

Avaliação do risco ambiental de fármacos: proposta de metodologia aplicável aos municípios brasileiros

Os fármacos são micro poluentes orgânicos emergentes no ambiente aquático e os hospitais são fontes pontuais de emissão dessas substâncias. As avaliações de risco ambiental constituem uma ferramenta importante para hierarquizar e priorizar o monitoramento dos fármacos no ambiente, ao integrar sua emissão, comportamento químico e ecotoxicidade. O estudo analisou o disposto nas normas internacionais de avaliação do risco ambiental de fármacos e concluiu que são necessárias adequações a estas normas para que possam ser aplicadas no país. Foi proposta uma abordagem adequada ao caso brasileiro para unidades hospitalares individuais. A metodologia foi testada na avaliação do risco ambiental do uso de 20 fármacos antineoplásicos por um hospital público de alta complexidade num município com cerca de 500.000 habitantes com elevados índices de saneamento. O estudo foi conduzido durante 84 meses e estimou consumo, emissão e concentrações dos fármacos nas águas de superfície. Estas informações, associadas às propriedades físicas e químicas dos fármacos e estudos ecotoxicológicos, permitiram avaliar o seu risco ambiental potencial. Os resultados mostraram que as concentrações previstas dos fármacos na rede de esgoto municipal são baixas e, dos vinte fármacos avaliados, somente dois não apresentam possibilidade de degradação, podendo-se projetar dificuldades de detecção no monitoramento na água pós - ETE. Além disso, nenhum dos fármacos para os quais existem estudos ecotoxicológicos, apresentou risco potencial aos organismos aquáticos. O método do estudo adquire relevância no contexto brasileiro, baseando-se apenas em informações de consumo e outras disponíveis na literatura, sem a necessidade de execução de ensaios experimentais, podendo ser aplicado em outros municípios e países em desenvolvimento.

Palavras-chave: Fármacos; Hospitais; Avaliação de Risco Ambiental.

Environmental risk assessment of drugs: proposed methodology applicable to Brazilian municipalities

Pharmaceuticals are organic micro-pollutants emerging in the aquatic environment and hospitals are point sources of emission of these substances. Environmental risk assessments (ERA) are an important tool to prioritize and prioritize drug monitoring in the environment by integrating their emission, chemical behavior and ecotoxicity. The study analyzes the context of international standards and concluded that adjustments to these standards are necessary so that they can be applied in the country. The study proposes an appropriate approach to the Brazilian case for individual hospital units. The methodology was tested in the environmental risk assessment of the use of 20 antineoplastic drugs by a highly complex public hospital in a municipality with around 500,000 inhabitants with high levels of sanitation. The study was conducted for 84 months and estimated consumption, emission and concentrations of drugs in surface waters. This information, associated with the physical and chemical properties of drugs and ecotoxicological studies, allowed to assess their potential environmental risk. Among the 20 drugs analyzed, only two do not present the possibility of degradation, and it is possible to project difficulties in detecting monitoring in surface waters after treatment by the WWTP. Results do not indicate local environmental risk. The study method acquires relevance in the Brazilian context, based only on consumption and other information available in the literature, without the need for experimental tests, and can be applied in other municipalities and developing countries.

Keywords: Drugs; Hospitals; Environmental Risk Assessment.

Topic: **Planejamento, Gestão e Políticas Públicas Ambientais**

Received: **06/10/2020**

Approved: **28/11/2020**

Reviewed anonymously in the process of blind peer.

Ronaldo Ferreira da Silva 
Universidade Federal Fluminense, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6439528230384481>
<http://orcid.org/0000-0001-9395-5743>
ronaldorubanouff@gmail.com

Josino Costa Moreira 
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9103989779392600>
<http://orcid.org/0000-0002-7457-2920>
josinomoreira@gmail.com

Maria Alves Marques 
Universidade Federal Fluminense, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9319364388466659>
<http://orcid.org/0000-0002-4326-1353>
maria.uff@hotmail.com

Gilson Brito Alves Lima 
Universidade Federal Fluminense, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2248567464602970>
<http://orcid.org/0000-0001-6741-2403>
glima@id.uff.br

Edison Dausacker Bidone 
Universidade Federal Fluminense, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4939043777843624>
<http://orcid.org/0000-0002-5771-5651>
ebidone@yahoo.com.br



DOI: 10.6008/CBPC2179-6858.2020.006.0052

Referencing this:

SILVA, R. F.; MOREIRA, J. C.; MARQUES, M. A.; LIMA, G. B. A.; BIDONE, E. D.. Avaliação do risco ambiental de fármacos: proposta de metodologia aplicável aos municípios brasileiros. **Revista Ibero Americana de Ciências Ambientais**, v.11, n.6, p.647-660, 2020. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2179-6858.2020.006.0052>

INTRODUÇÃO

As principais fontes de poluição hídrica são os efluentes domésticos e industriais, cujas cargas tóxicas contêm espécies em concentrações variáveis, dentre as quais os denominados micropoluentes orgânicos emergentes (MPOEs). Estas substâncias podem ser originadas de fontes pontuais ou difusas, de deposição atmosférica ou de produção agrícola e animal e muitas não são eliminadas pelos tratamentos de águas residuais.

Dentre os MPOEs, os fármacos têm adquirido relevância devido às suas propriedades biológicas e à sua frequente detecção no ambiente aquático. Uma fonte pontual e importante de poluição por essas substâncias são os hospitais, onde se concentra a utilização de um grande número de medicamentos, inclusive aqueles de uso restrito, sendo seus efluentes mais tóxicos do que os efluentes domésticos (VERLICCHI e al., 2015).

Estas substâncias, administradas a pacientes internados ou ambulatoriais, são excretadas e contaminam os efluentes hospitalares que, além disso, contêm cargas poluentes complexas geradas a partir das diversas atividades executadas nestas instituições (SILVA, 2018; SOUZA et al., 2017). Estes efluentes podem ser tratados pelos próprios hospitais (caso raramente observado nos países em desenvolvimento) ou se misturam às águas residuárias e superficiais comprometendo sua qualidade e utilização.

A avaliação do risco ambiental dos poluentes é realizada através de metodologias (*guidelines*) que contêm procedimentos e métodos validados e sistematizados para produzir dados confiáveis sobre os efeitos agudos ou crônicos, obtidos de ensaios ecotoxicológicos, visando proteger a saúde humana e o ambiente da ação de espécies químicas ou biológicas danosas. Para todos os poluentes tóxicos são formulados critérios para a proteção do consumidor definindo concentrações máximas permissíveis para exposição ou consumo (EMEA, 2006; FDA, 1998).

No Brasil, os padrões de qualidade das águas são majoritariamente importados de legislações internacionais que estabelecem limites individuais para as substâncias consideradas prioritárias quanto ao risco à saúde humana e ao ambiente. No entanto poucos países incluem em sua regulamentação o monitoramento dos fármacos. A Europa está mais avançada no que tange à qualidade dos corpos hídricos, enquanto nos Estados Unidos o alvo de regulamentação é a água destinada ao consumo humano. Na União Europeia apenas sete fármacos foram inseridos na legislação para fins de monitoramento (CUNHA et al., 2016). Nos EUA, a agência de proteção ambiental (United States Environmental Protection Agency – USEPA) não possui uma regulamentação específica para o monitoramento de MPOEs de uso farmacêutico no meio ambiente (USEPA, 2012). A legislação brasileira versa sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, porém, ainda não incluiu nenhum fármaco (BRASIL, 2005; 2011).

A questão do controle de fontes de poluição das águas sempre foi central nas políticas públicas ambientais. A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma diretriz que descreve os métodos para o tratamento e disposição de resíduos de serviços de saúde, contendo uma seção que aborda a coleta e eliminação de efluentes de unidades de saúde (WHO, 2013). Entretanto, não existe uma diretriz única ou

específica comum a todos os países. No âmbito da União Europeia, para o gerenciamento de efluentes hospitalares, os estados membros têm total autonomia para estabelecerem suas legislações e critérios de avaliação e gestão da qualidade destes efluentes. Na Espanha, França e Itália, se uma instalação hospitalar for considerada industrial pela autoridade local ou se seus efluentes não forem considerados domésticos, pode ser necessário um pré-tratamento, pois, há padrões específicos do efluente para que a sua descarga na ETE municipal seja permitida (CARRARO et al., 2016).

Nos Estados Unidos, os hospitais são considerados instalações comerciais e seus efluentes são regulados pelos departamentos estaduais de meio ambiente e saúde que podem adotar limites locais determinados pelas cargas de poluentes e capacidade de remoção pelas ETE (USEPA, 2012). No Brasil, os efluentes hospitalares são equiparados às águas residuais domésticas e não há limitações para descarga nas ETE municipais, apenas para o lançamento em águas superficiais (CARRARO et al., 2016). A legislação não obriga os serviços de saúde a tratar os seus efluentes desde que haja um sistema de tratamento na região onde se encontra o serviço (BRASIL, 2004). Porém, a maioria não realiza este tratamento prévio em seus efluentes, inclusive em áreas onde não existem ETE (MOURA et al., 2016).

O tratamento convencional é o predominante no sistema de saneamento no Brasil. Neste processo, várias substâncias não são efetivamente removidas e permanecem no efluente final. Além disso, alguns desses compostos são recalcitrantes à degradação biológica e tóxicos para a população de micro-organismos, podendo afetar o desempenho das ETE (MONTAGNER et al., 2017).

Cada hospital tem suas próprias características em função de sua especificidade e atividades. O tamanho da unidade, ocupação dos leitos, relação entre pacientes internados e ambulatoriais, perfil epidemiológico, esquemas terapêuticos, sazonalidade, volume, qualidade e destino dos rejeitos produzidos são características peculiares a cada unidade. Portanto, o risco de contaminação ambiental depende da quantidade e composição dos efluentes hospitalares, da existência de tecnologia de tratamento, da eficiência das ETEs e da diluição nas águas superficiais (VERLICCHI et al., 2012).

Na ausência de legislação específica no Brasil, este estudo propõe a adequação do disposto em diretrizes internacionais (UE e EUA) de avaliação de risco ambiental de fármacos para a realidade brasileira. O objetivo é adaptar os pressupostos das normas internacionais de avaliação do risco ambiental, necessários para o registro de fármacos, à avaliação do risco de lançamento de fármacos no ambiente por unidades hospitalares. Este artigo estabelece uma abordagem factível às condições brasileiras, capaz de subsidiar tomadas de decisão quanto às prioridades em esforços e investimentos ulteriores em estudos e medidas de controle ambiental envolvendo a introdução de fármacos e suas fontes no ambiente hídrico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo abordou a análise documental fez o estudo de um caso. A análise documental consistiu no exame crítico das normas internacionais de avaliação de risco ambiental de fármacos e a proposição de uma metodologia adequada à realidade brasileira.

Duas normas foram utilizadas como referência metodológica para avaliação do risco ambiental

associado ao uso de produtos farmacêuticos: a norma norte-americana (EUA) *Guidance for Industry Environmental Assessment of Human Drug and Biological Applications* (FDA, 1998), e a europeia (UE) *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use* (EMEA, 2006).

As duas normas empregam metodologias com sistemas hierárquicos similares comparando concentrações estimadas do fármaco nos corpos receptores com concentrações de efeitos não observados, obtidas em ensaios ecotoxicológicos, além do comportamento do fármaco no meio aquático. Ambas se baseiam nos seguintes pressupostos: (1) toda produção do fármaco é consumida uniformemente ao longo do ano em todo território considerado (EUA) ou, a quantidade consumida é obtida através de informações de mercado e distribuída uniformemente ao longo do ano para toda a área geográfica (EU); (2) a totalidade do fármaco é excretada e a principal rota de contaminação é o sistema de esgoto.

(a) Norma norte-americana

Esta norma permite uma avaliação prévia sobre a necessidade ou não da avaliação do risco ambiental. Um fármaco está isento de avaliação se apresentar um coeficiente de partição octanol-água ($\log K_{ow}$) < 3,5 e se as informações disponíveis demonstrarem uma rápida depleção por hidrólise ou biodegradação aos níveis recomendados. Nestes casos, o regulamento exige apenas testes de inibição microbiana.

A norma é composta por duas fases. Na primeira fase, estima-se a concentração introdutória esperada (Expected Environmental Concentration - EIC) do fármaco no meio aquático, utilizando-se a equação (1):

$$EIC = A \times B \times C \times D \quad \text{Eq. (1)}$$

Onde: EIC = concentração introdutória esperada no meio aquático (ppb ou $\mu\text{g.L}^{-1}$)

A = produção total Fração ativa do fármaco produzido para uso (kg.ano^{-1})

B = 1/Vazão do afluente após tratamento em ETE pública (L.dia^{-1}) entrando em todas as ETEs públicas dos EUA

C = ano.365 dias⁻¹

D = $10^9 \mu\text{g.kg}^{-1}$ (fator de conversão)

Se a EIC for inferior a $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ não é necessário prosseguir a avaliação e considera-se que o fármaco não apresenta um risco ambiental potencial. A segunda fase determina a realização de testes de toxicidade tendo como objetivo avaliar se a relação entre a EIC e a concentração sem efeitos observados (No Observed Effects Concentration – NOEC) nos organismos-teste é suficiente para encerrar o processo. A norma também considera a concentração ambiental esperada (EEC) que corresponde à aplicação de um fator de diluição 10 sobre o valor da EIC, devendo-se utilizar o maior valor na avaliação. Entretanto, na maioria dos casos, a EIC é utilizada, pois, a EEC é significativamente menor devido à diluição.

Esta avaliação é condicionada pelos fatores de incerteza: se a concentração tóxica dividida pela concentração introdutória ou ambiental for menor que o fator de incerteza, testes adicionais devem ser realizados. A avaliação pode ser concluída se esta relação for ≥ 1000 quando o teste é realizado com apenas uma espécie; se a relação ≥ 100 quando o teste de toxicidade aguda for realizado com três níveis tróficos (peixe, invertebrado e alga) e a relação ≥ 10 quando realizados testes de toxicidade crônica.

(b) Norma europeia

O regulamento europeu também é composto de duas fases. Na primeira, estima-se a PEC, restrita ao compartimento aquático, através da equação (2):

$$PEC_{\text{surfacewater}} = (\text{DOSE}_{\text{ai}} \times F_{\text{pen}}) / (\text{WASTEW}_{\text{inhab}} * \text{DILUTION}) \text{ Eq. (2)}$$

Onde: $PEC_{\text{surfacewater}}$ = Concentração do fármaco na água (mg.L^{-1})

DOSE_{ai} = Dose máxima consumida por habitante/dia ($\text{mg.hab}^{-1}.\text{dia}^{-1}$)

F_{pen} = fator de penetração no mercado (F_{pen}). Determina a proporção da população tratada diariamente com um fármaco específico (o padrão proposto é 1% ou seja 0,01 quando é desconhecido ou não aplicável)

$\text{WASTEW}_{\text{inhab}}$ = Volume de esgoto produzido por habitante/dia ($\text{L.hab}^{-1}.\text{dia}^{-1}$)

DILUTION = Fator de diluição de 10

Se a PEC for inferior a $0,01\mu\text{g.L}^{-1}$, a avaliação é encerrada. Do contrário, prossegue-se para a segunda fase, obrigatória para as substâncias com atividade endócrina ou antiparasitária, independentemente do valor da PEC na qual se deve levar em consideração todos os dados relevantes sobre as propriedades físico-químicas, toxicologia, metabolismo, excreção, biodegradabilidade e persistência do fármaco.

Esta fase se divide em duas etapas. Na primeira, são considerados os dados sobre a biodegradabilidade e o comportamento do fármaco no meio aquático, além dos resultados dos ensaios ecotoxicológicos. Assim, compara-se a PEC calculada com a concentração prevista sem efeitos no ambiente (Predicted no Effects Concentration – PNEC), calculada a partir de testes de ecotoxicidade para três níveis tróficos. Nestes casos usa-se um fator de incerteza de: 1000 quando existem resultados de testes de toxicidade aguda para os três níveis tróficos e, no caso de existirem resultados de testes de toxicidade crônica: 100 (uso de 1 nível trófico); 50 (dois níveis tróficos) e 10 (três níveis tróficos). Se a relação PEC/ PNEC for inferior a 1, a avaliação é encerrada.

Caso contrário, na segunda etapa o valor da PEC deve ser refinado considerando-se o metabolismo do fármaco, a modelagem de remoção e o teste de biodegradabilidade na ETE. O refinamento da PEC é calculado através a equação (3):

$$PEC = (\text{DOSE}_{\text{ai}} * F_{\text{exc}} * F_{\text{pen}} * F_{\text{stp}}) / (\text{WASTEW}_{\text{inhab}} * F * \text{DILUTION}) \text{ eq (3)}$$

Onde: F_{exc} = fração excretada do fármaco

F_{stp} = fração do fármaco não removida por ETE

F = fator de adsorção em sólidos em suspensão

Se, após o refinamento dos dados, a relação PEC/PNEC for inferior a 1, considera-se que a substância não deverá trazer riscos para o ambiente aquático e a avaliação é encerrada.

Estas normas foram analisadas criticamente e identificados os pontos críticos para sua execução no Brasil. Uma nova sequência metodológica foi elaborada reunindo elementos das duas regulações e adequando estes pontos à realidade brasileira.

Na sequência, a metodologia adaptada foi aplicada a um estudo de caso, na avaliação do risco ambiental decorrente do uso de vinte fármacos antineoplásicos por um hospital público. Os fármacos avaliados foram carboplatina, ciclofosfamida, 5-fluoruracil (5fu), cisplatina, citarabina, dacarbazina, docetaxel, doxorubicina, etoposideo, fludarabina, gemcitabina, idarubicina, ifosfamida, irinotecano, methotrexate, mitoxantrona, oxaliplatina, paclitaxel, vimblastina e vincristina.

O estudo de caso foi realizado no serviço de oncologia de um hospital de alta complexidade, com

capacidade de 200 leitos que realiza cerca de 760 procedimentos em quimioterapia oncológica por mês pelo Sistema Único de Saúde (SUS) localizado no município de Niterói, no estado do Rio de Janeiro. A população residente estimada em 2018 era de 511.786 habitantes, com uma densidade demográfica de 3640,80 habitantes / km². Em 2017, toda a população residencial era atendida por água potável e 94,81% por coleta de esgoto. Todo o esgoto coletado é tratado por oito ETE. A rede de coleta pública escolhida para este estudo atende 71.320 habitantes, incluindo o hospital público que foi objeto do estudo (SNIS 2018).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação das normas internacionais identificou três pontos críticos para sua aplicação no Brasil. O primeiro ponto se refere aos limites de ação para exclusão da necessidade de prosseguimento da avaliação do risco ambiental. Os limites de ação propostos por estas normas são 0,01µg.L⁻¹ (europeia) e 1µg.L⁻¹ (norte americana). Ambas pressupõem que a sua introdução no ambiente aquático se dá através do sistema de esgoto. Todavia, os indicadores de saneamento são muito heterogêneos no Brasil e a maioria dos municípios não trata todo o esgoto produzido. Além disso, não há informações precisas em todos os municípios sobre o fluxo das estações de tratamento de esgoto, a população atendida pela rede de coleta e o destino final do esgoto coletado. Esse cenário pode superestimar a potencial diluição das águas receptoras na avaliação da exposição e gerar distorções nas avaliações de risco (SILVA et al., 2019). Em função deste contexto e do princípio da precaução, não se considerou o limite de ação preconizado na norma norte-americana.

O limite determinado pela norma europeia é conservador e atende ao princípio da precaução. Alguns autores defendem que nenhum limite de ação seguro pode ser assumido para alguns fármacos, como por exemplo, os antineoplásicos que, mesmo em concentrações ambientais muito baixas, interagem diretamente com o DNA das células dos organismos aquáticos (BOOKER et al., 2014; KUMMERER et al., 2016). Embora esteja em curso um processo de revisão desta norma que propõe mudanças substanciais e estruturais significativas, a EMEA propõe a manutenção do valor deste limite (WHOMSLEY et al., 2019). Todavia, o limite de 0,01µg.L⁻¹ não é considerado adequado à capacidade analítica de rotina para monitoramento de fármacos no Brasil. Poucos estudos de detecção e quantificação dessas substâncias em amostras ambientais são realizados no país porque os métodos capazes de determinar substâncias em concentrações na faixa de µg.L⁻¹ ou ng.L⁻¹ ainda são de uso restrito a poucas instituições (BILA et al., 2007). Em muitos casos, é necessária a pré-concentração da amostra mesmo quando se utilizam técnicas como a cromatografia gasosa (CG) e a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (MONTEIRO et al., 2015). Apesar do potencial do país para desenvolver metodologias de quantificação de MPOEs, ainda são poucos os artigos científicos publicados (BOGER et al., 2015) e a limitação em relação à capacidade analítica reflete o cenário real do monitoramento da qualidade das águas no país (SOUZA et al., 2016). Nos países desenvolvidos, a incorporação de novas substâncias aos padrões de qualidade da água leva em consideração a disponibilidade de métodos analíticos e o limite prático de quantificação (LQ) é baseado na capacidade dos laboratórios de medir a substância de interesse dentro de limites razoáveis de precisão e exatidão (HEALTH CANADA, 2016). Neste contexto, propõe-se, neste estudo, um limite intermediário de 0,1µg.L⁻¹ para considerar que o fármaco

não apresenta um risco ambiental potencial.

O segundo ponto se refere ao método proposto na norma europeia para o refinamento do valor da PEC que deve considerar o metabolismo do fármaco, a modelagem de remoção e o teste de biodegradabilidade na ETE. Como poucos municípios brasileiros tratam a totalidade do esgoto gerado e existem poucos estudos sobre remoção de fármacos no país (MONTAGNER et al., 2017). Nesse contexto, assume-se que, na metodologia proposta, os fatores de remoção (Fstp) e de adsorção (F) utilizados pela norma europeia sejam iguais a 1, correspondendo ao pior cenário, ou seja, lançamento direto do esgoto no corpo receptor (ROWNEY et al., 2009; BESSE et al., 2012).

O terceiro ponto aborda a dificuldade de derivação da PNEC para a maioria dos fármacos. Há pouca informação disponível sobre a bioacumulação de fármacos em organismos vivos ou na cadeia trófica. Para a maioria das substâncias, o conjunto de dados é muito limitado, pois os estudos ecotoxicológicos dos fármacos são limitados em número e baseiam-se principalmente em estudos de toxicidade aguda e alguns resultados sobre efeitos crônicos em espécies aquáticas (ELIZALDE-VELÁZQUEZ et al., 2017). Além disso, há uma escassez de ensaios ecotoxicológicos nos três níveis tróficos (SILVA et al., 2019). Depreende-se, portanto que, embora a situação mais favorável seja a da disponibilidade de dados de testes crônicos, a PNEC pode ser derivada de testes agudos ou crônicos, ainda que não alcancem todos os níveis tróficos. Para reduzir a incerteza, adotam-se os fatores preconizados pelas normas internacionais: 1000 quando existem resultados de testes de toxicidade aguda para pelo menos 1 nível trófico; 100 no caso de existirem resultados de testes de toxicidade aguda para os três níveis tróficos e 10 quando houver teste crônico para pelo menos 1 nível trófico (EMEA, 2006; FDA, 1998).

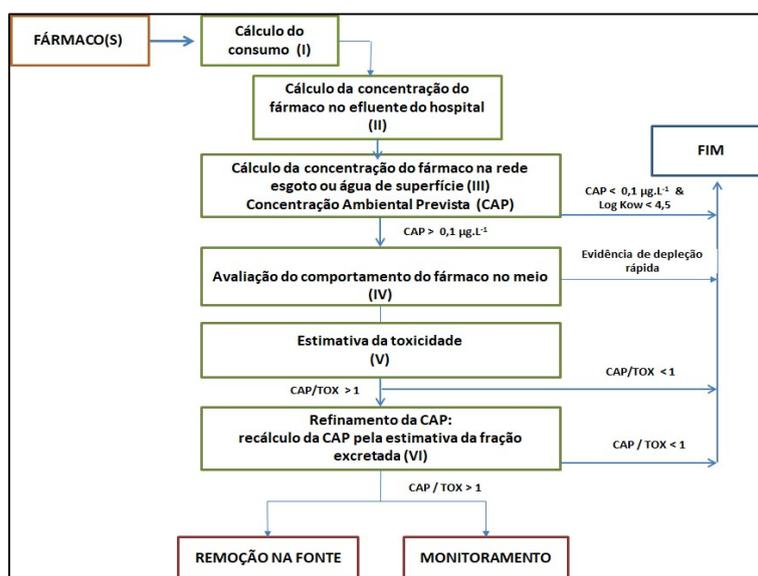


Figura 1: Fluxograma da avaliação do risco ambiental

Portanto, a metodologia proposta diferencia-se da adotada pelas normas da UE e dos EUA em três principais pontos: (i) adota um limite de ação intermediário ($0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$); (ii) utiliza o máximo de informações disponíveis para derivação da PNEC e (iii) encerra a avaliação após o refinamento da PEC sem considerar as taxas de remoção do fármaco nas ETE e sem ensaios adicionais ou avaliação em outros compartimentos

ambientais. O texto adota a terminologia das normas internacionais traduzida do inglês para o português em que o acrônimo PEC equivale à CAP (concentração ambiental prevista) e a PNEC equivale à TOX (abreviação de toxicidade). A avaliação do risco ambiental do fármaco proposta neste estudo obedece a uma sequência hierarquizada de acordo com o fluxograma da figura 1.

Assim como nas normas internacionais, o método se baseia na previsão da concentração dos fármacos nas águas e a avaliação do seu comportamento químico e do potencial risco ecotoxicológico associado. As seis etapas da avaliação são descritas abaixo:

a) Etapa I: cálculo do consumo do fármaco: A escolha do(s) fármaco(s) pode depender do atendimento a alguma demanda prévia de órgãos governamentais e afins ou para a priorização de fármacos relevantes para monitoramento. O consumo é mensurado a partir de informações disponibilizadas pela fonte emissora.

b) Etapa II: estimativa de quantificação do Fármaco no Efluente da Fonte Emissora: As concentrações diárias esperadas no efluente hospitalar (CEFE) se referem ao consumo médio diário (C_F) diluído na vazão de efluente da fonte (Q_{FE}) (eq.4).

$$CEFE (\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}) = C_F (\mu\text{g}\cdot\text{dia}^{-1}) / Q_{FE} (\text{L}\cdot\text{dia}^{-1}) \text{ Eq. (4)}$$

c) Etapa III: cálculo da Concentração Ambiental Prevista (CAP): A concentração do fármaco no ambiente (CAP) refere-se ao consumo do fármaco (C_F) dividido pelo somatório da vazão do efluente da fonte emissora (Q_{FE}) com a vazão do efluente da rede de esgotos (Q_E) multiplicado por 10 (fator de diluição). Entretanto, como a vazão do efluente hospitalar normalmente é desprezível frente à vazão da rede, utiliza-se somente esta última, de acordo com a equação (5).

$$CAP (\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}) = C_F (\mu\text{g}\cdot\text{dia}^{-1}) / [Q_E (\text{L}\cdot\text{dia}^{-1})] * 10 \text{ Eq. (5)}$$

A vazão do efluente da rede de esgotos (Q_E) é calculada a partir do consumo de água *per capita* da população atendida pela rede de esgotos, utilizando-se a equação (6):

$$Q_E = \text{Volume água consumida per capita/dia} * \text{Coeficiente de retorno} * \text{População atendida} \text{ Eq. (6)}$$

O coeficiente de retorno corresponde ao volume de esgoto gerado como uma fração do volume da água tratada. A NBR 9649 determina que, inexistindo dados locais oriundos de pesquisas que comprovem esse valor, adota-se 0,8 para este coeficiente (ABNT, 1986).

A CAP deverá ser comparada ao limite de ação de $0,1\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ recomendado para isenção de avaliação do risco ambiental exceto para as substâncias que podem afetar a reprodução de animais vertebrados ou inferiores e aquelas com $\log k_{ow} > 4,5$ já adotada pela norma norte americana.

d) Etapa IV: avaliação do comportamento do fármaco no meio: Seja qual for o caminho do fármaco a partir da fonte (emissão no esgoto ou encaminhamento direto no meio), as informações sobre suas propriedades físico-químicas devem ser utilizadas para determinar: (i) se o fármaco acumula no ambiente aquático e se sofre bioacumulação; e (ii) quais os possíveis processos de degradação. Essas informações podem ser acessadas nos bancos de dados disponíveis (PUBCHEM, TOXNET, DRUGBANK) e em periódicos científicos especializados. Os seguintes parâmetros são importantes: (a) solubilidade em água (b) pressão de vapor e constante de Henry (c) coeficiente de partição octanol: água (k_{ow}) (d) coeficiente de adsorção (K_d ,

Kf ou Koc) (e) hidrólise (f) fotólise (g) constante de dissociação (pKa) (h) estrutura química da substância.

Em caso de depleção rápida e completa, nenhuma avaliação adicional precisa ser realizada. Em redes de esgotos municipais com ETE, os seguintes parâmetros seriam considerados mecanismos de esgotamento rápido: hidrólise $t_{1/2}$ (pH 5-9): ≤ 24 horas; biodegradação aeróbica $t_{1/2}$: ≤ 8 horas (FDA, 1998).

e) Etapa V: avaliação ecotoxicológica (TOX): Essa avaliação busca estimar a concentração do fármaco que não produza efeito adverso sobre os organismos aquáticos e sua relação com a concentração prevista no ambiente. Assim, compara-se a CAP calculada com a TOX que corresponde à PNEC da norma europeia. Caso esta relação seja maior ou igual a 1, deve-se realizar a avaliação do risco a partir do refinamento da concentração prevista das substâncias, considerando o seu metabolismo.

f) Etapa VI: refinamento da CAP e avaliação do risco: A norma europeia considera a modelagem de remoção na ETE no refinamento da CAP. Portanto, o refinamento da CAP considera somente a fração excretada do fármaco que varia de acordo com as características genéticas, idade do paciente, fatores ambientais e mórbidos, estrutura molecular do fármaco e forma farmacêutica (AZUMA et al., 2016; ISIDORI et al., 2016; PEREIRA, 2007). Assim, o valor da CAP deve ser refinado aplicando-se a taxa de excreção informada no processo de registro do medicamento no órgão regulador, de acordo com a equação (8):

$$CAP_{ref} \text{ (mg.L}^{-1}\text{)} = C_F \text{ (mg.dia}^{-1}\text{)} * F_{exc} * 1000 / Q_E \text{ (L.dia}^{-1}\text{)} \text{ Eq. (8)}$$

A avaliação da relação CAP_{ref}/TOX definirá o *endpoint* do processo: para $CAP_{ref}/TOX < 1$, estima-se que o fármaco não apresente risco, e, para valores superiores, recomenda-se o gerenciamento do risco. Nestes casos, recomenda-se considerar duas ações: (i) a instalação de uma ETE na fonte emissora; e (ii) a execução de monitoramento contínuo do ambiente aquático.

A metodologia proposta foi aplicada na avaliação preliminar do risco ambiental dos vinte fármacos oncológicos mais consumidos pelo setor de quimioterapia do hospital estudado durante o período de 2010 a 2017. A etapa II não foi realizada, pois, o objetivo foi a avaliação do risco após o tratamento na ETE municipal. Os resultados das etapas I (cálculo do consumo) e III (cálculo da CAP) estão consolidados na tabela 1.

Tabela 1: Cálculo da concentração ambiental prevista (PEC).

FÁRMACO	CM	VE	CAP	FÁRMACO	CM	VE	CAP
carboplatina	265,14	1,64E+07	1,62E-03	gemcitabina	1214,11	1,64E+07	7,40E-03
ciclofosfamida	1933,63	1,64E+07	1,18E-02	idarubicina	1,52	1,64E+07	9,27E-06
5fu	1837,72	1,64E+07	1,12E-02	ifosfamida	543,32	1,64E+07	3,31E-03
cisplatina	34,37	1,64E+07	2,10E-04	irinotecano	91,21	1,64E+07	5,56E-04
citarabina	1457,77	1,64E+07	8,89E-03	methotrexate	412,5	1,64E+07	2,51E-03
dacarbazina	199,69	1,64E+07	1,22E-03	mitoxantrona	1,02	1,64E+07	6,22E-06
docetaxel	52,76	1,64E+07	3,22E-04	oxaliplatina	93,70	1,64E+07	5,71E-04
doxorubicina	113,43	1,64E+07	6,92E-04	paclitaxel	126,92	1,64E+07	7,74E-04
etoposideo	203,90	1,64E+07	1,24E-03	vimblastina	3,55	1,64E+07	2,16E-05
fludarabina	9,30	1,64E+07	5,67E-05	vincristina	1,15	1,64E+07	7,01E-06

Legenda: CM: consumo médio (mg/dia); VE: volume do efluente da rede de esgoto; PEC: concentração ambiental prevista ($\mu\text{g/L}$).

A estimativa da concentração ambiental prevista (CAP) apontou dois fármacos (ciclofosfamida e 5-FU) com concentrações superiores ao limite proposto nesta metodologia ($0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$). Entretanto, como seus efeitos no ambiente ainda não são suficientemente conhecidos, a avaliação foi realizada para todos os

fármacos.

A avaliação do comportamento dos fármacos no ambiente aquático (etapa IV) indicou ser improvável que qualquer um desses compostos se volatilize na temperatura ambiente a partir de águas superficiais devido aos baixos valores da constante da lei de Henry (HLC). Os baixos valores de BCF da maioria destes fármacos sugerem seu baixo potencial para bioconcentração em organismos aquáticos. Apenas a dacarbazina, o irinotecano, o paclitaxel e a vimblastina demonstram este potencial. Não se espera que a hidrólise seja um importante processo de eliminação para esses fármacos. A fotólise pode ser um caminho para a remoção de doxorubicina, docetaxel, etoposido e metotrexate. Os compostos de platina e os fármacos docetaxel, irinotecano, paclitaxel e vimblastina apresentam uma alta tendência à sorção ao lodo de esgoto, indicando que podem ser removidos na estação de tratamento. O metotrexate pode ser removido por biodegradação. Em função de suas características, ciclofosfamida e ifosfamida não devem ser removidas pelo sistema de tratamento de esgotos local. Três devem ser removidos parcialmente (fludarabina, gencitabina e 5FU), um lentamente (citarabina) e outro (dacarbazina) não dispõe de informações (SILVA et al., 2019).

A etapa V (avaliação ecotoxicológica) usou informações de ensaios ecotoxicológicos descritos na literatura que contemplam os três níveis tróficos para seis fármacos: cisplatina, ciclofosfamida, 5-FU, etoposido, ifosfamida e metotrexate (PARRELLA et al., 2014; RUSSO et al., 2018; ZOUNKOVA et al., 2010; BIAŁK-BIELIŃSKA et al., 2017). A concentração prevista sem efeitos tóxicos (TOX) foi derivada por Moermond et al. (2018), de acordo com a norma europeia e os resultados estão consolidados na tabela 2.

Para os demais fármacos não há informações que contemplem os três níveis tróficos. Entretanto, há estudos relatados de testes agudos e crônicos para os fármacos citarabina, doxorubicina, gencitabina, paclitaxel e vincristina desenvolvidos em 1 ou 2 níveis tróficos. A avaliação utilizou todas as informações disponíveis para derivar a PNEC, aplicando os fatores de incerteza descritos na metodologia proposta.

Dois estudos foram encontrados com dados ecotoxicológicos da citarabina (ZOUNKOVA et al., 2010; RUSSO et al., 2018). Aplicando o fator 1000 à menor concentração relatada em testes agudos ($10.000 \mu\text{g.L}^{-1}$), determinou-se a TOX de $10 \mu\text{g.L}^{-1}$. Parrella et al. (2014) relatou a realização de testes agudos com a doxorubicina em dois níveis tróficos. Aplicando o fator 1000 à concentração de $310 \mu\text{g.L}^{-1}$, determinou-se uma TOX de $0,31 \mu\text{g.L}^{-1}$. Para a gencitabina, aplicando-se o fator 1000 à menor concentração ($50.000 \mu\text{g.L}^{-1}$) verificada em testes agudos, determinou-se uma TOX de $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ (ZOUNKOVA et al., 2010). Somente um estudo foi encontrado com dados ecotoxicológicos com o paclitaxel. Aplicando o fator 1000 a esta concentração, derivou-se o valor da TOX, obtendo-se $740 \mu\text{g.L}^{-1}$ (MARTÍN et al., 2014). Apenas um estudo foi encontrado sobre a ecotoxicidade da vincristina. Aplicando-se o fator 100 sobre a menor concentração de $7.640 \mu\text{g.L}^{-1}$ verificada em crustáceos, obteve-se uma TOX de $76,4 \mu\text{g.L}^{-1}$ (JURECZKO et al., 2019).

Desta forma, foi possível ampliar a base de informações sobre a toxicologia dos fármacos, embora somente onze dos 20 fármacos possam ser avaliados pela relação entre a concentração ambiental prevista e a menor concentração tóxica determinada pelos estudos ecotoxicológicos. A tabela 2 mostra os valores da CAP, TOX e a relação CAP/TOX para esses onze fármacos.

Tabela 2: valores de CAP, TOX e a relação CAP/TOX de onze fármacos.

FÁRMACO	CAP	TOX	CAP/ TOX	FÁRMACO	CAP	TOX	CAP/ TOX
cisplatina	2,10E-04	0,025	8,38E-03	gencitabina	7,40E-03	50	1,48E-04
ciclofosfamida	1,18E-02	0,482	2,45E-02	ifosfamida	3,31E-03	303	1,09E-05
citarabina	8,89E-03	10	8,89E-04	metotrexate	2,51E-03	0,08	3,14E-02
doxorubicina	6,92E-04	0,31	2,23E-03	paclitaxel	7,74E-04	740	1,05E-06
etoposídeo	1,24E-03	0,96	1,29E-03	vincristina	7,01E-06	76,4	9,18E-08
5-fluoruracil	1,12E-02	0,055	2,04E-01				

Os resultados indicam que nenhum fármaco apresenta uma relação CAP/TOX superior a 1, não havendo necessidade de execução da etapa VI (refinamento da CAP). Somente a ciclofosfamida e ifosfamida não apresentam perspectiva de remoção pelo sistema de tratamento de esgotos local, porém, em função dos resultados da avaliação ecotoxicológica, estima-se que, no município estudado, estes fármacos não apresentem risco potencial ao ambiente.

As avaliações foram conduzidas em um município onde foi realizada uma média de 760 procedimentos de quimioterapia por mês ao longo do período estudado (2010-2017). A média de procedimentos realizados em 142 municípios da rede de atendimento oncológico do SUS é 1200 procedimentos por mês (BRASIL, 2019a). Além disso, dentre estes municípios, Niterói apresenta a 23ª maior população e conta com o segundo maior índice médio de tratamento de esgoto (BRASIL, 2019b). Este cenário favorece a diluição dos fármacos e, conseqüentemente, os valores calculados das suas concentrações previstas no ambiente são baixos. O alto índice de tratamento do esgoto favorece a possibilidade de remoção reduzindo o risco.

Como o perfil dos municípios participantes da rede de atendimento oncológico do SUS em relação à quantidade de pacientes atendidos, coleta e tratamento de esgoto e população residente é heterogêneo, a aplicação desta metodologia em outros municípios pode encontrar resultados diferentes.

CONCLUSÕES

Foi realizada uma avaliação crítica de duas normas internacionais de avaliação do risco ambiental de fármacos (*Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use – UE; Guidance for Industry Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications - EUA*) que apontou alguns parâmetros cuja aplicação dificulta sua utilização no contexto brasileiro: (1) a escassez de ensaios ecotoxicológicos em três níveis tróficos que impedem a derivação da PNEC para a maioria dos fármacos; (2) as informações sobre as taxas de remoção dos fármacos em ETE são obtidas em operações de tratamento de efluentes realizados em países de clima temperado e nem sempre são aplicáveis no Brasil; (3) as informações sobre a operação das estações de tratamento de esgotos municipais nos municípios brasileiros nem sempre são acessíveis e, (4) a capacidade analítica de rotina para monitoramento de fármacos no Brasil ainda é de uso restrito a poucas instituições. Esta avaliação permitiu concluir que são necessárias adequações a estas normas para que possam ser aplicadas no país.

O estudo resultou na proposição de uma metodologia aplicável às condições brasileiras para a avaliação preliminar do risco ambiental da emissão de fármacos para o ambiente aquático a partir de uma

fonte individual (hospitais e serviços de saúde). Utiliza as informações disponíveis sobre estudos ecotoxicológicos, características físicas e químicas dos fármacos e seu comportamento no ambiente aquático. Considera as limitações existentes no país em relação à capacidade analítica do seu monitoramento em rotina no ambiente aquático bem como do tratamento de esgoto nos municípios.

A metodologia diferencia-se da adotada pelas normas da UE e dos EUA em três principais pontos: (i) adota um limite de ação intermediário ($0,1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$); (ii) utiliza o máximo de informações disponíveis para derivação da PNEC e (iii) encerra a avaliação após o refinamento da PEC sem considerar as taxas de remoção do fármaco nas ETE e sem ensaios adicionais ou avaliação em outros compartimentos ambientais.

Foi aplicada na avaliação preliminar dos riscos ambientais de 20 fármacos oncológicos utilizados por um hospital de alta complexidade em um município com mais de 500.000 habitantes, entretanto, pode ser aplicada em outros municípios brasileiros, baseando-se apenas em informações de consumo e outras disponíveis na literatura, sem a necessidade de execução de ensaios experimentais.

O resultado indicou que o tratamento de esgoto pode reduzir o risco para o meio aquático e a aplicação desta metodologia em municípios previamente hierarquizados em relação ao potencial de contaminação pelos fármacos oncológicos pode auxiliar na priorização daqueles que demonstrarem maior potencial de risco bem como na escolha dos pontos de amostragem e, conseqüentemente, identificar a necessidade, ou não, de estudos e ações posteriores.

REFERÊNCIAS

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 9649**. Rio de Janeiro: ABNT, 1986.

AZUMA, T.; ARIMA, N.; TSUKADA, A.; HIRAMI, S.; MATSUOKA, R.; MORIWAKE, R.; MINO, Y.. Detection of pharmaceuticals and phytochemicals together with their metabolites in hospital effluents in Japan, and their contribution to sewage treatment plant influents. **Science of the Total Environment**, v.548, p.189-197, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.12.157>

BESSE, J; LATOUR, J; GARRIC, J. Anticancer drugs in surface waters What can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic , cytostatic and endocrine therapy drugs?. **Environment International**, v.39, n.1, p.73-86, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.10.002>

BIAŁK-BIELIŃSKA, A; MULKIEWICZ, E; STOKOWSKI, M; STOLTE, S; STEPNOWSKI, P.. Acute Aquatic Toxicity Assessment of Six Anti-Cancer Drugs and One Metabolite Using Biotest Battery: Biological Effects and Stability under Test Conditions. **Chemosphere**, v.189, p.689-698, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.08.174>

BILA, D.; DEZOTTI, M.. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. **Química Nova**, v.30, n.3, p.651-666, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422007000300027>

BOGER, B.; TONIN, F.; ZAMORA, P.; WAGNER, R.; GOMES, E.. Micropoluentes emergentes de origem farmacêutica em matrizes aquosas do Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência**

e **Natura Santa Maria**, v.37, n.4, p.725-739, 2015.

DOI: <https://doi.org/10.5902/2179460X18174>

BOOKER, V.; HALSALL, C.; LLEWELLYN, N.; JOHNSON, .A; WILLIAMS, R.. Prioritising anticancer drugs for environmental monitoring and risk assessment purposes. **Science of the Total Environment**, v.473-474, p.159-70, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.145>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução ANVISA n. 306, de 07 de dezembro de 2004**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Brasília: DOU, 2004.

BRASIL. **Decreto n. 5.472/2005**. Promulga o texto da Convenção de Estocolmo sobre Poluentes Orgânicos Persistentes, adotada, naquela cidade, em 22 de maio de 2001. Brasília: DOU, 2005.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Resolução CONAMA 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 Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA. Brasília: DOU, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Informações de Saúde**. Brasília: MS, 2019a.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento Regional. Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS). **Série Histórica**. Brasília: MS, 2019b.

- CARRARO, E.; BONETTA, S.; BERTINO, C.; LORENZI, E.; BONETTA, S.; GILLI, G.. Hospital effluents management: Chemical, physical, microbiological risks and legislation in different countries. **Journal of Environmental Management**, v.168, p.185-99, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2015.11.021>
- CUNHA, D.; SILVA, S.; BILA, D.; OLIVEIRA, J.; SARCINELLI, P.; LARENTIS, A.. Regulamentação do estrogênio sintético 17 α -etinilestradiol em matrizes aquáticas na Europa, Estados Unidos e Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.32, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00056715>
- ELIZALDE-VELÁZQUEZ, A.; GÓMEZ-OLIVÁN, L.; ISLAS-FLORES, H.; SANJUAN-REYES, N.; GALAR-MARTÍNEZ, M.; GARCÍA-MEDINA, S.; HERNÁNDEZ-NAVARRO, M.. Ecotoxicological Studies of Pharmaceuticals in Aquatic Organisms. In: **Ecopharmacovigilance**. New York: Springer, 2017. p.75-93
- EMA. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. **Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use**. London, 2006.
- FDA. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research. Center for Biologics Evaluation and Research. **Guidance for Industry Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications**. Washington: FDA, 1998.
- HEALTH CANADA. **Guidelines for canadian drinking water quality**: guideline technical document benzopyrene. Ottawa: HEALTH CANADA, 2016.
- ISIDORI, M.; LAVORGNA, M.; RUSSO, C.; KUNDI, M.; ŽEGURA, B.; NOVAK, M.; BARCELÓ, D.. Chemical and toxicological characterisation of anticancer drugs in hospital and municipal wastewaters from Slovenia and Spain. **Environmental Pollution**, v.219, p.275-287, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.10.039>
- JURECZKO, M.; PRZYSTAŚ, W.. Ecotoxicity Risk of Presence of Two Cytostatic Drugs: Bleomycin and Vincristine and Their Binary Mixture in Aquatic Environment. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v.172, p.210-215, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.01.074>
- KUMMERER, K.; HAIß A.; SCHUSTER A.; HEIN, A.; EBERT, I.. Antineoplastic compounds in the environment: substances of special concern. **Environmental Science and Pollution Research**, v.23, n.15, p.14791-804, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3902-8>
- MARTÍN, J.; CAMACHO-MUÑOZ, D.; SANTOS, J.; APARICIO, I.; ALONSO, E.. Occurrence and ecotoxicological risk assessment of 14 cytostatic drugs in wastewater. **Water, Air, & Soil Pollution**, v.225, n.3, p.1896, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11270-014-1896-y>
- MOERMOND, C.; VENHUIS, M.; VAN ELK, A.; OOSTLANDER, P.; VAN VLAARDINGEN, M.; MARINKOVIĆ, J.. **Cytostatics in Dutch Surface Water**: Use, presence and risks to the aquatic environment. The Netherlands. 2018. DOI: <https://doi.org/10.21945/RIVM-2018-0067>
- MONTAGNER, C.; VIDAL, C.; ACAYABA, R.. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: Cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. **Química Nova**, v.40, n.9, p.1094-110, 2017. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170091>
- MONTEIRO, B.; ANDRADE, S.. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para determinação dos hormônios sintéticos 17 α -etinilestradiol e levonorgestrel em águas superficiais. **Ciência e Natura**, v.37, n.2, p.391-400, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5902/2179460X17320>
- MOURA, L.; SILVA, R.. Waste management of health services: a study on the situation in the Brazilian hospital sector. **International Journal of Business Innovation and Research**, v.11, n.2, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1504/IJBIR.2016.078014>
- PARRELLA, A.; LAVORGNA, M.; CRISCUOLO, E.; RUSSO, C.; FIUMANO, V.; ISIDORI, M.. Acute and chronic toxicity of six anticancer drugs on rotifers and crustaceans. **Chemosphere**, v.115, p.59-66, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.01.013>
- PEREIRA, D.. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química nova**, v.30, n.1, p.171-77, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100029>
- ROWNEY, N.; JOHNSON, A.; WILLIAMS, R.. Cytotoxic drugs in drinking water: a prediction and risk assessment exercise for the Thames catchment in the United Kingdom. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v.28, p.2733-2743, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1897/09-067.1>
- RUSSO, C.; LAVORGNA, M.; ČESEN, M.; KOSJEK, T.; HEATH, E.; ISIDORI, M.. Evaluation of Acute and Chronic Ecotoxicity of Cyclophosphamide, Ifosfamide, Their Metabolites/Transformation Products and UV Treated Samples. **Environmental Pollution**, v.233, p.356-363, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.10.066>
- SILVA, R.; MOURA, L.; GAVIÃO, L.; LIMA, G.; BIDONE, E.. Avaliação do potencial de contaminação de águas com fármacos oncológicos em municípios da Região Sul do Brasil. **Revista Gestão & Sustentabilidade Ambiental**, v.7, n.1, p.275-299, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.19177/rgsa.v7e12018275-299>
- SILVA, R.; MOURA, L.; GAVIÃO, L.; LIMA, G.; BIDONE, E.. Local environmental risk assessment of anticancer drugs in a developing country. **Human and Ecological Risk Assessment. An International Journal**, v.26, n.8, p.1-20, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/10807039.2019.1655633>
- SOUZA, F.; FÉRIS, L.. Hospital and Municipal Wastewater: Identification of Relevant Pharmaceutical Compounds. **Water Environment Research**, v.88, n.9, p.871-877, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09593330.2016.1255262>
- SOUZA, M.; SANTOS, A.. Água potável, água residuária e saneamento no Brasil e na Holanda no âmbito do Programa de Visitação Holandês – DVP : Dutch Visitors Programme. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v.21, n.2, p.387-95, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1413-41522016153703>
- USEPA. United States Environmental Protection Agency. **Sustainable Futures: P2 Framework P2 Framework Manual**.

Washington: USEPA, 2012.

VERLICCHI, P.; AL AUKIDY, M.; GALLETI, A.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D.. Hospital effluent: investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. **Science of the Total Environment**, v.430, p.109-118, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.04.055>

VERLICCHI, P.; ZAMBELLO, E.. Pharmaceuticals and Personal Care Products in Untreated and Treated Sewage Sludge: Occurrence and Environmental Risk in the Case of Application on Soil: A Critical Review. **Science of the Total Environment**, v.538, p.750-767, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.08.108>

WHOMSLEY, R.; BRENDLER-SCHWAAB, S.; GRIFFIN, E.;

JENSEN, J.; MOERMOND, C.; SCHOLZ, B.; NISSEN, L.; STEMPLEWSKI, H.; ROENNEFAHRT, I.. Commentary on the draft revised guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. **Environmental Science Europe**, v.31, n.17, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12302-019-0198-9>

WHO. World Health Organization. **Safe management of wastes from health-care activities**. 2 ed. Geneva: WHO, 2014.

ZOUNKOVA, R.; KOVALOVA, L.; LUDEK, B.; DOTT, W.. Ecotoxicity and Genotoxicity Assessment of Cytotoxic Antineoplastic Drugs and Their Metabolites. **Chemosphere**, v.81, n.2, p.253-260, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.06.029>

A CBPC – Companhia Brasileira de Produção Científica (CNPJ: 11.221.422/0001-03) detém os direitos materiais desta publicação. Os direitos referem-se à publicação do trabalho em qualquer parte do mundo, incluindo os direitos às renovações, expansões e disseminações da contribuição, bem como outros direitos subsidiários. Todos os trabalhos publicados eletronicamente poderão posteriormente ser publicados em coletâneas impressas sob coordenação da **Sustenere Publishing**, da Companhia Brasileira de Produção Científica e seus parceiros autorizados. Os (as) autores (as) preservam os direitos autorais, mas não têm permissão para a publicação da contribuição em outro meio, impresso ou digital, em português ou em tradução.