase II da avaliação de risco 13 fármacos (Tabela 19), os quais foram selecionados de acordo com consumo, características físico-químicas e disponibilidade de dados ecotoxicológicos.

4.5 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

4.5.1 Análise das propriedades físico-químicas dos fármacos antineoplásicos

Com o objetivo de realizar uma análise adequada das propriedades físico-químicas dos antineoplásicos, foi criada a Tabela 16, que traz as características físico-químicas dos fármacos estudados neste trabalho. Para a construção desta tabela foram consultados bancos de dados com informações de produtos químicos e fármacos, como Drugbank e Pubchem, além de periódicos nacionais e internacionais (referências na Tabela 16).

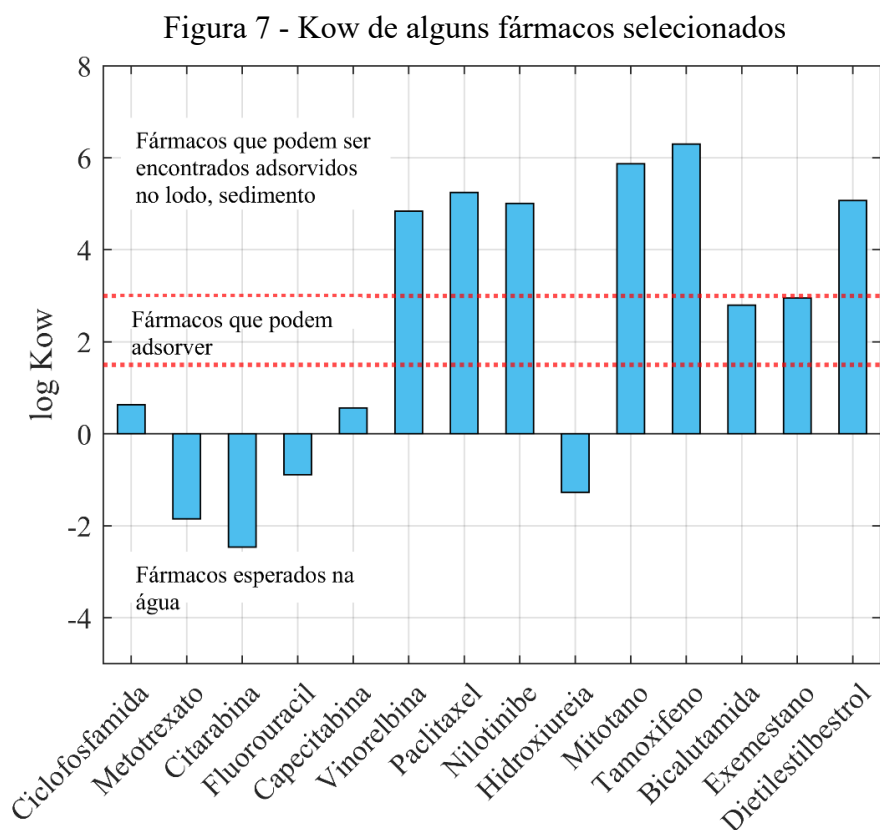
Foram encontradas amplas faixas de valores para todas as propriedades físico-químicas apresentadas. Para solubilidade em água, a cladribina e a citarabina mostraram-se os fármacos mais solúveis (1.000 mg.ml^{-1}), enquanto a vinorelbina é o menos solúvel ($8,37.10^{-6} \text{ mg.ml}^{-1}$).

Os baixos valores da constante de Lei de Henry, para todos os fármacos, indicam que é improvável que ocorra volatilização desses compostos em temperatura ambiente a partir de águas superficiais, uma vez que valores de Constante de Lei de Henry $<10^{-5} \text{ atm.m}^3.\text{mol}^{-1}$ indicam que a volatilização é insignificante (JOSS et al., 2006)

Nenhum dos fármacos apresentou valores de BCF superiores à 5.000, o que sugere que nenhum dos antineoplásicos estudados tem alto potencial de bioconcentração. Contudo, alguns dos compostos apresentaram classificações com potencial moderado, como é o caso do mitotano (L01XX23) com um valor de 3.500, dietilestilbestrol (G03CB02) com 1.600 e o tamoxifeno (L02BA01) com 1.230.

O fármaco com maior valor de log Koc encontrado foi o dietilestilbestrol (G03CB02), seguido pelo mitotano (L01XX23) e paclitaxel (L01CD01), todos estes com valores maiores de 4,5, mostrando que estes fármacos tem alto potencial de adsorção no lodo ou no sedimento.

Para demonstrar melhor os valores de Kow, foi elaborada a Figura 7, que mostra valores desse parâmetro para alguns fármacos selecionados. Alguns dos antineoplásicos comumente utilizados (capecitabina, hidroxiureia, fluorouracil) são polares ($\log Kow < 1,5$), caracterizando-se assim, como altamente solúveis em água, ou seja, após serem lançados na rede de esgoto, esses compostos ficarão disponíveis especialmente na fase aquosa. Para os fármacos bicalutamida e exemestano, que possuem valores de log Kow maiores que 1,5 e menores que 3, é esperado que eles possam se adsorver parcialmente em lodo e sedimento. Os antineoplásicos vinorelbina, paclitaxel, nilotinibe, mitotano, tamoxifeno e dietilestilbestrol tem altos valores de Kow, sendo mais provável que eles sejam detectados no sedimento e na gordura dos organismos aquáticos do que na água.



Com o intuito de investigar o destino dos compostos estudados com maior risco ambiental, foram escolhidos alguns fármacos para realizar uma análise físico-química com maior detalhamento. Os antineoplásicos foram escolhidos de acordo com sua relevância, seja pela alta taxa de consumo encontrada neste estudo ou por suas propriedades físico-químicas significativas. Os fármacos escolhidos foram: ciclofosfamida, ifosfamida, metotrexato, citarabina, fluorouracil, capecitabina, tretinoína, mitotano, imatinibe, tamoxifeno e dietilestilbestrol.

4.5.1.1 Grupo L01A – Agentes alquilantes

Não se espera que a ciclofosfamida seja removida pelo ambiente ou por qualquer processo de tratamento. Seus valores de log Koc (1,64) e log Kow (0,63), não indicam que ela seja adsorvida em sedimentos. A volatilização de águas superficiais não deve ser um processo de destino importante, uma vez que a Constante da Lei de Henry é estimada em $1,4 \cdot 10^{-11} \text{ atm} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. A ciclofosfamida demonstrou ser não biodegradável em testes de lodo de esgoto (BUERGE et al., 2006; ČESEN et al., 2015). Em caso de tratamento de esgoto inadequado ou não tratamento, a ciclofosfamida pode manter sua função medicamentosa por meses ou anos

em águas superficiais (O'KEEFE, 2011). Um BCF estimado de 3 sugere que o potencial de bioconcentração em organismos aquáticos é baixo. A meia-vida calculada para a ciclofosfamida é entre 37,5 e 41 dias. O mesmo ocorre para a ifosfamida, já que possui estrutura, características e propriedades muito semelhantes à ciclofosfamida.

4.5.1.2 Grupo L01B – Antimetabólitos

Os fármacos do grupo L01B apresentam características semelhantes. Metotrexato, citarabina, fluorouracil e capecitabina são solúveis ou muito solúveis em água, além de possuírem baixos valores de Koc e Kow, indicando que podem ser encontrados na fase aquosa e que, por isso, não deve ocorrer a adsorção no sedimento ou no lodo. Os fatores de bioconcentração (BCF) próximos a 3 indicam que não há risco de bioconcentração em organismos aquáticos. O tempo de meia-vida previsto foi de 180 dias para o metotrexato e 60 dias para os demais, enquanto a biodegradação foi estimada em 95% para o metotrexato e entre 60% e 70% para a citarabina.

4.5.1.3 Grupo L01C – Alcaloides vegetais e produtos naturais

O grupo dos alcaloides e produtos naturais, no geral, apresentam baixa ou insignificante solubilidade em água, portanto, se disponíveis em meio aquático, a tendência é que sejam adsorvidos pelo sedimento ou sólidos suspensos devido aos altos coeficientes de adsorção e partição octanol/água. Não se espera que a hidrólise seja um processo de destino ambiental importante, visto que o tempo de meia-vida estimado pode chegar a 5 anos, no caso da vimblastina. Os valores de BCF, apesar de altos, não apresentam potencial de bioconcentração, pois se encontram abaixo de 1000.

4.5.1.4 Grupo L01X – Outros agentes antineoplásicos

No grupo L01X, destacam-se os compostos tretinoína e mitotano. Esses dois fármacos são praticamente insolúveis em água e possuem expressivos valores de Koc, portanto alto potencial de adsorção ao lodo e ao sedimento. Os valores de log Kow acima de 5 classificam estas duas substâncias como altamente lipofílicas, com tendência a se bioconcentrarem na

porção lipídicas das membranas de organismos aquáticos, como mostra o BCF de 3.500. Valores de tempo de meia-vida e hidrólise não foram encontrados.

4.5.1.5 Grupo L02 – Terapia Endócrina

O antineoplásico que mais se evidencia no grupo L02B é o tamoxifeno. Esse composto possui baixa solubilidade em água e, de acordo com o tempo de meia-vida calculado por Li et al. (2021), o tamoxifeno pode ser um poluente persistente. Além disso, seus altos valores de log Kow (6,3) e BCF (1.230) indicam potencial para bioacumulação em sedimentos e organismos aquáticos.

4.5.1.6 Grupo G03 – Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital

O único fármaco avaliado pertencente ao grupo G03 foi o dietilestilbestrol, o qual possui propriedades que evidenciam sua alta capacidade de adsorção aos sedimentos e aos lipídios da biota aquática. Seu valor de BCF mostra a tendência de ser um composto que possui moderado potencial de bioconcentração. Foram encontrados dois estudos que avaliaram a ocorrência de dietilestilbestrol no ambiente. Kapelewska et al. (2018) detectaram o composto em amostras antes e após o tratamento em ETE, sendo que não houve diferença entre as concentrações encontradas, em ambos os casos foram detectados $>0,02\mu\text{g.L}^{-1}$. Na China, duas ETE foram avaliadas, porém em nenhuma delas foi constatada a presença de dietilestilbestrol (LIANG et al., 2021).

Tabela 16 - Características físico-químicas de fármacos antineoplásicos de acordo com sua classificação ATC

ATC	Fármaco	TRANSPORTE				PERSISTÊNCIA			BIOCONCENTRAÇÃO	
		Solubilidade em água – 25°C (mg.ml ⁻¹)	pKa	HLC (atm.m ³ .mol ⁻¹)	log Koc	HL água (dias)	Hidrólise	Biodegradação	log Kow	BCF
L01AA01	Ciclofosfamida	40 ^d	2,84 ^a	1,4.10 ⁻¹¹ b	1,64 ^a	41 ^b ; 37,5 ^g	S ^b	N ^b	0,63 ^a	3 ^a
L01AA02	Clorambucila	12,4 ^b	5,75 ^b	11,71.10 ⁻¹⁰ b	1,04 ^b	37,5 ^g	-	-	1,7 ^b	3 ^b
L01AA03	Melfalana	18,6 ^b	4,3 - 6,5 - 12,3 ^b	4,19.10 ⁻¹³ b	2,54 ^b	-	S ^b	-	-0,52 ^b	3 ^b
L01AA06	Ifosfamida	37,8 ^b	1,45 ^b	1,36.10 ⁻¹¹ b	1,84 ^b	180 ^g	S ^b	N ^b	0,86 ^b	3 ^b
L01AB01	Bussulfano	68,9 ^b	-	5,16.10 ⁻¹⁰ b	-	-	-	-	-0,52 ^b	-
L01AD02	Lomustina	0,111 ^b	-	1,9.10 ⁻¹⁰ b	2,3 ^b	-	-	-	2,82 ^b	34 ^b
L01AX04	Dacarbazina	4,22 ^b	4,42 ^c	-	1,18 ^c	-	-	-	-0,24 ^c	10 ^c
L01BA01	Metotrexato	2,6 ^b	4,7 ^b	1,50.10 ⁻³¹ b	1 ^b	180 ^g	-	95% ^b	-1,85 ^b	3,2 ^b
L01BB02	Mercaptopurina	6,85 ^b	7,77 - 11,7 ^b	7,49.10 ⁻¹⁰ b	1,95 ^b	-	-	-	0,01 ^b	3 ^b
L01BB04	Cladribina	1,0.10 ³ b	-	2,25.10 ⁻²¹ b	-	-	-	-	0,02 ^b	-
L01BB05	Fludarabina	3,53 ^b	-	-	-	-	-	-	-	-
L01BC01	Citarabina	1,0.10 ³ b	4,2 ^c	1,57.10 ⁻¹⁹ b	1 ^c	60 ^g	-	60 – 70% ^c	-2,46 ^c	3 ^c
L01BC02	Fluorouracil	11,1 ^d	8,02 ^c	1,66.10 ⁻¹⁰ c	0,9 ^c	60 ^g	N ^c	S ^c	-0,89 ^c	3 ^c

Tabela 15 - Características físico-químicas de fármacos antineoplásicos de acordo com sua classificação ATC (continuação)

ATC	Fármaco	TRANSPORTE				PERSISTÊNCIA			BIOCONCENTRAÇÃO	
		Solubilidade em água – 25°C (mg.ml ⁻¹)	pKa	HLC (atm.m ³ .mol ⁻¹)	log Koc	HL água (dias)	Hidrólise	Biodegradação	log Kow	BCF
L01BC05	Gemcitabina	15,3 ^c	3,6 ^c	-	1 ^c	37,5 ^g	N ^c	30 – 45 % ^c	-1,4 ^c	3 ^c
L01BC06	Capecitabina	26 ^b	1,9 ^b	2,90.10 ^{-19 b}	0,9 ^b	60 ^g	-	-	0,56 ^b	3 ^b
L01CA01	Vimblastina	4,46.10 ^{-5 b}	5,4 - 7,4 ^b	1,03.10 ^{-27 b}	3,38 ^b	190-1.825 ^b	N ^b	-	3,7 ^b	140 ^b
L01CA02	Vincristina	2,27.10 ^{-3 b}	5 ^e	-	-	60 ^g	-	30% ^b	2,82 ^b	52,1 ^g
L01CA04	Vinorelbina	8,37.10 ^{-6 b}	-	-	-	37,5 ^g	-	-	4,84 ^b	772,5 ^g
L01CB01	Etoposídeo	0,08 ^b	9,8 ^b	1,70.10 ^{-30 b}	1,71 ^b	180 ^g	-	N ^b	0,6 ^b	3 ^b
L01CD01	Paclitaxel	5,56.10 ^{-3 b}	11,99 ^d	-	4,77 ^a	15 ^g	-	-	5,25 ^d	750 ^a
L01CD02	Docetaxel	2,74.10 ^{-4 b}	12,02 ^d	8,09.10 ^{-24 b}	2,71 ^f	60 ^g	N ^b	-	2,83 ^b	19 ^b
L01DB01	Doxorrubicina	2,6 ^b	9,46 ^b	2,5.10 ^{-23 b}	2,59 ^d	180 ^g	N ^b	48 – 74 % ^d	1,27 ^b	3 ^d
L01DB02	Daunorrubicina	39,2.10 ^{-2 b}	7,85 ^b	2,18.10 ^{-13 b}	-	180 ^g	-	-	1,83 ^b	1,92 ^g
L01DB07	Mitoxantrona	0,734 ^b	-	-	-	-	-	-	-	-
L01EA01	Imatinibe	6,48.10 ^{-2 d}	8,07 ^d	-	1,2 ^d	180 ^g	-	-	-	45,2 ^g
L01EA02	Desatinibe	1,28.10 ^{-2 b}	-	-	-	-	-	-	-	-
L01EA03	Nilotinibe	2,4.10 ^{-5 b}	2,1 - 5,4 ^b	-	-	-	-	-	5,01 ^b	-

Tabela 15 - Características físico-químicas de fármacos antineoplásicos de acordo com sua classificação ATC (continuação)

ATC	Fármaco	Solubilidade em água – 25°C (mg.ml ⁻¹)	TRANSPORTE			PERSISTÊNCIA			BIOCONCENTRAÇÃO	
			pKa	HLC (atm.m ³ .mol ⁻¹)	log Koc	HL água (dias)	Hidrólise	Biodegradação	log Kow	BCF
L01XA01	Cisplatina	2,53 ^b	6,6 ^d	-	3,48 ^c	-	-	N ^b	-2,19 ^c	-
L01XA02	Carboplatina	>15 ^c	0,24 – 3,55 ^d	-	2,95 ^d	-	-	-	-1,78 ^d	-
L01XA03	Oxaliplatina	2,8.10 ^{-2c}	7,35 ^c	-	-	-	-	-	-0,47 ^c	-
L01XB01	Procarbazina	1,42 ^b	6,6 ^b	8,90.10 ^{-15b}	-	-	-	-	0,06 ^b	-
L01XX05	Hidroxiureia	100 ^b	10,6 ^d	5,42.10 ^{-11d}	0,47 ^d	-	-	-	-1,27 ^d	3 ^d
L01XX14	Tretinoína	2,48.10 ^{-3b}	4,76 ^b	9,5.10 ^{-6b}	4,3 ^b	-	-	-	6,3 ^b	56 ^b
L01XX19	Irinotecano	0,107 ^b	8,1 ^d	-	3,45 ^d	180 ^g	-	-	3,2 ^b	355 ^d
L01XX23	Mitotano	1,0.10 ^{-4b}	-	8,17.10 ^{-6b}	5,79 ^b	-	-	-	5,87 ^b	3.500 ^b
L01XX35	Anagrelide	1,3 ^b	-	2,7.10 ^{-13b}	3,38 ^b	-	-	-	-0,1 ^b	3,2 ^b
L02AB01	Megestrol	0,02 ^b	-	-	-	15 ^g	-	-	-	-
L02AE02	Leoprorrelina	-	9,6 ^b	-	-	-	-	-	-	-
L02BA01	Tamoxifeno	1,67.10 ^{-2b}	8,87 ^b	4,49.10 ^{-10b}	-	60 ^g	-	-	6,3 ^b	1.230 ^g
L02BB03	Bicalutamida	1,18.10 ^{-2b}	12,6 ^b	2,82.10 ^{-15b}	-	60 ^g	-	-	2,8 ^b	18,2 ^g

Tabela 15 - Características físico-químicas de fármacos antineoplásicos de acordo com sua classificação ATC (continuação)

ATC	Fármaco	TRANSPORTE			PERSISTÊNCIA			BIOCONCENTRAÇÃO		
		Solubilidade em água – 25°C (mg.ml ⁻¹)	pKa	HLC (atm.m ³ .mol ⁻¹)	log Koc	HL água (dias)	Hidrólise	Biodegradação	log Kow	BCF
L02BG03	Anastrozol	0,53 ^b	2,01 ^b	1,71.10 ⁻¹² ^b	-	180 ^g	-	-	2,37 ^b	24,3 ^g
L02BG06	Exemestano	3,9.10 ⁻² ^b	-	1,60.10 ⁻⁸ ^b	-	-	-	-	2,95 ^b	-
G03CB02	Dietilestilbestrol	1,2.10 ⁻² ^b	-	5,8.10 ⁻¹²	5,75 ^b	-	-	-	5,07 ^b	1.600 ^b

[a] SOTTANI et al., 2008; [b] Pubchem ; [c] DA SILVA, 2019 ; [d] BOOKER et al., 2014 [e] Drugbank [f] ZHANG et al., 2013; [g] LI et al., 2021. pKa – constante de dissociação; HLC - Constante de Lei de Henry; log Koc – coeficiente de adsorção; HL – tempo de meia-vida; log Kow – coeficiente partição octanol/água BCF – fator de bioconcentração.

4.6 CONCENTRAÇÃO AMBIENTAL PREVISTA SEM EFEITO – PNEC

A Fase II da avaliação de risco contempla o cálculo da concentração ambiental prevista sem efeito (PNEC), a qual indica o valor da concentração de exposição segura, abaixo da qual não são esperados efeitos deletérios.

O valor da PNEC é determinado com base na menor concentração sem efeito (NOEC) ou na menor concentração de efeito observado (LOEC), resultado do conjunto de testes de toxicidade de longo prazo. Esse valor deve ser corrigido pelo fator de avaliação (AF), o qual leva em consideração as incertezas devido a possíveis diferenças interespécies. A concentração de referência a ser usada para derivação PNEC deve ser correspondente à espécie mais sensível, ou seja, sempre a concentração mais baixa (ECHA, 2008). O cálculo para a determinação de PNEC foi realizado a partir da Equação 2, apresentada no item 3.2 e exposta novamente abaixo.

$$PNEC = \frac{\textit{Toxicidade medida}}{AF} \quad \text{Equação 2}$$

Na falta de dados crônicos (NOEC ou LOEC), utilizaram-se dados ecotoxicológicos agudos (EC50), com seu devido AF.

Para a determinação do fator de avaliação (AF), utilizou-se o critério estabelecido pela norma europeia REACH (2008), conforme expresso na Tabela 17.

Tabela 17 - Resumo dos critérios usados para a seleção de fatores de avaliação (AF) usados para a derivação de PNEC de acordo com as diretrizes REACH (ECHA 2008)

Dados disponíveis	AF
Pelo menos um EC50 ou LC50 de curto prazo de cada um dos três níveis tróficos [peixes, invertebrados (de preferência, <i>Daphnia</i>) e algas]	1000
Um EC10 ou NOEC de longo prazo (peixe ou <i>Daphnia</i>)	100
Dois resultados de longo prazo (EC10 ou NOEC) de espécies que representam dois tróficos níveis (peixes e / ou <i>Daphnia</i> e / ou algas)	50
Resultados de longo prazo (EC10 ou NOEC) de pelo menos três espécies (normalmente peixes, <i>Daphnia</i> e algas) representando três níveis tróficos	10

Os fármacos que foram elencados para a Fase II foram a capecitabina e hidroxiureia, que apresentaram valores maiores de 0,01 µg.L⁻¹, e também vinorelbina, paclitaxel, nilotinibe, tretinoína, mitotano, tamoxifeno e dietilestilbestrol que apresentam valores de log Kow > 4,5. Além desses, foram escolhidos também ciclofosfamida, ifosfamida, metotrexato, citarabina, fluorouracil, etoposideo, doxorubicina, cisplatina, carboplatina, imatinibe e bicalutamida, estes por apresentarem propriedades físico-químicas relevantes e dados de toxicidade disponíveis.

Uma extensa revisão da literatura foi realizada para encontrar concentrações seguras dos fármacos antineoplásicos a partir de dados de toxicidade em organismos aquáticos, priorizando os ensaios com exposições crônicas, porém essas informações ainda são limitadas.

Não foram encontrados dados para vinorelbina, nilotinibe, tretinoína e mitotano. Além disso, nem todos os fármacos apresentaram estudos realizados a longo prazo ou para os três níveis tróficos (algas, crustáceos e peixes), impossibilitando a derivação de PNEC, conforme exige a diretiva europeia. Os resultados disponíveis dos testes para os fármacos e as respectivas referências estão descritos na Tabela 18.

Tabela 18 - Dados de toxicidade aguda e crônica de fármacos antineoplásicos em organismos aquáticos.

ATC	Fármaco	Organismo	Endpoint	Exposição	Resultado	Referência
L01AA01	Ciclofosfamida	Alga		72 h	NOEC = 6,3 mg.L ⁻¹ LOEC = 12,5 mg.L ⁻¹	Russo et al., 2018
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Inibição de crescimento			
		Crustáceo		48 h	NOEC = >1000 mg.L ⁻¹	Zounková et al., 2007
		<i>Daphnia Magna</i>	Imobilização			
			21 d	NOEC = 56 mg.L ⁻¹	Grzesiuk et al., 2018	
		Peixe		96 h	LC 50 = 1,79.10 ³ mg.L ⁻¹	Li et al., 2021
		Modelado com EPIWEB 4.1				
L01AA06	Ifosfamida	Alga		72 h	NOEC = > 320 mg.L ⁻¹	Česen et al., 2016
		<i>Synecococcus leopoliensis</i>	Inibição de crescimento			
		Crustáceo		48 h	EC 50 = 162 mg.L ⁻¹	Buerge et al., 2006
<i>Daphnia Magna</i>	Imobilização					
		Peixe		96 h	LC 50 = > 1000 mg.L ⁻¹	Buerge et al., 2006
		<i>Salmo gairdneri</i>	Mortalidade			
L01BA01	Metotrexato	Alga		72 h	EC 50 = 260 mg.L ⁻¹	Henschel et al., 1997
		<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Inibição de crescimento			
		Crustáceo		48 h	EC 50 = > 1000 mg.L ⁻¹	Henschel et al., 1997
		<i>Daphnia Magna</i>	Imobilização			
			14 d	5,6.10 ⁻³ mg.L ⁻¹	Kusari et al., 2017	
			Reprodução			
		Peixe		48 h	EC50 = 85 mg.L ⁻¹	Henschel et al., 1997
		<i>Danio rerio</i>	Mortalidade (embrião)			

Tabela 18 – Dados de toxicidade aguda e crônica de fármacos antineoplásicos em organismos aquáticos (continuação)

ATC	Fármaco	Organismo	Endpoint	Exposição	Resultado	Referência	
L01BC01	Citarabina	Alga <i>Desmodesmus subspicatus</i>	-	72 h	LOEC = 40 mg.L ⁻¹	Zounková et al., 2010	
		Crustáceo <i>Daphnia Magna</i>	Reprodução	21 d	LOEC = 3,7 mg.L ⁻¹	Zounková et al., 2010	
L01BC02	Fluorouracil	Alga <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Crescimento	72 h	NOEC = 0,01 mg.L ⁻¹	Brezovšek et al., 2014	
			Crescimento	96 h	EC 50 = 0,11 mg.L ⁻¹		
		Crustáceo <i>Daphnia Magna</i>	Imobilização	48 h	NOEC = 1 mg.L ⁻¹	Zounková et al., 2007	
			Reprodução	21 d	LOEC = 0,05 mg.L ⁻¹		
				Reprodução	21 d	NOEC = 0,01 mg.L ⁻¹	Straub, 2010
		Peixe <i>Danio rerio</i>	Mortalidade	120 h	LC 50 = 2222 mg.L ⁻¹	Kovács et al., 2016	
	Mortalidade	33 d	LOEC = 10 mg.L ⁻¹	Kovács et al., 2017			
		Peso corporal seco e comprimento padrão	33 d	LOEC = 1 mg.L ⁻¹	Kovács et al., 2017		
L01BC06	Capecitabina	Alga <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Crescimento	48 h	NOEC = 2 mg.L ⁻¹	Straub, 2010	
		Crustáceo <i>Daphnia Magna</i>	Imobilização	48 h	EC 50 = 850 mg.L ⁻¹	Straub, 2010	
			Imobilização	72 h	EC 50 = 224 mg.L ⁻¹	Parrela et al., 2014	
			Reprodução	48 h	EC 50 = 20,5 mg.L ⁻¹		
	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Mortalidade	24 h	LC 50 = 1230 mg.L ⁻¹	Parrela et al., 2014		

Tabela 18 – Dados de toxicidade aguda e crônica de fármacos antineoplásicos em organismos aquáticos (continuação)

ATC	Fármaco	Organismo	Endpoint	Exposição	Resultado	Referência
L01BC06	Capecitabina	Crustáceo <i>Thamnocephalus platyurus</i>	Imobilização	24 h	EC 50 = 198 mg.L ⁻¹	Parrella et al., 2014
		Peixe <i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalidade	96 h	LC 50 => 867 mg.L ⁻¹	Straub, 2010
L01CB01	Etoposídeo	Alga <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Inibição de crescimento	72 h	NOEC = 10,7 mg.L ⁻¹	Brezovšek et al., 2014
		Crustáceo <i>Daphnia Magna</i>	Imobilização	48 h	NOEC = 10 mg.L ⁻¹	Zounková et al., 2007
			Reprodução	21 d	NOEC = 0,11 mg.L ⁻¹	Parrella et al., 2014
		Peixe <i>Danio rerio</i>	Mortalidade (adulto 8 meses)	96 h	LC 50 => 100 mg.L ⁻¹	Kovács et al., 2016
L01CD01	Paclitaxel	Crustáceo <i>Daphnia Magna</i>		48 h	EC 50 = 0,74 mg.L ⁻¹	FDA-CDER, 1996
L01DB01	Doxorrubicina	Alga <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Inibição de crescimento	96 h	NOEC = 1 mg.L ⁻¹ LOEC = 10 mg.L ⁻¹	Zounková et al., 2007
		Crustáceo <i>Daphnia Magna</i>	Imobilização	48 h	NOEC = 0,01 mg.L ⁻¹	Zounková et al., 2007
			Sobrevivência	48 h	LC 50 = 2,14 mg.L ⁻¹	Parrella et al., 2014

Tabela 18 – Dados de toxicidade aguda e crônica de fármacos antineoplásicos em organismos aquáticos (continuação)

ATC	Fármaco	Organismo	Endpoint	Exposição	Resultado	Referência
L01DB01	Doxorrubicina	Peixe				
		<i>Salmo gairdneri</i>	Mortalidade	96 h	LC 50 = > 1000 mg.L ⁻¹	Buerge et al., 2006
L01XA01	Cisplatina	Alga				
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Inibição de crescimento	72 h	NOEC = 0,50 mg.L ⁻¹ LOEC = 0,98 mg.L ⁻¹	Brezovšek et al., 2014
		Crustáceo				
		<i>Daphnia Magna</i>	Imobilização	48 h	EC 50 = 9,4.10 ⁻⁵ mg.L ⁻¹	Parrela et al., 2014
	Inibição de reprodução	21 d	NOEC = 1.10 ⁻³ mg.L ⁻¹			
L01EA01	Imatinibe	Peixe				
		<i>Danio rerio</i>	Mortalidade (adulto 8 meses)	96 h	LC 50 = 64,5 mg.L ⁻¹	Kovács et al., 2016
		Alga				
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Inibição de crescimento	72 h	NOEC = 0,38 mg.L ⁻¹	Brezovšek et al., 2014
	Inibição de crescimento	72 h	EC 50 = 2,29 mg.L ⁻¹			
L01EA01	Imatinibe	Crustáceo				
		<i>Daphnia Magna</i>	Imobilização	48 h	EC 50 = 11,97 mg.L ⁻¹	Parrela et al., 2014
			Inibição de reprodução	21 d	NOEC = 3.10 ⁻³ mg.L ⁻¹	
		<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Inibição de reprodução	7 d	NOEC = 2,7.10 ⁻⁴ mg.L ⁻¹	
L01EA01	Imatinibe	Peixe				
		<i>Danio rerio</i>	Mortalidade (embrião)	33 d	LC 50 = 1 mg.L ⁻¹	Kovács et al., 2016
	Mortalidade (adulto 8 meses)	96 h	LC = 70,8 mg.L ⁻¹			

Tabela 18 – Dados de toxicidade aguda e crônica de fármacos antineoplásicos em organismos aquáticos (continuação)

ATC	Fármaco	Organismo	Endpoint	Exposição	Resultado	Referência
L01XA02	Carboplatina	Alga <i>Chlorella vulgaris</i>	Inibição de crescimento	96 h	EC 50 = 124 mg.L ⁻¹	Dehghanpour et al., 2020
L01XX05	Hidroxiureia	Peixe <i>Danio rerio</i>	Mortalidade	72 h	NOEC = 3042 mg.L ⁻¹	Harris et al., 2014
		Alga <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Inibição de crescimento	72 h	EC 50 = 0,98 mg.L ⁻¹	Orias et al., 2015
L02BA01	Tamoxifeno	Crustáceo <i>Daphnia Magna</i>	Imobilização	48 h	EC 50 = 0,21 mg.L ⁻¹	Orias et al., 2015
			Reprodução	21 d	EC 50 = 0,12 mg.L ⁻¹	
		<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reprodução	48 h	EC 50 = 8,1.10 ⁻⁴ mg.L ⁻¹	DellaGreca et al., 2007
		Peixe <i>Pimephales promelas</i>	Geral	284 d	LOEC = 5.10 ⁻³ mg.L ⁻¹	Williams et al., 2007
		Alga Alga verde não especificada	Crescimento	72 h	EC 50 => 1 mg.L ⁻¹	FDA-CDER, 1996
L02BB03	Bicalutamida	Crustáceo <i>Daphnia Magna</i>	Reprodução	21 d	NOEC = 6 mg.L ⁻¹	FDA-CDER, 1996
		Peixe <i>Danio rerio</i>	Mortalidade	144 h	33,3% em 1.10 ⁻⁷ mg.L ⁻¹	Josefin, 2020

Tabela 18 – Dados de toxicidade aguda e crônica de fármacos antineoplásicos em organismos aquáticos (continuação)

ATC	Fármaco	Organismo	Endpoint	Exposição	Resultado	Referência
		Crustáceo				
G03CB02	Dietilestilbestrol	<i>Daphnia Magna</i>	Imobilização	48 h	EC 50 = 1,5 mg.L ⁻¹	Brennan et al., 2006

Abreviaturas utilizadas: NOEC: nenhuma concentração de efeito observada; EC50: concentração efetiva média; LC50: concentração letal 50%; LOEC: menor concentração de efeito observado.

4.6.1 Análise das Concentrações Previstas sem Efeito – PNEC

Para a ciclofosfamida foram encontrados estudos de toxicidade com exposição crônica e aguda para algas, crustáceos e peixes (GRZESIUK et al., 2018; LI et al., 2021; RUSSO et al., 2018; ZOUNKOVÁ et al., 2007). Aplicando-se um AF de 50 para a menor NOEC ($6.300 \mu\text{g.L}^{-1}$) relatada para *Pseudokirchneriella subcapitata* (RUSSO et al., 2018), resultou em uma PNEC de $126 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Para a ifosfamida foi encontrado um estudo de longo prazo para alga (ČESEN et al., 2016) e dois de curto prazo para crustáceo e peixe (BUERGE et al., 2006). A menor concentração foi de $162.000 \mu\text{g.L}^{-1}$ para *Daphnia magna*, para a qual foi aplicada um valor de AF igual a 1000. A concentração ambiental prevista sem efeito para ifosfamida encontrado foi de $162 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Foram encontrados dois estudos avaliando a exposição aguda e crônica de três diferentes organismos aquáticos ao metotrexato (HENSCHHEL et al., 1997; KUSARI et al., 2017). Kusari et al. (2017) verificaram um declínio na performance reprodutiva para *Daphnia magna* após 14 dias, quando expostas a uma solução de $5 \mu\text{g.L}^{-1}$ de metotrexato. Utilizando este valor e um fator de avaliação de 100 chegou-se a PNEC de $0,05 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Zounková et al. (2007) testaram a toxicidade da citarabina para a reprodução em *Daphnia magna* (crustáceo) e *Desmodesmus subspicatus* (alga). O valor de LOEC encontrado para *Daphnia magna* foi de $3.700 \mu\text{g.L}^{-1}$, ao qual foi aplicado um AF de 50, resultando em uma PNEC de $74 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Foram encontrados diversos estudos de toxicidade para fluorouracil (BREZOVŠEK; ELERŠEK; FILIPIČ, 2014; KOVÁCS et al., 2016; STRAUB, 2007; ZOUNKOVÁ et al., 2007). Dois organismos mostraram-se igualmente sensíveis à mesma concentração contendo o fármaco em questão: tanto a alga *Pseudokirchneriella subcapitata* quanto *Daphnia magna* apresentaram valores de NOEC de $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ para crescimento e reprodução, respectivamente. Para este valor foi aplicado o menor valor de AF (10), uma vez que foram encontrados dados de ensaios toxicológicos para os três níveis tróficos, o que resultou em uma PNEC de $1 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Straub (2007) e Parrella et al., (2014a) estudaram os efeitos da toxicidade de capecitabina em organismos aquáticos. *Pseudokirchneriella subcapitata* apresentou um valor de NOEC de $2.000 \mu\text{g.L}^{-1}$ quando avaliado o seu crescimento. Empregando um AF de 100 chegou-se ao valor de PNEC de $20 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Para o alcaloide etoposideo foram encontrados quatro estudos (BREZOVŠEK; ELERŠEK; FILIPIČ, 2014b; KOVÁCS et al., 2016; PARRELLA et al., 2014a; ZOUNKOVÁ et al., 2007b), os quais avaliaram os efeitos agudos e crônicos do fármaco. O crustáceo *Daphnia magna* se mostrou a espécie mais sensível no teste de longo prazo, o qual avaliou inibição de reprodução ao longo de 21 dias. Para o valor de $110 \mu\text{g.L}^{-1}$ foi aplicado um AF de 50, chegando-se em uma PNEC de $2,2 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Apesar do fármaco paclitaxel apresentar um alto valor de Kow e propriedades físico-químicas significativas, entendendo-se que ele pode causar efeitos mesmo que em baixas concentrações, apenas um estudo ecotoxicológico foi encontrado, impossibilitando o cálculo da PNEC. O estudo em questão originou um valor de EC 50 de $740 \mu\text{g.L}^{-1}$ para o crustáceo *Daphnia magna* após uma exposição de 48 horas (FDA-CDER, 1996).

Foram encontrados estudos envolvendo os três níveis trófico para o antineoplásico doxorrubicina (BUERGE et al., 2006; PARRELLA et al., 2014a; ZOUNKOVÁ et al., 2007b). A menor concentração que causou efeito foi de $10 \mu\text{g.L}^{-1}$, quando foi avaliada a imobilização em *Daphnia magna* (ZOUNKOVÁ et al., 2007b). Utilizando um AF de 50, chegou-se ao valor de PNEC de $0,2 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Para a cisplatina foram encontrados dados de toxicidade aguda e crônica (BREZOVŠEK; ELERŠEK; FILIPIČ, 2014b; KOVÁCS et al., 2016; PARRELLA et al., 2014a). O menor valor relatado foi para *Daphnia magna*, quando avaliada a inibição de reprodução por 21 dias. Aplicando o AF de 50, resultou-se em uma PNEC de $0,02 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Para o fármaco imatinibe foram encontrados valores toxicológicos crônicos para *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Daphnia magna* e *Ceriodaphnia dubia*, além de valores agudos para *Danio rerio* (BREZOVŠEK; ELERŠEK; FILIPIČ, 2014b; KOVÁCS et al., 2016; PARRELLA et al., 2014a). A espécie testada que apresentou reação mais sensível à inibição de reprodução, foi o crustáceo *Ceriodaphnia dubia* para uma exposição de 7 dias. O valor de NOEC utilizado foi de $0,27 \mu\text{g.L}^{-1}$, juntamente com um AF de 50, resultando em uma PNEC de $0,0054 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Para hidroxiiureia apenas um estudo de longo prazo foi encontrado (HARRIS et al., 2014 apud MOERMOND et al., 2018), o qual traz teste de toxicidade crônica relatando uma LOEC de 72 horas para mortalidade para *Danio rerio*. O valor de concentração para a NOEC encontrado foi de $3.042.000 \mu\text{g.L}^{-1}$. Aplicando-se a esse valor, um AF de 100, obtém-se uma PNEC de $30.420 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Para o tamoxifeno foram encontrados ensaios de toxicidade aguda para algas e crustáceos (DELLAGRECA et al., 2007; ORIAS et al., 2015), e crônica para peixe (WILLIAMS et al., 2007). Após uma exposição de 284 dias, avaliando todo o ciclo de vida da espécie *Pimephales promelas*, os autores chegaram aos valores de NOEC e LOEC de 5,12 µg.L⁻¹ e 5.6 µg.L⁻¹, respectivamente (WILLIAMS et al., 2007). Utilizando o AF de 100, encontrou-se um valor de PNEC de 0,0512 µg.L⁻¹.

Por fim, para o antineoplásico bicalutamida, foram identificados estudos para os três níveis tróficos (FDA-CDER, 1996; HOLMLUND, 2020). Sendo o valor de NOEC para *Daphnia magna* o mais representativo, utilizou-se este, juntamente com um AF de 50 para que se pudesse chegar à PNEC de 120 µg.L⁻¹.

Todos os resultados de PNEC, bem como os AF utilizados se encontram na Tabela 19.

4.7 QUOCIENTE DE RISCO

Com os valores de PEC e PNEC é possível, então, obter-se o quociente de risco (RQ), o qual é descrito pela Equação 3, exibida novamente abaixo.

$$RQ = \frac{PEC}{PNEC} \quad \text{Equação 3}$$

Se o valor do quociente de risco (RQ) for inferior a 0,1, nenhum efeito adverso é esperado e o risco é classificado como insignificante. O risco para valores RQ entre 0,1 e 1 é baixo, mas possíveis efeitos adversos devem ser levados em consideração. Se o valor RQ estiver entre 1 e 10, um risco moderado e efeito adverso são prováveis. Finalmente, um alto risco é previsto se o valor RQ calculado for maior que 10 (ECHA 2012).

Os valores de RQ, juntamente com as PECs e PNECs estão apresentados na Tabela 19, onde é possível verificar que apenas um fármaco, o imatinibe, apresentou valor de RQ acima de 1.

Tabela 19 – Valores de PEC, NOEC, EC₅₀, FA, PNEC e RQ

ATC	Fármaco	PEC (µg.L ⁻¹)	NOEC (µg.L ⁻¹)	EC ₅₀ (µg.L ⁻¹)	AF	PNEC (µg.L ⁻¹)	RQ
L01AA01	Ciclofosfamida	3,578.10 ⁻³	6.300	-	50	126	2,84.10 ⁻⁵
L01AA06	Ifosfamida	1,79.10 ⁻⁴	-	162.000	1000	162	1,10.10 ⁻⁶
L01BA01	Metotrexato	4,52.10 ⁻³	-	5	100	0,05	9,04.10 ⁻²
L01BC01	Citarabina	2,48.10 ⁻³	3.700	-	50	74	3,35.10 ⁻⁵
L01BC02	Fluorouracil	6,588.10 ⁻³	10	-	10	1	6,59.10 ⁻³
L01BC06	Capecitabina	7,959.10 ⁻²	2.000	-	100	20	3,98.10 ⁻³
L01CB01	Etoposídeo	3,667.10 ⁻⁴	110	-	50	2,2	1,67.10 ⁻⁴
L01DB01	Doxorrubicina	1,597.10 ⁻⁴	10	-	50	0,2	7,99.10 ⁻⁴
L01XA01	Cisplatina	1,424.10 ⁻⁴	1	-	50	0,02	7,12.10 ⁻³
L01EA01	Imatinibe	6,433.10 ⁻³	0,27	-	50	0,0054	1,19
L01XX05	Hidroxiureia	6,417.10 ⁻²	3,024.10 ⁶	-	100	30.240	2,12.10 ⁻⁶
L02BA01	Tamoxifeno	4,855.10 ⁻³	5,12	-	100	0,0512	9,48.10 ⁻²
L02BB03	Bicalutamida	1,399.10 ⁻³	6.000	-	50	120	1,17.10 ⁻⁵

Com isso, segue-se para a Fase II, nível B, realizando o refinamento dos dados através de valores de excreção e remoção em tratamento de efluentes. O cálculo realizado segue a Equação 4.

$$PEC_{ref} = \frac{\text{Consumo} \cdot (1 - F_{exc}) \cdot (1 - F_{ETE})}{\text{Esgoto.hab.FD.365}} \quad \text{Equação 4}$$

Foram encontrados dois valores para excreção de imatinibe (BESSE; LATOUR; GARRIC, 2012; BOOKER et al., 2014), onde os estudos mostraram que a porcentagem de excreção variou entre 9% e 25%. No tratamento de efluentes através de lodos ativados, foi constatado que este fármaco pode ser degradado em faixas de 70% a 100% quando exposto ao tratamento com maiores concentrações de biomassa viva (TKALEC et al., 2021).

Para o cálculo da PEC refinada foram mantidos os valores mais conservadores de excreção e remoção, resultando em uma PEC refinada de 1,76.10⁻³ µg.L⁻¹. O quociente de risco foi calculado novamente e apresentou um valor de 0,325, estando abaixo do valor que pode apresentar risco, de acordo com a norma europeia de avaliação de risco ambiental (EMEA, 2006).

Tabela 20 – PEC refinada e quociente de risco para Imatinibe

ATC	Fármaco	PEC (µg.L ⁻¹)	Excreção	Remoção	PEC _{ref} (µg.L ⁻¹)	RQ
L01XE01	Imatinibe	6,433.10 ⁻³	0,09	0,7	1,76.10 ⁻³	0,325

Os resultados obtidos revelam um baixo risco ambiental associado a presença dos antineoplásicos avaliados. O maior valor de RQ foi de 0,325 para o imatinibe, enquanto o menor foi de $1,10 \cdot 10^{-6}$ para a ifosfamida. A maioria dos valores encontrados estão entre três e cinco ordens de magnitude mais baixas do que o mínimo valor para ser classificado como “risco moderado”, de acordo com a metodologia utilizada. Porém, é importante enfatizar que permanecem escassos dados de ensaios ecotoxicológicos, especialmente os de longo prazo, para a grande maioria dos fármacos, o que impede a derivação das PNEC.

Além disso, alguns compostos possuem potencial de bioacumulação, como é o caso do mitotano, tamoxifeno e dietilestilbestrol, enquanto a vimblastina chama atenção devido a sua persistência no ambiente, que pode chegar a 5 anos, mostrando que esses fármacos devem ser avaliados de forma individual e a longo prazo, uma vez que estes valores podem apresentar riscos significativos, caso seja comprovado a sua permanência no ambiente.

Ademais, apesar das baixas concentrações encontradas não apresentarem risco ao meio ambiente, de acordo com a metodologia utilizada, é inevitável que estas aumentem com o passar dos anos. A OMS prevê um número de 29,4 milhões de casos de câncer anuais para 2040 (WHO, 2020), o que demonstra que cada vez mais, os fármacos antineoplásicos estarão sendo lançados no meio ambiente, podendo estar expostos aos seres humanos, caso não ocorra nenhum tipo de controle.

Além do aumento do consumo e, conseqüentemente, das concentrações dos antineoplásicos no ambiente, características como persistência e biodisponibilidade no meio, bioatividade e potenciais riscos ecológicos desses compostos não podem ser ignorados, já que, mesmo com valores de RQ abaixo do limite de ação, é importante afirmar que o mecanismo de ação dessas drogas é via interferência direta ou indireta no material genético, ou seja, agentes citotóxicos induzem danos ao DNA mesmo em baixas concentrações, presumindo-se que não existe um intervalo de dose "seguro" (FILIPICĚ et al; 2020). Ainda, enfatiza-se que efeitos sinérgicos podem ocorrer, visto que esses compostos não ocorrem de forma isolada no ambiente. Os baixos quocientes de risco (RQ) encontrados neste trabalho referem-se a cada um dos antineoplásicos de forma singular, porém misturas complexas de fármacos antineoplásicos podem resultar em efeitos e concentrações ecotoxicológicas superiores aos estimados na metodologia utilizada neste estudo, não devendo ser desconsiderados.

Quanto ao comportamento desta classe de fármacos no meio ambiente, pode-se dizer que ainda são insuficientes os estudos abordando seu destino ambiental, não sendo

completamente entendido o seu comportamento. Isso tem implicações significativas para a compreensão de como e se esses fármacos prevalecem no meio aquático, sedimentos ou biota e por quanto tempo. Porém, com as informações disponíveis na literatura e compiladas no presente estudo, é possível determinar qual o melhor local para investigar a presença de determinado fármaco antineoplásico – água, sedimento ou organismos aquáticos.

Apesar dessas limitações, o estudo sugere que é importante monitorar continuamente a presença desses medicamentos, seus metabólitos e níveis de toxicidade, além de verificar se os tratamentos realizados nas ETE existentes são capazes de degradar esses tipos de fármacos. As organizações governamentais de meio ambiente e de saúde devem se mostrar atentas para a necessidade de formulações de políticas e diretrizes para futuras regulamentações deste tipo de poluente, tanto para seu monitoramento em meio aquático, quanto para parâmetro de remoção em estações de tratamento, afim de evitar que os fármacos antineoplásicos se tornem um problema de poluição global.

5 CONCLUSÃO

Neste estudo foram identificados e quantificados 43 fármacos antineoplásicos utilizados na região da Grande Florianópolis, através de dados obtidos em dois hospitais credenciados pelo SUS, os quais foram utilizados para estimar a concentração ambiental prevista.

Houve uma ampla faixa de consumo para esses medicamentos, variando entre 63,88 kg (capecitabina) e menos de 0,5 g (cladribina) durante o ano de 2020. A PEC foi calculada para todos os 43 fármacos, obtendo-se resultados de concentrações na magnitude de ng.L^{-1} . Os fármacos com maiores valores de PEC foram a capecitabina, hidroxuureia, fluorouracil, imatinibe e tamoxifeno, respectivamente. Dos 43 fármacos, 13 foram selecionados para prosseguir para a Fase II da metodologia, determinação da PNEC e RQ. Desses, apenas o imatinibe apresentou valor de RQ superior a 1 e foi submetido a Fase II, nível B, onde ocorreu o refinamento da PEC para este composto. De acordo com os valores de RQ obtidos, todos os antineoplásicos avaliados foram classificados com “baixo” ou “insignificante” risco ambiental.

Além disso, a avaliação das características físico-químicas mostrou que alguns dos fármacos possuem potencial de bioconcentração, persistência e de serem encontrados no lodo e sedimento, e não apenas na água. Os efeitos ecotoxicológicos ainda não são completamente entendidos devido aos limitados estudos, especialmente os de longo prazo, envolvendo medicamentos antineoplásicos.

Embora existam incertezas a respeito do valor exato do consumo de fármacos antineoplásicos, o que foi uma limitação deste estudo, a avaliação realizada se mostrou útil como ferramenta inicial de triagem, classificação e priorização desses compostos. Ela pode servir como um direcionamento para futuras regularizações, indicando para quais substâncias devem ser realizadas pesquisas adicionais, tanto visando a remoção destes compostos nas ETE, quanto no monitoramento dos vários compartimentos ambientais.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS). **Immunotherapy**, 2020. Disponível em: <<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy.html>>. Acesso em: 28 de jul. de 2020.
- ALMEIDA, V. L. DE et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118–129, fev. 2005.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE). **Tipos de tratamento**, 2020. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/informacoes/tratamentos>. Acesso em: 28 de jul. de 2020.
- BABIĆ, S. et al. Determination of pKa values of active pharmaceutical ingredients. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 11, p. 1043–1061, dez. 2007.
- BAIRD, C.; CANN, M. **Environmental Chemistry**. 4. ed. New York, USA: W. H. Freeman and Company, 2008.
- BARROS, A. J. F. B. V. **Avaliação do Risco Ambiental de medicamentos Citotóxicos**. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de Coimbra. Coimbra, p. 74. 2017.
- BESSE, J.-P.; LATOUR, J.-F.; GARRIC, J. Anticancer drugs in surface waters. **Environment International**, v. 39, n. 1, p. 73–86, fev. 2012.
- BIAŁK-BIELIŃSKA, A. et al. Acute aquatic toxicity assessment of six anti-cancer drugs and one metabolite using biotest battery e biological effects and stability under test conditions. **Chemosphere**, v. 189, p. 689–698, 2017.
- BOOKER, V. et al. Prioritising anticancer drugs for environmental monitoring and risk assessment purposes. **Science of The Total Environment**, v. 473–474, p. 159–170, mar. 2014.
- BORGATTA, M. et al. Multigenerational effects of the anticancer drug tamoxifen and its metabolite 4-hydroxy-tamoxifen on *Daphnia pulex*. **Science of the Total Environment**, p. 9, 2016.
- BRASIL. CONAMA. Resolução n. 357, de 17 de março de 2005. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, n. 53, Seção 1, p. 58-63, Mar. 2005.
- BRASIL. CONAMA. Resolução n. 430, de 13 de maio de 2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução nº 357, de 17 de março de 2005, do CONAMA. **Diário Oficial da União**: República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, n. 92, p. 89, Mai. 2011.

BRASIL. Lei nº 12.305, de 2 de agosto 2010 - Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos. **Diário Oficial da União**: República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF. Ago. 2010.

BRASIL. Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei nº 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei nº 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF. 18 de nov. de 2011.

BRASIL. Lei nº 9.433, de 8 de janeiro de 1997. Institui a Política Nacional de Recursos Hídricos, cria o Sistema Nacional de Gerenciamento de Recursos Hídricos. **Diário Oficial da União**: República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF. Jan. 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Câncer**, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/c/cancer>>. Acesso em: 21 de nov. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 888, de 4 de maio de 2021. Altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF. 07 de mai. de 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria nº 1.399, de 17 de dezembro de 2019. Redefine os critérios e parâmetros referenciais para a habilitação de estabelecimentos de saúde na alta complexidade em oncologia no âmbito do SUS. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF. 19 de dez. 2019.

BREZOVŠEK, P.; ELERŠEK, T.; FILIPIČ, M. Toxicities of four anti-neoplastic drugs and their binary mixtures tested on the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata* and the cyanobacterium *Synechococcus leopoliensis*. **Water Research**, v. 52, p. 168–177, abr. 2014.

BRITO, C.; PORTELA, M. C.; VASCONCELLOS, M. T. L. DE. Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n. 2, p. 284–295, abr. 2014.

BUERGE, I. J. et al. Occurrence and Fate of the Cytostatic Drugs Cyclophosphamide and Ifosfamide in Wastewater and Surface Waters. **Environmental Science & Technology**, v. 40, n. 23, p. 7242–7250, dez. 2006.

BURNS, E. E. et al. Application of prioritization approaches to optimize environmental monitoring and testing of pharmaceuticals. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B**, v. 21, n. 3, p. 115–141, 3 abr. 2018.

CARSON, Rachel. **Primavera Silenciosa**. 2. ed. São Paulo: Comp. Melhoramentos, 1969.

ČESEN, M. et al. Occurrence of cyclophosphamide and ifosfamide in aqueous environment and their removal by biological and abiotic wastewater treatment processes. **Science of The Total Environment**, v. 527–528, p. 465–473, set. 2015.

ČESEN, M. et al. Ecotoxicity and genotoxicity of cyclophosphamide, ifosfamide, their metabolites/transformation products and their mixtures. **Environmental Pollution**, v. 210, p. 192–201, 2016.

CHANGXING, L. et al. Biotechnological approaches to the production of plant-derived promising anticancer agents: An update and overview. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 132, p. 110918, dez. 2020.

COSTA, C. R. et al. A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação. **Química Nova**, v. 31, n. 7, p. 1820–1830, 2008.

CRISTÓVÃO, M. B. et al. Treatment of anticancer drugs in hospital and wastewater effluents using nanofiltration. **Separation and Purification Technology**, v. 224, p. 273–280, out. 2019.

CRISTÓVÃO, M. B. et al. Detection of anticancer drugs in wastewater effluents: Grab versus passive sampling. **Science of The Total Environment**, v. 786, p. 147477, set. 2021.

DA SILVA, R. F. D. **Avaliação de Risco Ambiental de Fármacos**. Tese (Doutorado em Sistemas de Gestão Sustentáveis). Universidade Federal Fluminense. Niterói, Rio de Janeiro, p. 222. 2019.

DA SILVA, R. F. et al. Local environmental risk assessment of anticancer drugs in a developing country. **Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal**, v. 26, n. 8, p. 2142–2161, 13 set. 2020.

DE OLIVEIRA KLEIN, M. et al. Detection of anti-cancer drugs and metabolites in the effluents from a large Brazilian cancer hospital and an evaluation of ecotoxicology. **Environmental Pollution**, v. 268, p. 115857, jan. 2021.

DEHGHANPOUR, S. et al. Evaluation of toxic effects of platinum-based antineoplastic drugs (cisplatin, carboplatin and oxaliplatin) on green alga *Chlorella vulgaris*. **Aquatic Toxicology**, v. 223, p. 105495, jun. 2020.

DELLAGRECA, M. et al. Phototransformation products of tamoxifen by sunlight in water. Toxicity of the drug and its derivatives on aquatic organisms. **Chemosphere**, v. 67, n. 10, p. 1933–1939, maio 2007.

DEPLEDGE, M. H.; FOSSI, M. C. The role of biomarkers in environmental assessment (2). Invertebrates. **Ecotoxicology**, v. 3, n. 3, p. 161–172, set. 1994.

Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy. Text with EEA relevance. p. 17, [s.d.].

DRUGBANK. Database for Drug and Drug Target Info. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/>>. Acesso em: 28 de ago. de 2021.

ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: characterisation of dose (concentration)-response for environment. European Chemicals Agency, Helsinki. 2008.

ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Part B: hazard assessment V2.1. European Chemicals Agency, Helsinki. 2011.

ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Part E: Risk Characterisation. V2.0. European Chemicals Agency, Helsinki. 2012.

ELERSEK, T. et al. Toxicity of the mixture of selected antineoplastic drugs against aquatic primary producers. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 15, p. 14780–14790, ago. 2016.

EMA, E. M. A. **Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use**, 2006.

EPA. Contaminant Candidate List (CCL) and Regulatory Determination, 2016. Disponível em: <<https://www.epa.gov/ccl>>. Acesso em 17 de abr. de 2021

FDA-CDER. **Retrospective review of ecotoxicity data submitted in environmental assessments**. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Rockville, MD, USA. 1996

FERRANDO-CLIMENT, L.; RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; BARCELÓ, D. Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: From hospital effluents through urban wastewater to natural environment. **Environmental Pollution**, v. 193, p. 216–223, out. 2014.

FILIPIC, M.; NOVAK, M.; ŽEGURA, B. Genotoxicity of the Residues of Anticancer Drugs: A Hazard for Aquatic Environment. In: **Fate and Effects of Anticancer Drugs in the Environment**. [s.l.] Springer International Publishing, 2020. p. 403–420.

FRANQUET-GRIELL, H. et al. Predicting concentrations of cytostatic drugs in sewage effluents and surface waters of Catalonia (NE Spain). **Environmental Research**, v. 138, p. 161–172, abr. 2015.

FRANQUET-GRIELL, H. Anticancer drugs: Consumption trends in Spain, prediction of environmental concentrations and potential risks. **Environmental Pollution**, p. 11, 2017.

FREITAS, C. M. DE. Avaliação de riscos como ferramenta para a vigilância ambiental em Saúde. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 11, n. 4, dez. 2002.

GERIĆ, M.; GAJSKI, G.; VRHOVAC, V. G. Toxicity of Antineoplastic Drug Mixtures. In: **Fate and Effects of Anticancer Drugs in the Environment**. [s.l.] Springer International Publishing, 2020. p. 421–439.

GEWIRTZ, D. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. **Biochemical Pharmacology**, v. 57, n. 7, p. 727–741, abr. 1999.

GÓMEZ-CANELA, C. et al. Predicted Environmental Concentrations: A Useful Tool to Evaluate the Presence of Cytostatics in Surface Waters. In: **Fate and Effects of Anticancer Drugs in the Environment**. Cham: Springer International Publishing, 2020. p. 472.

GRZESIUK, M. et al. How cyclophosphamide at environmentally relevant concentration influences *Daphnia magna* life history and its proteome. **PLOS ONE**, v. 13, n. 4, p. e0195366, 5 abr. 2018.

HABLI, Z. et al. Emerging Cytotoxic Alkaloids in the Battle against Cancer: Overview of Molecular Mechanisms. **Molecules**, v. 22, n. 2, p. 250, 8 fev. 2017.

HEATH, E. et al. (EDS.). **Fate and Effects of Anticancer Drugs in the Environment**. Cham: Springer International Publishing, 2020.

HENSCHEL, K.-P. et al. Environmental Hazard Assessment of Pharmaceuticals. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 25, n. 3, p. 220–225, jun. 1997.

HOLMLUND, J. Assessment of Embryotoxicity of the Antiandrogenic Drugs Flutamide and Bicalutamide in Zebrafish (*Danio rerio*). p. 41, 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Panorama de População**. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/panorama>>. Acesso em: 29 jun. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa/2020 - Incidência de câncer no Brasil**, 2019.

JOSS, A. et al. Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: Proposing a classification scheme. **Water Research**, v. 40, n. 8, p. 1686–1696, maio 2006.

KOVÁCS, R. et al. Acute and sub-chronic toxicity of four cytostatic drugs in zebrafish. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 15, p. 14718–14729, ago. 2016.

KOVALOVA, L.; MCARDELL, C. S.; HOLLENDER, J. Challenge of high polarity and low concentrations in analysis of cytostatics and metabolites in wastewater by hydrophilic interaction chromatography/tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 7, p. 1100–1108, fev. 2009.

KÜMMERER, K. et al. Antineoplastic compounds in the environment—substances of special concern. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 15, p. 14791–14804, ago. 2016.

KUSARI, F. et al. Bi-directional effects of vitamin B12 and methotrexate on *Daphnia magna* fitness and genomic methylation. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 11872, dez. 2017.

KUSTER, M. et al. Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens, progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat river basin (Barcelona, Spain). **Journal of Hydrology**, v. 358, n. 1–2, p. 112–123, ago. 2008.

LAW, B. K. Rapamycin: An anti-cancer immunosuppressant? **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 56, n. 1, p. 47–60, out. 2005.

LI, D. et al. Anticancer drugs in the aquatic ecosystem: Environmental occurrence, ecotoxicological effect and risk assessment. **Environment International**, v. 153, p. 106543, ago. 2021.

LIANG, H. et al. Removal efficiencies and risk assessment of endocrine-disrupting chemicals at two wastewater treatment plants in South China. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 225, p. 112758, dez. 2021.

MARTÍN, J. et al. Occurrence and Ecotoxicological Risk Assessment of 14 Cytostatic Drugs in Wastewater. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 225, n. 3, p. 1896, mar. 2014.

MARTINS, C. R.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B. DE. Solubilidade das substâncias orgânicas. **Química Nova**, v. 36, n. 8, p. 1248–1255, 2013.

MOERMOND, C. et al. Cytostatics in Dutch surface water. 2018.

MOURA, L. DE L. Avaliação de Riscos Ambientais em Hospitais: Aplicação ao Tratamento Quimioterápico. **Revista de Gestão Social e Ambiental**, v. 9, n. 1, p. 17, 2015.

NACIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). **Dictionary of cancer terms**. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>. Acesso em: 14 de nov. de 2020.

NACIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). **Immunosuppression**, 2015. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/immunosuppression>. Acesso em: 14 de nov. de 2020.

NOBLE, M. E. M.; ENDICOTT, J. A.; JOHNSON, L. N. Protein Kinase Inhibitors: Insights into Drug Design from Structure. **Science**, v. 303, n. 5665, p. 1800–1805, 19 mar. 2004.

O'KEEFE, T. L. Cytotoxic Drug Contamination in Hospital and Municipal Wastewater and Its Transfer to Surface Water. p. 11, 2011.

OLALLA, A.; RODRIGUEZ-GIL, J. L.; VALCÁRCEL, Y. Approaches for Hazard Assessment Screening, Ranking, and Prioritization of Cytostatic Compounds. In: **Fate and Effects of Anticancer Drugs in the Environment**. Cham: Springer International Publishing, 2020. p. 472.

ORIAS, F. et al. Tamoxifen ecotoxicity and resulting risks for aquatic ecosystems. **Chemosphere**, v. 128, p. 79–84, jun. 2015.

ORTIZ DE GARCÍA, S. A. et al. Ecotoxicity and environmental risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in aquatic environments and wastewater treatment plants. **Ecotoxicology**, v. 23, n. 8, p. 1517–1533, out. 2014.

PARRELLA, A. et al. Acute and chronic toxicity of six anticancer drugs on rotifers and crustaceans. **Chemosphere**, v. 115, p. 59–66, nov. 2014a.

PARRELLA, A. et al. Toxicity of exposure to binary mixtures of four anti-neoplastic drugs in *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia*. **Aquatic Toxicology**, v. 157, p. 41–46, dez. 2014b.

PRASETYO, L.; DO, D. D.; NICHOLSON, D. A coherent definition of Henry constant and isosteric heat at zero loading for adsorption in solids – An absolute accessible volume. **Chemical Engineering Journal**, v. 334, p. 143–152, fev. 2018.

RUSSO, C. et al. Evaluation of acute and chronic ecotoxicity of cyclophosphamide, ifosfamide, their metabolites/transformation products and UV treated samples. **Environmental Pollution**, v. 233, p. 356–363, fev. 2018.

SANTOS, L. H. M. L. M. et al. Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals. **Science of The Total Environment**, v. 461–462, p. 302–316, set. 2013.

SANTOS, M. S. F. et al. Anticancer drugs in Portuguese surface waters – Estimation of concentrations and identification of potentially priority drugs. **Chemosphere**, v. 184, p. 1250–1260, out. 2017.

SAUVÉ, S.; DESROSIERS, M. A review of what is an emerging contaminant. **Chemistry Central Journal**, v. 8, n. 1, p. 15, dez. 2014.

SIEDLECKA, E. M. Removal of Cytostatic Drugs from Water and Wastewater: Progress in the Development of Advanced Treatment Methods. In: **Fate and Effects of Anticancer Drugs in the Environment**. [s.l.] Springer Nature, 2020. p. 197–219.

SINOWAY, P. A.; CALLEN, J. P. Chlorambucil. **Arthritis & Rheumatism**, v. 36, n. 3, p. 319–324, mar. 1993.

SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES SOBRE SANEAMENTO (SNIS). **Mapa de indicadores de água**. Disponível em:

<http://appsnis.mdr.gov.br/indicadores/web/agua_esgoto/mapa-agua>. Acesso em: 29 jun. 2021.

SOTTANI, C. et al. Simultaneous determination of cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicin, epirubicin and daunorubicin in human urine using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry: bioanalytical method

validation. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 22, n. 17, p. 2645–2659, 15 set. 2008.

SOUZA, D. M.; REICHERT, J. F.; MARTINS, A. F. A simultaneous determination of anti-cancer drugs in hospital effluent by DLLME HPLC-FLD, together with a risk assessment. **Chemosphere**, v. 201, p. 178–188, jun. 2018.

STRAUB, J. O. Combined Environmental Risk Assessment for 5-Fluorouracil and Capecitabine in Europe. **Integrated Environmental Assessment and Management**, v. preprint, n. 2009, p. 1, 2007.

THE EUROPEAN PARLIAMENT; THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. DIRECTIVE 2001-83-EC Community code relating to medicinal products for human use. 6 nov. 2001.

TKALEC, Ž. et al. A novel workflow utilizing open-source software tools in the environmental fate studies: The example of imatinib biotransformation. **Science of The Total Environment**, v. 797, p. 149063, nov. 2021.

U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *ECOTOX Knowledgebase*. Disponível em: < <https://cfpub.epa.gov/ecotox/search.cfm>>. Acesso em 09 de out. de 2021.

U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Sustainable Futures / P2 Framework Manual 2012 EPA-748-B12-001. Estimating Physical / Chemical and Environmental Fate Properties. 2012

U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **White Paper Aquatic Life Criteria for Contaminants of Emerging Concern Part I General Challenges and Recommendations**, 3 jun. 2008.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE - NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **PubChem Compound Database**. EUA. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 28 de ago. 2021

USAWANUWAT, J.; BOONTANON, N.; BOONTANON, S. Analysis of Three Anticancer Drugs (5-Fluorouracil, Cyclophosphamide and Hydroxyurea) in Water Samples by HPLC-MS/MS. **International Journal of Advances in Agricultural & Environmental Engineering**, v. 1, n. 1, 24 maio 2014.

VERLICCHI, P.; GARRIGÓS, A. C.; AL AUKIDY, M. Occurrence of Cytostatics in Different Water Compartments. In: **Fate and Effects of Anticancer Drugs in the Environment**. Cham: Springer International Publishing, 2020. p. 472.

WALKO, C. M.; LINDLEY, C. Capecitabine: A review. **Clinical Therapeutics**, v. 27, n. 1, p. 23–44, jan. 2005.

WILLIAMS, T. D. et al. Evaluation of the Reproductive Effects of Tamoxifen Citrate in Partial and Full Life-Cycle Studies Using Fathead Minnows (*Pimephales promelas*). **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 26, n. 4, p. 695, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2021**. Oslo, Norway, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Regional Office for Europe. **WORLD CANCER REPORT: cancer research for cancer development**. Place of publication not identified: IARC, 2020.

ZAMPIERI, D. A. **Avaliação da Presença de Antineoplásico em Água Residuária de um Hospital Oncológico e do Sistema de Esgotamento Sanitário Municipal**. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Médica). Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Botucatu, São Paulo. p. 54, 2013.

ZHANG, J. et al. Removal of cytostatic drugs from aquatic environment: A review. **Science of The Total Environment**, v. 445–446, p. 281–298, fev. 2013.

ZOUNKOVÁ, R. et al. Ecotoxicity and Genotoxicity Assessment of Cytostatic Pharmaceuticals. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 26, n. 10, p. 2208, 2007.

ZOUNKOVÁ, R. et al. Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytotoxic antineoplastic drugs and their metabolites. **Chemosphere**, v. 81, n. 2, p. 253–260, set. 2010.

ZUMDAHL, S. S.; ZUMDAHL, S. A. **Chemistry**. Boston; New York: Houghton Mifflin, 2007

ANEXO A – Solicitação de dados ao Ministério da Saúde

**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA E
TEMÁTICO COORDENAÇÃO GERAL DE ATENÇÃO
ESPECIALIZADA**

**NOTA INFORMATIVA Nº
0225/2021**

ASSUNTO: DEMANDA LAI Nº 4099685

Trata-se de demanda LAI nº 4099685, encaminhada pela cidadã Paula Zanchetta, transcrita abaixo na íntegra:

“PREZADOS, SOU MESTRANDA NO PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM PERÍCIAS CRIMINAIS AMBIENTAIS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. ESTOU DESENVOLVENDO MEU PROJETO DE PESQUISA CUJO TEMA É "AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL EM EFLUENTES CONTENDO FÁRMACOS ANTICÂNCER". MINHA PROPOSTA É REALIZAR ESSA ANÁLISE ABRANGENDO O MUNICÍPIO DE FLORIANÓPOLIS, AVALIANDO O RISCO AMBIENTAL ATRAVÉS DAS CONCENTRAÇÕES EXCRETADAS NO ESGOTO, AS QUAIS SÃO OBTIDAS POR MEIO DOS DADOS DE CONSUMO DOS FÁRMACOS ANTICÂNCER. DESSA FORMA, GOSTARIA DE SOLICITAR OS DADOS DE CONSUMO DOS MEDICAMENTOS ANTICÂNCER PERTENCENTES AOS GRUPOS ATC L01, L02, L03, L04, G03 E H02 PARA O MUNICÍPIO DE FLORIANÓPOLIS. CASO ESTES DADOS NÃO ESTEJAM DISPONÍVEIS, SOLICITO ALTERNATIVAS PARA ACOLETA DOS MESMOS. MAIORES INFORMAÇÕES A RESPEITO DO PROJETO CONSTAM EM ANEXO. AGRADEÇO A ATENÇÃO.

Diante do exposto, no que compete a esta Coordenação-Geral, informa-se que a assistência oncológica é um componente da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, estabelecida no SUS em 1998 e hoje regulamentada pela Portaria GM/MS 874, de 16/05/2013, que a institui na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Para a operacionalização dessa Política, várias normativas se sucederam e, na assistência de alta complexidade, é, atualmente, a Portaria SAES/MS Nº 1.399, de 17/12/2019, que redefine os critérios e parâmetros referenciais, também estabelecidos inicialmente em 1998, para a organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do SUS.

Os estabelecimentos de saúde habilitados como UNACON e CACON devem oferecer assistência geral e especializada, e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente. A assistência especializada abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

Relativamente à quimioterapia do câncer, no SUS, seja ela classificada como quimioterapia convencional, hormonioterapia, imunioterapia, bioterapia, alvoterapia, etc, os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações tumorais e finalidades específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas, sendo assim esta Ministério não dispõe os dados de consumo de cada medicação.

Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia, são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Sendo assim, sugere-se que a cidadã entre em contato com as unidades habilitadas na alta complexidade em oncologia no Estado de Santa Catarina, ou somente com as localizadas no Município de Florianópolis, para a obtenção de informações sobre o quantitativo de medicamentos utilizados.

A seguir informa-se a Rede de Alta Complexidade em Oncologia no Estado de Santa Catarina:

MUNICIPIO	CNES	ESTABELECIMENTO	CÓDIGO DE HABILITAÇÃO	HABILITAÇÃO
Blumenau	2558246	Hospital Santa Isabel/Sociedade Divina Providência	17.07	UNACON com serviço de radioterapia
Blumenau	2558254	Hospital Santo Antonio/Fundação Hospitalar de Blumenau	17.06	UNACON
Chapecó	2537788	Hospital Regional do Oeste/Associação Hospitalar Lenoir VargasFerreira	17.07	UNACON com serviço de radioterapia e de hematologia
			17.08	
Criciúma	2758164	Hospital São José/Sociedade Caritativa Santo Agostinho	17.07	UNACON com serviço de radioterapia e de hematologia
			17.08	
Florianópolis	19445	Centro de Pesquisas Oncológicas/CEPON	17.15	UNACON com serviço de radioterapia e de hematologia
			17.16	
Florianópolis	2691868	Hospital Infantil Joana de Gusmão	17.11	UNACON exclusiva de oncologia pediátrica
Florianópolis	3157245	Hospital Universitário/Universidade Federal de Santa Catarina	17.08	UNACON com serviço de hematologia
Itajaí	2522691	Hospital e Maternidade Marieta Konder Bornhausen/Instituto das Pequenas Missionárias Maria Imaculada	17.06	UNACON
Jaraguá do Sul	2306336	Hospital São José /Sociedade Divina Providência	17.07	UNACON com serviço de radioterapia
Joaçaba	2560771	Hospital Universitário Santa Terezinha/Fundação Universidade do Oeste de Santa Catarina	17.06	UNACON
Joinville	2436469	Hospital Municipal São José	17.12	CACON
Joinville	6048692	Hospital Materno Infantil Dr. Jessor Amarante Faria	17.11	UNACON exclusiva de oncologia pediátrica
Lages	2504332	Hospital e Maternidade Tereza Ramos	17.07	UNACON com serviço de radioterapia
Porto União	2543044	Hospital de Caridade São Braz de Porto União	17.06	UNACON
Rio do Sul	2568713	Hospital Regional Alto Vale	17.06	UNACON
São Bento do Sul	2521792	Hospital e Maternidade Sagrada Família	17.06	UNACON
Tubarão	2491710	Hospital Nossa Senhora da Conceição/Sociedade Divina Providência	17.06	UNACON

DATA:
21/05/2021
FORNTE:
CGAE/DAET/SA

ANEXO B – Cálculo da Avaliação de Risco Ambiental

Neste anexo estão apresentados os cálculos realizados para a avaliação de risco ambiental para dois fármacos presentes neste estudo – a capecitabina e o imatinibe – com o intuito de exemplificar a aplicação da metodologia utilizada.

I. Avaliação de Risco Ambiental para Capecitabina

$$PEC = \frac{\textit{Consumo}}{\textit{Esgoto.hab.FD.365}}$$

$$PEC = \frac{63.881.000 \frac{mg}{ano}}{176,13 \frac{L}{hab.d} * 1.248.470 hab * 10 * 365 \frac{d}{ano}}$$

$$PEC = 7,959.10^{-5} mg.L^{-1}$$

$$PEC = 0,075 \mu g.L^{-1}$$

PNEC – Para a capecitabina foram encontrados vários estudos de toxicidade agudo e apenas um avaliando a toxicidade crônica, portanto, utilizou-se o estudo de toxicidade crônica com um AF de 100, conforme a norma determina. ⁻¹

$$PNEC = \frac{\textit{Toxicidade medida}}{\textit{AF}}$$

$$PNEC = \frac{2.000 \mu g.L^{-1}}{100}$$

$$PNEC = 20 \mu g.L^{-1}$$

RQ – Para determinar o quociente de risco é realizada a razão entre a PEC e a PNEC.

$$RQ = \frac{PEC}{PNEC}$$

$$RQ = \frac{0,075 \mu\text{g}.L^{-1}}{20 \mu\text{g}.L^{-1}}$$

$$RQ = 3,98.10^{-3}$$

Sendo o RQ inferior a 1, a avaliação de risco é finalizada, visto que nenhum efeito adverso é esperado.

II. Avaliação de Risco Ambiental para o Imatinibe

$$PEC = \frac{\text{Consumo}}{\text{Esgoto.hab.FD.365}}$$

$$PEC = \frac{5.163.000 \frac{\text{mg}}{\text{ano}}}{176,13 \frac{\text{L}}{\text{hab.d}} * 1.248.470 \text{hab} * 10 * 365 \frac{\text{d}}{\text{ano}}}$$

$$PEC = 6,43.10^{-6} \text{mg}.L^{-1}$$

$$PEC = 6,43.10^{-3} \mu\text{g}.L^{-1}$$

Para o imatinibe, foram encontrados valores de toxicidade crônica (NOEC) para dois níveis tróficos, aplicou-se assim um AF de 50.

$$PNEC = \frac{\text{Toxicidade medida}}{AF}$$

$$PNEC = \frac{0,24 \mu\text{g}.L^{-1}}{50}$$

$$PNEC = 0,0054 \mu\text{g}.L^{-1}$$

$$RQ = \frac{PEC}{PNEC}$$

$$RQ = \frac{6,43.10^{-3} \mu\text{g}.L^{-1}}{5,4.10^{-3} \mu\text{g}.L^{-1}}$$

$$RQ = 1,19$$

Como o RQ encontrado apresentou um valor acima de 1, a PEC foi refeita, dessa vez com refinamento dos dados, levando em conta fator de excreção e fator de remoção na ETE.

$$PEC_{ref} = \frac{Consumo.(1 - F_{exc}).(1 - F_{ETE})}{Esgoto.hab.FD.365}$$

$$PEC_{ref} = \frac{5.163.000 \frac{mg}{ano} * (1 - 0,09) * (1 - 0,7)}{176,13 \frac{L}{hab.d} * 1.248.470 hab * 10 * 365 \frac{d}{ano}}$$

$$PEC_{ref} = \frac{1.409.499 mg}{8,026.10^{11} L}$$

$$PEC_{ref} = 1,76.10^{-3} \mu g.L^{-1}$$

Após a obtenção da nova PEC, um novo RQ também é calculado e classificado.

$$RQ = \frac{PEC}{PNEC}$$

$$RQ = \frac{1,76.10^{-3} \mu g.L^{-1}}{5,4.10^{-3} \mu g.L^{-1}}$$

$$RQ = 0,325$$

O valor de RQ entre 0,1 e 1 indica baixo risco, mas possíveis efeitos adversos devem ser levados em consideração.