

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
ESCOLA DE ENGENHARIA
DOUTORADO EM SISTEMAS DE GESTÃO SUSTENTÁVEIS

RONALDO FERREIRA DA SILVA

AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL DE FÁRMACOS

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Sistemas de Gestão Sustentáveis da Universidade Federal Fluminense como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Sistemas de Gestão Sustentáveis. Área de Concentração: **Sistemas de Gestão da Sustentabilidade**. Linha de Pesquisa: **Apoio à decisão em organizações sustentáveis**.

Orientador:

Prof. Edison Dausacker Bidone, D.Sc.

Co-orientador:

rof. Gilson Brito Alves Lima, D.Sc.

Niterói, RJ

2019

Ficha catalográfica automática - SDC/BEE
Gerada com informações fornecidas pelo autor

S586a Silva, Ronaldo Ferreira da Silva

Avaliação de risco ambiental de fármacos / Ronaldo Ferreira da Silva ; EDSON DAUSACKER BIDONE, orientador ; Gilson Brito Alves Lima, coorientador. Niterói, 2019. 222 f. : il.

Tese (doutorado)-Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2019.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22409/PPSIG.2019.d.61912530791>

1. Avaliação de risco ambiental. 2. Desenvolvimento sustentável. 3. Toxicologia ambiental. 4. Água de esgoto. 5. Produção intelectual. I. Dausacker Bidone, Edson, orientador. II. Brito Alves Lima, GÍLSON, coorientador. III. Universidade Federal Fluminense. Escola de Engenharia. IV. Título.

CDD -

RONALDO FERREIRA DA SILVA

AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL DE FÁRMACOS

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Sistemas de Gestão Sustentáveis da Universidade Federal Fluminense como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Sistemas de Gestão Sustentáveis. Área de Concentração: **Sistemas de Gestão da Sustentabilidade**. Linha de Pesquisa: **Apoio à decisão em organizações sustentáveis**.

Aprovado em 5 de dezembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Edison Dausacker Bidone, D.Sc
Universidade Federal Fluminense

Prof. Gílson Brito Alves Lima, D.Sc
Universidade Federal Fluminense

Prof. André Teixeira Pontes, D.Sc
Universidade Federal Fluminense

Prof. Josino Costa Moreira D.Sc
Fiocruz

Prof. Leandro Machado Rocha D.Sc
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Otto Corrêa Rottuno Filho, D.Sc
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Luiz Octávio Gavião, D.Sc

ESG

Niterói, RJ

2019

Aos meus pais Geraldo e Cleuza (*in memoriam*).

À Laika, companheira fiel de todas as horas.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal Fluminense, pelas oportunidades concedidas desde a graduação.

Aos coordenadores, professores, funcionários da secretaria do PPSIG, pela atenção dispensada em todos os momentos.

Aos professores, Edison Dausacker Bidone e Gílson Brito Alves Lima, pela orientação no trabalho.

Aos componentes da banca, professores André Teixeira Pontes, Josino Costa Moreira, Leandro Machado Rocha, Luiz Octávio Gavião e Otto Corrêa Rotunno Filho, que me prestigiam com sua leitura e avaliação.

Aos colegas Leonardo Lima Moura e Maria Alves Marques, pela ajuda e incentivo.

Aos colegas do serviço de farmácia do Hospital Universitário Antônio Pedro, pela disponibilização das informações necessárias à execução deste trabalho.

A terra é a mãe de todos os bens.

(Mirabeau, 1760)

A água é o princípio de todas as coisas.

(Tales de Mileto 623 a.C. - 546 a.C.)

RESUMO

Os fármacos são inseridos no ambiente aquático após sua excreção pelos pacientes, podendo persistir no meio em função de sua difícil remoção em estações de tratamento de esgoto. No Brasil, o problema é agravado porque a maioria dos serviços de saúde não realiza tratamento prévio em seus efluentes, lançando-os diretamente na rede de águas residuárias e o país conta com baixa cobertura de coleta e tratamento de esgotos. A melhoria dos indicadores de saneamento e do acesso aos serviços de saúde faz parte dos objetivos do desenvolvimento sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas, entretanto uma das consequências do desenvolvimento socioeconômico é o aumento da inserção de poluentes no ambiente, como, por exemplo, os fármacos. Os objetivos do estudo são a contextualização do impacto dos medicamentos sobre o ambiente aquático no âmbito dos ODS, a avaliação preliminar do risco ambiental de fármacos oncológicos em um município brasileiro seguindo o disposto numa diretriz internacional, a adequação destas normas à realidade brasileira e a ordenação de municípios pelo potencial de inserção de fármacos no ambiente aquático. Foram utilizadas informações de atividades socioeconômicas, demográficas e de saneamento, além do consumo, ecotoxicologia e propriedades físico-químicas de fármacos. Os resultados indicaram que os fármacos constituem uma classe de poluentes emergentes que comprometem o alcance dos ODS. Dos vinte fármacos avaliados, dez apresentam possibilidade de remoção pelo tratamento de esgoto, demonstrando que o saneamento é importante para mitigar seus efeitos sobre o ambiente. O estudo propõe ainda uma metodologia alternativa e simplificada, adaptada à realidade brasileira, para a avaliação do risco ambiental de fármacos no país. A estimativa preliminar do potencial de contaminação do ambiente aquático por fármacos oncológicos em 142 municípios brasileiros mostrou que os municípios menos populosos e com baixos índices de tratamento de esgoto e cujos serviços de saúde realizam mais procedimentos de quimioterapia antineoplásica, têm maior possibilidade de contaminação de seus recursos hídricos por resíduos desses fármacos.

Palavras-chave: Ambiente; Avaliação de risco ambiental; Fármacos; Sustentabilidade

ABSTRACT

Drugs are inserted into the aquatic environment after excretion by patients and may persist in the environment due to their difficult removal in sewage treatment plants (STP). In Brazil, the problem is aggravated because most health services do not carry out pre-treatment on their effluents, launching the evictions in the STP influents or in the surface waters. Improving sanitation indicators and access to health services is part of the United Nations Sustainable Development Goals (SDGs), however one consequence of economic and social development is the increased insertion of organic micro-pollutants such as drugs into the aquatic environment. The objectives of this study are: contextualize the impact of medicines consumption on the aquatic environment within the scope of the SDGs; make a preliminary environmental risk assessment of cancer drugs in a Brazilian municipality following the provisions of an international guideline; evaluate the adequacy of these standards to the Brazilian reality and other municipalities by the potential of drug insertion in the aquatic environment. The study uses information on socioeconomic activities and demographic and sanitation aspects, as well as drug consumption, ecotoxicology and physicochemical properties. Results indicated that drugs constitute a class of emerging pollutants that compromise the reach of the ODS. Of the twenty drugs evaluated, ten have the possibility of removal by sewage treatment, demonstrating that sanitation is important to mitigate its effects on the environment. Preliminary estimation of the potential for contamination of the aquatic environment by cancer drugs in 142 Brazilian municipalities showed that the less populous municipalities with low rates of sewage treatment and whose health services perform more antineoplastic chemotherapy procedures, are more likely to contaminate their water resources by residues of these drugs.

Keywords: Environment; Risk assessment; Drugs; Sustainability

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Relação das disciplinas envolvidas com o tema do trabalho	25
Figura 2: Frequência de publicações em ecotoxicologia, degradação, metodologias analíticas e detecção de fármacos oncológicos.....	28
Figura 3: Evolução das publicações científicas entre 1970 e 2012 sobre a presença de micropoluentes no ambiente hídrico	38
Figura 4: Origem dos fármacos no ambiente.....	39
Figura 5: Regiões do Brasil onde foram detectados resíduos de fármaco no ambiente aquático.....	49
Figura 6: Procedimento esquemático para a execução de uma avaliação de risco ambiental	76
Figura 7: Procedimento esquemático de avaliação do risco ambiental de fármacos segundo o FDA	81
Figura 8: Etapas do trabalho com os capítulos, respectivas metodologias e abordagens utilizadas	86
Figura 9: Municípios selecionados para o estudo de avaliação de municípios pelas dimensões da sustentabilidade e pelos ODS	95
Figura 10: Fluxograma da avaliação do risco ambiental.....	117

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: A abordagem por etapas na avaliação do risco ambiental segundo a norma europeia	75
Tabela 2: Indicadores, definições e relação com os ODS e dimensões da sustentabilidade	94
Tabela 3: Matriz de decisão de indicadores.....	96
Tabela 4: Ordenação de municípios pela dimensão social	100
Tabela 5: Ordenação de municípios pela dimensão econômica	101
Tabela 6: Ordenação de municípios pela dimensão ambiental.....	101
Tabela 7: Ordenação segundo os indicadores das dimensões econômica, social e ambiental	102
Tabela 8: Cálculo da concentração ambiental prevista (PEC)	105
Tabela 9: Propriedades físico-químicas dos fármacos	107
Tabela 10: Valores de PEC, PNEC e relação PEC/PNEC dos fármacos	114
Tabela 11: Valores de CAP, TOX e relação CAP/TOX de onze fármacos.....	122
Tabela 12: Consumo de fármacos no município de Niterói no período 2010-2017.....	125
Tabela 13: Distribuição do consumo de fármacos.....	126
Tabela 14: Resultado da simulação e a ordenação pelo valor simulado da CAP	129
Tabela 15: População dos municípios da rede de atendimento oncológico	162
Tabela 16: Índices de tratamento de esgoto dos municípios da rede SUS	166
Tabela 17: Procedimentos de quimioterapia nos municípios rede de tratamento oncológico do SUS.....	170
Tabela 18: Referências de estudos ecotoxicológicos	174
Tabela 19: Referências de Metodologias Analíticas	177
Tabela 20: Referências de Detecção em Efluentes.....	180
Tabela 21: Referências de Remoção	185
Tabela 22: Monografia carboplatina.....	189
Tabela 23: Monografia Ciclofosfamida.....	190
Tabela 24: Monografia 5 – Fluoruracil.....	191
Tabela 25: Monografia Cisplatina	192
Tabela 26: Monografia Citarabina.....	193
Tabela 27: Monografia Dacarbazina	194
Tabela 28: Monografia Docetaxel	195
Tabela 29: Monografia Doxorubicina	196

Tabela 30: Monografia Etoposido	197
Tabela 31: Monografia Fludarabina	198
Tabela 32: Monografia Gencitabina	199
Tabela 33: Monografia Idarrubicina.....	200
Tabela 34: Monografia Ifosfamida	201
Tabela 35: Monografia Irinotecano	202
Tabela 36: Monografia Metotrexate	203
Tabela 37: Monografia Mitoxantrona.....	204
Tabela 38: Monografia Oxaliplatina.....	205
Tabela 39: Monografia Paclitaxel	206
Tabela 40: Monografia Vimblastina.....	207
Tabela 41: Monografia Vincristina.....	208
Tabela 42: Estudos ecotoxicológicos ciclofosfamida.....	209
Tabela 43: Estudos ecotoxicológicos 5 – Fluoruracil.....	210
Tabela 44: Estudos ecotoxicológicos cisplatina	211
Tabela 45: Estudos ecotoxicológicos citarabina.....	212
Tabela 46: Estudos ecotoxicológicos doxorrubicina.....	213
Tabela 47: Estudos ecotoxicológicos etoposido.....	214
Tabela 48: Estudos ecotoxicológicos gencitabina	215
Tabela 49: Estudos ecotoxicológicos ifosfamida	216
Tabela 50: Estudos ecotoxicológicos metotrexate.....	217
Tabela 51: Estudos ecotoxicológicos paclitaxel.....	218
Tabela 52: Probabilidades máximas e mínimas dos indicadores dos municípios avaliados no capítulo 6 calculadas pelo CPP para a dimensão social	219
Tabela 53: Probabilidades máximas e mínimas dos indicadores dos municípios avaliados no capítulo 6 calculadas pelo CPP para a dimensão econômica	220
Tabela 54: Probabilidades máximas e mínimas dos indicadores dos municípios avaliados no capítulo 6 calculadas pelo CPP para a dimensão ambiental.....	221
Tabela 55: Probabilidades máximas dos indicadores dos municípios avaliados no capítulo 6 calculadas pelo CPP para as três dimensões: social, econômica e ambiental	222
Tabela 56: Probabilidades mínimas dos indicadores dos municípios avaliados no capítulo 6 calculadas pelo CPP para as três dimensões: social, econômica e ambiental	223

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC- Adição de Concentração

AI – Ação Independente

ANA – Agência Nacional de Águas

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APA – Agência Portuguesa de Águas

BCF – Fator de Bioconcentração

CEEIBH - Comitê Especial de Estudos Integrados de Bacias Hidrográficas

CNRH - Conselho Nacional de Recursos Hídricos

CONAMA - Conselho Nacional do Meio Ambiente

CPP – Composição Probabilística de Preferências

DATASUS – Departamento de informática do SUS

EEC - *Environmental Expected Concentration*

EIC - *Environmental Introductory Concentration*

EMEA – Agência Européia do Medicamento

ERA – Avaliação de Risco Ambiental

ETE – Estação de Tratamento de Esgotos

EVI – Índice de Vegetação Melhorada

FDA – *Food and Drug Administration*

HLC - Constante da lei de Henry

HUAP - Hospital Universitário Antônio Pedro

IDH – Índice de Desenvolvimento Humano

Koc - Coeficiente de adsorção

Kow - Coeficiente de partição octanol/água

LOEC - *Lower Observed Effect Concentration*

LOD - Limite de detecção

LOQ - Limite de quantificação

MEC - *Measured Estimated Concentration*

MPOE – Micropoluente Orgânico Emergente

ODS – Objetivos do Desenvolvimento Sustentável

ONU - Organização das Nações Unidas
NEPA - *National Environmental Policy Act*
NOEC - *No Observed Effect Concentration*
PBT – Persistência, Bioacumulação e Toxicidade
PCA - *Principal Component Analysis*
PEC – Concentração Ambiental Prevista
pKa - Constante de dissociação ácida
PNMA - Política Nacional do Meio Ambiente
PNEC - *Predicted No Effect Concentration*
PIB – Produto Interno Bruto
PNRH - Política Nacional de Recursos Hídricos
POA – Processos Avançados de Oxidação
QRT – Quadro de Referencial Teórico
QSAR – *Quantitative Structure Activity Relationship*
RSS - Resíduos de Serviços de Saúde
SINGREH - Sistema Nacional de Gerenciamento de Recursos Hídricos
SISNAMA - Sistema Nacional do Meio Ambiente
SNIS – Sistema Nacional de Saneamento
SUS – Sistema Único de Saúde
UFF – Universidade Federal Fluminense
USEPA - *United States Environmental Protection and Agency*

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	17
1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO	17
1.2 SITUAÇÃO PROBLEMA	19
1.3 OBJETIVOS	21
1.3.1 Objetivo Geral	21
1.3.2 Objetivos Específicos	21
1.4 QUESTÕES A SEREM RESPONDIDAS	21
1.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	22
1.6 ORIGINALIDADE E CONTRIBUIÇÃO	22
1.7 ORGANIZAÇÃO DA TESE	23
CAPÍTULO 2 – INTERDISCIPLINARIDADE	24
CAPÍTULO 3 - ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA	28
3.1 REFERÊNCIAS DE ESTUDOS ECOTOXICOLÓGICOS POR PERIÓDICO	29
3.2 REFERÊNCIAS DE ESTUDOS ECOTOXICOLÓGICOS POR FÁRMACO	29
3.3 REFERÊNCIAS DE METODOLOGIAS ANALÍTICAS POR PERIÓDICO	29
3.4 REFERÊNCIAS DE METODOLOGIAS ANALÍTICAS POR FÁRMACO	29
3.5 REFERÊNCIAS DE DETECÇÃO EM EFLUENTES POR PERIÓDICO	30
3.6 REFERÊNCIAS DE DETECÇÃO EM EFLUENTES POR FÁRMACO	30
3.7 REFERÊNCIAS DE REMOÇÃO POR PERIÓDICO	30
3.8 REFERÊNCIAS DE REMOÇÃO POR FÁRMACO	30
CAPÍTULO 4 - REFERENCIAL TEÓRICO	31
4.1 SUSTENTABILIDADE	31
4.1.1 Os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável	32
4.2 A IMPORTÂNCIA DOS RECURSOS HÍDRICOS	35
4.2.1 A Contaminação dos Recursos Hídricos pelos Fármacos	37
4.3 FONTES DE EMISSÃO DE FÁRMACOS PARA O AMBIENTE	39
4.3.1 Os Hospitais como Fonte de Emissão de Fármacos para o Ambiente	40
4.4 DESTINO DOS FÁRMACOS NO AMBIENTE	44
4.4.1 Ocorrência dos Fármacos no Ambiente Aquático	46
4.4.2 Ocorrência dos Fármacos no Ambiente Aquático no Brasil	48

4.4.3 Ocorrência de Citostáticos no Ambiente Aquático	53
4.4.4 Ocorrência de Citostáticos em Ambientes Aquáticos no Brasil	57
4.5 MECANISMOS DE ELIMINAÇÃO DOS FÁRMACOS	58
4.5.1 Características Físico-Químicas dos Fármacos	58
4.5.2 Degradação no Ambiente	62
4.5.3 Remoção nas ETE	64
4.6 EFEITO DOS FÁRMACOS NO AMBIENTE	67
4.6.1 Ecotoxicologia	67
4.6.2 Comportamento e Toxicidade dos Fármacos Antineoplásicos no ambiente Aquático	70
4.7 AVALIAÇÃO DO RISCO AMBIENTAL	71
4.8 MARCO REGULATÓRIO	73
4.8.1 A regulação Ambiental de Fármacos	74
4.8.2 A regulação Ambiental de Fármacos na União Européia	75
4.8.3 A regulação Ambiental de Fármacos nos Estados Unidos	80
4.8.4 A regulação Ambiental de Fármacos e Recursos Hídricos no Brasil	82
CAPÍTULO 5 – METODOLOGIA	86
5.1 ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA	87
5.2 ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA E DOCUMENTAL	87
5.3 METODOLOGIA MULTICRITÉRIO DE APOIO À DECISÃO	87
5.4 ESTUDO DE CASO	90
5.5 MODELAGEM MATEMÁTICA	91
5.6 PRINCIPAIS FONTES DE INVESTIGAÇÃO	93
CAPÍTULO 6 - AVALIAÇÃO DE MUNICÍPIOS BRASILEIROS PELAS TRÊS DIMENSÕES DA SUSTENTABILIDADE E OS OBJETIVOS DO DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	94
6.1 ORDENAÇÃO DOS MUNICÍPIOS	100
6.1.1 Ordenação dos municípios pela dimensão social	100
6.1.2 Ordenação dos municípios pela dimensão econômica	100
6.1.3 Ordenação dos municípios pela dimensão ambiental	101
6.1.4 Ordenação dos municípios pelas três dimensões da sustentabilidade	102

CAPÍTULO 7 - AVALIAÇÃO DO RISCO AMBIENTAL DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSTICOS	104
7.1 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO DOS FÁRMACOS NO AMBIENTE AQUÁTICO	106
7.2 AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ECOTOXICOLÓGICOS	110
7.3 AVALIAÇÃO DO RISCO	113
7.4 DISCUSSÃO	115
CAPÍTULO 8 - ADAPTAÇÃO DAS DIRETRIZES INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL DE FÁRMACOS À REALIDADE BRASILEIRA	116
8.1 PROPOSTA DE METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL DE FÁRMACOS	116
8.2 APLICAÇÃO DA METODOLOGIA PROPOSTA AOS 20 FÁRMACOS AVALIADOS NO CAPÍTULO 7.....	120
CAPÍTULO 9 - POTENCIAL DE INSERÇÃO DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS NO AMBIENTE AQUÁTICO EM MUNICÍPIOS BRASILEIROS	124
9.1 RESULTADOS	126
CONCLUSÃO	134
REFERÊNCIAS	138
APÊNDICES	162
Apêndice A - População dos municípios da rede de atendimento oncológico.....	162
Apêndice B - Índices de tratamento de esgoto dos municípios da rede pública de atendimento oncológico	166
Apêndice C - Procedimentos de quimioterapia nos municípios da rede de tratamento oncológico do SUS	170
Apêndice D – Quadro Referencial Teórico: Referências de Estudos Ecotoxicológicos.....	174
Apêndice E – Quadro Referencial Teórico: Referências de Metodologias Analíticas.....	177
Apêndice F – Quadro de Referencial Teórico: Referências de Detecção em efluentes	180
Apêndice G – Quadro de Referencial Teórico: Referências de Remoção	185
Apêndice H – Monografias dos Fármacos	189
Apêndice I – Estudos Ecotoxicológicos	209
Apêndice J – Probabilidades máximas e mínimas calculadas pelo CPP	219

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

A água é um recurso natural indispensável à vida e necessário a quase todas as atividades econômicas. Os rios e lagos constituem as principais fontes de obtenção desse recurso, entretanto também são receptores de despejos que nem sempre são diluídos ou degradados, podendo persistir no ambiente. A qualidade da água disponível para diversos usos tem sido comprometida em decorrência da poluição causada pela falta de tratamento dos despejos domésticos e industriais e da degradação ambiental, além de outros fatores.

Esse cenário contribuiu para que os recursos hídricos fossem contemplados especificamente por um dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS), adotados em 2015, por ocasião da Cúpula das Nações Unidas para o Desenvolvimento Sustentável. Trata-se de uma agenda para orientar as políticas nacionais e a cooperação internacional que se constitui de 17 objetivos que pretendem alcançar, por exemplo, a erradicação da pobreza, a ampliação do acesso à saúde e à segurança alimentar, a promoção do crescimento econômico e a redução da degradação ambiental. (ONU, 2015).

Em relação aos recursos hídricos, os ODS preveem aumentar substancialmente a eficiência do uso da água em todos os setores, assegurando o seu abastecimento e qualidade através de retiradas sustentáveis e da universalização do saneamento. Em relação à saúde, os ODS preveem atingir a cobertura universal e o acesso a serviços de saúde essenciais de qualidade e a medicamentos seguros e eficazes (ONU, 2015).

Entretanto, as substâncias químicas e, dentre elas, os fármacos, imprescindíveis para a saúde humana e animal, constituem uma das principais causas de poluição dos recursos hídricos. Os hospitais são indispensáveis para garantir o acesso à saúde, porém, na perspectiva do desenvolvimento sustentável, seus efluentes podem contribuir para piorar o acesso ao abastecimento de água de qualidade constituindo uma externalidade negativa sob a perspectiva ambiental (SILVA *et al.*, 2018).

Os fármacos são inseridos, principalmente, no meio aquático pelas excretas de pacientes internados, em atendimento ambulatorial ou em seus domicílios e podem persistir no ambiente após a passagem por estações de tratamento. Nos países industrializados, já são detectados há pelo menos três décadas, enquanto nos países em desenvolvimento, essas

detecções são mais recentes. Um estudo de revisão abrangente da literatura revelou que os produtos farmacêuticos ou seus produtos de transformação foram detectados no ambiente de 71 países abrangendo todos os continentes. Apenas o antiinflamatório diclofenaco foi detectado em 50 países em concentrações que excederam as previsões. As águas residuais urbanas parecem ser a via de emissão dominante para produtos farmacêuticos em todo o mundo, embora as emissões da produção industrial, hospitais, agricultura e aquicultura também sejam importantes. Os produtos farmacêuticos são um desafio global que exige abordagens multisetoriais para prevenir, reduzir e gerenciar sua inserção e presença no meio ambiente (BEEK *et al.*, 2016).

Os fármacos podem ser encontrados nos efluentes hospitalares e nas águas residuárias municipais. A contribuição hospitalar na poluição de águas residuárias municipais é importante, pois alguns compostos, particularmente os antibióticos, são encontrados em concentrações mais altas em efluentes hospitalares do que em afluentes das estações de tratamento de esgoto (ETE) municipais. Entretanto, sua presença nos efluentes destas estações deve-se, principalmente, à ineficiência dos processos de tratamento (SOUZA; FÉRIS, 2016).

Enquanto os antibióticos destacam-se pelas altas concentrações detectadas, os antineoplásicos, quando presentes no ecossistema, apresentam concentrações menores. Por outro lado, têm potencial para causar impactos sobre os organismos vivos não apenas por sua toxicidade aguda, mas pela sua capacidade de produzir alterações genéticas devido ao efeito produzido ao longo do tempo (HALLING-SØRENSEN *et al.*, 1998; DAUGHTON; TERNES, 1999).

A demanda pela utilização desses fármacos tende a dobrar nos próximos anos em decorrência do aumento da incidência de neoplasias em todos os países. O seu lançamento nas redes de esgoto, de forma inalterada ou como metabólitos, através dos efluentes dos serviços de saúde constitui um provável impacto ambiental da atividade hospitalar ao extrapolar os limites físicos das unidades e alcançar os corpos d'água e praias quando não são removidos pelas ETE (MOURA *et al.*, 2015).

Estudos recentes comprovam a sua presença nas estações de tratamento de esgoto (ETE) e em rios, corroborando a tese de pesquisadores que os consideram como micro - poluentes emergentes das organizações hospitalares (AZUMA, 2018; BOOKER *et al.*, 2014; BREZOVŠEK *et al.*, 2014; ČESEN *et al.*, 2016; ELERSEK *et al.*, 2016; FERRANDO-

CLIMENT *et al.*, 2014; FRANQUET-GRIEL *et al.*, 2016; GHAFURI *et al.*, 2017; HEATH *et al.*, 2016; KÜMMERER *et al.*, 2016; NEGREIRA, 2014; SANTOS *et al.*, 2017).

Como a maioria dos serviços de saúde brasileiros não realiza tratamento prévio em seus efluentes, lançando seus despejos *in natura* na rede coletora de esgotos, o destino final dos resíduos de fármacos pode ser um curso d'água caso a vazão da rede de esgotamento sanitário seja insuficiente para que haja uma diluição e não haja uma degradação nas plantas municipais de tratamento (MOURA; SILVA, 2016).

No Brasil, de acordo com o Art. 28 da portaria nº 140/2014 do Ministério da Saúde, o SUS disponibiliza tratamento oncológico em serviços de saúde habilitados como referência, distribuídos pelos estados numa proporção de 1 (um) estabelecimento de saúde para cada 500.000 (quinhentos mil) habitantes (BRASIL, 2014a).

Nesse cenário, o atendimento oncológico público é concentrado em 172 municípios distribuídos por todas as unidades federativas. Cabe ressaltar que a maioria dos municípios brasileiros não trata todo o esgoto produzido que é despejado diretamente nos rios ou no mar. A avaliação dos 100 maiores municípios brasileiros mostra que apenas seis tratam 100% do esgoto produzido e 41 tratam menos de 40% (BRASIL, 2019).

Todo esse contexto demonstra a necessidade do desenvolvimento de estudos voltados para a previsão da inserção dos resíduos de fármacos no ambiente aquático e a avaliação do risco associado ao ecossistema numa abordagem factível às condições brasileiras, capaz de subsidiar criticamente tomadas de decisão quanto às prioridades em esforços e investimentos ulteriores em estudos e medidas de controle ambiental.

1.2. SITUAÇÃO PROBLEMA DA PESQUISA

Os medicamentos são uma tecnologia de saúde cujo valor percebido está baseado no benefício a ser alcançado, ou seja, a cura de uma doença ou a minimização do seu impacto na sua qualidade de vida, fazendo com que a percepção do risco ambiental possa ser nula em função da gravidade da doença. Em doenças graves como o câncer, o risco ambiental é negligenciado, em parte porque a doença é extremamente temida. Como existem diversos tumores sem possibilidades reais de cura, o processo de inovação no desenvolvimento de novos fármacos ou protocolos clínicos tem como foco a eliminação da doença fazendo com que a percepção de valor pelos profissionais de saúde envolvidos também não esteja focada nos riscos ambientais e ocupacionais. No entanto, para doenças menos graves, os resultados

sugerem que as pessoas estão dispostas a renunciar a alguns benefícios associados aos produtos farmacêuticos quando a saúde do meio ambiente está em risco (DOHLE *et al.*, 2013).

Como nenhum fármaco é 100% absorvido pelo organismo, as frações excretadas pela urina são inseridas no ambiente aquático através das redes de esgotamento sanitário, constituindo um risco ambiental. Embora os medicamentos sejam indispensáveis para a saúde humana e animal, há evidências crescentes de que a poluição por produtos farmacêuticos pode ser uma ameaça ao meio ambiente (KUMMERER, 2008).

O ODS 3 pretende atingir a cobertura universal de saúde, incluindo o acesso aos medicamentos, porém, os impactos sobre o ambiente aquático decorrentes da sua utilização comprometem o ODS 6, que busca melhorar a qualidade da água e reduzir a poluição. Surge, portanto o primeiro ponto a ser discutido neste trabalho: O acesso aos medicamentos é indispensável para atingir as metas do ODS 3, porém, pode comprometer os recursos hídricos e o alcance do ODS 6.

Os fármacos devem ser percebidos como poluentes ambientais importantes que demandam metodologias para identificar os riscos associados à sua utilização e priorizar aqueles que devem receber maior atenção (BURNS *et al.*, 2018). Todavia, como não existe legislação referente à avaliação do risco ambiental de fármacos no Brasil, as avaliações de risco são realizadas, quando necessário, utilizando os parâmetros das normas internacionais. O segundo ponto a ser abordado nesta tese é a possibilidade de adoção destas normas ou a elaboração de uma metodologia adequada à realidade brasileira.

O SUS e a maior parte da rede assistencial privada disponibilizam o atendimento oncológico em 172 municípios, a maior parte (84,52%) localizada no interior do país. Nessas cidades, quando as águas residuárias não são tratadas, os resíduos de fármacos têm como destino final os cursos d'água. Nesse contexto, outro ponto adquire relevância: como o saneamento é precário na maioria dos municípios brasileiros, existe um potencial de inserção dos fármacos oncológicos no ambiente aquático nos municípios que centralizam os tratamentos da rede pública no país.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo Geral

- Desenvolver metodologias de apoio à decisão para subsidiar a formulação de políticas públicas voltadas para a questão ambiental dos fármacos no Brasil.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Aplicar metodologia multicritério – baseada em dados demográficos, socioeconômicos e específicos do setor de saúde - para a avaliação e hierarquização de uma amostra de municípios brasileiros participantes da rede pública de atendimento oncológico em relação aos objetivos do desenvolvimento sustentável;

- Aplicar metodologia internacional de avaliação de risco ambiental de fármacos em estudo de caso do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP/UFF) para avaliar o risco potencial de fármacos oncológicos no ambiente aquático;

- Analisar criticamente as metodologias internacionais de avaliação de risco ambiental de fármacos e avaliar a sua adequação à realidade brasileira;

- Ordenar municípios brasileiros participantes da rede pública de atendimento oncológico em relação ao potencial de inserção de fármacos oncológicos no ambiente aquático;

1.4. QUESTÕES A SEREM RESPONDIDAS

- Como a questão ambiental dos fármacos é contextualizada no âmbito do desenvolvimento sustentável?

- Qual é o risco potencial dos fármacos oncológicos ao ambiente aquático?

- As metodologias disponíveis para avaliação do risco ambiental de fármacos são adequadas ao Brasil?

- É possível a adequação das normas internacionais de avaliação do risco ambiental dos fármacos à realidade brasileira?

- É possível estabelecer hierarquias e prioridades quanto ao potencial de inserção de fármacos oncológicos no ambiente aquático dos municípios?

1.5. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo aborda a presença dos fármacos no ambiente a partir de um recorte da realidade brasileira limitada a uma amostra de 20 fármacos oncológicos utilizados pelo Sistema Único de Saúde em 142 municípios do país. Em função do acesso às informações referentes às variáveis utilizadas no modelo, a área territorial avaliada é o município e não a bacia hidrográfica.

1.6. ORIGINALIDADE E CONTRIBUIÇÃO

Para justificar a relevância deste tema, foi realizada uma busca na base de dados SCOPUS, utilizando diferentes palavras.

Na primeira, iniciou-se a busca com os termos “*ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT*” + *PHARMACEUTICALS* e foram encontrados 3.799 artigos entre 1985 e 2018. Substituindo-se o termo “*pharmaceuticals*” por “*ANTINEOPLASTICS*”, o resultado decresceu para 83 no mesmo período. Ao substituir o termo “*ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT*” por “*PREDICTED ENVIRONMENTAL CONCENTRATION*”, foram encontrados somente 15 artigos.

Uma segunda busca na mesma base, iniciada com as palavras “*ANTINEOPLASTICS*” ou “*CYTOSTATIC DRUGS*” + “*OCCURRENCE*” e/ou “*DETECTION*”, “*BIODEGRADABILITY*”, “*DEGRADATION*”, “*REMOVAL*”, “*ECOTOXICOLOGICAL ASPECTS*” resultou em poucas publicações, porém, ao realizar a busca utilizando estes termos associados às nomenclaturas dos fármacos foram encontrados cerca de 800 artigos em que a maioria aborda o tema em função do fármaco ou de algum aspecto ambiental relacionado, porém, são raras as publicações relacionadas à gestão ambiental.

A partir dos resultados encontrados, constatou-se que o tema “*AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL DE FÁRMACOS*” é foco de um significativo número de pesquisas, contudo, quando se direciona o assunto para os fármacos oncológicos, são poucos os resultados encontrados.

Nos poucos artigos relacionados ao risco ambiental desses fármacos, verificaram-se algumas proposições para estudos futuros como, por exemplo: a avaliação da genotoxicidade dos antineoplásicos sobre organismos aquáticos e a biota; o desenvolvimento de bioensaios para monitorar os efeitos desses fármacos isoladamente ou misturados no ambiente; da persistência e destino dos seus metabólitos e produtos de transformação e o estudo da sua

ecotoxicidade crônica. Também foram encontradas divergências sobre o risco efetivo dos fármacos oncológicos ao ambiente. Não se observou uma abordagem sobre as deficiências do saneamento em países em desenvolvimento como um fator de impacto para o risco ambiental desses fármacos bem como sobre as políticas públicas adotadas no sentido de mitigar este impacto.

1.7. ORGANIZAÇÃO DA TESE

O trabalho foi organizado em nove capítulos onde o primeiro expõe seus aspectos introdutórios, explicitando suas justificativas, situação problema, objetivos, questões e hipóteses e relevância deste trabalho.

O segundo capítulo trata da interdisciplinaridade enquanto abordagem indispensável para o desenvolvimento do tema. A sustentabilidade envolve diversas áreas do conhecimento cuja discussão, de forma integrada, é essencial para alcançar os objetivos pretendidos.

No terceiro capítulo, é apresentado o resultado da análise bibliométrica. O quarto capítulo (referencial teórico) reuniu as informações sobre as principais abordagens referentes à presença dos fármacos no ambiente na temática da sustentabilidade. Insere os principais conceitos referentes à sustentabilidade, explorando as contradições e sinergias dos objetivos do desenvolvimento sustentável. Destaca a importância dos recursos hídricos e da sua preservação e descreve o caminho percorrido pelos fármacos desde o seu consumo até a eliminação ou persistência no ambiente.

O quinto capítulo (metodologia) apresenta a lógica investigativa e a opção pela pesquisa quali-quantitativa através de análise documental, estudos de caso e metodologia multicritério de apoio à decisão.

O sexto capítulo mostra a importância da questão ambiental dos fármacos no contexto do desenvolvimento sustentável. O capítulo sete mostra os resultados de uma avaliação preliminar de risco ambiental de vinte fármacos oncológicos num município participante da rede pública de atendimento oncológico. No capítulo oito, é apresentada uma metodologia de avaliação de risco adaptada à realidade brasileira. O capítulo nove mostra o resultado da ordenação de 142 municípios brasileiros em relação ao potencial de inserção de fármacos oncológicos no ambiente aquático. Por fim, é apresentada a conclusão do estudo em que se discute o alcance dos objetivos propostos e os possíveis desmembramentos futuros da pesquisa.

CAPÍTULO 2 - INTERDISCIPLINARIDADE

O termo “interdisciplinaridade” origina-se da preposição latina *inter* (entre; no meio de) e do substantivo latino *disciplina* (instrução, conhecimento, matéria a ser ensinada), que, por sua vez, vem do Latim *discipulus* (aquele que aprende) e traduz o vínculo entre saberes e principalmente o saber com outros saberes, ou mesmo uma complementaridade através dos saberes entre si (LEFF, 2004).

Os problemas ambientais envolvem questões sociais, econômicas, políticas, tecnológicas, culturais e inter-relacionais que só serão percebidas e respondidas quando se ultrapassam as barreiras disciplinares. A resposta aos novos problemas, de diferentes naturezas e complexidade crescente, demonstra a importância da interdisciplinaridade (CESCO *et al.*, 2014).

A interdisciplinaridade busca superar o fracionamento de áreas de estudo e pesquisa, reduzindo a especialização excessiva da ciência, reagrupando partes de um todo a fim de identificar respostas para uma sociedade cada vez mais complexa. Constitui-se de um tema, objeto ou abordagem, que associa duas ou mais disciplinas para o alcance de um conhecimento mais amplo do que as próprias disciplinas inicialmente envolvidas e em que cada uma delas mantém sua própria identidade e metodologias, observando os limites de seus respectivos campos (COIMBRA, 2000).

Pode ainda ser entendida como uma prática que envolve várias disciplinas inicialmente não relacionadas, e que, de alguma maneira, se obrigam a cruzar os limites dos assuntos de origem a fim de criar novos conhecimentos e teorias. Essa constatação exige que as disciplinas e os participantes envolvidos reajustem seus conceitos e métodos para que um novo conhecimento comumente compartilhado seja desenvolvido em um nível acima do anterior. Por outro lado, o novo conhecimento não pode ser decomposto nas suas disciplinas ingredientes, e o maior desafio da integração é trazer epistemologias diferentes para um contexto comum (LEFF, 2004).

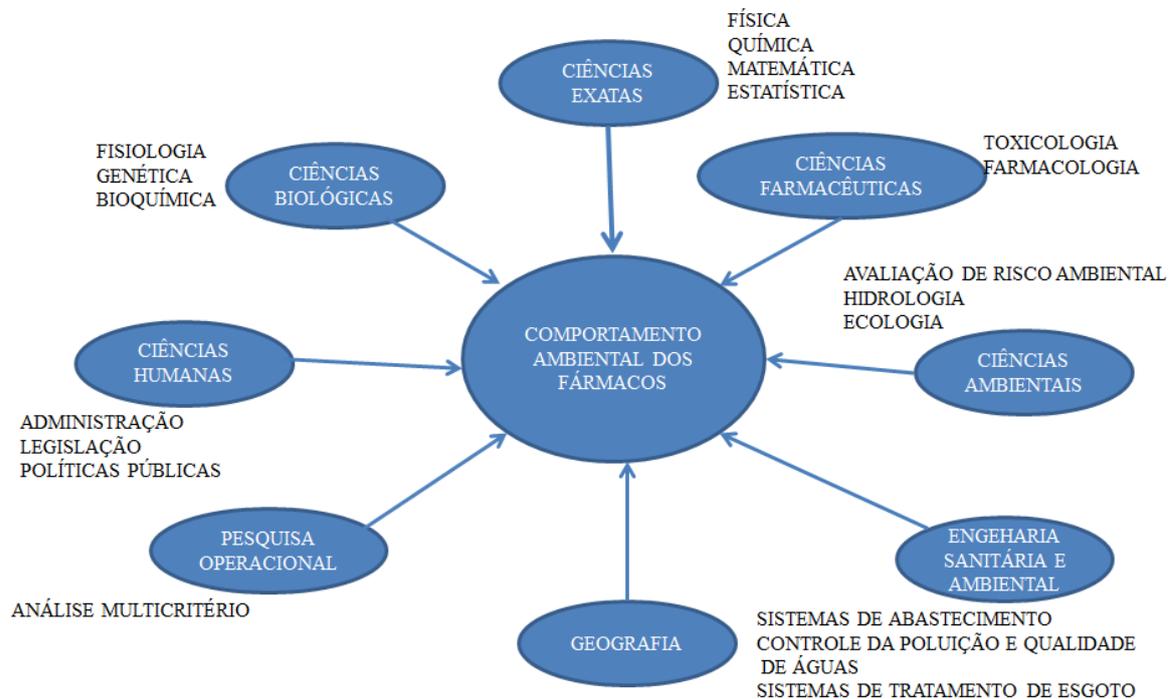
O crescente interesse pela ação entre os fármacos e o meio ambiente pode contribuir para o desenvolvimento de um novo campo disciplinar. As ciências farmacêuticas agregam o seu conhecimento específico ao de diversas outras áreas, concentrando-se nos temas relacionados à assistência farmacêutica, que compreende um conjunto de ações relacionadas à saúde, tendo o medicamento como insumo essencial. Esse conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção,

programação, aquisição, distribuição, prescrição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação da sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população.

O foco do ensino e da geração do conhecimento relacionado aos medicamentos está, portanto, relacionado ao ciclo que vai desde o seu desenvolvimento até sua utilização pelo paciente, não abordando o destino e efeito após sua liberação no ambiente. Entretanto, sob a ótica da sustentabilidade, os fármacos são agentes poluentes que podem causar danos ao ambiente, assim como as demais substâncias químicas. Nesse contexto, emerge a necessidade de uma disciplina que reúna os conhecimentos necessários para o estudo do comportamento ambiental dos fármacos desde o seu planejamento até o destino final após a administração ao paciente.

Esta nova abordagem das ciências farmacêuticas envolve o conhecimento de disciplinas no âmbito de diversas áreas que fazem parte da matriz curricular atual dos cursos de farmácia estabelecida pelo Ministério da Educação (ciências exatas, biológicas, farmacêuticas e humanas). A relação entre as disciplinas envolvidas está demonstrada na figura 1.

Figura 1: Relação das disciplinas envolvidas com o tema do trabalho.



Fonte: Elaborado pelo autor

Das Ciências Exatas, são necessários os conhecimentos de Física, Química, Matemática e Estatística. Depois de introduzido no ambiente, a distribuição, o destino, a eliminação e a degradação de um fármaco nos compartimentos ambientais dependem de suas características físicas e químicas. Os modelos matemáticos são aplicados nas ciências farmacêuticas e também são úteis para o estudo do comportamento do fármaco no ambiente, porém, necessitam dos conhecimentos da matemática e da estatística.

Para a compreensão da relação dos fármacos com os organismos vivos presentes no ambiente, requer-se o conhecimento de disciplinas do âmbito das Ciências Biológicas como Biologia dos Ecossistemas, Fisiologia, Genética e Bioquímica.

Dentro das Ciências Farmacêuticas, as disciplinas mais próximas do tema são a Toxicologia que investiga as substâncias químicas desde sua natureza, métodos de detecção, até os efeitos tóxicos que causam nos seres vivos e a Farmacologia que estuda os mecanismos de metabolismo, excreção e eliminação dos fármacos, principal origem dos fármacos para o ambiente.

No âmbito das ciências humanas, as disciplinas de Administração, Legislação e Políticas Públicas são indispensáveis para a compreensão e cumprimento da regulação dos fármacos em relação ao ambiente e para aplicação das ferramentas de gestão na proposição bem como no estabelecimento de políticas públicas relacionadas ao assunto.

Além das disciplinas inseridas na esfera da matriz curricular dos cursos de farmácia, a nova disciplina que emerge do estudo da relação dos fármacos com o ambiente necessita de matérias relacionadas a outras áreas do conhecimento.

A ciência ambiental contribui com disciplinas como a hidrologia, ciência que trata da ocorrência, circulação e distribuição da água e sua relação com o meio ambiente, sobretudo na área continental. A ecologia fornece os elementos necessários para a compreensão e previsão dos ecossistemas que são afetados pela presença dos fármacos no compartimento aquático, enquanto a avaliação de risco ambiental estabelece procedimentos que reúnem as informações pertinentes, disponibilizadas pelas demais disciplinas, para a determinação do risco do fármaco para o ambiente.

A Engenharia Sanitária e Ambiental pode contribuir com os conhecimentos de planejamento e gestão de recursos hídricos, sistemas de abastecimento, controle da poluição e qualidade das águas, sistemas e tratamento de esgotos sanitários e tratamento de águas residuárias industriais.

A Análise de Decisão Multicritério, inserida no âmbito da pesquisa operacional, integra essa nova disciplina ao disponibilizar ferramentas para a tomada de decisão quando se necessita ordenar e priorizar os fármacos com relação ao seu impacto sobre o ambiente. Também é fundamental para avaliar potenciais fontes de inserção dos fármacos e fornecer subsídios para a decisão sobre a alocação de recursos como, por exemplo, investimento em coleta e tratamento de efluentes.

Como o principal destino dos fármacos no ambiente é o compartimento aquático, o impacto principal dessas substâncias dá-se nos rios e lagos, que constituem as principais fontes de água doce para a agricultura e abastecimento da população. Nesse contexto, a disciplina proposta, neste trabalho, inclui ainda conhecimentos do âmbito da Geografia, como a Demografia, Geografia Urbana, Climatologia Geográfica, Geografia Física e Sistema de Informações Geográficas.

Segundo Floriani (2004), na interdisciplinaridade, as disciplinas devem procurar trocar permanentemente suas experiências de pesquisa com as demais sem perder suas respectivas identidades, incorporando questões que cada uma delas traz para o contexto das permutas da pesquisa. Ao longo do processo, as disciplinas acabarão incorporando questões novas para suas próprias lógicas disciplinares, o que dificilmente fariam se não estivessem inseridas no contexto interdisciplinar de pesquisa.

Nesse sentido, o estudo das relações entre os fármacos e o meio ambiente, ao correlacionar temas de interesse das ciências exatas, sociais e da saúde, deve reunir o conhecimento dessas disciplinas num novo campo que compreenda toda a dinâmica do comportamento ambiental do medicamento durante todo o seu ciclo de vida.

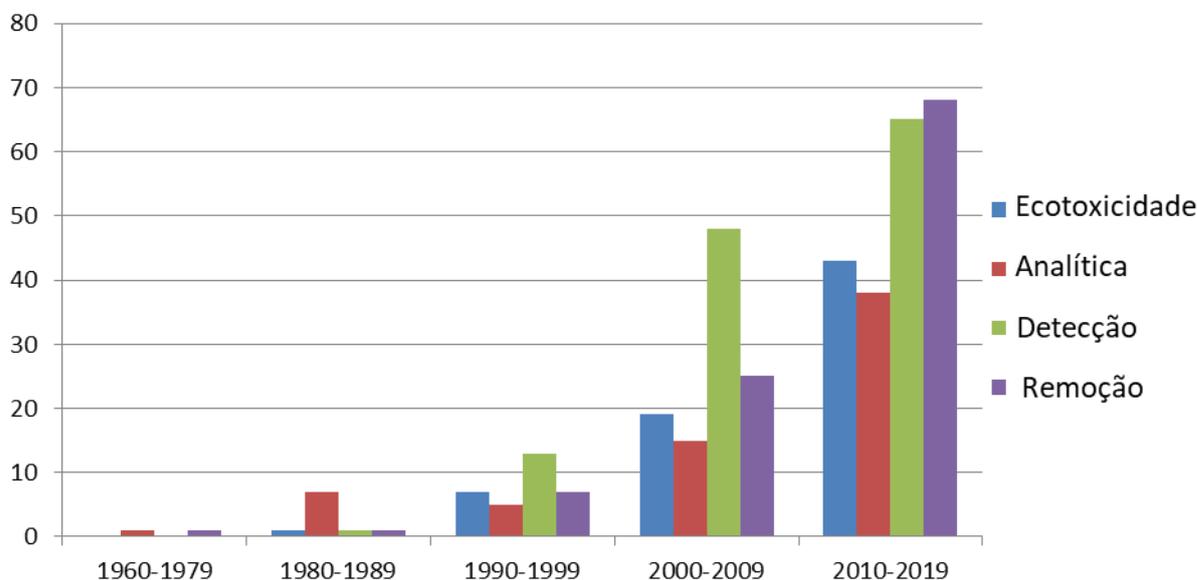
CAPÍTULO 3 – ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA

Foi realizada uma revisão da literatura relacionada à presença de fármacos no ambiente com o objetivo de avaliar a evolução do tema ao longo das últimas quatro décadas. Em função da complexidade do tema, a revisão foi fracionada nas principais áreas que abordam o assunto: ecotoxicologia, degradação, metodologias analíticas e detecção.

Os resultados obtidos em cada área de estudo foram consolidados pela frequência de publicações por período de tempo, periódico e fármacos citados nos artigos. Foram selecionados 20 fármacos antineoplásicos dentre mais de uma centena utilizados atualmente: carboplatina, cisplatina, citarabina, ciclofosfamida, 5-fluouracil, dacarbazina, docetaxel, doxorubicina, etoposido, fludarabina, gencitabina, idarrubicina, ifosfamida, irinotecano, metotrexate, mitoxantrona, oxaliplatina, paclitaxel, vimbastina e vincristina.

A síntese da revisão reuniu o que foi considerado relevante para a construção do referencial teórico do trabalho e está consolidada na figura 2. A relação de todas as publicações encontradas em cada área, com as respectivas informações sobre ano de publicação, periódico, autor e os fármacos mencionados encontra-se no Apêndice D.

Figura 2: Frequência de publicações em ecotoxicologia, degradação, metodologias analíticas e detecção de fármacos oncológicos



Fonte: Elaborado pelo autor

De acordo com a figura 2, observa-se que, até os anos 1990, as publicações relativas aos estudos ecotoxicológicos, degradação, metodologias analíticas e detecção de fármacos

oncológicos não ultrapassavam cinco artigos por década. A partir do final do último século, o volume de publicações sobre o assunto vem dobrando a cada década. O resultado é coerente com o interesse despertado, a partir de 1970, pelos fármacos como micropoluentes emergentes e o desenvolvimento da quimioterapia como principal tratamento do câncer a partir dos anos 1990.

3.1. REFERÊNCIAS DE ESTUDOS ECOTOXICOLÓGICOS POR PERIÓDICO

De 71 artigos encontrados, 5 foram publicados no periódico *Chemosphere*, 4 no *Environmental Science and Pollution Research* e 2 na *Ecotoxicology, Water Research e Environmental pollution*. O restante está distribuído por outros periódicos, conforme mostra o APÊNDICE F.

3.2. REFERÊNCIAS DE ESTUDOS ECOTOXICOLÓGICOS POR FÁRMACO

Os fármacos mais citados em estudos ecotoxicológicos são o 5-FU, a cisplatina e a ciclofosfamida que também são, juntamente com o metotrexate, utilizados há mais tempo e em mais protocolos na terapia oncológica. A citarabina foi encontrada em apenas um artigo. Não foram encontradas referências sobre estudos ecotoxicológicos dos fármacos carboplatina, dacarbazina, docetaxel, fludarabina, idarrubicina, irinotecano, oxaliplatina e vinblastina.

3.3. REFERÊNCIAS DE METODOLOGIAS ANALÍTICAS POR PERIÓDICO

Os periódicos com foco em química analítica concentraram a maior parte dos artigos referentes às metodologias de detecção destes fármacos. De 66 artigos encontrados, 9 foram publicados no periódico *Trends in Analytical Chemistry*, 6 no *Journal of Chromatography* e 4 no *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. O restante está distribuído por outras 41 publicações.

3.4. REFERÊNCIAS DE METODOLOGIAS ANALÍTICAS POR FÁRMACO

Os fármacos mais abordados em relação às metodologias analíticas são os compostos de platina, a ciclofosfamida, a ifosfamida, o 5-FU e o metotrexate. Somente não foi encontrada referência relativa ao fármaco mitoxantrona.

3.5. REFERÊNCIAS DE DETECÇÃO EM EFLUENTES POR PERIÓDICO

A publicação em periódicos se mostra dispersa, entretanto as publicações focadas no meio ambiente refletem uma preferência dos autores. Dos 127 artigos encontrados, 12 foram publicados na *Science of the Total Environment*, 10 na *Chemosphere*, 8 na *Environmental Science & Technology*, 8 na *Environmental Science and Pollution Research*, 8 na *Environmental Toxicology and Chemistry*, 4 na *Water Environment Research* e 4 na *Water Research*.

3.6. REFERÊNCIAS DE DETECÇÃO EM EFLUENTES POR FÁRMACO

Todos os fármacos selecionados para esta pesquisa foram encontrados em pelo menos alguma referência. Os mais estudados são 5-FU, cisplatina, ciclofosfamida, ifosfamida e metotrexate.

3.7. REFERÊNCIAS DE REMOÇÃO POR PERIÓDICO

O interesse sobre os processos de remoção de fármacos oncológicos é recente e ainda são poucos os estudos realizados em operações rotineiras de tratamento de esgoto. A maioria das publicações sobre o assunto é relativamente recente e concentrada em ensaios realizados de laboratório com o fármaco isolado.

As publicações sobre degradação de fármacos oncológicos aparecem em alguns periódicos da área ambiental onde também são mencionadas referências sobre detecção e estudos ecotoxicológicos. De 102 artigos encontrados, 20 foram publicados nos periódicos *Chemosphere* e *Science of the Total Environment*. Os periódicos *Environmental Science and Pollution Research* e *Journal of Hazardous Materials* publicaram 7 artigos cada e a *Water Research*. 5. O restante está distribuído por outras publicações.

3.8. REFERÊNCIAS DE REMOÇÃO POR FÁRMACO

O maior número de publicações está concentrado nos fármacos 5-FU, ciclofosfamida, ifosfamida e metotrexate que também são os mais investigados nas demais áreas. Observa-se um aumento nos artigos que citam os fármacos citarabina, e gencitabina.

CAPÍTULO 4 - REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. SUSTENTABILIDADE

As atividades humanas pressionam o meio ambiente em todos os países, alterando os processos biológicos, físicos e químicos dos sistemas naturais e exigindo soluções que reduzam os efeitos da degradação ambiental. Entretanto, ao longo dos anos, o paradigma tradicional do desenvolvimento foi o crescimento econômico sem preocupação com os impactos ambientais (PRADHAN *et al.*, 2017). A percepção da exaustão deste modelo de desenvolvimento econômico levou à necessidade de conciliação entre os sistemas de produção e a preservação ambiental. A alternativa ao modelo tradicional de progresso é o desenvolvimento sustentável que surgiu a partir da constatação de que os sistemas naturais do planeta são limitados para absorver os efeitos da produção e do consumo (TACHIZAWA; GARRETT, 2007).

Sua definição mais conhecida é o atendimento às necessidades do presente sem comprometer a possibilidade das futuras gerações atenderem às suas necessidades (LARA; OLIVEIRA, 2017). Entretanto essa definição tem sido criticada por sua visão antropocêntrica em que a preservação da natureza se justificaria para garantir o bem-estar das gerações presentes e futuras, não expressando uma preocupação com o ambiente (BREUER; JANETSCHKE; MALERBA, 2019). Uma das dimensões essenciais do ideal de desenvolvimento continua a ser o crescimento econômico. Como são pouquíssimos os países que poderiam optar por prosperidade sem crescimento, a maioria deles precisa crescer, e as economias emergentes devem enfrentar o desafio de melhorar seus modelos de crescimento (VEIGA, 2017).

De acordo com a agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável da Organização das Nações Unidas (ONU), a humanidade encontra-se num momento de enormes desafios. Além das questões socioeconômicas, o esgotamento dos recursos naturais e os impactos negativos da degradação ambiental agravam a lista de desafios a serem enfrentados. Nesse contexto, os países membros reafirmaram os seus compromissos com um novo paradigma de desenvolvimento através dos objetivos do desenvolvimento sustentável (ONU, 2015).

Os objetivos incluem, por exemplo, a erradicação da pobreza, a segurança alimentar, o acesso à saúde, à água e ao saneamento, harmonizando o progresso econômico, social e tecnológico com a natureza e procurando reduzir a degradação ambiental (FUKUDA-PARR, 2016).

Embora o conceito de crescimento econômico esteja explícito no objetivo 8 deste compromisso, a maior ênfase dos ODS é voltada para o direito humano ao desenvolvimento, assegurando que as gerações futuras possam ter ainda mais direitos e oportunidades do que as atuais (VEIGA, 2017). O desenvolvimento sustentável, no contexto da Agenda 2030, compreende a conquista de patamares civilizatórios mais elevados nas perspectivas econômica, social e ambiental, destacando valores humanos como dignidade, equidade e coesão social, respeito à diversidade e sustentabilidade ambiental (RUEDIGER *et al.*, 2018). Todavia a satisfação de necessidades básicas, como emprego, alimentação, saúde e habitação, entre outras, depende de atividades socioeconômicas que podem exercer ações antrópicas sobre o meio ambiente (MORI; YAMASHITA, 2015).

4.1.1. Os objetivos do desenvolvimento sustentável

Os ODS são representados por um grande número de metas e indicadores interligados que não são independentes uns dos outros, havendo sinergias e *trade-offs* entre as metas (MAINALI *et al.*, 2018). Como todos os ODS estão intimamente relacionados, há sinergias quando as conquistas de um objetivo produzem externalidades positivas que contribuem para o progresso de outro. Entretanto, há situações em que um objetivo produz externalidades negativas que dificultam o alcance de outros objetivos (BREUER; JANETSCHEK; MALERBA, 2019).

O objetivo 1 visa erradicar a pobreza extrema, e o objetivo 8 busca promover o crescimento econômico inclusivo e sustentável. Entretanto, atividades como indústria, mineração, pecuária, comércio, transporte e serviços de saúde movimentam a economia, gerando emprego e renda. Por outro lado, aumentam a geração de resíduos, emissões de poluentes, desmatamento e escassez de água, que exercem pressão sobre os sistemas ambientais nas bacias hidrográficas (BIDONE; LACERDA, 2004).

A agroindústria e a mineração vêm ganhando espaço em relação à indústria de transformação na economia brasileira ao longo dos anos. Em geral, concentram-se em cidades do interior com populações pequenas que podem apresentar um melhor desempenho do PIB industrial. Entretanto geram pressões ambientais por serem atividades mais poluidoras e de uso intensivo dos recursos naturais (PORTO, 2017).

A indústria da cana-de-açúcar, por exemplo, tem um potencial poluidor devido aos resíduos gerados e utiliza grandes volumes de água. Além disso, utiliza grandes extensões de

terra. O Brasil é o segundo maior produtor mundial de etanol, mas a competição pela terra, necessária para produzir alimentos, pode ter um impacto social na segurança alimentar (EGENOLF; BRINGEZU, 2019).

O objetivo dois dispõe sobre o direito humano à alimentação, buscando acabar com a fome e promover uma agricultura sustentável. Essa atividade é essencial para a segurança alimentar e também contribui para geração de emprego e renda nas zonas rurais (RICHARDS *et al.*, 2015). Na região nordeste do Brasil, a agricultura é essencial para a redução da pobreza e um exemplo da sinergia entre o ODS 2 com os ODS 1 e 8 (PEDROSO, 2014).

Embora seja imprescindível para alcançar a segurança alimentar, essa atividade consome cerca de 70% da água disponível e, devido ao seu uso intensivo na irrigação, compromete as reservas de água (ASSOULINE *et al.*, 2015). Além da água, a agricultura ainda utiliza de forma intensiva os defensivos e fertilizantes, pressionando os recursos hídricos em termos de qualidade e disponibilidade. Como não existem programas oficiais voltados para os contaminantes emergentes no país, muitos deles podem estar presentes nas águas de superfície (MONTAGNER *et al.*, 2017). O país tem o maior potencial para atender à demanda mundial por alimentos, mas deve estimular a adoção de práticas agrícolas sustentáveis. (SACCARO JÚNIOR; VIEIRA FILHO, 2018).

O objetivo 3 aborda o acesso aos serviços de saúde e medicamentos, entretanto os resíduos de fármacos excretados pelos pacientes nos hospitais ou nos domicílios são inseridos no ambiente aquático (SILVA *et al.*, 2018). Nessa perspectiva, o cumprimento dos ODS em relação à saúde, pressupõe avanços na dimensão social do desenvolvimento sustentável, porém, quanto maior for o acesso aos medicamentos e ao tratamento de diversas doenças pela população, maior será a inserção dos resíduos de fármacos no ambiente.

O crescimento demográfico e o atendimento das necessidades humanas geram uma maior demanda por água. Além disso, as mudanças climáticas e a poluição ambiental afetam sua disponibilidade. Esse cenário aumenta a importância do uso sustentável dos recursos hídricos (RATHNAYAKA *et al.*, 2016). Devido aos múltiplos usos da água em todas as atividades humanas, todos os ODS têm alguma relação com este recurso e dentre as maiores preocupações ambientais globais, três tem relação direta com a disponibilidade dos recursos hídricos: o consumo de água doce, a poluição química e o desmatamento (VEIGA, 2017).

Nesse contexto, a Agenda 2030 incluiu um ODS relacionado especificamente aos recursos hídricos. O objetivo 6 pretende melhorar a qualidade da água, da gestão dos recursos

hídricos e do acesso ao saneamento através do fomento ao desenvolvimento de tecnologias de tratamento de efluentes e reuso da água e o fortalecimento da participação das comunidades na gestão dos recursos hídricos. Busca também reduzir os impactos negativos das atividades urbanas e dos produtos químicos que são prejudiciais para a saúde humana e para o ambiente através da sua utilização segura (ONU, 2015).

O saneamento é, portanto, uma dimensão particular do desenvolvimento em termos de seu impacto econômico e social. Além de indispensável para a saúde pública e para a preservação do meio ambiente, é um direito humano e, em função do volume de obras demandadas, pode criar múltiplas oportunidades de negócios e empregos constituindo um exemplo de sinergia entre vários ODS (ANDERSSON; DICKIN; ROSEMARIN, 2016).

Nas nações em desenvolvimento, a proporção da população urbana atendida por saneamento básico aumentou de 69 para 77% entre 1990 e 2015, enquanto nos países menos desenvolvidos, de 37 para 47% (SATTERTHWAITE, 2016). Entretanto, o desenvolvimento dos municípios e microrregiões brasileiras no âmbito da Agenda 2030 é certamente um dos grandes desafios a serem enfrentados nos próximos anos. O alcance das metas dos ODS adquire um nível maior de complexidade em função das diferenças entre os municípios e do desempenho entre indicadores econômicos, sociais e ambientais num mesmo município. Além disso, o atendimento às demandas da sociedade como o acesso à saúde e ao saneamento é heterogêneo entre os mais de 5.000 municípios.

Enquanto alguns exibem bons indicadores de atendimento à saúde e ao saneamento básico, em outros, há escassez de unidades de saúde, coleta e tratamento de esgoto. Os cem maiores municípios brasileiros tratam, em média, 54,33% do esgoto produzido. Apenas seis municípios tratam 100% e 16 municípios têm taxas de tratamento acima de 80%. Três não tratam qualquer fração do esgoto produzido. Nesse cenário, o país apresenta indicadores próximos ao de países menos desenvolvidos e o tratamento de esgoto apresenta-se como o maior desafio para cumprir o objetivo 6 (TRATA BRASIL, 2018).

As atividades econômicas e sociais são indispensáveis para o alcance dos objetivos do desenvolvimento sustentável, no entanto todas exercem alguma pressão sobre o ambiente, e os baixos índices de saneamento comprometem a qualidade dos recursos hídricos e consequentemente o alcance do conjunto das metas dos ODS.

4.2. A IMPORTÂNCIA DOS RECURSOS HÍDRICOS

A água muito provavelmente será um limitador do desenvolvimento humano, pois o consumo doméstico, a indústria, a agricultura e a piscicultura, a geração de energia elétrica, a navegação e o lazer, entre outros, dependem da disponibilidade desse recurso que exhibe sinais de insuficiência em diversos países. Embora tenha sido considerado historicamente um recurso natural renovável, a forma e a intensidade da utilização da água podem gerar situações de escassez até em regiões com maior disponibilidade hídrica.

Nessa perspectiva, torna-se cada vez mais necessária a utilização sustentável dos recursos hídricos que compreende o seu uso racional, a preservação das nascentes, a redução do desperdício e das fontes de poluição. A demanda de água no planeta é 70% na agropecuária, 22% na indústria e 8% no abastecimento humano. A irrigação consome grande parte deste recurso, e o seu uso intensivo na agricultura inevitavelmente afeta as reservas hídricas (GALLO *et al.*, 2012).

Além do uso na agricultura, as variações climáticas desencadeadas pelo aquecimento global, o crescimento da atividade econômica, o crescimento populacional e a urbanização e poluição alteraram os ciclos hidrológicos globais, ameaçando a disponibilidade de água e a biodiversidade dos ambientes aquáticos fazendo com que a escassez de água seja um problema generalizado em várias partes do mundo (LIU; YANG, 2016).

A escassez de água pode ser definida como uma situação em que recursos hídricos insuficientes são disponibilizados para satisfazer necessidades de médio e longo prazo e, de forma semelhante, representa a sobre-exploração desses recursos quando a demanda é maior do que a sua disponibilidade. A aridez, ao contrário, é uma característica climática consistente de baixa relação entre precipitação e evapotranspiração potencial representando um fenômeno permanente (PEDRO-MONZONÍS *et al.*, 2015).

Estudo desenvolvido pelo Instituto Potsdam de Pesquisa sobre as Mudanças Climáticas mostra que essas mudanças provavelmente agravarão consideravelmente a escassez de água no nível regional e mundial, aumentando a pressão sobre os recursos hídricos disponíveis. Do lado da oferta, os recursos hídricos renováveis serão afetados pelas mudanças projetadas nos padrões de precipitação, temperatura e outras variáveis climáticas. As projeções indicam que um aquecimento global acima de 2° C aumentará em 15% a população global vivendo sob severa redução ou escassez de água. Pelo lado da demanda, o crescimento populacional com a

necessidade desse recurso para a produção de alimentos, abastecimento e produção de bens, levará a uma necessidade cada vez maior de sua obtenção (SCHEWE *et al.*, 2014).

As projeções levam a crer que, se esta trajetória se mantiver, o mundo pode chegar a um colapso em que o estresse hídrico, que hoje se restringe a apenas uma pequena parcela dos continentes, estenda-se para outros pontos do planeta. Para desacelerar esse processo é preciso gerenciar a atividade humana e usar racionalmente a água, melhorando o tratamento dos efluentes e minimizando as emissões atmosféricas e os resíduos sólidos (VERIATO *et al.*, 2015).

Outra causa da crescente escassez de água é o crescimento econômico que, embora imprescindível para a redução da pobreza, dependendo do modelo adotado pode resultar em impactos ambientais e conseqüentemente socioeconômicos. Além disso, o lançamento de efluentes contendo diversas substâncias em corpos d'água encarece o tratamento deste recurso para o abastecimento público, fazendo gerar situações de escassez de água de qualidade em áreas com abundantes recursos hídricos (BARBIERI, 2011).

Nos últimos anos, foram desenvolvidas métricas para ajudar a acompanhar as questões ambientais no planeta. Com relação aos recursos hídricos, o conceito de pegada hídrica busca mensurar o volume de água consumida, direta e indiretamente, para produzir um determinado produto (PALHARES, 2014). Para Hoekstra (2014), o uso de água em si não é o problema, mas sim a sua não devolução ao ambiente ou o retorno em condições inadequadas para uso. O cálculo da pegada hídrica considera não só o volume de água consumido a partir de diversas fontes, como a água superficial e subterrânea (água azul), a água da chuva armazenada no solo (água verde) e a quantidade de água poluída durante o processo produtivo em um determinado local e período (água cinza). Portanto, a pegada hídrica não mede o uso de água bruta, mas relaciona o consumo de água e o volume de água poluída.

A pegada hídrica cinza reflete a poluição da água que pode ser associada com a produção de um produto. Refere-se ao volume de água requerido para que a poluição de um processo possa ser assimilada pelo corpo de água, de acordo com o limite máximo estabelecido por uma legislação (ou qualquer outro limite adotado) ou em relação à qualidade natural do corpo hídrico em questão. É calculada pela carga de poluente dividida pela carga crítica multiplicada pelo escoamento da bacia hidrográfica. A carga crítica é igual à diferença entre o nível máximo aceitável e a concentração natural de um produto químico para o corpo

de água de recepção que corresponde à concentração verificada quando não há atividade humana na área (HOEKSTRA, 2013).

A poluição contribui para o estado de escassez ao reduzir a disponibilidade da água própria para uso, principalmente em países com pouca oferta de água de abastecimento.

4.2.1. A contaminação dos recursos hídricos pelos fármacos

Uma das principais causas de poluição dos recursos hídricos são as substâncias químicas. Durante o século XX, mais de 100.000 substâncias químicas foram introduzidas no ambiente e estão presentes na agricultura, nas atividades industriais, nas organizações de saúde e nas residências. Entretanto, durante grande parte desse período, não havia ainda a preocupação com os impactos ambientais dessas substâncias. (KUMMERER, 2008).

Quando não existe qualquer processo de tratamento prévio, diversas substâncias químicas são introduzidas no ambiente aquático como, por exemplo, os fármacos, causando permanentes ameaças ao ciclo hidrológico e à quantidade e à qualidade de água disponível. Essas substâncias são componentes bioativos desenvolvidos e prescritos para exercer uma ação farmacológica específica, existindo atualmente centenas de substâncias diferentes. Após a sua administração em humanos ou animais, apenas uma parte é absorvida pelo organismo, sendo o restante excretado pelas fezes e urina. Entretanto, a taxa de excreção de um fármaco varia de acordo com as características genéticas e a idade do paciente, fatores ambientais e mórbidos, estrutura molecular do fármaco e a forma farmacêutica (AZUMA *et al*, 2016; ISIDORI *et al*, 2016; PEREIRA, 2007).

A fração excretada contém os fármacos, seus metabolitos e produtos de transformação que são inseridos no ambiente pelos pacientes nos hospitais e residências e pelos animais, principalmente em áreas de atividade agropecuária. No Brasil, o problema é agravado porque a maioria dos serviços de saúde não realiza tratamento prévio em seus efluentes, lançando os despejos na rede de esgotos. Por outro lado, o país concentra os maiores rebanhos de animais destinados ao abate que utilizam fármacos regularmente (SILVA, 2016).

Os fármacos diferem de outros poluentes químicos porque geralmente modificam a fisiologia em seres humanos e animais. Entretanto, também afetam os organismos aquáticos que não são o alvo de sua utilização devido à liberação da fração não metabolizada e de seus metabolitos no meio ambiente, sendo susceptíveis de provocar efeitos crônicos, além de

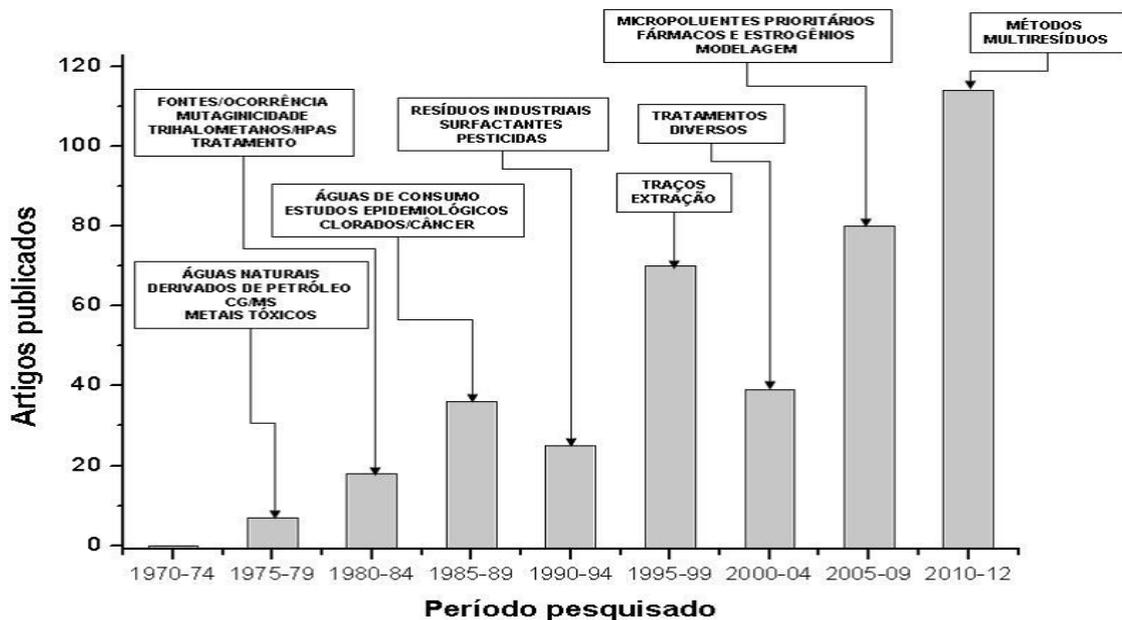
efeitos aditivos ou sinérgicos resultantes de misturas dessas substâncias (ARNOLD *et al.*, 2014).

Os compostos farmacêuticos e seus metabólitos podem percorrer dois caminhos após sua excreção por humanos e animais: a rede de esgotos ou o solo através de infiltração pelas fossas sépticas ou por dejetos de animais. Caso não sejam eficazmente degradados ou eliminados durante o tratamento das águas residuárias, podem atingir as águas superficiais e subterrâneas, comprometendo a qualidade da água destinada ao uso humano, animal e agrícola (KUMMERER, 2003).

Como a urina e as fezes são lançadas na rede de esgoto doméstico, os fármacos e seus metabólitos são considerados contaminantes emergentes do solo e da água em função da capacidade de remoção pelas estações de tratamento (BOTTONI *et al.*, 2010).

As investigações sobre a ocorrência de substâncias químicas no ambiente começaram no fim da década de 1970 como mostra a figura 3.

Figura 3: Evolução das publicações científicas entre 1970 e 2012 sobre a presença de micropoluentes no ambiente hídrico



Fonte: Colaço *et al.* (2015).

Inicialmente o foco das investigações era os metais pesados, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, dioxinas, furanos, pesticidas e detergentes. Somente ao final da

década de 1990, os primeiros artigos sobre a ocorrência, destino e efeito dos fármacos no ambiente foram publicados (COLAÇO *et al.*, 2015).

4.3. FONTES DE EMISSÃO DE FÁRMACOS PARA O AMBIENTE

Os fármacos adentram o ambiente através de diversas vias. A excreção da sua fração inalterada e dos metabólitos após a administração e o descarte indevido de medicamentos nos domicílios constituem fontes difusas de inserção dos fármacos que convergem para as redes domésticas quando há coleta local de esgoto (KUMMERER, 2003).

Os efluentes provenientes das indústrias e dos hospitais constituem outra fonte importante, porém, pontual. Os hospitais concentram a utilização de um grande número de medicamentos, alguns de uso restrito a esses estabelecimentos. Diversos estudos têm detectado a presença de fármacos nos efluentes dessas instituições (KUMMERER, 2008; BOXALL *et al.*, 2012). A figura 4 demonstra todo esse processo.

Figura 4: Origem dos fármacos no ambiente



Fonte: Prof Graham Mills - The Fate of Pharmaceutical Residues in the Aquatic Environment (2014)

Além do uso humano, os fármacos são largamente utilizados na pecuária, o que tem levado à sua inevitável e contínua introdução no meio ambiente, podendo afetar o solo e principalmente as águas subterrâneas e superficiais (KÜMMERER, 2010).

4.3.1. Os hospitais como fontes de emissão de fármacos para o ambiente

Os efluentes hospitalares constituem uma categoria especial de poluente ambiental devido à sua capacidade infectante e características tóxicas. Os hospitais geram efluentes que possuem concentrações mais altas de alguns micropoluentes do que o esgoto doméstico (BERTRAND-KRAJEWSKI, 2018).

Os efluentes hospitalares são uma importante disseminação da contaminação química e bacteriana para o meio ambiente, devido à sua composição específica e à concentração de cargas de diversas substâncias químicas oriundas dos diversos serviços prestados nos hospitais, como, por exemplo, cozinha, lavanderia, laboratórios, radiologia, ambulatórios, hemodiálise, hemoterapia e quimioterapia, contudo a maior parte dos fármacos presentes nesses despejos advém das excretas dos pacientes (ORT *et al.*, 2010; VERLICCHI *et al.*, 2012). A complexidade dos efluentes hospitalares, cuja destinação final, muitas vezes, ocorre sem tratamento prévio, tem grande potencial ecotoxicológico associado à variedade de contaminantes presentes na sua composição (LAQUAZ *et al.*, 2018)

As limitações na remoção dos fármacos e seus metabólitos nas estações de tratamento resultam na sua presença tanto em águas superficiais quanto potáveis e demonstra a necessidade de desenvolvimento de tecnologias de tratamento capazes de remover essas substâncias, se possível, na origem (GROS *et al.*, 2010). Diversos estudos, realizados em vários países, relataram a detecção de resíduos de fármacos em efluentes hospitalares, inclusive em unidades que dispõem de estações de tratamento de efluentes.

Vinte fármacos foram detectados em efluentes de dois grandes hospitais da cidade de Oslo, Noruega. Os fármacos também foram detectados nas águas residuárias da cidade e no efluente final das estações de tratamento de esgotos. As amostras do efluente do hospital foram coletadas ao longo de um período de doze semanas e o afluente da estação de tratamento continha quinze das vinte substâncias detectadas nos efluentes hospitalares (THOMAS *et al.*, 2007).

Um estudo realizado na Alemanha, em unidades hospitalares localizadas em três localidades diferentes no sudoeste do país, analisou os perfis de uso de diversos fármacos. Os

resultados demonstraram que os hospitais psiquiátricos e lares de idosos são, em geral, emissores insignificantes de fármacos nas redes de esgoto. Entretanto, nas unidades de maior complexidade, determinados fármacos, utilizados em grande escala, podem ser inseridos em maior quantidade, e os hospitais podem ser considerados como fontes pontuais para emissão dessas substâncias, elevando as suas concentrações nas redes de esgoto e representando uma ameaça ambiental (HERRMANN *et al.*, 2015).

Em Portugal, avaliou-se o impacto dos efluentes de quatro hospitais sobre as águas residuárias: um hospital universitário com 1456 leitos, um geral com 350 leitos, um pediátrico com 110 leitos e uma maternidade com 96 leitos. Todos os efluentes eram transportados para a mesma rede, tendo como destino final uma ETE. Foi calculada a contribuição de cada hospital para a carga de contaminantes da rede e a ocorrência de 78 fármacos nos efluentes hospitalares e nas águas residuárias afluente e efluente da ETE. As cargas estimadas foram 306 g d^{-1} para o hospital universitário, 155 g.d^{-1} para o geral, 14 g.d^{-1} para o pediátrico e $1,5 \text{ g.d}^{-1}$ para a maternidade, demonstrando que os maiores hospitais contribuem para a massa total de produtos farmacêuticos. A eficiência de remoção ultrapassou 90% para determinados fármacos como o acetaminofen e o ibuprofeno, porém, os β -bloqueadores e o salbutamol não foram eliminados com a tecnologia utilizada. Os resultados sugerem a necessidade do uso de tratamentos alternativos para as águas residuárias hospitalares em função da alta concentração de contaminantes que as ETEs convencionais são incapazes de remover com eficiência (SANTOS *et al.*, 2013).

A presença de fármacos pertencentes a diferentes classes como anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos, antiepilépticos e reguladores lipídicos em amostras de águas residuárias e águas superficiais foram investigados no Vietnã. Os resultados mostraram que 10 fármacos, incluindo naproxeno, indometacina, cetoprofeno, fenoprofeno, ibuprofeno, propenfenazona, diclofenaco, gemfibrozila e carbamazepina foram detectados pelo menos uma vez nas águas residuárias do hospital e apenas o ibuprofeno foi totalmente removido pela ETE (TRAN; URASE; TA, 2014).

Na Coréia do Sul, amostras dos afluentes e efluentes de ETE de quatro hospitais foram coletadas. Nos afluentes das estações, foi identificada a presença dos fármacos cafeína, carbamazepina, ácido acetilsalicílico, trimetoprim, diclofenaco e ciprofloxacino. A cafeína, carbamazepina e trimetoprim também foram detectados nos efluentes, indicando que, para

estes três fármacos, o processo de remoção das estações de tratamento dos hospitais não foi eficiente (SIM *et al.*, 2011).

A análise de águas residuais brutas de um hospital colombiano mostrou que os antibióticos, especificamente azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina e norfloxacina, apresentaram concentrações acima de $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ em várias amostras. Após o tratamento nas ETE, a maioria dos compostos não foi completamente removida, permanecendo ainda em concentrações significativas nos efluentes. O risco para o ambiente aquático é evidente, pois, em algumas regiões do país, as águas residuárias muitas vezes, são descarregadas diretamente nas águas superficiais sem tratamento prévio (BOTERO-COY *et al.*, 2018).

A presença de 12 antibióticos (metronidazol, ciprofloxacina, eritromicina, trimetoprim, ampicilina, cefuroxima, sulfametoxazol, amoxicilina, tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina e doxiciclina) foi investigada em águas residuárias e efluentes hospitalares em Kumasi, Gana. Todos os compostos estudados foram detectados em concentrações significativamente maiores nos efluentes hospitalares do que nas as águas residuárias. Os antibióticos encontrados com altas concentrações em todas as amostras foram sulfametoxazol, eritromicina, ciprofloxacina, cefuroxima e trimetoprim. A maior concentração encontrada no presente estudo foi de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ de ciprofloxacina no efluente hospitalar (AZANU *et al.*, 2018).

Nove fármacos que atuam no sistema nervoso central e quatro de seus metabólitos foram estudados no afluente e efluente da ETE de um hospital em um município do noroeste da Grécia. Os resultados mostraram que o antidepressivo venlafaxina e seu principal metabólito foram os compostos que apresentaram as maiores concentrações. Verificou-se que todos os compostos estavam presentes nos efluentes da ETE hospitalar, ainda que em baixas concentrações, demonstrando que o processo de tratamento não foi eficiente na remoção desses fármacos (KOSMA, 2019).

A presença de 17 fármacos antineoplásicos foi verificada no efluente de um hospital de médio porte de um município localizado no leste da Espanha. O resultado deste estudo detectou os compostos analisados em uma faixa entre 25 e 4761 ng.L^{-1} . As concentrações mais altas corresponderam à ifosfamida ($58\text{-}4761 \text{ ng.L}^{-1}$), metotrexate ($394\text{-}4756 \text{ ng.L}^{-1}$) e ciclofosfamida ($46\text{-}3000 \text{ ng.L}^{-1}$) (OLALLA *et al.*, 2018)

Para alguns autores, a obrigatoriedade de um sistema de tratamento específico nos efluentes hospitalares é contestável. Embora esses efluentes se configurem como uma das vias de inserção dos fármacos no ambiente, apresentando concentrações elevadas dessas substâncias e nem sempre sendo submetidos a tratamento prévio, podem sofrer intensa diluição quando entram em contato com as águas residuárias, tornando inexpressivas as concentrações de determinados fármacos (KÜMMERER, 2008).

Além disso, cada hospital tem suas próprias características em função de sua especificidade e de suas atividades. A complexidade do serviço, ocupação dos leitos, relação entre pacientes internados e ambulatoriais, perfil epidemiológico, esquemas terapêuticos, sazonalidade, volume, qualidade e destino dos rejeitos produzidos são características peculiares à cada unidade. Portanto, o risco de contaminação ambiental depende da característica da carga dos efluentes, da existência de ETE própria e municipal, da tecnologia de tratamento adotada, da eficiência na remoção das substâncias e da sua diluição nas águas residuárias superficiais (VERLICCHI; ZAMBELLO, 2015).

O tratamento dos efluentes nas próprias unidades hospitalares é indicado nos grandes hospitais localizados em municípios menores ou áreas rurais onde possa haver a captação de água para irrigação em corpos d'água após a descarga da estação de tratamento de efluentes domésticos (VERLICCHI *et al.*, 2012).

Embora a destinação dos efluentes hospitalares para as estações de tratamento municipais seja uma prática comum, há grandes desvantagens nesse processo, principalmente porque diversas substâncias presentes nesses efluentes podem reduzir a eficiência dos processos de tratamento na ETE. Além disso, determinados fármacos estão presentes no efluente hospitalar em concentrações muito baixas que limitam a sua remoção e patógenos como vírus e bactérias nem sempre são removidos nas ETE (AL AUKIDY; VERLICCHI; VOULVOULIS, 2014).

No Brasil, a legislação não obriga os serviços de saúde a tratar os seus efluentes desde que haja um sistema de tratamento no município, porém, um número reduzido de hospitais dispõe de ETE próprias, e a maioria não realiza qualquer tratamento prévio em seus efluentes, inclusive em áreas onde não existem ETE municipais (MOURA; SILVA, 2016).

4.4. DESTINO DOS FÁRMACOS NO AMBIENTE

O destino e comportamento dos resíduos farmacêuticos após sua introdução no meio ambiente ainda não estão bem estabelecidos, porém, os produtos químicos são distribuídos pelos compartimentos ambientais (água, ar, solo) onde podem ser eliminados ou transformados através de processos químicos ou bioquímicos (KÜMMERER, 2008).

Diversos fármacos foram detectados em solos, sedimentos e águas subterrâneas. Os principais processos envolvidos na movimentação dessas substâncias entre os diversos compartimentos incluem a adsorção, migração e degradação. As substâncias químicas inseridas na superfície do solo podem se transferir para as camadas inferiores, e depois para as zonas saturadas e não saturadas. O destino dos fármacos durante este movimento é influenciado principalmente pelas suas propriedades físico-químicas (estrutura molecular, solubilidade em água e hidrofobicidade) e pelos fatores ambientais. As substâncias com maior capacidade de sorção geralmente apresentam menor mobilidade no solo, porém, aqueles com menor capacidade são mais propensos a alcançar as águas subterrâneas (SUI *et al.*, 2015).

Diversos estudos identificaram a presença de fármacos em cultivares para consumo humano. A crescente demanda por irrigação em regiões com estresse hídrico e o aumento previsto na aplicação de lodo de esgoto para adubação pode aumentar significativamente as cargas farmacêuticas no solo. A ameaça representada pelos produtos farmacêuticos absorvidos pelas culturas pode, portanto, ser mais preocupante no futuro do que em função dos níveis de exposição atuais (CARTER *et al.*, 2014).

Existem modelos matemáticos que podem contribuir para prever o destino das substâncias químicas nos compartimentos ambientais. Esses modelos utilizam informações sobre as características físico-químicas das substâncias para a avaliação do seu comportamento, indicando a propensão do destino da substância no ambiente como o ar, a água, o solo, os sedimentos e os organismos vivos. Como a maioria dos fármacos apresenta natureza iônica, baixo peso molecular e, geralmente, baixa volatilidade, a sua presença no meio ambiente é, principalmente, devida à sua distribuição pelo ambiente aquático (KUMMERER, 2008).

Os modelos de análise de componentes principais (PCA) e relação quantitativa de atividade de estrutura (QSAR) constituem exemplos métodos de triagem para priorizar os produtos químicos com maior probabilidade de impacto no ambiente. Podem reduzir custos, tempo e sacrifício de animais ao serem aplicados na avaliação do comportamento ambiental

de diferentes classes de produtos químicos. Tais modelos são particularmente úteis para a identificação de novos poluentes emergentes e também para o planejamento *a priori* de alternativas ambientalmente mais seguras para os produtos químicos.

A análise de componentes principais (PCA) pode combinar as informações disponíveis gerando classificação ou agrupamento dos produtos químicos estudados de acordo com várias propriedades, reatividades ou atividades, analisadas em conjunto. Consiste em uma combinação linear das variáveis originais que descrevem o sistema estudado. Pode resumir os componentes principais, condensando o maior número de informações possíveis em menor número de dimensões, e dessa forma, otimizar as conclusões e tomadas de decisão a respeito do conjunto de dados (GRAMATICA, PAPA e SANGION, 2018).

O modelo QSAR relaciona a estrutura química com a propriedade biológica, consistindo na aplicação de vários métodos estatísticos de análise de dados para desenvolver modelos que possam prever corretamente determinada propriedade biológica de compostos baseados em sua estrutura química. O principal objetivo do modelo é a avaliação de compostos que carecem de dados experimentais *in vitro* e *in vivo* (ALVES *et al.*, 2018).

Os modelos são utilizados para a previsão do comportamento das substâncias químicas no ambiente. Todavia, um estudo comparando coeficientes de sorção estimados, usados em modelos matemáticos, e os dados experimentais, demonstrou diferenças significativas, indicando que as previsões sobre o comportamento de micropoluentes orgânicos no solo e nas águas subterrâneas com base exclusiva nos parâmetros de adsorção devem ser avaliadas criticamente (BURKE *et al.*, 2013).

Entretanto, os modelos de avaliação do destino e comportamento das substâncias químicas no ambiente desempenham um papel fundamental em auxiliar os tomadores de decisão a preencher as lacunas de alguns dados e, assim, determinar o potencial de risco de produtos químicos no ambiente, priorizando as substâncias para pesquisa e avaliação com mais precisão e eficiência. A maioria das substâncias apresenta lacunas significativas nos dados para avaliação regulatória, principalmente em relação à disponibilidade de padrões e métodos analíticos que ainda é limitada a uma pequena fração do universo químico (BONNELL *et al.*, 2018).

Além disso, os modelos são usados para avaliações prospectivas iniciais da exposição (quando as concentrações medidas não podem ser obtidas) e para novos produtos farmacêuticos, pois é a única opção disponível para avaliação da exposição. Também são

úteis em avaliações conservadoras, como um guia para o delineamento de estudos ambientais e para projetar estudos de monitoramento (KUMMERER, 2008).

4.4.1. A Ocorrência dos fármacos no ambiente aquático

A contaminação de águas superficiais por medicamentos e seus metabólitos tem sido detectada em concentrações da ordem de $\mu\text{g. L}^{-1}$ e ng. L^{-1} em função da evolução dos métodos analíticos. Esses métodos tornaram-se cada vez mais sensíveis e seletivos, características imprescindíveis para a detecção de compostos em baixas concentrações. Além disso, em matrizes complexas como as amostras ambientais, há impurezas e interferentes em concentrações possivelmente mais altas que as dos próprios contaminantes (KOBAYASHI *et al.*, 2012; MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017).

As principais classes de fármacos encontrados no ambiente são os analgésicos, anti-inflamatórios, β -bloqueadores, reguladores lipídicos, antiepiléticos, antidepressivos, hormônios e esteroides, antibióticos e antineoplásicos. Enquanto os antibióticos se destacam pelas altas concentrações relativas detectadas, os antineoplásicos, apesar das baixas concentrações no ecossistema, têm o maior potencial para causar efeitos negativos no ambiente devido à sua baixa seletividade e ao seu caráter carcinogênico. (SOUZA; FÉRIS, 2016).

A presença de cinco fármacos anti-hipertensivos (candesartan, eprosartan, irbesartan, olmesartan e valsartan) foi verificada em efluentes de águas residuárias de seis diferentes estações de tratamento de esgoto e oito rios na região da Baviera, Alemanha. Todos os fármacos foram detectados nos efluentes das estações de tratamento e nas águas superficiais. Considerando as concentrações médias em cada local de amostragem, o valsartan foi o mais abundante com $5,75 \mu\text{g. L}^{-1}$, seguido do eprosartan com $5,05 \mu\text{g. L}^{-1}$ na mesma ETE. Nos rios, a substância mais abundante foi o valsartan, detectado em quase todos os pontos de amostragem em concentrações na ordem de $\mu\text{g.L}^{-1}$ e ng.L^{-1} (BAYER *et al.*, 2014).

Em outro estudo também realizado na Alemanha, foi verificada a ocorrência e a distribuição dos antidiabéticos metformina e guanilureia em diferentes ambientes. Foram retiradas amostras de águas residuárias, superficiais, salgada e potável. Os resultados mostraram a presença dos fármacos em diversos pontos, com concentrações mais altas em uma ETE (103-105 ng. L^{-1}), valores médios em águas superficiais (101-102 n.g L^{-1}) e baixas

concentrações na água potável e na água do mar (máx.101 ng L⁻¹) (TRAUTWEIN *et al.*, 2014).

Na Espanha, foram analisadas as variações sazonais (inverno e verão) de dez drogas ilícitas, seis metabólitos e três benzodiazepínicos nas águas superficiais na região de Madrid. Os resultados mostram a presença, no inverno, de quatorze fármacos e, no verão, de doze dos dezenove compostos analisados. Os três compostos benzodiazepínicos investigados (alprazolam, diazepam e lorazepam) apresentaram uma frequência de detecção de 100% em ambas as estações. Com seu extenso uso diário como droga terapêutica, o lorazepam foi de longe o mais abundante dos três fármacos (concentração mediana 126 ng.L⁻¹ contra seis ng.L⁻¹ do alprazolam e do diazepam) em ambos os períodos de coleta das amostras (MENDOZA *et al.*, 2014)

O alopurinol e seu metabólito oxipurinol foram investigados em águas residuárias e efluentes de estações de tratamento. Nos níveis de águas residuárias brutas, as concentrações do oxipurinol alcançaram 26,6 µg.L⁻¹, enquanto o alopurinol não foi detectado. Nos efluentes das ETE, as concentrações de alopurinol foram inferiores aos limites de detecção, enquanto as concentrações de oxipurinol variaram de 2,3 µg.L⁻¹ a 21,7 µg. L⁻¹. Os resultados revelaram a presença do oxipurinol em rios e córregos (até 22,6 µg. L⁻¹), águas subterrâneas (até 0,38 µg. L⁻¹) e água potável (até 0,30 µg. L⁻¹). O estudo reforça a importância de considerar os metabólitos humanos de produtos farmacêuticos como contaminantes do meio ambiente, já que podem estar presentes em concentrações mais altas do que os compostos parentais (FUNKE *et al.*, 2015).

Outro trabalho investigou a ocorrência de três antibióticos (sulfametoxazol, trimetoprim e ciprofloxacina) e três antirretrovirais (lamivudina, nevirapina e zidovudina) na bacia do rio Nairóbi, Quênia. Foram selecionados quarenta locais de amostragem, incluindo 38 ao longo dos rios e dois em efluentes de tratamento de águas residuárias. Todos os compostos estudados foram detectados, com a maior frequência do sulfametoxazol (97,5%) e a menor da ciprofloxacina (60,0%). Os resultados mostraram que as concentrações máximas nas águas dos rios foram, geralmente, superiores às de águas residuárias tratadas, indicando que os rios estão contaminados por despejos domésticos não tratados (NGUMBA; GACHANJA; TUHKANEN, 2016).

Na China, a ocorrência de 19 antibióticos foi verificada em amostras de águas superficiais e subterrâneas coletadas em duas localidades no outono (estação seca) e

primavera (estação úmida). No outono, a maior concentração detectada foi de tetraciclina em águas superficiais ($122,30 \text{ ng.L}^{-1}$). Na primavera, a tetraciclina foi encontrada em concentrações superiores a $100,00 \text{ ng.L}^{-1}$ em águas subterrâneas e superficiais, que também continham altas concentrações de ofloxacina ($135,10 \text{ ng.L}^{-1}$), norfloxacin ($134,20 \text{ ng.L}^{-1}$) e eritromicina ($381,50 \text{ ng.L}^{-1}$). A presença de antibióticos nas águas superficiais e subterrâneas indica a potencial contaminação das águas subterrâneas pela infiltração de efluentes contaminados (TONG *et al.*, 2014).

Os fármacos sertralina, sulpirida e ciclofosfamida foram detectados na água potável de Xangai. As concentrações encontradas de sertralina, sulpirida e ciclofosfamida foram $7,82 \text{ ng.L}^{-1}$, $9,07 \text{ ng.L}^{-1}$ e $3,72 \text{ ng.L}^{-1}$ respectivamente (GU *et al.*, 2018).

Na Turquia, foi investigada a ocorrência de 91 fármacos analgésicos, antimicrobianos, cardiovasculares, hipolipidêmicos, estimulantes e do sistema nervoso central. Os compostos foram examinados em nove estações, sazonalmente durante os períodos de setembro de 2013 a agosto de 2014. As maiores concentrações detectadas foram de cafeína ($4880,00 \text{ ng.L}^{-1}$) e diazepam ($374,00 \text{ ng.L}^{-1}$). A carbamazepina e lidocaína foram as substâncias mais frequentemente detectadas em águas de superfície (GUZEL; CEVIKA; DAGLIOGLU, 2019).

Um estudo realizado nos EUA investigou a ocorrência de fármacos em peixes de 25 trechos de rios, a jusante de ETEs. Treze entre vinte fármacos analisados foram quantificados em amostras de peixes em concentrações comumente abaixo de 10 ng.g^{-1} . Os fármacos venlafaxina, carbamazepina e seu metabolito 2-hidroxi-carbamazepina foram os compostos mais prevalentes (58%, 27% e 42%, respectivamente). O salbutamol e a hidroclorotiazida foram detectados em 20% das amostras (HUERTA *et al.*, 2018).

A compreensão das causas e dos efeitos da ocorrência dos fármacos no ambiente passa pelo conhecimento das suas origens, de todas as vias possíveis de introdução e do seu comportamento após a inserção. Como os fármacos não formam um grupo homogêneo de substâncias, há diferenças significativas em relação às suas características físico-químicas e consequentemente entre a forma como se comportam no ambiente (KUMMERER, 2008).

4.4.2. A Ocorrência dos fármacos no ambiente aquático no Brasil

Os estudos sobre avaliação de risco ambiental de fármacos são escassos no Brasil, porém, a detecção de resíduos dessas substâncias no ambiente aquático tem sido reportada frequentemente. Uma revisão sistemática realizada nas principais bases de dados para

identificação de estudos sobre a detecção de medicamentos em águas superficiais ou esgotos no Brasil, entre os períodos de 1999 a 2019, encontrou 36 estudos, sendo 19 nos últimos dois anos, evidenciando que, no Brasil, aumentou a avaliação da qualidade das águas no que se refere aos micropoluentes de origem farmacêutica, refletindo uma tendência mundial. A figura 5 mostra os estados onde os estudos foram realizados.

Figura 5: Regiões do Brasil onde foram detectados resíduos de fármaco no ambiente aquático.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Estudo realizado por Stumpf *et al.* (1999) na cidade do Rio de Janeiro detectou a presença de diversos fármacos e constatou que, durante a passagem pela estação de tratamento de esgotos (ETE), a taxa média de remoção individual das drogas selecionadas para a pesquisa foi de 12 a 90 %, indicando uma remoção incompleta desses resíduos pela ETE.

Amostras de esgoto, coletadas antes e após o tratamento na região de Atibaia (SP), apresentaram concentrações de hormônios sexuais muito próximas, indicando a ineficiência do tratamento empregado na sua remoção. Além desses compostos, o mesmo estudo demonstrou a presença de cafeína, bisfenol, dietilftalato e dibutilfalato na água potável oriunda da sub-bacia do principal rio que abastece a região (GHISELLI; JARDIM, 2007).

Na Região Metropolitana de Campinas, dez compostos classificados como interferentes endócrinos e cinco fármacos foram investigados em várias amostras coletadas na bacia do rio

Atibaia. Dentre os compostos investigados, os fármacos 17β -estradiol, 17α -etinilestradiol, paracetamol, ácido acetilsalicílico e cafeína foram detectados ao menos uma vez (SODRÉ *et al.*, 2007).

A análise do efluente do hospital da Universidade de Santa Maria (RS) detectou a ocorrência de sulfametoxazol e trimetoprim. O estudo verificou ainda a degradação do sulfametoxazol por eletrocoagulação, porém, o mesmo processo não se mostrou eficiente para a remoção do trimetoprim (BRENNER *et al.*, 2011). Outro estudo realizado no mesmo hospital detectou a ocorrência de ciprofloxacina nas águas residuárias do hospital, tanto antes quanto após o tratamento. Os resultados obtidos não demonstraram uma remoção relevante do fármaco que, presente no efluente, foi lançado nas águas de superfície (MARTINS *et al.*, 2008).

A ocorrência de dezenove compostos estrogênicos pertencentes a diferentes classes foi pesquisada em regiões do Rio de Janeiro (RJ) onde as águas residuárias são liberadas para o meio ambiente sem tratamento prévio ou com tratamento incompleto. Os resultados mostraram níveis elevados de daidzeína, coumestrol e genisteína (até 366 ng L^{-1}) e progesterona (até 47 ng L^{-1}). Os estrogênios e os seus derivados conjugados foram detectados em concentrações até 7 ng L^{-1} (KUSTER *et al.*, 2009).

Amostras coletadas no afluente e efluente da estação de tratamento de esgoto (ETE) de um Hospital Geral em Fortaleza (CE) permitiram identificar subprodutos e metabolitos dos fármacos utilizados pelo hospital. Os resultados mostraram que há compostos que são removidos eficientemente, enquanto outros são removidos parcialmente ou são recalcitrantes à tecnologia de tratamento empregada na ETE (PAIVA *et al.*, 2011).

A ocorrência de produtos farmacêuticos no esgoto bruto foi detectada em Belo Horizonte (MG). Os estrogênios naturais (estradiol) e sintéticos (etinilestradiol) foram detectados, porém, suas concentrações eram menores do que os limites de quantificação do método. Os antibióticos sulfametoxazol e trimetoprim e os fármacos diclofenaco e bezafibrato foram encontrados em concentrações menores quando comparados com relatos na literatura (QUEIROZ *et al.*, 2012).

Os antiinflamatórios ibuprofeno e diclofenaco, o antihipertensivo atenolol, o antibiótico eritromicina e os fármacos carbamazepina e diazepam, que atuam no sistema nervoso central, foram detectados em sedimentos marinhos da baía de Todos os Santos (BA). Foram coletadas amostras em 17 pontos dentro da baía, a distâncias de 500 m a 5 km da costa e em todas

houve detecção destes fármacos. O estudo concluiu que o acúmulo nos sedimentos ocorreu ao longo do tempo em que o esgoto sem tratamento foi despejado na baía (BERETTA *et al.*, 2014).

Durante mais de um ano, seis rios no estado de São Paulo foram amostrados perto dos principais municípios com o objetivo de avaliar o nível da concentração do triclosan (TCS) em águas superficiais impactadas por efluentes. Foram coletadas 71 amostras mensais de água de superfície no período de janeiro de 2010 a abril de 2011. Os resultados mostraram a presença do TCS em 43% das amostras investigadas em concentrações que variaram de 2,2 a 66 ng L⁻¹ (MONTAGNER *et al.*, 2014).

No rio Negro (AM), a ocorrência de produtos farmacêuticos humanos foi determinada no rio e em dois de seus afluentes que recebem grandes quantidades de esgoto não tratado. Os fármacos propranolol e metoprolol (anti-hipertensivos), amitriptilina, carbamazepina, citalopram, e sertralina que atuam sobre o sistema nervoso central, o relaxante muscular carisoprodol e o anti-inflamatório diclofenaco, foram detectados nos dois afluentes urbanos com baixas concentrações semelhantes às tipicamente encontradas nas águas superficiais urbanas. Devido ao grande volume do rio e conseqüentemente do nível de diluição, as concentrações no rio Negro foram mais baixas, menores do que os limites de detecção (THOMAS *et al.*, 2014).

A avaliação da eficiência de remoção de quatro hormônios estrogênicos em cinco estações de tratamento de águas residuais (ETE) no Ceará mostrou que a estrona foi o hormônio mais detectado nos afluentes (76%) e nos efluentes (48%) das ETE e o que os sistemas que utilizam a cloração como pós-tratamento apresentaram melhor eficiência na remoção dos compostos quando comparada às lagoas de estabilização (PESSOA *et al.*, 2014).

A remoção de diclofenaco em ETEs foi avaliada na cidade de Curitiba (PR). O fármaco foi determinado em todas as amostras de esgoto bruto e tratado, não sendo observada diferença entre as tecnologias de tratamentos empregadas. Em função da baixa eficiência de remoção, o fármaco foi detectado em águas superficiais após o lançamento dos efluentes de uma das ETEs (COLAÇO *et al.*, 2015).

A ocorrência de resíduos de fármacos e de drogas ilícitas foi verificada na Baía de Santos (SP). Foram escolhidos cinco pontos de amostragem e investigados 33 compostos, sendo detectados sete fármacos: atenolol, acetaminofen, cafeína, losartan, valsartan, diclofenaco e ibuprofeno (PEREIRA *et al.*, 2016).

A presença do analgésico paracetamol e dos anti-inflamatórios naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno foi verificada ao longo de três córregos em Presidente Prudente, São Paulo, tanto no período de chuvas quanto de estiagem. O diclofenaco e o ibuprofeno foram os compostos que apresentaram as maiores concentrações, 11 e 42 mg.L⁻¹, respectivamente, indicando a contaminação por esgoto doméstico (STELATO *et al.*, 2016).

Amostras coletadas em sete pontos ao longo do rio Paquequer, localizado em Teresópolis, RJ, nos períodos de chuva (verão) e seca (inverno), resultaram em concentrações de cafeína entre 0,16 - 47,5 mg L⁻¹. Os resultados mostram uma relação positiva entre as concentrações de cafeína, fosfato, nitrato e amônia, e o aumento da carga de esgoto, sugerindo que a cafeína pode ser utilizada como um possível indicador de contaminação por esgoto doméstico em águas superficiais (GONÇALVES; RODRIGUES; SILVA FILHO, 2017).

Os anti-inflamatórios diclofenaco e naproxeno foram detectados nos diferentes pontos de um córrego urbano que recebe efluente de uma ETE, localizado no município de Três Lagoas, Mato Grosso do Sul, durante o período de outubro de 2008 a setembro de 2009 (AMÉRICO-PINHEIRO *et al.*, 2017).

A cafeína (média de 53 ng L⁻¹) e o atenolol (34 ng L⁻¹) foram detectados em amostras de água do lago Paranoá (Distrito Federal) onde é realizada captação de água para consumo. O papel das descargas de águas residuárias não pôde ser evidenciado provavelmente devido ao fluxo e circulação da água no lago, no entanto, concentrações mais altas foram detectadas durante a estação seca, sugerindo a presença de fontes pontuais de inserção destes contaminantes (SODRÉ *et al.*, 2018).

No rio Belém, situado na região metropolitana de Curitiba, foram detectadas duas das drogas psicotrópicas mais dispensadas pelos Centros de Atenção Psicossocial. Os fármacos carbamazepina e diazepam foram encontrados em concentrações variando de 0,670 a 0,856 µg L⁻¹ e de LOQ a 0,763 µg L⁻¹, respectivamente, confirmando que a sua presença nas águas de superfície está diretamente relacionada à insuficiência de saneamento na região estudada (BOGER *et al.*, 2018). No mesmo rio, os hormônios etinilestradiol (EE2), estrona (E1) e estradiol (E2) são objetos, desde 2011, de monitoramento sistemático realizado pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Embora as concentrações dos três hormônios estejam frequentemente abaixo do limite de detecção, podem ocorrer picos de concentração dessas substâncias. Em função da existência de capacidade analítica de detecção desses compostos na região, o monitoramento sistemático é viável e necessário para o

estabelecimento de limites de segurança para sua presença no ambiente aquático (BARCELLOS; BOLLMANN; AZEVEDO, 2019).

Os antibióticos levofloxacina (LEV), ciprofloxacina (CIP) e norfloxacina (NOR) foram detectados em amostras de água do rio Anil, localizado em São Luís, Maranhão, Esses resultados confirmam a contaminação por resíduos domésticos e demonstram a importância de ações efetivas contra o lançamento de esgotos no ambiente, uma vez que podem conter compostos como as fluoroquinolonas que podem causar efeitos tóxicos aos organismos aquáticos (JESUS *et al.*, 2019).

Medicamentos de diferentes classes terapêuticas foram avaliados nos afluentes e efluentes de estações de tratamento de água potável em Minas Gerais. Betametasona, fluconazol, atorvastatina e prednisona foram os fármacos mais detectados. O monitoramento da água potável mostrou uma redução na concentração de todos os fármacos detectados, indicando alguma remoção pelos processos de tratamento de água, porém, a eficiência da remoção varia entre os diferentes compostos (REIS *et al.*, 2019).

A ocorrência, particionamento e distribuição espaço-temporal de sete produtos farmacêuticos, três hormônios esteróides e um produto para cuidados pessoais foram determinados em águas superficiais, material particulado em suspensão (SPM) e sedimentos do riacho Piraí e do rio Jundiá em São Paulo. As concentrações máximas detectadas dos compostos nas amostras do rio Piraí foram $< 30 \text{ ng.L}^{-1}$, exceto cafeína (222 ng.L^{-1}). Nas amostras do rio Jundiá, a cafeína apresentou a maior concentração, com (14.050 ng.L^{-1}), seguida de atenolol (431 ng.L^{-1}), ibuprofeno (268 ng.L^{-1}) e diclofenaco (214 ng.L^{-1}). Atenolol, propranolol, estrona e triclosan foram os contaminantes mais frequentemente detectados em amostras de sedimentos e SPM. Contaminantes com grupos funcionais ácidos mostraram, em geral, uma menor tendência a se ligar a partículas e sedimentos. Além disso, a hidrofobicidade tem um efeito importante em sua partição ambiental. Os resultados obtidos mostram a importância das características físico-químicas dos contaminantes que precisam ser consideradas em uma abordagem integrada para entender o destino de contaminantes químicos emergentes em ambientes aquáticos (DE SOUSA, 2018).

4.4.3. Ocorrência de citostáticos no ambiente aquático

Os medicamentos antineoplásicos são utilizados no tratamento quimioterápico de pacientes oncológicos. A quimioterapia, juntamente com a cirurgia e a radioterapia,

configura-se como um dos três tratamentos estabelecidos para tratar o câncer (BRASIL, 2014b). A principal fonte de inserção dos antineoplásicos no esgoto ou no ambiente são as excretas (urina e fezes) de pacientes em tratamento. A utilização desses medicamentos tem crescido na medida em que aumentam os casos de câncer na sociedade, e seu uso ainda é predominantemente restrito aos serviços de saúde (KÜMMERER *et al.*, 2016).

Quando comparados a outras classes de fármacos, como antiinflamatórios não esteroidais, antibióticos e reguladores lipídicos, esses fármacos são prescritos em doses menores e, muitas vezes, as concentrações no ambiente estão abaixo dos limites de detecção dos métodos analíticos (HEATH *et al.*, 2016).

Diversos pesquisadores têm detectado a presença desses fármacos em efluentes hospitalares, águas residuárias, efluentes de ETE e águas superficiais. O primeiro relato, citando a ocorrência do metotrexato em águas superficiais data de 1985. Na década seguinte, pelo menos 10 artigos foram publicados em periódicos relevantes, e, a partir dos anos 2000, com o avanço das metodologias analíticas, a quantidade de publicações aumentou significativamente, como demonstrado no capítulo 3.

Os fármacos ciclofosfamida e ifosfamida, muito utilizados na quimioterapia do câncer, foram detectados em águas residuais tratadas e não tratadas em concentrações menores do que $0,3 \text{ ng.L}^{-1}$ a 11 ng.L^{-1} , correspondendo às concentrações previstas pelos dados de consumo e taxas típicas de excreção renal (BUERGE *et al.*, 2006).

Um estudo conduzido por Rowney *et al.* (2009) detectou a presença de antineoplásicos em águas potáveis, demonstrando que o aumento da incidência e a prevalência dos casos de câncer e do uso desses medicamentos, aliados à ineficácia dos atuais métodos utilizados de tratamento, fará com que sejam cada vez mais necessárias medidas mitigatórias desses impactos, ressaltando a importância da análise do impacto ambiental.

Um estudo realizado na China comprovou a ocorrência de metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida e etoposídeo em efluentes hospitalares. Alguns desses fármacos, mesmo em concentrações da ordem de ng.L^{-1} , podem ser persistentes e causar desequilíbrios ambientais no ambiente em que permanecem inseridos (YIN *et al.*, 2010).

Uma análise de águas residuárias revelou a presença de ciclofosfamida e epirrubicina em efluentes hospitalares e urbanos na Espanha. De acordo com o Instituto Catalão de Oncologia, a ciclofosfamida e a epirrubicina estão entre os produtos farmacêuticos citostáticos mais utilizados. Esses fármacos foram detectados em concentrações variando de

5,73 a 24,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$. O método utilizado permitiu identificar a ciclofosfamida e a epirrubicina nas águas residuárias afluentes da ETE, mas nenhum vestígio foi detectado nos efluentes (GÓMEZ-CANELA *et al.*, 2012).

Amostras de efluente hospitalar, águas residuárias, efluentes de ETE's e águas superficiais foram coletadas para investigar a presença do 5-fluoruracil (5FU), um dos citostáticos mais utilizados no tratamento do câncer em todo o mundo. O trabalho também foi o primeiro a estudar a transformação ambiental de 5-FU e seu pró-fármaco capecitabina. O 5-FU foi quantificado em quatro das doze amostras de águas residuárias oncológicas e ETE's municipais em concentrações de 4,7 ng.L^{-1} para 92 ng.L^{-1} (KOSJEK *et al.*, 2013).

A presença de 10 medicamentos oncológicos foi estudada nos efluentes da ETE até as águas superficiais em Girona, Espanha. Azatioprina, etoposido, docetaxel, paclitaxel, metotrexato, ciclofosfamida e tamoxifeno foram detectados no efluente hospitalar e no afluente urbano da planta de tratamento dos esgotos, embora a maioria deles tenha sido totalmente eliminada após a ETE. Apenas ciclofosfamida (nd-20 ng.L^{-1}) e o tamoxifeno (25 e 38 ng.L^{-1}) foram encontrados tanto no efluente da ETE quanto no rio receptor (FERRANDO-CLIMENT; RODRIGUEZ-MOZAZ; BARCELÓ, 2014).

A ocorrência de 13 citostáticos e 4 de seus metabolitos foi verificada em amostras de efluentes de ETE's e de um grande hospital da Espanha. Os resultados mostraram a presença de metotrexate, ifosfamida, ciclofosfamida, irinotecano, doxorubicina, capecitabina, tamoxifeno e metabólitos (endoxifeno, hidroxitoxifeno e hidroxipaclitaxel) em níveis variando de 2 ng.L^{-1} (para o metotrexato) a 180 ng.L^{-1} (para o tamoxifeno). Alguns desses fármacos foram removidos eficientemente após o tratamento de águas residuárias, (metotrexato, doxorubicina e irinotecano), enquanto que outros compostos (tamoxifeno, ciclofosfamida e ifosfamida) permaneceram, em grande parte, inalterados (NEGREIRA; DE ALDA; BARCELÓ, 2014).

Outro estudo, realizado na Espanha, demonstrou a ocorrência de 14 drogas citostáticas em águas residuais afluentes e efluentes de quatro ETE localizadas em Sevilha durante um período de 1 ano. Cinco fármacos (citarabina, etopósido, gemcitabina, ifosfamida e metotrexato) foram detectados em águas residuárias afluentes em níveis de concentração até 464 ng.L^{-1} (citarabina). Seis deles (citarabina, doxorubicina, gemcitabina, ifosfamida, paclitaxel e vinorelbina) foram detectados em águas residuárias efluentes a níveis de

concentração até 190 ng.L^{-1} (citarabina), demonstrando que não foram significativamente removidos durante o tratamento de águas residuárias (MARTÍN *et al.*, 2014).

Em estudo realizado na Eslovênia, foram coletadas 18 amostras de águas residuárias de cinco hospitais. A ciclofosfamida foi detectada em 10 amostras e a ifosfamida em 3 amostras analisadas. A ciclofosfamida foi detectada em efluentes hospitalares ($14\text{-}22 \text{ ng.L}^{-1}$), nos afluentes ($19\text{-}27 \text{ ng.L}^{-1}$) e efluentes (17 ng.L^{-1}) das ETE que tratam os despejos dos hospitais. A ifosfamida foi detectada ($48\text{-}6800 \text{ ng.L}^{-1}$) apenas nos efluentes hospitalares (ČESEN *et al.*, 2015).

As concentrações ambientais previstas (PECs) de fármacos antineoplásicos foram calculadas de acordo com os dados de consumo de 2014 na Catalunha (Espanha). Os 19 fármacos com maiores concentrações previstas foram monitorados ao longo do rio Besòs. Um total de sete drogas foi detectado em níveis entre $0,5$ e 656 ng.L^{-1} . A PEC e as concentrações ambientais medidas (MECs) foram comparadas para validar as PECs, apresentando uma boa concordância entre as concentrações previstas e medidas, confirmando as estimativas da PEC. O ácido micofenólico, priorizado como o composto com a maior PEC, foi detectado nas concentrações mais altas ($8,5\text{-}656 \text{ ng.L}^{-1}$) (FRANQUET-GRIELL *et al.*, 2017).

A presença de 31 produtos farmacêuticos, de nove classes terapêuticas, incluindo seis fármacos antineoplásicos, foi investigada nas águas e sedimentos de um rio urbano no Japão. Três antineoplásicos (bicalutamida, doxifluridina e tamoxifeno) foram detectados nos sedimentos do rio em concentrações máximas de 391, 392 e 250 ng.kg^{-1} , respectivamente. Os coeficientes de sorção ($\log K_d$) para os sedimentos do rio foram determinados a partir das amostras de campo e num experimento em escala de laboratório obtendo-se resultados compatíveis (AZUMA *et al.*, 2017).

Também no Japão, alguns fármacos antineoplásicos foram detectados em águas residuais e fluviais da bacia do rio Yodo, localizada no distrito de Kansai. A presença de bicalutamida foi identificada em concentrações consideravelmente altas (máximo de 254 ng.L^{-1} na corrente principal e 1032 ng.L^{-1} nos efluentes da estação de tratamento de esgoto. Os valores do coeficiente de sorção ($\log K_d$) foram diferentes de acordo com o ponto de amostragem, e as ETE foram consideradas as principais fontes de emissão desses fármacos no rio (AZUMA, 2018).

Três compostos de platina (cisplatina, carboplatina e oxaliplatina) frequentemente utilizados na terapia antineoplásica foram detectados em amostras de afluentes e efluentes da ETE municipal, de estações de distribuição água potável e de poços de abastecimento de águas subterrâneas na província de Qom, na parte central do Irã. Foram verificadas concentrações de $0,52 \mu\text{g.L}^{-1}$ para cisplatina, $0,94 \mu\text{g.L}^{-1}$ para carboplatina e $0,27 \mu\text{g.L}^{-1}$ para oxaliplatina em amostras de afluentes da ETE. Nas amostras dos efluentes, as concentrações detectadas foram $0,24 \mu\text{g.L}^{-1}$ para cisplatina, $0,28 \mu\text{g.L}^{-1}$ para carboplatina e $0,11 \mu\text{g.L}^{-1}$ para oxaliplatina. Os resultados também indicaram que, em todas as amostras de água subterrânea, as concentrações desses fármacos foram inferiores aos limites de quantificação (LOQ). Nas amostras da estação de água potável, as concentrações verificadas estavam abaixo dos limites de detecção (LOD), concluindo-se que o sistema de tratamento por osmose reversa tem um efeito significativo na remoção dos compostos de platina na água destinada a consumo (GHAFURI *et al.*, 2017).

4.4.4. Ocorrência de citostáticos em ambientes aquáticos no Brasil

Somente dois estudos realizados no Brasil para detectar a presença de fármacos antineoplásicos em águas residuárias foram encontrados na literatura. O 5-fluoruracil foi detectado no efluente do Hospital de Câncer de Barretos (SP). A concentração de 5-FU encontrada nos efluentes do hospital variou entre $26,7$ a $733 \mu\text{g.L}^{-1}$ durante os dias de coleta realizados, porém, as concentrações detectadas foram inferiores às previstas. As amostras coletadas na entrada da ETE apresentaram uma concentração inferior à média detectada no efluente hospitalar indicando um fator de diluição de 65 vezes quando ocorre o lançamento desses efluentes na rede de esgoto municipal. Entretanto, o fármaco ainda foi detectado nas amostras analisadas do efluente da ETE, embora diluído cerca de 670 vezes em relação ao verificado no efluente do hospital. (ZAMPIERI, 2013).

Outro estudo, realizado no Hospital Universitário de Santa Maria (RS), mostrou a ocorrência de pelo menos um fármaco antineoplásico em 13 das 14 amostras de efluente hospitalar. Todas as amostras foram coletadas em dois pontos (A e B). O irinotecano foi o fármaco mais amplamente detectado e encontrado em seis das sete amostras do ponto A na faixa de $1,39 \mu\text{g.L}^{-1}$ a $3,40 \mu\text{g.L}^{-1}$ (média de $2,03 \mu\text{g.L}^{-1}$) e em quatro das sete amostras do ponto B no intervalo de $1,10$ e $1,39 \mu\text{g.L}^{-1}$ (média $1,21 \mu\text{g.L}^{-1}$). O segundo fármaco mais importante em termos de frequência de detecção foi a doxorrubicina, encontrada no ponto A

em seis dos sete dias de coleta em concentrações na faixa de 2,43 $\mu\text{g.L}^{-1}$ a 4,64 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (média 3,26 $\mu\text{g.L}^{-1}$) e, no ponto B, em três amostras, na faixa de <LOQ a 2,08 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (média 1,87 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Os fármacos daunorubicina e epirubicina também foram detectados. O estudo concluiu que a detecção dos fármacos é um sinal de que a ETE do hospital não é capaz de remover os fármacos pois a maioria das ETE dos hospitais brasileiros são projetadas, inicialmente, para reduzir a carga orgânica (SOUZA; REICHERT; MARTINS, 2018).

4.5. MECANISMOS DE ELIMINAÇÃO DOS FÁRMACOS

As substâncias químicas podem ser transformadas depois da sua diluição nas águas superficiais. Essa transformação pode ocorrer no ambiente ou nas estações de tratamento de efluentes através de processos que podem ser bióticos (fungos e bactérias), abióticos (oxidação, hidrólise, fotólise e adsorção) ou por combinação destes, dando origem a produtos de transformação (KÜMMERER, 2008).

O comportamento das substâncias químicas no ambiente depende de suas características físico-químicas que influenciam os processos de transporte, persistência e bioacumulação. O transporte representa sua mobilidade no ambiente; a persistência está relacionada à sua tendência à remoção e a bioconcentração expressa a capacidade de um organismo de acumular um produto químico do ambiente (USEPA, 2012). Conseqüentemente, informações sobre estas características são cruciais para uma avaliação precisa do risco associado à sua inserção no ambiente (SUÁREZ *et al.*, 2008).

A suscetibilidade de transformação / degradação de um fármaco depende do seu comportamento nas águas residuárias que é influenciado pelas suas propriedades físicas e químicas (BOOKER *et al.*, 2014).

4.5.1. Características físico-químicas dos fármacos

Os compostos farmacêuticos, geralmente, possuem características que os tornam diferentes de outros poluentes químicos. Dentre essas características, pode-se destacar a tendência da substância e dos sais associados em formar estados sólidos polimórficos, o fato de serem introduzidos no ambiente após o metabolismo humano, bem como possuírem estrutura molecular complexa e serem geralmente ionizáveis (KÜMMERER, 2008).

Os fármacos podem variar significativamente em relação ao peso e quanto à estrutura molecular. A grande maioria é encontrada na forma sólida, frequentemente como sais

orgânicos ou inorgânicos. As partículas sólidas são constituídas de moléculas, que são mantidas muito próximas umas das outras por forças intermoleculares, sendo que as substâncias no estado sólido podem ser cristalinas, quando suas moléculas formam arranjos ordenados; amorfas, quando não se observa a formação de cristais, devido ao sólido possuir uma desordem molecular; ou mesmo a combinação de ambas as formas. Sólidos moleculares exibem a capacidade de formar polimorfos, que são compostos que podem expressar dois ou mais arranjos estruturais no estado sólido (AULTON, 2005).

As principais propriedades físico-químicas dos fármacos são estrutura molecular, solubilidade em água, constante de dissociação ácida (pKa), coeficiente de partição octanol / água (Kow), coeficiente de adsorção (Kd, Kf ou Koc), fator de bioconcentração (BCF) e constante da lei de Henry (HLC) (BOOKER *et al.*, 2014).

A solubilidade em água é útil para prever a distribuição da substância no ambiente aquático e também para indicar o potencial de exposição ambiental. O Kow fornece informações sobre como o produto químico se divide entre lipídios, gordura e água. O pKa 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 Koc fornece uma medida de um produto químico para aderir à porção orgânica do solo, sedimentos e lodo. O BCF prevê a tendência de um composto se acumular em organismos marinhos. O valor de HLC estima a partição entre água e ar, fornecendo uma indicação de qual das duas fases um produto químico se inclina em equilíbrio (USEPA, 2012).

Essas características são levadas em consideração ao se definir qual a forma do fármaco (fração inalterada ou metabólito) a ser avaliada em relação ao risco ambiental pois essas formas possuem propriedades físico-químicas distintas que interferem na avaliação do seu comportamento no ambiente. As propriedades físico-químicas, assim como o metabolismo e excreção, a toxicologia, degradabilidade e persistência da substância são consideradas úteis na avaliação de risco de acordo com as normas internacionais (EMEA, 2006; FDA, 1998).

A solubilidade de uma substância orgânica está diretamente relacionada com a estrutura molecular, especialmente com a polaridade das ligações. Geralmente, os compostos apolares ou fracamente polares são solúveis em solventes apolares ou de baixa polaridade, enquanto compostos de alta polaridade são solúveis em solventes também polares. De um modo geral, quanto mais polar for uma substância, maior a sua capacidade de distribuição no compartimento aquático, pois são mais facilmente desorvidas do solo e dificilmente se

volatilizam das águas superficiais. As substâncias hidrofílicas tendem a se dissolver no meio e se distribuir pela coluna de água enquanto as lipofílicas se associam ao material particulado, especialmente aos sedimentos (MARTINS *et. al.*, 2013; OGA; BATISTUZZO; CAMARGO, 2008).

A polaridade de uma substância química é, portanto, inversamente relacionada à sua hidrofobicidade. A ausência de grupos polares diminui a sua solubilidade em água, fazendo com que apresente elevada hidrofobicidade e elevada lipofilicidade (GHISELLI; JARDIM, 2007)

A maioria dos fármacos existe na forma de ácidos ou bases fracas e a sua solubilidade depende do pH do meio. Conseqüentemente, poderão ser transformados em seus respectivos sais, cada qual com uma solubilidade diferente no seu ponto de equilíbrio. A solubilidade dos sais de ácidos fortes é menos afetada pelas alterações de pH do que a solubilidade dos ácidos fracos. Neste caso, quando o pH é baixo, o sal hidrolisa em uma magnitude que é dependente do pH e do pKa, resultando numa redução da solubilidade (AULTON, 2005)

O estado de ionização de uma substância é controlado tanto pelo pH da solução como pelo pKa. Diferentes espécies químicas (catiônicas, neutras ou aniônicas) têm propriedades diferentes em relação à solubilidade em água, volatilidade, absorção de UV e reatividade com oxidantes químicos. A forma ionizada é geralmente mais solúvel em água, enquanto a forma neutra é mais lipofílica e possui maior permeabilidade às membranas. A partir das constantes de dissociação, podem ser estimadas as principais espécies de produtos farmacêuticos presentes no meio ambiente (BABIC *et al.*, 2004).

Os valores de pKa de muitos fármacos não são conhecidos, entretanto é necessário determinar as constantes de dissociação para os fármacos considerados ambientalmente relevantes a fim de investigar sua ocorrência, destino e efeitos sobre o ambiente (QIANG; ADAMS, 2004)

Partição é a distribuição de uma substância química entre duas fases, sejam elas abiótica como a água, sedimentos suspensos ou de fundo, ou biótica como as plantas e animais, que estão em equilíbrio ou estado estacionário. É expressa pela razão da concentração da substância química nas duas fases avaliadas (GHISELLI; JARDIM, 2007)

O coeficiente de partição de uma determinada espécie química é definido como sendo a razão entre as concentrações que se estabelecem nas condições de equilíbrio de uma

substância química, quando dissolvida em sistema constituído por uma fase orgânica e uma fase aquosa. Esta relação pode ser expressa pela equação (1):

$$P = [\text{orgânica}] / [\text{aquosa}] \quad \text{eq. (1)}$$

Onde P é o coeficiente de partição do composto analisado; [orgânica] a concentração do composto na fase orgânica nas condições de equilíbrio; [aquosa] a concentração da substância na fase aquosa nas condições de equilíbrio (TAVARES, 2004).

Considerando que o coeficiente de partição é um dos parâmetros físico-químicos mais amplamente utilizados e que sua determinação é freqüentemente necessária, especialistas optaram por definir um sistema de solventes preferencial para a sua obtenção, embora vários sistemas de solventes possam ser empregados. Assim, o sistema octanol/água é considerado o ideal para a determinação do coeficiente de partição (TAVARES, 2004).

O coeficiente de partição octanol/água (K_{ow}) pode ser usado para estimar o comportamento de compostos orgânicos hidrofóbicos. Como define a hidrofobicidade de um composto orgânico, é um parâmetro comumente utilizado na área ambiental e está fortemente correlacionado com o coeficiente de adsorção (K_{oc}). Quanto maior o valor de K_{ow} , maior será a hidrofobicidade e maior será a afinidade da substância pela matéria orgânica (D'AGOSTINHO; FLUES, 2006). O coeficiente de partição octanol/água, é geralmente utilizado em sua forma logarítmica decimal ($\log K_{ow}$), dado sua magnitude ser, na maioria das vezes, muito grande, excedendo em algumas ocasiões a um milhão:

$$\text{Log } K_{ow} = \text{Log}_{10} (K_{ow})$$

Também é considerado um parâmetro para inferir o fator de bioconcentração de uma determinada substância química (GHISELLI; JARDIM, 2007).

A sorção de substâncias químicas está diretamente relacionada com o seu transporte e mobilidade no meio ambiente. Moléculas que estão sorvidas apresentam menor mobilidade e, conseqüentemente, acabam não ficando disponíveis para participar de processos de transferência de fases. Também estão menos biodisponíveis e mais protegidas da luz ultravioleta, sofrendo menor fotodegradação (GHISELLI; JARDIM, 2007). O coeficiente de adsorção (K_{oc}) é bastante útil para descrever a adsorção de uma determinada substância química no material em suspensão (matéria orgânica) presente nas águas superficiais. A capacidade de estimar a sorção de um composto farmacêutico a sólidos em vários meios é crítica para a compreensão do destino ambiental destas substâncias (KÜMMERER, 2008).

A constante da lei de Henry (HLC) e a pressão de vapor (PV) são parâmetros relacionados à volatilidade do composto. A primeira indica a distribuição da espécie entre a fase líquida e a fase gasosa, dependendo da temperatura; a segunda define a taxa de concentração de equilíbrio entre a água e o ar. Em geral, considera-se que compostos com HLC menores que $10^{-5} \text{ Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ apresentam baixa volatilidade (BOOKER *et al.*, 2014).

4.5.2. Degradação no ambiente

A biodegradação, sorção, fotodegradação e hidrólise são as principais vias de degradação no ambiente aquático natural, entretanto, esses processos podem, além de reduzir a concentração da droga no ambiente, transformá-los em outros compostos com diferentes propriedades químicas e biológicas (MASZKOWSKA *et al.*, 2014).

A hidrólise é uma reação importante porque os produtos resultantes normalmente são mais solúveis em água e por isso menos biodisponíveis e voláteis do que seus precursores. A velocidade das reações de hidrólise depende de variáveis ambientais como pH, temperatura, presença de catalisadores e propriedades do fármaco como sorção e ionização (COSTA *et al.*, 2008).

A sorção compreende a transferência de massa no qual moléculas passam de uma fase líquida e se associam a uma fase sólida. A transferência de massa na sorção de compostos presentes em meio aquoso pode ser estimada pelo coeficiente de distribuição ou partição sólido-líquido (K_d), definido como a relação entre as concentrações de uma substância nas fases líquida e sólida em condições de equilíbrio. Para fármacos ácidos ou básicos, a sorção depende do grau de ionização da molécula e é altamente afetada pelo pH de operação do sistema de tratamento (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013)

A fotólise é um importante mecanismo de remoção de substâncias químicas do ambiente aquático, e muitos fármacos, dependendo da sua estrutura química, podem ser degradados. A presença de anéis aromáticos, bem como vários grupos funcionais e heteroátomos, facilitam a absorção direta da radiação solar. A sobreposição espectral potencial com a luz solar natural ($\lambda > 290 \text{ nm}$) sugere que alguns fármacos podem se degradar pelo menos parcialmente por fotólise direta. Além disso, os fármacos também podem reagir com espécies fotossensibilizantes (fotólise indireta) presentes na coluna de água, como matéria orgânica natural, nitrato, carbonato ou ferro (CHALLIS *et al.*, 2014).

Diversos fármacos, como, por exemplo, cetoprofeno, diclofenaco e triclosan, são rapidamente transformados pela radiação solar. Outros como carbamazepina, ibuprofeno, acetaminofen e cafeína, cuja degradação é difícil pela radiação solar, podem ser indiretamente fotodegradados por espécies reativas ao oxigênio, liberadas por biofilmes fotossintéticos naturais. Além da estrutura molecular dos fármacos, a irradiação, a quantidade de matéria orgânica presente e o pH do meio interferem fortemente na cinética de degradação (BAENA-NOGUERAS *et al.*, 2017).

A biodegradação é o principal processo de eliminação natural dos fármacos, porém, a taxa de remoção depende da presença de populações microbianas naturais capazes de degradá-los. Características intrínsecas do composto (solubilidade em água e hidrofobicidade) e do ambiente (temperatura e conteúdo de matéria orgânica particulada) podem afetar significativamente as taxas de degradação. Após sua inserção no meio, muitos fármacos são potencialmente biotransformados e a prolongada exposição às populações microbianas, do solo ou da água, podem, em alguns casos, melhorar a biodegradação e reduzir a persistência. Entretanto, a contínua inserção de fármacos no ambiente pode comprometer os principais serviços ecossistêmicos dos microrganismos e reduzir a eficiência do processo de biodegradação (CARACCILO; TOPP; GRENNI, 2015).

Embora a biodegradação seja uma das transformações mais importantes no tratamento de esgoto, no caso dos fármacos, o processo pode ser limitado do ponto de vista cinético devido às baixas concentrações dos compostos verificadas no esgoto bruto (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013).

Um estudo comparou o desempenho dos processos de fotodegradação, hidrólise e biodegradação aeróbica para eliminação de vários fármacos em diferentes meios: água pura, doce e salgada. Os resultados foram diferentes em função do fármaco removido. O pH do meio influenciou a eliminação de diversos fármacos pelo processo de fotodegradação enquanto a salinidade interferiu significativamente no processo de biodegradação aeróbia e o processo de eliminação por hidrólise mostrou-se mais lento que os demais (BAENA-NOGUERAS *et al.*, 2017).

Em função da diversidade de estruturas químicas e propriedades dos fármacos, não é possível estabelecer uma regra geral sobre o seu comportamento e o destino no meio ambiente aquático. Por outro lado, os recursos hídricos podem ser contaminados tanto por águas residuárias descartadas diretamente sem o devido tratamento quanto por efluentes de estações

com baixa ou moderada eficiência de remoção. A baixa cobertura de coleta e tratamento de esgoto no Brasil favorece a inserção dos produtos farmacêuticos nos corpos d'água em função da dificuldade de degradação de muitas dessas substâncias no ambiente natural (BOGER *et al.*, 2015; LIMA *et al.*, 2017).

4.5.3. Remoção nas ETE

As águas residuárias constituem as principais vias de inserção de fármacos no ambiente e existem diferenças significativas nas tecnologias utilizadas para o seu tratamento e no desempenho alcançado nos diferentes países e mesmo dentro de um único país. O tratamento de esgotos, onde quer que seja realizado, tem como principal objetivo melhorar as condições higiênicas das águas receptoras, funcionando como uma barreira para determinadas substâncias químicas, bactérias fecais e patógenos. No entanto, o incremento acentuado de produtos químicos, associado ao crescimento populacional e à urbanização, impõe novos desafios para o tratamento de águas residuárias que não são atendidos por ETE convencionais (EGGEN *et al.*, 2014).

A biodegradação e a adsorção são as tecnologias mais utilizadas para a remoção de fármacos, porém, a adsorção depende da quantidade de espécies neutras e iônicas presentes, assim como das características do composto que vai ser adsorvido (SANTOS *et al.*, 2013).

Assim como no ambiente natural, a eficácia da remoção por biodegradação dos compostos farmacêuticos nas ETE depende do tipo e da quantidade de microrganismos presentes e, também das características dos fármacos. Embora muitos compostos sejam suscetíveis de degradação nas ETE, os relatos de detecção de fármacos nos efluentes destas estações indicam uma ineficiência do processo de remoção que pode ser explicado, entre outros fatores, pelo fato de que as ETE não são projetadas para eliminar micropoluentes altamente polares como os resíduos farmacêuticos (KÜMMERER, 2010).

Diversos fármacos permanecem praticamente incólumes ao tratamento de esgoto convencional e são inseridos nos corpos receptores. Entretanto, no processo de tratamento de esgoto pode ocorrer o transporte de fármacos da fase líquida para a sólida, incorporando os fármacos no resíduo sólido gerado nas ETE (lodo ou biomassa excedente) e potencializando os riscos relacionados à disposição final ou ao reuso do lodo na agricultura (AQUINO; BRANDT; CHERNICHARO, 2013).

Além disso, a ausência de determinado composto nos efluentes das estações de tratamento, não significa que este tenha sido removido completamente. Durante os processos de tratamento de efluentes, bem como nas matrizes ambientais, produtos de transformação (TPs) podem ser formados por processos bióticos e abióticos a partir dos fármacos presentes no meio. A formação de TP é relevante para a avaliação do processo, uma vez que estas substâncias podem até ter uma toxicidade mais alta e / ou são frequentemente mais persistentes e móveis do que a sua precursora (HERMES *et al.*, 2018).

O desenvolvimento de novas tecnologias melhorou a eficiência de remoção de diferentes classes de substâncias químicas, inclusive os fármacos. Processos como biorreator de membrana (MBR), oxidação química (ozonização / H_2O_2 , fotólise UV / H_2O_2 e processos foto-Fenton) e sistemas híbridos (MBR seguido por osmose reversa e nano/ultrafiltração e ozonização seguidas por carbono ativado biológico ou ultrassom), podem remover até 100% de determinados produtos farmacêuticos (AHMED *et al.*, 2017).

Os processos oxidativos avançados (POA) podem degradar inúmeros compostos, independentemente da presença de outros. Alguns destes processos, como o plasma não térmico, foram avaliados quanto à remoção de alguns produtos farmacêuticos não biodegradáveis e foram obtidos resultados promissores. Esses processos podem ser melhorados pela adição de catalisadores ou pela combinação de plasma com ozonização (MAGUREANU; MANDACHE; PARVULESCU, 2015).

Estes processos podem oferecer uma solução promissora para a remoção de fármacos resistentes às tecnologias convencionais de tratamento. O plasma não térmico pode ser produzidos por diversas descargas elétricas ou feixes de elétrons demonstrou eficiência na degradação de produtos farmacêuticos recalcitrantes (carbamazepina, diazepam, diclofenaco, ibuprofeno, 17 α -etinilestradiol, trimetoprim), com taxas de decomposição entre 45% a 99% com tempo de tratamento entre 15-66 minutos (BANASCHIK *et al.*, 2015).

Este processo tem sido testado como opção de tratamento de efluentes hospitalares nos locais de origem, antes da diluição nas redes de esgoto. Um estudo destinado à avaliação de remoção em escala piloto de uma ampla gama de produtos farmacêuticos via oxidação por plasma não térmico demonstrou uma redução de 87% em produtos residuais do esgoto bruto e 100% para águas residuárias tratadas biologicamente. O processo foi estudado para esgoto bruto de um hospital público e para águas residuais tratadas biologicamente de um instituto de

saúde, resultando numa redução drástica da carga de fármacos inserida na rede de esgoto (AJO *et al.*, 2018).

Outro processo oxidativo avançado que pode ser utilizado para melhorar a eficiência de remoção de fármacos em ETEs é a foto-catálise heterogênea. Quatorze fármacos presentes no efluente de uma ETE em concentrações iniciais superiores a $0,3 \mu\text{g.L}^{-1}$ foram degradados com a utilização de nanopartículas de ZnO e TiO_2 com uma eficiência de mais de 95% (TEIXEIRA *et al.*, 2016).

No Brasil, o método de tratamento mais utilizado nas grandes ETEs é o lodo ativado. O processo consiste num sistema no qual uma massa biológica é continuamente recirculada em contato com a matéria orgânica sempre com a presença de oxigênio. O processo é estritamente biológico e aeróbio, no qual o esgoto bruto e o lodo ativado são misturados, agitados e aerados. Após este procedimento, o lodo é enviado para o decantador secundário, onde a parte sólida é separada do esgoto tratado. O lodo sedimentado retorna ao tanque de aeração ou é retirado para tratamento específico (VON SPERLING, 2005).

Estudos realizados sobre a eficiência da eliminação de fármacos durante o tratamento por lodos ativados em ETEs são baseados principalmente em mensurações da concentração dos fármacos nos afluentes e efluentes em ETEs. As concentrações variam de acordo com o tempo de retenção hidráulica, da estação do ano e do desempenho da ETE. Em geral a decomposição biológica dos fármacos, aumenta com o aumento do tempo de retenção hidráulica e com a idade do lodo. Entretanto, a detecção de fármacos altamente degradáveis como acetaminofen, cafeína e metiformina no efluente da ETE, mesmo em baixas concentrações, pode ser devida à paralisação ou desaceleração na degradação de um composto com concentração específica. A compreensão deste fenômeno é de importância crítica para poder explicar os níveis reduzidos de degradação de fármacos em ETEs que utilizam o processo de tratamento de lodo ativado (BLAIR *et al.*, 2015)

A compreensão dos mecanismos de remoção de contaminantes orgânicos emergentes em sistemas convencionais de lodo ativado é importante para a melhoria da eficiência desses processos e da previsão de remoção dessas substâncias. Uma avaliação do processo de tratamento de efluentes contendo os fármacos metronidazol, bezafibrato, ibuprofeno, sulfametoxazol, carbamazepina e ciprofloxacina demonstrou que a sorção e a biodegradação foram as vias dominantes para a sua remoção, enquanto a volatilização e a hidrólise foram insignificantes. Os resultados mostraram que o processo de remoção por sorção variou entre

os fármacos selecionados para o estudo e o índice de eletrofilicidade (ω), uma medida da potência eletrofílica, influencia a cinética da biodegradação (MIN *et al.*, 2018).

A eficiência do processo de remoção de fármacos varia em função de suas características individuais e que não existe ainda uma tecnologia capaz de remover todas essas substâncias. No Brasil a maior parte dos efluentes hospitalares é lançada nas redes de esgoto e tratada por lodo ativado quando existem ETEs no município. Entretanto, Oliveira e Von Sperling (2007) analisaram a confiabilidade de 166 estações de tratamento de esgotos em operação no país e demonstraram que poucas conseguiriam apresentar desempenhos confiáveis nas condições de operação observadas e a variabilidade da qualidade do efluente foi muito grande.

Neste cenário, um passo importante para minimizar a contaminação das águas superficiais por fármacos é o desenvolvimento de tecnologias de tratamento eficazes para descargas em águas residuárias. Além disso, novas políticas de avaliação de riscos ambientais, gerenciamento de resíduos e educação pública devem ser aplicadas envolvendo inclusive os profissionais de saúde, prescritores de medicamentos para mitigar os potenciais riscos associados à sua presença nos ecossistemas (PEREIRA *et al.*, 2016).

4.6. EFEITOS DOS FÁRMACOS NO AMBIENTE

4.6.1 Ecotoxicologia

Ao contrário do observado em relação a outros poluentes, os medicamentos contaminam o ambiente de forma crônica, pois, apesar de serem inseridos em quantidades geralmente reduzidas, são lançados no ambiente continuamente. A exposição prolongada a estas substâncias pode produzir efeitos tóxicos sobre os organismos presentes no ecossistema (BOXALL *et al.*, 2012).

A presença de qualquer substância química no ambiente aquático representa sempre um risco ao ecossistema, não existindo, na prática, 100% de segurança de que não ocorram efeitos tóxicos quando os organismos são expostos a estes agentes químicos. Nesse sentido, o risco que um contaminante impõe aos organismos aquáticos é avaliado através do seu comportamento no ambiente e de ensaios ecotoxicológicos capazes de detectar o efeito tóxico sobre estes organismos (BERTOLETTI, 2008).

A ecotoxicologia avalia estes efeitos e estuda as possíveis medidas necessárias para prever, mitigar ou reparar os danos causados. Esta especialização da toxicologia ambiental aborda também a influência dos fatores bióticos (tipos de organismos vivos envolvidos e suas características) e abióticos (características do ambiente) sobre a resposta à ação dos poluentes (OGA; BATISTUZZO; CAMARGO, 2008).

Um estudo de ecotoxicidade pode ser realizado em diferentes cenários de exposição e alguns resultados podem ser confiáveis e / ou relevantes para uma avaliação de risco ambiental, enquanto outros não. A confiabilidade diz respeito à qualidade científica do estudo, independentemente da finalidade para a qual ele é avaliado. Um estudo pode, por exemplo, ser considerado menos confiável devido a um projeto experimental inadequado (por exemplo, para duas repetições), baixo desempenho (por exemplo, a mortalidade é muito alta nos controles) ou análise de dados insuficiente (por exemplo, estatísticas inadequadas). Por outro lado, a relevância depende do objetivo da avaliação e diz respeito à maneira como o estudo será usado para uma finalidade específica. Por exemplo, um estudo de toxicidade de sedimentos pode ser irrelevante para a avaliação do risco em ambientes aquáticos, mas é necessário para a avaliação de riscos em sedimentos (MOERMOND *et al.*, 2016).

Os métodos de ensaio seguem princípios semelhantes, em que os organismos-teste são submetidos a diferentes diluições das substâncias químicas por um determinado período de tempo. Após o período de exposição, é registrada a porcentagem do efeito tóxico medido em cada uma das diluições em função do tempo (agudo ou crônico) e característica do efeito (crescimento, mortalidade, reprodução, genotoxicidade). O resultado (EC 50, LC50 e NOEC) será utilizado na estimativa do potencial de efeito tóxico. A EC50 exprime a concentração de uma substância tóxica capaz de provocar no curto prazo a redução de 50% na população dos organismos testados. A LC50 é a concentração de um agente num meio que causa mortalidade em cinquenta por cento (50%) da população exposta em testes agudos. A NOEC (*no observed effect concentration*) é a concentração da substância que não causa efeito crônico observável. A LOEC (*lower observed effect concentration*) é a menor concentração em que se observa o efeito crônico (BERTOLETTI, 2008).

A Diretiva da UE 93/67 / CEE classifica os compostos de acordo com os resultados encontrados em testes agudos. $EC50 < 100 \mu\text{g.L}^{-1}$: extremamente tóxico aos organismos aquáticos; $EC50$ entre 100 e $10.000 \mu\text{g.L}^{-1}$: muito tóxico aos organismos aquáticos; $EC50$

entre 10.000 e 100.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$: perigosos aos organismos aquáticos e $\text{EC}_{50} > 100.000 \text{ } 1\mu\text{g.L}^{-1}$: não-tóxicos aos organismos aquáticos (SANDERSON *et al.*, 2003).

Como existem poucos estudos demonstrando como os fármacos podem afetar o ecossistema, a previsão dos riscos inerentes à presença de diferentes produtos farmacêuticos no meio ambiente é complexa. Os estudos ecotoxicológicos dos fármacos normalmente são realizados no curto prazo. É improvável que a toxicidade aguda ocorra nas concentrações ambientais normalmente detectadas, uma vez que as concentrações capazes de causar efeitos agudos são 100 a 1000 vezes maiores que os resíduos encontrados no ambiente aquático. Salvo quando ocorre uma descarga acidental de fármacos, são as avaliações de longo prazo que têm maior significado (KUMMERER, 2008; 2010).

Entretanto, pode-se esperar por efeitos crônicos e sutis quando os organismos aquáticos são expostos ao longo prazo por compostos persistentes e acumulativos. Este cenário sugere a necessidade do desenvolvimento de abordagens mais abrangentes para a avaliação do risco ambiental e da saúde humana e de novos métodos analíticos para detectar a bioacumulação de fármacos (ZENKER *et al.*, 2014).

A grande maioria das avaliações de risco ecotoxicológico dos fármacos tem se baseado no comportamento e efeito dos compostos isoladamente. Entretanto, os fármacos não se encontram individualmente no ambiente, mas sim em mistura de várias substâncias ativas, seus metabolitos e produtos de transformação. Embora algumas avaliações de risco publicadas indiquem ser improvável que os resíduos de fármacos presentes no ambiente representem riscos para a saúde humana, há que ter em conta que existem muitas lacunas de conhecimento no que se refere à avaliação de riscos associados à exposição no longo prazo e aos efeitos de misturas de produtos farmacêuticos mesmo que sejam em baixas concentrações (KÜMMERER *et al.*, 2016; HEATH *et al.*, 2016).

Alguns estudos confirmam que os dados de toxicidade de composto único não são suficientes para prever a toxicidade aquática de misturas destes fármacos (KUNDI *et al.*, 2016; PARRELLA *et al.*, 2014; ELERSEK *et al.*, 2016). A adição de concentração (AC) e a ação independente (AI) são dois conceitos clássicos que permitem calcular a toxicidade esperada da mistura, com base nas toxicidades dos compostos individuais e suas concentrações na mistura (BACKHAUS; FAUST, 2012). Os dois conceitos são baseados no pressuposto de que os produtos químicos em uma mistura não influenciam a toxicidade um do outro, ou seja, eles não interagem entre si no alvo biológico (SCHER, 2012). O modelo da CA

pode ser considerado um cenário de pior caso, pois considera que todas as substâncias da mistura atuam no mesmo alvo biológico, enquanto na IA, as substâncias agem em diferentes alvos moleculares levando a um efeito toxicológico comum (RIVA *et al.*, 2018).

Embora a grande maioria dos estudos ecotoxicológicos ainda seja conduzida com o fármaco isolado, estas informações são utilizadas na avaliação do risco ambiental associadas à estimativa de sua concentração e ao estudo do seu comportamento no ambiente.

4.6.2. Comportamento e toxicidade dos antineoplásicos no ambiente aquático

A crescente utilização dos fármacos antineoplásicos aumentou a importância da avaliação dos possíveis impactos ambientais causados pela sua inserção e de seus metabólitos no ambiente aquático. Entretanto os avanços recentes na investigação sobre a origem, destino, eliminação e efeitos destes fármacos sobre o ambiente ainda estão restritos a poucas substâncias (ZHANG *et al.*, 2013).

Estudos experimentais têm demonstrado que muitos destes fármacos apresentam baixa biodegradabilidade, podendo persistir no ambiente. Além disso, não são sensíveis aos processos de degradação naturais do ambiente (FRANQUET-GRIELL *et al.*, 2016).

Alguns estudos afirmam que ainda existe uma lacuna na investigação sobre o destino ambiental e impacto dos metabólitos e produtos de transformação dos fármacos antineoplásicos que também podem estar presentes nas águas residuárias com atividade igual ou até maior do que os compostos parentais (VIEGAS *et al.*, 2017).

Os estudos realizados até o momento têm demonstrado baixa concentração destes medicamentos no ecossistema, porém, alguns fármacos são consumidos em grande escala, aumentando significativamente o seu despejo nos efluentes. A sua baixa seletividade tem o potencial de atuar praticamente sobre todos os organismos, podendo ser prejudiciais ao ecossistema como um todo ao atuarem diretamente sobre o DNA, inibindo sua síntese e interrompendo a replicação celular (PARRELLA *et al.*, 2014; KOSJEK; HEATH, 2011).

Os antineoplásicos são frequentemente administrados em associação com um ou mais fármacos simultaneamente. A utilização de mais de uma droga (poliquimioterapia) tem eficácia comprovada num grande número de protocolos utilizados para o tratamento de diversos tipos de tumores (BRASIL, 2014b). Como as avaliações de risco ambiental normalmente abordam as substâncias individualmente, negligenciando os efeitos das misturas, pode haver em subestimações de risco (BACKHAUS; FAUST, 2012).

A toxicidade dos fármacos 5-fluorouracil, cisplatina, etoposido e imatinibe foi avaliada contra duas espécies de algas (*P. subcapitata* e *S. leopoliensis*). Os quatro fármacos apresentaram diferente potencial tóxico. Também foi avaliada a toxicidade de misturas binárias destes fármacos segundo os princípios de "adição de concentração" e "ação independente" que foram comparadas com as toxicidades isoladas. Os resultados mostraram que as misturas podem ter efeitos sinérgicos ou antagônicos 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 (BREZOVŠEK *et al.*, 2014).

Outro estudo investigou o potencial tóxico da mistura de 5-fluorouracil, etoposido e imatinibe contra as mesmas espécies de alga. Utilizando a mesma metodologia do estudo anterior a mistura causou efeito aditivo ou sinérgico na inibição do crescimento, também sugerindo que os dados de toxicidade de um único composto não são suficientes para a previsão adequada de toxicidade das misturas para organismos aquáticos (ELERSEK *et al.*, 2016).

4.7. AVALIAÇÃO DO RISCO AMBIENTAL

Os padrões de qualidade das águas são parâmetros biológicos, físicos e químicos que têm por função a sua classificação para determinados usos. São expressos através de metodologias (*guidelines*) cujo objetivo é a proteção da saúde humana e do ambiente, definindo concentrações máximas permissíveis para exposição ou consumo. No entanto, poucos países incluem em sua regulamentação o monitoramento de micropoluentes orgânicos emergentes (MPOE). Embora a legislação brasileira estabeleça limites para a presença de diversas substâncias nos corpos receptores, nenhum fármaco foi ainda inserido nas regulamentações (BRASIL, 2001; 2005b).

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, 2014).

Neste contexto, considera-se que a melhor solução disponível para priorização e regulação ambiental dos MPOE é a orientação obtida a partir das avaliações de risco ambiental, obrigatórias na UE e EUA para o registro de medicamentos. O objetivo principal

destas avaliações é produzir informações sobre os possíveis riscos associados a um determinado produto, ainda que não constitua um impedimento para sua comercialização. É uma ferramenta importante para priorizar o monitoramento, ao integrar a emissão, o comportamento químico e a ecotoxicidade dos fármacos (BRACK *et al.*, 2017).

A priorização de produtos farmacêuticos para estudos adicionais foi recentemente identificada como uma necessidade importante de pesquisa para avaliar os riscos de produtos farmacêuticos no ambiente por cientistas, governo e indústria. Por essa razão, estudos de avaliação de risco ambiental são recomendados. Tais estudos podem ser feitos por diferentes abordagens. Podem ser utilizadas informações de consumo para inferir as concentrações no ambiente através de modelagem (PEC – *Predicted Estimated Concentration*) ou informações de detecção no ambiente (MEC – *Measured Estimated Concentration*) (MENDOZA *et al.*, 2015).

A modelagem e o monitoramento desempenham papéis complementares nas avaliações de exposição. Os modelos fornecem uma abordagem simples e barata para calcular as concentrações ambientais com base em equações matemáticas que representam os vários destinos e processos de transporte. No entanto, pode haver uma incerteza considerável nos resultados. Por outro lado, os dados de monitoramento refletem diretamente as concentrações ambientais reais e devem ser considerados para uso quando disponíveis. As incertezas podem limitar a interpretação dos dados de monitoramento devido à variabilidade inerente à complexidade do ambiente. Entretanto, as incertezas e limitações dos modelos e do monitoramento podem ser reduzidas quando ambos são usados para proporcionar uma melhor compreensão do destino dos produtos farmacêuticos no ambiente (KUMMERER, 2008).

As abordagens mais simples para estimar as concentrações de águas superficiais são as recomendadas nas diretrizes para avaliações de risco ambiental, necessárias ao registro de medicamentos nos Estados Unidos e na união européia. As abordagens são similares em conceito (KUMMERER, 2008).

Estas normas internacionais de avaliação de risco ambiental de fármacos têm pressupostos semelhantes e utilizam os dados de consumo para estimar a concentração dos fármacos no ambiente que, associada às informações obtidas de ensaios ecotoxicológicos e à avaliação do comportamento do fármaco no ambiente, determina o risco (EMEA, 2006; FDA, 1998).

Diferentes estudos revelaram a importância dos dados de consumo e padrões temporais para estimar a ocorrência e o risco de fármacos antineoplásicos em águas superficiais (BESSE *et al.*, 2008; MARTÍN *et al.*, 2014; FRANQUET-GRIELL *et al.*, 2015; DAOUK *et al.*, 2015; VERLICCHI; ZAMBELLO, 2015; SANTOS *et al.*, 2017). O uso de dados de consumo permite a estimativa da concentração ambiental e a priorização de compostos com alta probabilidade de detecção no ambiente (MENDOZA *et al.*, 2015).

No Brasil, há poucos estudos de avaliação ambiental de fármacos antineoplásicos. Um estudo identificou os processos que podem causar impactos ambientais mais significativos em um serviço de terapia antineoplásica. O principal é a administração dos medicamentos no ambulatório e as excretas e secreções contendo resíduos de fármacos são despejadas na rede doméstica de esgoto, pois o hospital não realiza tratamento prévio dos efluentes. O destino final é o mar após tratamento na ETE (MOURA *et al.*, 2015)

Outro estudo avaliou somente municípios brasileiros que disponibilizam tratamento oncológico pelo Sistema Único de Saúde (SUS) demonstrando que apenas 7,7% dos municípios avaliados tratam entre 90 e 100% do esgoto produzido pelos seus habitantes enquanto 48,35% tratam entre zero e 40% dos efluentes, apontando para um sério risco de lançamento de resíduos de fármacos oncológicos nos cursos d'água que recebem lançamento de águas residuárias nestes municípios. (SILVA, 2016).

A existência de legislação que estabeleça parâmetros para os MPOEs especialmente os de uso farmacêutico em matrizes aquosas é importante, porque refletirá diretamente na melhoria da qualidade da água (BOGER *et al.*, 2015).

4.8. MARCO REGULATÓRIO

Durante as décadas de 1970 e 1980, o marco regulatório destinado a reduzir o impacto das atividades econômicas estava associado apenas aos denominados instrumentos de comando e controle cujo caráter era meramente punitivo. Estes instrumentos objetivam alcançar as ações que degradam o meio ambiente, limitando ou condicionando o uso de bens, a realização de atividades e o exercício de liberdades individuais em benefício da sociedade como um todo. São amparados por normas legais que determinam proibições, restrições e obrigações impostas aos indivíduos e organizações (BARBIERI, 2011)

A consequência destes instrumentos, além do estabelecimento de padrões de qualidade ambiental, de emissão e de desempenho, é a sobrecarga de trabalho sobre os órgãos de

controle. Entretanto, muitas vezes estes órgãos são incapazes de realizar fiscalizações regulares, estimulando soluções precárias por parte das empresas mais reativas às questões ambientais. Desde o final do século passado, a introdução de metodologias de gestão ambiental mudou o foco de muitas organizações que deixaram de ser reativas à regulação e introduziram práticas preventivas em relação aos impactos ambientais de suas atividades (BARBIERI, 2011).

Dentre os sistemas de gerenciamento ambiental, a certificação voluntária pela ISO 14001 tem sido um dos mais adotados. Esta norma pressupõe que o sistema de gestão seja capaz de inserir a variável ambiental na estrutura organizacional. Deste modo promove a introdução e o desenvolvimento de práticas que, além de servir como uma ferramenta de melhoria contínua das atividades de produção, também legitimem o compromisso ambiental da empresa perante os seus *stakeholders* (CAÑÓN-DE-FRANCIA; GARCÉS-AYERBE, 2009)

A adoção destes sistemas foi mais intensa em setores cuja regulação se tornou mais exigente como, por exemplo, o segmento de petróleo, químico e automotivo. No segmento de saúde, a resposta das organizações às regulamentações ambientais, ainda é tímida. A maioria dos estabelecimentos percebe a questão ambiental como estranha ou mesmo inerente às suas atividades, não se considerando um poluidor. Neste sentido, cumpre apenas a legislação vigente não demonstrando uma melhoria significativa dos processos em relação ao ambiente (MOURA; SILVA, 2016).

Uma exceção é a Agenda Global para Hospitais Verdes e Saudáveis, uma iniciativa a nível mundial da organização internacional *Health Care Without Harm*, cuja atuação no Brasil se dá através do Projeto Hospitais Saudáveis (PHS). O objetivo da agenda é promover a sustentabilidade e o compromisso com o ambiente no setor saúde através da redução dos impactos ambientais dos serviços hospitalares em diversas frentes, inclusive a gestão dos efluentes (PHS, 2019).

4.8.1. A regulação ambiental de fármacos

Na União Européia (UE) e nos Estados Unidos (EUA), a aprovação de novos medicamentos para uso humano requer a avaliação dos potenciais riscos ambientais associados à sua utilização além da comprovação dos aspectos inerentes ao fármaco como segurança, estabilidade e eficácia. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA) não determina a obrigatoriedade de nenhuma avaliação de risco ambiental para o registro de medicamentos.

As normas adotadas na UE e nos EUA para avaliação do risco ambiental de fármacos empregam metodologias com sistemas hierárquicos similares comparando concentrações estimadas do fármaco nos corpos receptores com concentrações de efeitos não observados obtidas em ensaios ecotoxicológicos. Ambas se baseiam nos seguintes pressupostos: (i) todo o fármaco é consumido uniformemente ao longo do ano; (ii) a principal rota de contaminação é o sistema de esgoto (iii) considera-se que os efluentes das ETE sejam diluídos nas águas superficiais aplicando-se, portanto, um fator de diluição de 10 no cálculo da estimativa da concentração do fármaco no ambiente aquático (FDA, 1998; EMEA, 2006).

4.8.2. A regulação ambiental de fármacos na União Européia

A norma vigente na UE é o *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use* que se divide em duas fases: A primeira estima a exposição do meio ambiente ao fármaco e a segunda avalia informações sobre o seu destino e os efeitos no meio ambiente (EMEA, 2006). A tabela 1 apresenta um resumo das fases de avaliação do risco ambiental:

Tabela 1: A abordagem por etapas na avaliação do risco ambiental segundo a norma européia

Fase de avaliação regulatória	Fase de Avaliação de risco	Objetivo	Método	Requisito de dados
Fase I	Pre-screening	Estimativa de exposição	Limite de ação	Consumo
Fase II Nível A	Screening	Previsão Inicial de risco	Avaliação de risco	Log Kow
Fase II Nível B	Estendida	Avaliação de risco da substância em compartimentos específicos	Avaliação de risco	Informações Toxicológicas e destino
				Base de dados ampliada, destino e efeitos

Fonte: EMEA (2006)

A avaliação se constitui de um procedimento em etapas, composto por duas fases. Na fase I, estima-se a exposição ambiental ao medicamento, num limite geográfico. A estimativa deve se basear no consumo do fármaco, independentemente da sua via de administração e forma farmacêutica. Nesta fase, considera-se que 100% do fármaco administrado é excretado e que não há remoção nas ETE. Caso a concentração prevista fase I seja inferior a $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$,

presume-se que o medicamento não é susceptível de representar um risco para o ambiente após sua utilização e a avaliação é encerrada.

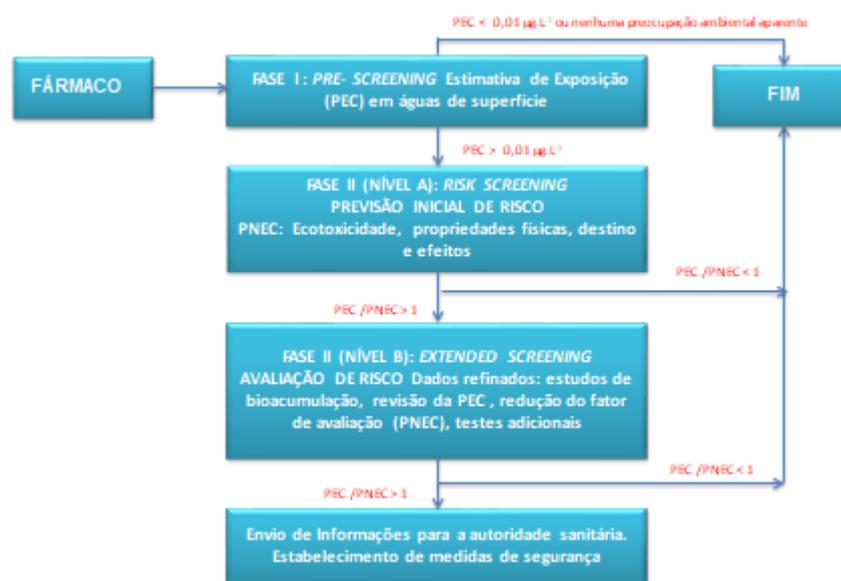
Caso a concentração prevista seja igual ou superior ao limite de ação de $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$, deve-se prosseguir para a segunda fase da avaliação.

O regulamento prevê algumas exceções que determinam o prosseguimento da avaliação na 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 que devem ser avaliados independentemente da concentração no meio ambiente e (iii) fármacos com um $\log K_{ow} > 4.5$.

Ortiz de García *et al.* (2014), resumem o procedimento esquemático para a execução de uma avaliação de risco ambiental de medicamentos para uso humano segundo as diretrizes da EMEA, descrito na figura 6.

De acordo com a Convenção para a Proteção do Meio Marinho do Atlântico Nordeste (OSPAR), destinada a proteger o ambiente marinho e a biodiversidade do nordeste do Atlântico NE, os fármacos com um $\log K_{ow} > 4.5$ devem ser avaliadas em relação à sua persistência, bioacumulação e toxicidade (PBT) (APA, 2017).

Figura 6: Procedimento esquemático para a execução de uma avaliação de risco ambiental



Fonte: Adaptado de Ortiz de García *et al.* (2014)

As duas fases se caracterizam por um modelo que envolve variáveis de entrada e saídas. Na Fase I, as variáveis de entrada são o consumo dos fármacos e o volume de esgoto onde o fármaco é diluído e a variável de saída é a concentração prevista do fármaco nas águas de superfície (*predicted environmental concentration* - PEC) que é restrita ao compartimento aquático. O cálculo inicial da PEC nas águas superficiais depende da emissão do fármaco no ambiente. Na avaliação local, considerando-se um consumo conhecido de uma fonte pontual (e.g. hospitais), a PEC pode ser estimada nas águas superficiais através da equação (2):

$$PEC (\mu\text{g.L}^{-1}) = C_F (\mu\text{g.dia}^{-1}) / [Q_E (\text{L.dia}^{-1}) * P * 10] \text{ eq.(2) onde:}$$

PEC - Concentração Ambiental Prevista ($\mu\text{g.L}^{-1}$)

C_F - Consumo do fármaco

Q_E - Volume de esgoto gerado por habitante

P - População

Quando a estimativa da concentração no ambiente envolver o consumo a nível regional, nacional ou continental, deve-se considerar a fração de penetração do fármaco no mercado (F_{pen}) que representa a proporção da população tratada diariamente com um determinado fármaco para efeito do cálculo. Pode-se usar o valor padrão (default = 0,1) ou o F_{pen} obtido a partir de dados de estudos de mercado e a equação (3) deve ser usada para estimar a PEC nas águas superficiais:

$$PEC_{\text{águas superficiais}} = DOSE_{ai} * F_{pen} / ESGOTO_{hab} * P * DILUIÇÃO \text{ eq.(3) onde:}$$

PEC - Concentração Ambiental Prevista ($\mu\text{g.L}^{-1}$)

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

F_{pen} - Fração de penetração de mercado

$ESGOTO_{hab}$ - Volume de esgoto gerado por habitante/dia ($\text{L.hab}^{-1}.\text{dia}^{-1}$)

DILUIÇÃO - Fator de diluição (10)

P - População

A segunda fase se desdobra em duas etapas (A e B). Na etapa A, deve-se levar em consideração todos os dados relevantes sobre as propriedades físico-químicas, toxicologia, metabolismo, excreção, biodegradabilidade e persistência do fármaco e/ou seus metabólitos mais relevantes, além dos resultados dos ensaios ecotoxicológicos. Assim, compara-se a PEC calculada anteriormente com a concentração ambiental prevista sem efeitos sobre os

organismos (PNEC), calculada a partir de testes de ecotoxicidade para os três níveis tróficos (algas ou cianobactérias; invertebrados aquáticos e peixes).

A norma estabelece testes de toxicidade crônica nestes organismos para determinar a PNEC. Os testes de toxicidade agudos também são considerados, entretanto, aplica-se um fator de avaliação (AF) ao resultado que é uma expressão do grau de incerteza na extrapolação dos dados do teste para o ambiente real. Nestes casos usa-se um fator de incerteza de: (i) 1000 quando existem resultados de testes de toxicidade aguda para os três níveis tróficos. Quando há resultados de testes de toxicidade crônica, aplica-se: (ii) 100 (um nível trófico); (iii) 50 (dois níveis tróficos) e (iii) 10 quando há resultados para os três níveis tróficos (EC, 2003).

Quando a relação PEC/PNEC é inferior a 1, não são necessários mais testes no compartimento aquático e pode-se concluir ser improvável que a substância traga riscos para este meio. Esta avaliação considera que, depois de cumpridas todas as exigências das normas, pode-se reconhecer dois aspectos: (i) houve depleção das concentrações devido à diluição *strictu sensu* ou devido ao comportamento do fármaco no meio e (ii) há um baixo risco medido a partir de ensaios dose-resposta sobre organismos aquáticos.

Se a mesma relação resultar num valor maior que 1, uma avaliação adicional, de preferência sobre o destino do fármaco e / ou seus metabolitos no meio aquático, é necessária na etapa B. Além disso, é necessária a avaliação da relação PEC / PNEC para as águas subterrâneas e microorganismos. Se for, respectivamente, maior que 1 e/ou 0,1 é necessária uma avaliação adicional sobre o destino e efeitos do fármaco na etapa B.

O comportamento do fármaco também deve ser avaliado. Se o coeficiente de partição n-octanol/água (K_{ow}) indicar a transferência do fármaco do meio aquático para organismos e um potencial para bioacumular ($K_{ow} > 1000$), o fator de bioconcentração (BCF) deve ser considerado na etapa B.

Se as informações sobre sorção indicarem a afinidade do fármaco para se ligar ao lodo na ETE ($K_{oc} > 10.000$), deve ser realizada uma avaliação ambiental da substância no compartimento terrestre, a menos que a substância seja prontamente biodegradável. Supõe-se que uma substância com um alto valor de K_{oc} seja mantida na ETE e pode atingir o compartimento terrestre com o espalhamento de lodo de esgoto. A avaliação do risco terrestre complementa a avaliação do risco aquático e não a substitui.

Se uma substância não for prontamente biodegradada e se os resultados de estudos em sedimentos demonstrarem uma tendência significativa de migração da substância para o sedimento, os efeitos sobre os organismos bentônicos devem ser investigados na etapa B.

A etapa B também se caracteriza por um modelo de entrada e saída cujo objetivo é refinar o cálculo da primeira fase. As variáveis de entrada são a fração excretada do fármaco consumido, a capacidade de remoção da ETE e o volume de esgoto. A variável de saída é a PEC que é calculada pela equação (4):

$$PEC_{ref} = (DOSE_{ai} * F_{exc} * F_{pen} * F_{stp}) / (ESGOTO_{nhab} * F * DILUIÇÃO) \text{ eq. (4)}$$

onde:

F_{exc} - fração excretada do fármaco

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

F - fator de adsorção em sólidos em suspensão

Nesta etapa, a avaliação deve se basear no princípio ativo do medicamento, a menos que a substância farmacologicamente ativa seja um pró-fármaco que são substâncias inativas ou menos ativas que, quando administradas, sofrem uma biotransformação *in vivo*, passando a produzir metabólitos ativos. As substâncias com atividade antimicrobiana requerem especial atenção, pois podem afetar as comunidades de microrganismos presentes no ambiente, principalmente aquelas presentes no lodo ativado.

Os estudos experimentais devem, de preferência, seguir os protocolos de teste emitidos pela Comissão Europeia, Organização de Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) ou pela *International Organization on Standardization* (ISO). A norma reconhece a existência de testes, abordagens e métodos, além dos descritos no texto, que são capazes de fornecer uma avaliação de risco ambiental equivalente.

Além da regulamentação para aprovação do registro do medicamento, a EMEA estabelece diretrizes a serem cumpridas pelos países membros da união Européiaa fim de proteger as águas de superfície e subterrâneas, definindo medidas que assegurem a redução gradual da poluição. A Diretiva 2000/60/CE, por exemplo, trata da identificação de compostos que apresentem risco significativo para o meio aquático e da apresentação de propostas que reduzam as suas emissões e a cada quatro anos, uma revisão da lista das substâncias prioritárias deve ser realizada (CE, 2000).

A Diretiva 2008/105/CE determina o monitoramento de algumas substâncias consideradas prioritárias nas águas superficiais. Nesta lista não se encontra incluído nenhum

fármaco. No entanto, foi elaborada uma proposta definindo os hormônios 17- α -etinilestradiol e 17- β -estradiol e o anti-inflamatório diclofenaco como substâncias prioritárias e sujeitas ao monitoramento (GAFFNEY *et al.*, 2014).

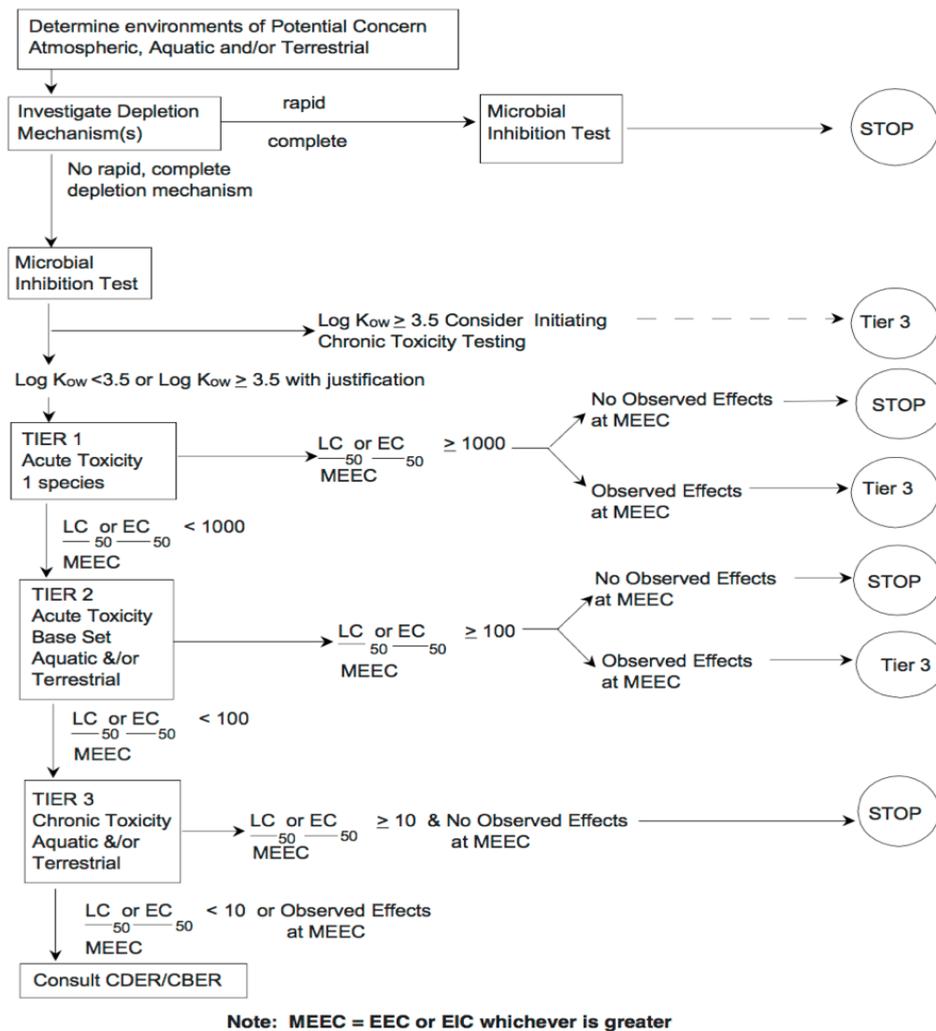
4.8.3. A regulação ambiental de fármacos nos Estados Unidos

A Lei Nacional de Política Ambiental (*National Environmental Policy Act* -NEPA) de 1969 é a regulação ambiental mais conhecida nos Estados Unidos. Seus objetivos são baseados nos princípios do uso sustentável dos recursos naturais e à integridade ecológica e exige que todas as agências federais avaliem os diversos impactos ambientais nos seus âmbitos de ação (BENSON; GARMESTANI, 2011).

No âmbito da NEPA, a agência federal responsável pela segurança de produtos farmacêuticos e alimentícios (*Food and Drug Administration* - FDA), deve considerar os riscos ambientais nos processos de registro de medicamentos (FDA, 1998).

A avaliação de risco deve seguir uma abordagem sequencial e lógica para verificar se as informações disponíveis estão adequadas para avaliar o potencial destino ambiental e os efeitos dos produtos farmacêuticos sobre o ambiente. O *framework* referente ao processo de avaliação está descrito na figura 7.

Figura 7: Procedimento esquemático de avaliação do risco ambiental de fármacos segundo o FDA



Fonte: Guidance for Industry Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications

Esta norma permite uma avaliação prévia sobre a necessidade ou não da avaliação de risco ambiental. Um fármaco está isento desta avaliação se apresentar uma concentração estimada no ponto de entrada no meio aquático (*environmental introductory concentration - EIC*) inferior a 1 ppb ($1\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), $\log K_{ow} < 3,5$ e, se as informações disponíveis demonstrarem uma rápida depleção por hidrólise ou biodegradação aos níveis recomendados, exige-se apenas testes de inibição microbiana. A EIC do fármaco no meio aquático é estimada utilizando-se a equação (5):

$$\text{EIC (ppb)} = \text{A} \times \text{B} \times \text{C} \times \text{D} \quad \text{eq. (5)}$$

onde:

A - kg/ano produzido para uso;

B - 1/litros por dia entrando na rede de esgoto;

C - ano/365 dias;

D - 10 µg/kg (fator de conversão)

Quando a EIC no meio aquático for igual ou superior a 1 ppb ($1\mu\text{g.L}^{-1}$), é necessário prosseguir com a avaliação numa segunda fase que deve caracterizar o destino e os efeitos do fármaco no meio ambiente.

Nesta segunda fase, é avaliada a possibilidade de inclusão dos metabólitos, a caracterização físico-química do fármaco e a análise dos seus mecanismos de degradação no(s) ambiente (s) de interesse. Outro passo é a determinação da concentração ambiental esperada (*environmental expected concentration* - EEC) nas águas superficiais quando devem ser considerados os fatores de diluição nas ETEs, aplicando fator de diluição (10) sobre a EIC. A EEC corresponde à PEC da norma europeia.

Nesta fase também é determinada a realização de testes de toxicidade tendo como objetivo avaliar se a relação entre a PEC e a PNEC nos organismos-teste é suficiente para encerrar o processo. A avaliação de toxicidade (aguda e crônica), também é condicionada pelos fatores de incerteza: se a LC50, EC50 ou NOEC dividida pela concentração ambiental máxima esperada for menor que o fator de incerteza, testes adicionais devem ser realizados. A avaliação pode ser concluída se esta relação for maior ou igual a 1000 quando o teste é realizado com apenas uma espécie; se a relação maior ou igual a 100 quando o teste de toxicidade aguda for realizado com várias espécies (peixe, invertebrado e alga) e a relação maior ou igual a 10 quando realizados testes de toxicidade crônica.

4.8.4. A regulação ambiental de fármacos e dos recursos hídricos no Brasil

As normas ambientais brasileiras não mencionam explicitamente a presença dos fármacos no ambiente, apenas tratam, através de resoluções da ANVISA e do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), dos resíduos e efluentes dos serviços de saúde. Estas resoluções têm como objetivo principal regulamentar os lançamentos de efluentes nas redes de esgotamento sanitário e nos corpos receptores.

Os rios e lagos constituem os corpos receptores de efluentes na maior parte do país e estão sujeitos a uma regulação específica cujo histórico remonta ao Código de Águas, de 1934. Este Código não pôde ser aplicado em sua totalidade porque muitas disposições não

foram regulamentadas por leis ordinárias, apenas os capítulos referentes ao aproveitamento hidrelétrico. A regulamentação dos múltiplos usos e a conservação da qualidade das águas ocorreu mais recentemente (VICTORINO, 2003).

Em 1978 foi criado o Comitê Especial de Estudos Integrados de Bacias Hidrográficas (CEEIBH) que fortaleceu o critério de gestão para bacias hidrográficas cujos objetivos são realizar estudos integrados, monitorar os usos da água, classificar seus cursos e coordenar as diversas instituições envolvidas. Após a criação do CEEIBH, foram criados comitês executivos em diversas bacias hidrográficas, como no Paraíba do Sul, São Francisco e Ribeira de Iguape. Esses comitês tinham apenas atribuições consultivas e deles participavam apenas órgãos do governo. Mesmo assim, constituíram-se em experiências importantes e foram embriões para a evolução futura da gestão por bacia hidrográfica (PORTO; PORTO, 2008).

Em agosto de 1981, foi promulgada a Lei n.º 6.938, que estabeleceu a Política Nacional do Meio Ambiente (PNMA), cujo objetivo é a preservação, melhoria e recuperação da qualidade ambiental. Esta lei instituiu o Sistema Nacional do Meio Ambiente (SISNAMA) que é o conjunto de órgãos e entidades da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios e de fundações instituídas pelo Poder Público, responsáveis pela proteção e melhoria da qualidade ambiental. O SISNAMA se constituiu no grande arcabouço institucional da gestão ambiental no Brasil representando a articulação dos órgãos e entidades ambientais em todas as esferas da administração pública (BRASIL, 1981).

Dentre os objetivos da PNMA, está a imposição, ao poluidor e ao predador, da obrigação de recuperar e/ou indenizar os danos causados e, ao usuário, da contribuição pela utilização de recursos ambientais com fins econômicos, entretanto, os estabelecimentos de saúde não são considerados poluidores perante a legislação. A PNMA também considera o estabelecimento de padrões de qualidade ambiental um instrumento legal, porém, até hoje não existe no país uma regulamentação sobre a inserção, destino, tratamento ou avaliação ambiental dos fármacos (BRASIL, 1981).

O art. 225 da Constituição da República de 1988 prevê que o direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado se constitui num bem de uso comum do povo e essencial à qualidade de vida e impõe ao Poder Público e à coletividade o dever de defendê-lo e preservá-lo para as gerações presentes e futuras (BRASIL, 1988).

Somente nesta carta foi atribuída à União, a instituição de um sistema nacional de gerenciamento de recursos hídricos que deu origem à Lei 9.433, de 8.1.1997, a qual instituiu a

Política Nacional de Recursos Hídricos (PNRH) e criou o Sistema Nacional de Gerenciamento de Recursos Hídricos (SINGREH). O objetivo principal desta lei é garantir a prevenção e uso racional das águas e propor a criação dos comitês de bacias hidrográficas, constituindo um instrumento legal que visa garantir a disponibilidade dos recursos hídricos (PORTO; PORTO, 2008).

A bacia hidrográfica é a região compreendida por um território e por diversos cursos d'água e constitui a unidade territorial para implantação da PNRH e de atuação do SINGREH. A bacia hidrográfica é adotada como unidade de planejamento e base ambiental para o gerenciamento dos recursos hídricos através dos comitês de bacia hidrográfica, de forma que as unidades político-administrativas se obriguem a ações coordenadas e integradas, com base técnica, para defenderem os interesses que passaram a ser reconhecidos como sendo comuns, e não mais isolados (ANA, 2011).

A aprovação do Plano de Recursos Hídricos da Bacia é atribuição destes comitês e este instrumento se constitui no plano diretor para os usos da água. No plano devem ser definidas metas de racionalização de uso para aumento de quantidade e melhoria da qualidade dos recursos hídricos disponíveis (ANA, 2011).

O decreto no 2.612/98 regulamenta o Conselho Nacional de Recursos Hídricos (CNRH) como órgão consultivo e deliberativo, integrante da estrutura do Ministério do Meio Ambiente com importante papel na gestão dos recursos hídricos (BRASIL, 1998).

A lei 9.984/00 cria a Agência Nacional de Águas (ANA) e, no mesmo ano, o CNRH institui a Câmara Técnica Permanente de Águas subterrâneas que tem discutido propostas de normatizar o uso das águas subterrâneas através do controle na perfuração de poços. Também tem debatido formas de incluir as águas subterrâneas nos planos de recursos hídricos das bacias hidrográficas e de que forma se regulamentará a outorga de direito de uso destas águas (BRASIL, 2000).

O CONAMA estabeleceu a resolução 357/2005 que dispõe sobre a classificação dos corpos d'água bem como as diretrizes que determinam que os efluentes líquidos oriundos de estabelecimentos de saúde, ao serem lançados na rede pública de esgoto, devem atender as diretrizes estabelecidas pelos órgãos ambientais (BRASIL, 2005b)

Somente a partir de 2003 foram criadas normas regulamentando o gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde (RSS). A RDC 33/2003 da ANVISA foi o primeiro regulamento federal, específico para a questão dos RSS proveniente de um órgão ligado à área

da saúde. De acordo com o artigo 11.10 desta resolução, as excretas de pacientes tratados com fármacos antineoplásicos podem ser eliminadas no esgoto, desde que haja um sistema de tratamento de esgotos na região onde se encontra o serviço. Caso não exista tratamento de esgoto, devem ser submetidas a tratamento prévio no próprio estabelecimento (BRASIL, 2003).

Um ano depois, a ANVISA editou a RDC 306/04 que inseriu alguns aspectos básicos relacionados à elaboração de um plano de gerenciamento de resíduos, porém, manteve a redação do artigo 11.10 da norma anterior (BRASIL, 2004)

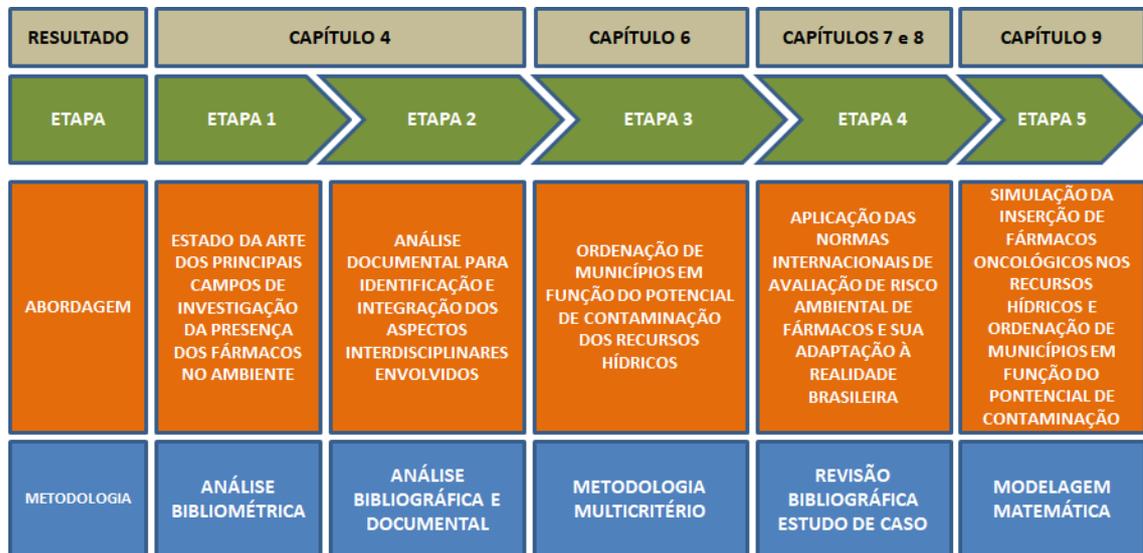
Em 2005, o CONAMA editou a resolução 357/05 que, no seu artigo 24 determina que os efluentes de qualquer fonte poluidora somente poderão ser lançados, direta ou indiretamente, nos corpos de água, após o devido tratamento e desde que obedeçam às condições, padrões e exigências dispostos na mesma resolução e em outras normas aplicáveis. Entretanto, a resolução 306/04 ainda está vigente, logo os serviços de saúde localizados em municípios dotados de coleta e tratamento de esgotos poderiam lançar seu efluente na rede doméstica, pois a legislação ambiental brasileira não difere os efluentes hospitalares dos demais efluentes (BRASIL, 2005b).

A postura reativa das unidades hospitalares, o seu enfoque excessivo em normativas e a fragilidade da fiscalização, fazem com que os hospitais ainda não consigam sequer cumprir a regulação ambiental quanto mais promover melhorias nos processos produtivos visando à minimização dos aspectos ambientais descritos na literatura. Este cenário demonstra que a questão dos efluentes dos serviços de saúde no Brasil ainda é vista sob a ótica do princípio do poluidor-pagador (MOURA; SILVA, 2016).

CAPÍTULO 5 - METODOLOGIA

O estudo adota a abordagem quali-quantitativa utilizando os instrumentos de análise documental, estudo de caso e análise multicritério de apoio à decisão nas etapas do trabalho que compreendem o referencial teórico (etapas 1 e 2) e os quatro objetivos específicos (etapas 3, 4 e 5): (1) a elaboração de análise bibliométrica capaz de retratar o estado da arte dos principais campos de investigação da presença dos fármacos no ambiente; (2) a análise documental para identificação e integração dos aspectos interdisciplinares envolvidos; (3) aplicação de metodologia multicritério para a ordenação de municípios em função do potencial de contaminação dos recursos hídricos sob a ótica do desenvolvimento sustentável; (4) análise qualitativa, construída através de estudo de caso para avaliação da aplicação das normas internacionais de avaliação de risco ambiental de fármacos e sua adaptação à realidade brasileira; (5) modelagem matemática para simulação da inserção de fármacos oncológicos nos recursos hídricos e ordenação de municípios em função do pontencial de contaminação destes recursos. A figura 8 relaciona as etapas do trabalho com os capítulos, repectivas metodologias e abordagens utilizadas.

Figura 8: Etapas do trabalho com os capítulos, repectivas metodologias e abordagens utilizadas



Fonte: Elaborado pelo autor

5.1. ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA

A principal característica da bibliometria é a elaboração de métricas de produção do conhecimento científico a fim de explorar a dimensão da produção de um determinado campo de conhecimento ou a produção e produtividade de um conjunto de investigadores. Estas métricas podem ser traduzidas por indicadores bibliométricos como, por exemplo, os Indicadores de produção científica. Os indicadores podem ser a contagem do número de publicações por tipo de documentos (livros, artigos, publicações científicas), por instituição, área de conhecimento, país, entre outros (SANTOS *et al.*, 2000). Em função da complexidade e da abordagem interdisciplinar, a bibliometria tomou por base a publicação de artigos científicos e a revisão foi fracionada nas principais áreas que abordam a temática da presença dos fármacos no ambiente: ecotoxicologia, degradação, metodologias analíticas e detecção. Para cada uma destas áreas foram contabilizados os artigos por ano de publicação, por periódico e por fármaco.

5.2. ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA E DOCUMENTAL

A pesquisa documental utiliza fontes como tabelas estatísticas, cartas, pareceres, fotografias, atas, relatórios, notas, diários, projetos de lei, enfim, busca informações que nem sempre constam em documentos encontrados nas bases de publicações científicas, mas que podem trazer elementos úteis à pesquisa (SANTOS, 2000). Neste trabalho, foram consultadas as bases de informações sobre produtos químicos (DRUGBANK, TOXNET, PUBCHEM), as bases de dados públicas relacionadas ao saneamento, demografia, economia e saúde (DATASUS, IBGE, SNIS) e legais (VISALEGIS, LEGISWEB, COMISSÃO EUROPÉIA, USEPA). A análise bibliográfica utilizou os artigos selecionados na bibliometria, assim como livros e manuais técnicos relacionados ao tema.

5.3. METODOLOGIA MULTICRITÉRIO DE APOIO À DECISÃO

Os métodos de apoio multicritério à decisão (MCDA) podem ser definidos como um conjunto de técnicas cuja finalidade é investigar um número de alternativas, considerando múltiplos critérios e objetivos em conflito. Suas principais vantagens são a construção de uma base para o diálogo entre os intervenientes utilizando diversos pontos de vista comuns. Têm a facilidade de incorporar incertezas aos dados e interpretar cada alternativa como um compromisso entre objetivos em conflito, visto que raramente será encontrada uma situação

em que exista uma alternativa superior às restantes sobre todos os pontos de vista (LOPES; COSTA, 2007).

Neste trabalho, o nível de sustentabilidade dos municípios em relação aos recursos hídricos foi estimado a partir de atividades socioeconômicas que têm diferentes impactos sobre três dimensões do desenvolvimento municipal: econômica, social e ambiental. As informações sobre atividades econômicas foram obtidas na base de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Também foram utilizadas informações sobre saneamento junto ao Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS) do Ministério das Cidades que se constitui na melhor e maior fonte para obtenção de informações sobre saneamento no Brasil, embora os dados possam embutir alguma incerteza em função da metodologia de obtenção (COSTA *et al.*, 2016). A estimativa de consumo de fármacos oncológicos no atendimento público dos municípios foi inferida a partir de dados de tratamento quimioterápico do câncer disponíveis na base de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS), pois, somente no município de Niterói este consumo pôde ser verificado em função da disponibilidade de acesso ao HUAP/UFF.

Como não foram utilizados dados de consumo das diversas substâncias poluentes lançadas no ambiente em função das atividades avaliadas, mas sim do volume destas atividades, os dados iniciais do problema não são determinísticos (exatos), mas probabilísticos, existindo, portanto, uma incerteza intrínseca nos dados analisados. Todo o contexto de acesso à informação e imprecisão dos dados motivou a utilização da Composição Probabilística por Preferências (CPP), um método multicritério de apoio à decisão que se destina à ordenação de alternativas com base na teoria de probabilidades.

O método foi proposto por Sant'Anna *et al.* (2013), recebendo, desde então, as mais diversas aplicações em apoio à decisão. Em especial, cabe destacar as aplicações similares com a ordenação de países e unidades da federação, em diferentes tipos de problemas (CAILLAUX *et al.*, 2011; GAVIÃO *et al.*, 2019; GARCIA; SANT'ANNA, 2015; TREINTA *et al.*, 2014). De maneira geral, o método baseia-se na ideia-chave da imprecisão dos dados que compõem a matriz de decisão de um problema. Dessa forma, a avaliação da preferência de uma alternativa pode assumir a forma de uma probabilidade dessa alternativa ser escolhida diante das demais. Essa imprecisão pode decorrer de diferentes processos que envolvem avaliações de especialistas, de medidas de desempenho imprecisas, de processos com sistemas

métricos imperfeitos, dentre outros que envolvem avaliações humanas em situação de incerteza. (SANT'ANNA *et al.*, 2013; SANT'ANNA, 2015; GAVIÃO *et al.*, 2019)

Uma característica da composição probabilística é que ela é baseada no cálculo das probabilidades de cada opção ser a melhor, ou não ser a pior, segundo cada um dos critérios considerados. Isto traz a vantagem de permitir que se meçam as preferências em termos da probabilidade de ser a melhor opção ou ser melhor ou pior que patamares e tetos pré-estabelecidos. Além disso, a comparação por critérios em que a alternativa não apresente desempenho extremo e a comparação com um conjunto de observações com valores mais freqüentes torna o procedimento de avaliação resistente a erros aleatórios. Dessa forma, a avaliação da preferência de uma alternativa em cada critério, é relativizada nos cálculos das probabilidades de maximizar e minimizar os resultados (SANT'ANNA, 2015).

O método se desenvolve em três estágios. O primeiro se refere à aleatorização das avaliações, que consiste em associar os valores exatos das medidas de preferência a distribuições de probabilidade. Em síntese, um dado é assumido como uma medida de posição em uma distribuição de probabilidades, que reflete a imprecisão do problema em análise (SANT'ANNA, 2015).

No segundo estágio do CPP aplicado ao problema, foram calculadas as probabilidades conjuntas de máxima preferência (Max) de cada alternativa “i” em relação às demais, para cada critério “j”. Por convenção, as i-ésimas alternativas variam de um a “m”, enquanto os j-ésimos critérios variam de um a “n”. A notação matemática do cálculo de Max, para a alternativa X_i , está descrita na Equação (6):

$$Max X_i = \int_{\Omega_{x_i}} \left[\prod F_{X_{-i}}(x_{-i}) \right] f_{X_i}(x_i) dx_i \quad (6)$$

Na Equação (1), F e f representam respectivamente a função distribuição cumulativa (cdf) e função densidade de probabilidade, atribuídas às alternativas X. A notação “-i” indica as demais alternativas sob o mesmo critério, à exceção da alternativa considerada no cálculo (i.e i-ésima alternativa). A integração é efetuada no domínio “ Ω ” da i-ésima alternativa (SANT'ANNA *et al.*, 2013).

No terceiro estágio do CPP, efetua-se a composição das probabilidades “Max” em escore de preferência global, para diferentes pontos de vista do decisor. Esses pontos de vista são estimativas descritas a partir de um eixo progressista (P) - conservador (C) e um eixo otimista (O) - pessimista (P). Com as probabilidades “Max”, é possível definir duas combinações possíveis: os pontos de vista PP ou PO. O ponto de vista PP considera o melhor

desempenho das alternativas em todos os critérios. O escore final das alternativas é obtido com o produto das probabilidades de maximizar as preferências, conforme a Equação (7).

$$PP_i = \prod Max_{ij} \quad (7)$$

O ponto de vista PO apresenta uma decisão mais benevolente, aceitando alternativas com ótimo desempenho em poucos critérios. O escore final desse ponto de vista é obtido pelo complemento do produto das probabilidades não receberem a máxima preferência, conforme a Equação (8).

$$PO_i = 1 - \prod (1 - Max_{ij}) \quad (8)$$

Tendo em vista a necessidade de orientar a escolha aos Municípios com o melhor desempenho em cada dimensão e conjuntamente na perspectiva do TBL, o ponto de vista PP se mostra mais aderente ao apoio à decisão, sendo assim utilizado para a modelagem do problema de pesquisa.

5.4. ESTUDO DE CASO

O estudo de caso é uma abordagem metodológica de investigação, especialmente, adequada quando se procura compreender, explorar ou descrever acontecimentos e contextos complexos, nos quais estão envolvidos diversos fatores (FIGUEIREDO; AMENDOEIRA, 2018). Neste trabalho, foi aplicado para avaliar o risco potencial dos fármacos oncológicos no ambiente aquático e a aplicabilidade das metodologias internacionais de avaliação de risco ao contexto brasileiro.

O estudo de caso foi realizado na microbacia urbana afetada pelo Hospital Universitário Antônio Pedro localizado no município de Niterói. O hospital é um dos maiores do Estado do Rio de Janeiro, com cerca de 2.000 colaboradores, entre profissionais de saúde, docentes, residentes e equipe de apoio, oferecendo atendimento todos os dias da semana. Atualmente, é considerado na hierarquia do SUS como hospital de alta complexidade de atendimento, atendendo a uma população estimada em mais de dois milhões de habitantes com uma capacidade de 200 leitos.

Os principais motivos para sua escolha foram o acesso à base de dados de consumo dos medicamentos oncológicos ao longo de sete anos (2010 – 2017) e o fato do hospital ser a única fonte emissora relevante de resíduos destes fármacos na rede de águas residuárias do município.

O município de Niterói foi escolhido por sediar o hospital objeto do estudo mas também pelas condições de saneamento que propiciam a observação do problema por uma “ótica do melhor cenário”. O município ocupa a 10ª posição do Ranking das 100 maiores cidades brasileiras. O abastecimento de água atende 100% da população e 94,81% tem coleta de esgoto. O índice de tratamento de esgoto é de 100%.

Este contexto permitiu reunir no estudo de caso um hospital com dados de consumo e tratamento conhecidos e que constitui a única fonte emissora de fármacos proveniente do SUS e um município cujos indicadores de saneamento estão próximos da universalização, permitindo analisar o problema de forma favorável considerando a realidade brasileira.

O estudo seguiu o disposto na diretriz europeia para a avaliação do risco ambiental de fármacos (EMEA, 2006). O alvo ambiental da abordagem metodológica preconizada por essa diretriz é o prognóstico da concentração do fármaco nas águas e a avaliação do risco ambiental potencial a ela associado.

A previsão das concentrações diárias nas águas de superfície (PEC) foi calculada de acordo com a fase I desta diretriz foi calculada pela equação (2):

$$PEC (\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}) = C_F (\mu\text{g}\cdot\text{dia}^{-1}) / [Q_E (\text{L}\cdot\text{dia}^{-1})] * 10 \quad \text{Eq. (2)}$$

Na etapa seguinte (fase IIA), são avaliadas as informações sobre as propriedades físico-químicas dos fármacos para determinar se o fármaco acumula no ambiente e organismos aquáticos e quais os possíveis processos de degradação. A análise prossegue com a avaliação ecotoxicológica para estimar a concentração do fármaco que não produz nenhum efeito adverso observável sobre os organismos-teste (PNEC). Quando a relação PEC/PNEC < 1 e não existe risco de bioacumulação, a avaliação é encerrada. Caso seja maior ou igual a 1, a avaliação do risco prossegue pela fase IIB a partir do refinamento da concentração prevista das substâncias, considerando as taxas de excreção e de remoção nas ETE. Caso a relação entre a PEC refinada e a PNEC seja inferior a 1, considera-se que não há evidências de risco ambiental.

5.5. MODELAGEM MATEMÁTICA

Os modelos matemáticos são importantes ferramentas para a compreensão de um problema em estudo ao permitirem a simulação do problema real e a simulação é uma das abordagens utilizadas para a tomada de decisão. Consiste no processo de construção de um

modelo baseado em um fenômeno ou processo real que permite a melhor compreensão do problema (SCHULMAN; RAMALLO; IZAGUIRRE, 2019). É útil na análise de risco ambiental quando não é possível modelar o fenômeno físico por meio de experimentos ou quando os processos não podem ser observados em laboratório (SOUZA *et al.*, 2011). Na avaliação do risco ambiental de fármacos, os modelos buscam simular e avaliar a sua ocorrência, transporte e destino nas redes e estações de tratamento de águas residuárias. Desta forma, reduzem o custo e a carga de trabalho de mensuração, reproduzem o comportamento dos fármacos durante o transporte pela rede de esgotos e permitem avaliar o impacto de diferentes condições operacionais sobre o processo de tratamento (SNIP *et al.*, 2014).

Neste trabalho, um modelo matemático simulou a inserção dos fármacos oncológicos no ambiente aquático de 142 municípios participantes da rede de tratamento de câncer do SUS. O modelo foi adaptado dos procedimentos preconizados pela norma europeia de avaliação de risco ambiental de fármacos e se constitui de uma única etapa que agrega as variáveis das duas fases do *guideline* europeu (EMEA, 2006). Em função da indisponibilidade de informações sobre o consumo de fármacos nos municípios avaliados, utilizou-se dados referentes aos procedimentos realizados para estimar este consumo. Portanto, a simulação não expressa a quantidade real inserida, porém, os valores estimados permitem compreender como a inserção destes fármacos ocorre em municípios com diferentes condições demográficas e de saneamento.

As variáveis de entrada consideram o consumo dos fármacos, o volume de esgoto em que estes fármacos se diluem e a capacidade de remoção nas ETE. A variável de saída é a concentração simulada do fármaco nas águas de superfície.

O modelo considera que o padrão de consumo dos fármacos por procedimento realizado (Cp) é similar em todos os municípios, pois, as unidades de tratamento de todo o país seguem os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do SUS (PCDT). Embora haja diferenças loco-epidemiológicas da doença num país de dimensões continentais como o Brasil, os PCDT são documentos oficiais elaborados para estabelecer os critérios para o diagnóstico e o tratamento preconizado de uma doença, com os medicamentos e a posologia indicada a fim de garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS (BRASIL, 2014b). A quantidade de fármacos associados no tratamento, bem como dos ciclos de administração e a dose utilizada dependem de vários fatores como o tipo de câncer,

o regime de tratamento, a idade e capacidade funcional do paciente, além das morbidades associadas e os efeitos colaterais (HYEDA; COSTA, 2015).

Para efeito de aplicação do modelo, foi determinado o consumo por procedimento realizado (C_p), dividindo-se o somatório da média de consumo dos fármacos pela média de procedimentos de quimioterapia executados no município de Niterói durante o período compreendido entre 2010 a 2017, cuja informação foi extraída da base de dados do DATASUS e está disponível no apêndice D. O consumo em cada município foi estimado multiplicando-se a quantidade de procedimentos em cada município pela C_p .

O modelo considera: (i) a fração de esgoto tratada no município em relação à água consumida representa a capacidade local de impedir que estes fármacos alcancem as águas de superfície (APÊNDICE C); (ii) todo o fármaco consumido é excretado de forma inalterada na rede municipal de esgoto que abrange 100% dos domicílios e (iii) os hospitais municipais não dispõem de ETE própria.

A concentração ambiental prevista (CAP) dos fármacos foi calculada pela diluição, no volume de esgoto gerado no município, do total de fármacos consumidos que não têm expectativa de remoção pela ETE. A ordenação dos municípios é função dos valores encontrados para a CAP. Quanto maior o valor, mais suscetíveis à inserção dos fármacos oncológicos estarão os recursos hídricos do município.

5.6. PRINCIPAIS FONTES DE INVESTIGAÇÃO

As principais fontes de informação sobre o conhecimento prévio e teorias existentes foram as fontes ISI, Web of Knowledge, Scopus e SciFinder e BIREME, além de livros, teses, sites nacionais e internacionais e a legislação. Foi elaborado um quadro de referencial teórico inicial (QRT), apresentado nos anexos, dividido em quatro tópicos (detecção em efluentes, degradação, ecotoxicologia e metodologias analíticas), em ordem cronológica, indicando o(s) fármaco(s) abordado(s) e os periódicos em que os artigos foram publicados.

CAPÍTULO 6 - AVALIAÇÃO DE MUNICÍPIOS BRASILEIROS PELAS TRÊS DIMENSÕES DA SUSTENTABILIDADE E OS OBJETIVOS DO DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL

Este capítulo contextualiza a utilização de medicamentos no âmbito da sustentabilidade dos recursos hídricos, identificando interdependências e *trade-offs* presentes entre os objetivos do desenvolvimento sustentável. Ordenou-se uma amostra de municípios brasileiros em relação aos ODS, considerando as três dimensões da sustentabilidade: social, econômica e ambiental. Foram utilizados indicadores socioeconômicos relacionados aos ODS 1, 2, 3, 6 e 8, referentes ao ano de 2016, coletados através de pesquisa bibliográfica e documental. Os indicadores de cada município foram avaliados pelo CPP para estabelecer uma ordenação final dos municípios pela sustentabilidade dos recursos hídricos.

Os indicadores, suas definições, relações com os ODS e impacto (positivo ou negativo) sobre as dimensões da sustentabilidade, estão consolidados na tabela 1. Os indicadores de I1 a I4 foram obtidos do banco de dados do SNIS (BRASIL, 2019b). Os indicadores I5 e I6 da base de dados do DATASUS (BRASIL, 2019a) e os indicadores de I7 a I9 da base de dados do IBGE (IBGE, 2019).

Tabela 2: Indicadores, definições e relação com os ODS e dimensões da sustentabilidade

COD.	INDICADOR	DEFINIÇÃO	ODS	A	E	S
I1	Atendimento de água	% População Total Servida com Água Potável	6.1; 6.4	(+)	(+)	(+)
I2	Atendimento de esgoto	% População Total Servida com coleta de esgoto	6.2; 6.a; 6.b; 6.4	(+)	(+)	(+)
I3	Esgoto tratado	% Esgoto tratado	6.2; 6.a; 6.b; 6.4	(+)	(+)	(+)
I4	Esgoto coletado	% Esgoto coletado	6.2; 6.a; 6.b; 6.4	(+)	(+)	(+)
I5	Atendimento hospitalar	% de pacientes atendidos em unidades hospitalares públicas pelo total da população municipal	3.8; 3.c	(-)		(+)
I6	Atendimento oncológico	% de pacientes oncológicos pelo total da população municipal	3.8; 3.c	(-)		(+)
I7	PIB agro	Produção agropecuária <i>per capita</i> (\$)	1.4; 2.1; 2.3; 2.4	(-)	(+)	
I8	PIB Industrial	Produção Industrial <i>per capita</i> (\$)	1.4; 8.1; 8.2; 8.4; 8.5; 8.6	(-)	(+)	
I9	PIB serviços	Produção do setor de serviços <i>per capita</i> (\$)	1.4; 8.1; 8.2; 8.4; 8.5; 8.6	(-)	(+)	

Legenda: código; A: ambiental; E: econômico; S: social. Fonte: Elaborado pelo autor

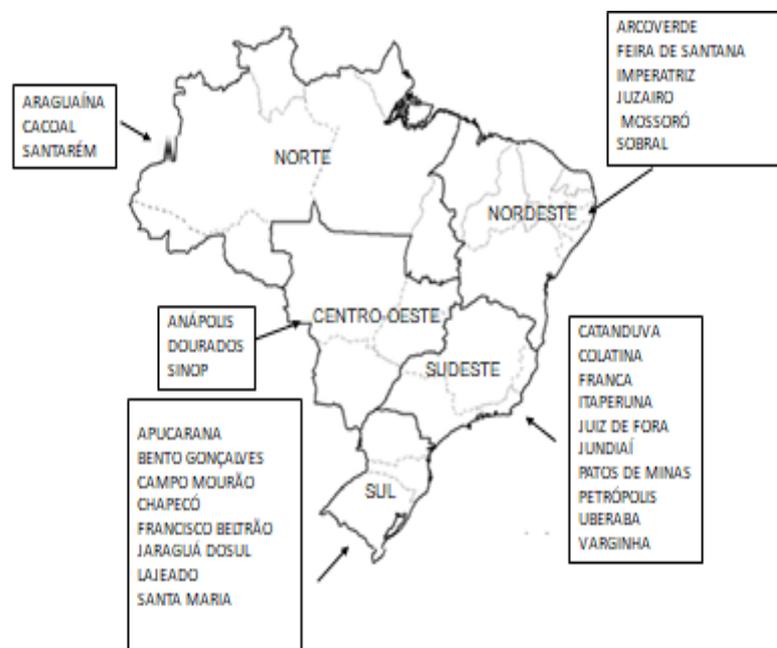
O desempenho dos municípios em relação ao saneamento, um dos pilares do ODS 6, é um indicativo do progresso em relação à Agenda 2030. Cada município foi avaliado pela fração da população atendida por água potável, coleta e tratamento de esgoto.

O atendimento hospitalar e de pacientes oncológicos pelo SUS são indicadores que representam uma amostra do nível de acesso aos serviços públicos de saúde. O acesso universal a esses serviços é previsto tanto na constituição federal quanto na Agenda 2030 através do objetivo três.

Os objetivos 1, 2 e 8 tratam da renda, do emprego e da segurança alimentar. Os indicadores das atividades relacionadas a esses objetivos foram os valores do Produto Interno Bruto (PIB) municipal desagregado, ou seja, os valores, a preços correntes, dos três principais setores de atividade econômica: agropecuária, indústria e serviços.

A amostra é constituída de 30 municípios selecionados aleatoriamente em 15 estados de todas as regiões do país. O critério de inclusão foi a localização no interior e a participação na rede de atendimento oncológico do SUS. A Figura 9 mostra as regiões do país e a localização dos municípios selecionados.

Figura 9: Municípios selecionados para o estudo de avaliação de municípios pelas dimensões da sustentabilidade e pelos ODS



Fonte: Elaborado pelo autor

Os indicadores dos municípios e os respectivos valores médios compõem a matriz de decisão apresentada na tabela 3.

Tabela 3: Matriz de decisão dos indicadores

REGIÃO	MUNICÍPIO	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8	I9
		%	%	%	%	APC	APC	1.000R\$	1.000R\$	1.000R\$
Centro oeste	Anápolis	99,42	61,92	60,60	60,60	0,04	0,07	0,15	10,13	16,03
	Dourados	92,53	70,38	55,73	55,73	0,02	0,06	2,84	5,09	18,76
	Sinop	100,00	19,26	18,79	18,79	0,03	0,06	2,15	4,28	22,50
	Média	97,32	50,52	45,04	45,04	0,03	0,07	1,71	6,50	19,10
Nordeste	Arcoverde	96,58	5,40	5,85	5,85	0,00	0,07	0,14	0,92	7,12
	Feira de Santana	96,48	60,43	80,32	80,32	0,04	0,06	0,10	3,78	11,45
	Imperatriz	95,03	27,48	79,61	75,38	0,01	0,11	0,15	7,36	13,83
	Juazeiro	100,00	64,20	25,31	22,57	0,01	0,08	0,80	1,70	8,17
	Mossoró	96,17	47,10	42,83	42,83	0,04	0,06	0,48	3,24	9,66
	Sobral	100,00	81,35	48,35	48,35	0,00	0,16	0,16	4,81	9,30
	Média	97,38	47,66	47,05	45,88	0,02	0,09	0,31	3,64	9,92
Norte	Araguaína	99,99	17,74	20,05	20,05	0,04	0,11	0,36	2,51	11,45
	Cacoal	79,39	57,40	30,51	30,51	0,07	0,13	2,16	2,64	9,70
	Santarém	52,74	8,19	3,21	1,39	0,01	0,08	2,09	1,36	7,47
	Média	77,37	27,78	17,92	17,32	0,04	0,11	1,54	2,17	9,54
Sudeste	Catanduva	99,71	100,00	100,00	100,00	0,02	0,12	0,44	6,75	18,34
	Colatina	96,25	89,26	100,00	6,18	0,00	0,10	0,41	5,54	13,09
	Franca	100,00	99,65	98,03	98,03	0,04	0,06	0,22	7,35	15,11
	Itaperuna	92,67	26,35	20,91	9,59	0,07	0,11	0,66	3,72	13,21
	Juiz de Fora	95,78	98,84	80,00	6,88	0,05	0,08	0,07	4,63	14,22
	Jundiaí	99,17	100,00	97,20	97,20	0,04	0,08	0,32	18,44	57,50
	Patos de Minas	89,57	98,84	77,86	0,00	0,05	0,07	1,90	4,41	14,91
	Petrópolis	94,32	88,76	100,00	100,00	0,04	0,05	0,17	10,23	20,41
	Uberaba	100,00	98,70	79,99	60,79	0,04	0,06	2,39	11,68	18,48
Varginha	91,77	97,96	77,17	77,17	0,13	0,07	0,49	7,01	16,89	

	Média	95,92	89,84	83,12	55,58	0,05	0,08	0,71	7,98	20,22
	Apucarana	100,00	79,94	71,45	71,45	0,03	0,07	0,86	4,73	10,94
	Bento Gonçalves	93,09	0,64	0,27	0,00	0,07	0,06	0,64	14,79	21,16
	Campo Mourão	100,00	97,00	84,22	84,22	0,04	0,10	1,89	7,11	18,99
Sul	Chapecó	89,71	37,96	40,35	40,35	0,08	0,10	1,08	9,42	20,31
	Francisco Beltrão	98,25	64,59	71,19	71,19	0,07	0,15	2,00	6,65	16,57
	Jaraguá do Sul	100,00	71,99	56,43	56,43	0,04	0,07	0,25	17,67	17,04
	Lajeado	98,55	1,10	0,73	0,78	0,16	0,09	0,18	9,46	23,65
	Santa Maria	95,55	59,87	34,60	51,67	0,06	0,06	0,72	2,77	14,79
	Média	96,89	51,64	44,90	47,01	0,07	0,09	0,95	9,08	17,93
Total	Média	94,76	61,08	55,39	46,48	0,05	0,08	0,88	6,67	16,37

Legenda: I1: abastecimento de água; I2: rede de coleta de esgoto; I3: volume de esgoto tratado; I4: volume de esgoto coletado; I5: atendimento hospitalar; I6: atendimento oncológico; I7: PIB agro *per capita*; I8: PIB industrial *per capita*; I9: PIB serviços *per capita*; APC: atendimentos *per capita*.

Fonte: Elaborado pelo autor

Observando-se a tabela 3, verifica-se que nenhum município obtém o melhor desempenho em todos os indicadores e que eles alternam posições superiores, inferiores ou intermediárias de acordo com cada indicador.

A média da amostra para o serviço de água (I1) é 94,76%. Doze municípios atendem mais de 99% da população residente, atingindo o objetivo seis em relação ao abastecimento de água. Apenas quatro apresentaram índices inferiores a 90%. Com exceção da região norte, no restante do país, os municípios avaliados neste estudo estão próximos das metas do ODS seis em relação ao abastecimento de água.

O indicador I2 (atendimento de esgoto) expressa a fração da população (urbana e rural) atendida pelo serviço de coleta de esgoto, ou seja, a cobertura da rede municipal. A média da amostra é de 61,08%, porém, os municípios das regiões sul, nordeste e centro-oeste apresentam uma cobertura média próxima a 50%, enquanto, na região sudeste, a média desse indicador é 89,84% e, na região norte, menos de 30% dos moradores é atendido pela rede de esgoto.

O indicador I3 (esgoto coletado) corresponde ao volume anual de esgoto gerado e coletado no município em função do volume de água consumido. Os resultados são próximos aos verificados no indicador anterior, e a média da amostra é de 55,43%.

A média da amostra em relação ao tratamento de esgoto (I4) é de 46,48%, e 46,67% dos municípios estão posicionados abaixo da média. Na região norte, apenas 17,32% do esgoto é tratado. Somente quatro municípios da região sudeste tratam mais de 90% do esgoto produzido em relação à água consumida, e dois da região sul tratam entre 80 e 90%. O resultado da amostra é compatível com o dos países menos desenvolvidos, e este cenário contribui para o potencial de transmissão de doenças pela água evitáveis pelo saneamento adequado, demonstrando a sinergia entre os ODS 6 e 3.

O acesso à saúde (ODS 3) é avaliado, neste estudo, pelos indicadores I5 (atendimento hospitalar *per capita*) e I6 (atendimento de pacientes oncológicos *per capita*). A amostra média do indicador I5 é de 0,05, igual à média dos municípios da região sudeste. Na região sul, a média é de 0,07, enquanto na região centro-oeste é de 0,03 e na região norte de 0,04. A região nordeste apresenta a menor média com 0,02 atendimentos *per capita*. Os resultados mostram um equilíbrio entre as regiões em relação ao acesso aos serviços públicos de saúde. Entretanto, as unidades de saúde consomem grandes volumes de água e seus efluentes concentram contaminantes como micro-organismos, substâncias químicas e radioativas e fármacos.

O indicador I6 mostra o acesso ao tratamento do câncer nos municípios. A amostra média para este indicador é de 0,08 tratamentos *per capita*, o mesmo para a região sudeste. A relação é maior na região norte (0,11), seguida pelas regiões sul (0,09), nordeste (0,09) e centro-oeste (0,07). Os resultados mostram um equilíbrio no acesso da população ao tratamento público do câncer entre as regiões. É compatível com a política nacional de câncer que distribui o atendimento entre os municípios de acordo com a população dos estados. Entretanto, quanto mais pacientes forem tratados e quanto maior a quantidade de atendimentos hospitalares *per capita*, maior é o potencial de inserção de fármacos nas águas residuais, pois os estabelecimentos de saúde não são obrigados a tratar seus efluentes. Esse potencial de inserção aumenta nos municípios com baixas taxas de coleta e tratamento de esgoto (SILVA *et al.*, 2018). O incremento no acesso à saúde constitui uma das contradições presentes nos ODS, pois o alcance das metas do ODS 3 implica pressões sobre o ODS 6 ao impactar os recursos hídricos, pois nem todos os contaminantes são removidos no tratamento de esgoto. Nesse cenário, os indicadores I5 e I6 foram considerados positivos na dimensão social e negativos para a dimensão ambiental.

Os indicadores I7, I8 e I9 estão relacionados à atividade econômica. Os valores desagregados do PIB *per capita* municipal expressam o desenvolvimento econômico de acordo com as características do município. O indicador I7 indica o peso da agropecuária na renda municipal, uma atividade que responde por aproximadamente 25% do PIB do país e por mais de 40% das exportações. A média da amostra é de R\$ 880,00 per capita. No sudeste, o valor é menor (R\$ 710,00), seguido da região sul (R\$ 950,00), o que pode ser explicado pela alta densidade populacional e pelo peso da indústria atividade e serviços. No Centro-Oeste (R\$1.710,00) e no Norte (R\$ 1.540,00), muitos municípios dependem do agronegócio. Nessas regiões, predominam grandes propriedades com municípios menos populosos, o que pode explicar o maior valor do PIB agrícola per capita.

Além da importância para os ODS 1 e 8 em relação à renda e ao emprego, a agricultura é crucial para eliminar a fome e garantir o acesso aos alimentos (ODS 2), porém, tem forte impacto sobre o ODS 6. O PIB industrial médio per capita (I8) dos municípios é de R\$ 6.670,00. No sudeste e sul, mais industrializados, são R\$ 7.980,00 e R\$ 9.080,00, respectivamente. Em 2017, 56,16% da população do país residia nessas regiões que concentram a maior atividade industrial do país. No nordeste (R\$ 3.640,00), centro-oeste (R\$ 6.500,00) e norte (R\$ 2.170,00), o valor per capita é inferior à média da amostra e está relacionado ao peso da agroindústria e indústria extrativa.

O produto interno dos serviços (I9) mostra o peso do setor de serviços no PIB do município. Esse setor é caracterizado por atividades heterogêneas com crescente participação na economia e é responsável por uma parcela significativa dos empregos criados. Geralmente, está ligado aos outros dois segmentos do PIB, mas o valor *per capita* é maior. A média do grupo para esse indicador foi de R\$ 16.370,00 *per capita*. A região sudeste tem a maior média (R\$ 20.220,00) seguida da região sul (R\$ 17.930,00). Nas regiões norte e nordeste, os valores do PIB *per capita* foram de R\$ 9.540,00 e R\$ 9.920,00, respectivamente. Na região centro-oeste, o PIB médio dos serviços municipais (R\$ 19.100,00) foi impulsionado pela forte presença do agronegócio. Entretanto, a contrapartida da urbanização e atividades comerciais é o crescimento do consumo e geração de resíduos, cujo descarte inadequado compromete os recursos hídricos (MUKHTAR *et al.*, 2018).

Este cenário também demonstra as contradições dos ODS devido à sua interdependência. O alcance das metas dos ODS 1, 2, 3 e 8 pode impor externalidades negativas ao meio ambiente ao comprometer o ODS seis. Nesse sentido, os indicadores I7, I8

e I9 foram considerados positivos para a dimensão econômica, mas negativos para a dimensão ambiental em função do seu potencial impacto sobre os recursos hídricos dos municípios.

6.1. ORDENAÇÃO DOS MUNICÍPIOS

Os municípios foram classificados de acordo com o nível de sustentabilidade em cada uma das três dimensões, após o cálculo das probabilidades máximas e mínimas de cada município alcançar o melhor desempenho em todos os indicadores. Os valores calculados das probabilidades estão descritos no APÊNDICE J.

6.1.1. Ordenação dos municípios pela dimensão social

A tabela 4 mostra as pontuações obtidas pela aplicação do CPP aos valores dos indicadores I1, I2, I3, I4, I5 e I6 e as posições obtidas de cada município. Quanto maiores os valores dos indicadores, melhor o desempenho dos municípios na dimensão social.

Tabela 4: Ordenação dos municípios pela dimensão social

MUNICÍPIOS	POSIÇÃO	MUNICÍPIOS	POSIÇÃO	MUNICÍPIOS	POSIÇÃO
Campo Mourão	1	Jaraguá do Sul	11	Santa Maria	21
Francisco Beltrão	2	Patos de Minas	12	Dourados	22
Catanduva	3	Apucarana	13	Lajeado	23
Sobral	4	Cacoal	14	Feira de Santana	24
Varginha	5	Anápolis	15	Mossoró	25
Jundiá	6	Juazeiro	16	Imperatriz	26
Juiz de Fora	7	Petrópolis	17	Sinop	27
Uberaba	8	Chapecó	18	Bento Gonçalves	28
Franca	9	Araguaína	19	Arcoverde	29
Colatina	10	Itaperuna	20	Santarém	30

Fonte: Elaborado pelo autor

Observa-se que entre os dez municípios com melhor avaliação, dois pertencem à região sul, sete estão na região sudeste e um (Sobral) está situado na região nordeste.

6.1.2. Ordenação dos municípios pela dimensão econômica

Na ordenação pelos indicadores da dimensão econômica, as três atividades relacionadas ao PIB municipal foram consideradas positivas na avaliação pelo CPP. A tabela 5 mostra as posições obtidas de cada município na ordenação pela aplicação do CPP aos valores dos indicadores I7, I8 e I9.

Tabela 5: Ordenação dos municípios pela dimensão econômica

MUNICÍPIOS	POSIÇÃO	MUNICÍPIOS	POSIÇÃO	MUNICÍPIOS	POSIÇÃO
Jundiaí	1	Cacoal	11	Itaperuna	21
Uberaba	2	Lajeado	12	Imperatriz	22
Dourados	3	Petrópolis	13	Santa Maria	23
Campo Mourão	4	Varginha	14	Mossoró	24
Francisco Beltrão	5	Catanduva	15	Juazeiro	25
Bento Gonçalves	6	Anápolis	16	Juiz de Fora	26
Sinop	7	Santarém	17	Sobral	27
Chapecó	8	Apucarana	18	Araguaína	28
Jaraguá do Sul	9	Franca	19	Feira de Santana	29
Patos de Minas	10	Colatina	20	Arcoverde	30

Fonte: Elaborado pelo autor

Nenhum município foi o melhor nos três indicadores e o município de Jundiaí foi o melhor colocado nesta dimensão. Dentre os dez primeiros colocados, sete estão entre os dez maiores PIBs agropecuários e de serviços per capita e cinco estão entre os dez maiores PIB industriais *per capita*.

6.1.3. Ordenação dos municípios pela dimensão ambiental

Quando os indicadores das atividades econômicas e sociais são considerados na avaliação da dimensão ambiental, alguns municípios que não se destacaram nas demais dimensões passam a figurar nas primeiras posições. Isto se dá tanto por uma menor pressão exercida sobre o ambiente quanto por um melhor desempenho dos indicadores de saneamento. Os resultados estão expressos na tabela 6.

Tabela 6: Ordenação dos municípios pela dimensão ambiental

MUNICÍPIOS	POSIÇÃO	MUNICÍPIOS	POSIÇÃO	MUNICÍPIOS	POSIÇÃO
Feira de Santana	1	Juiz de Fora	11	Dourados	21
Franca	2	Varginha	12	Jundiaí	22
Petrópolis	3	Juazeiro	13	Chapecó	23
Apucarana	4	Arcoverde	14	Itaperuna	24
Catanduva	5	Campo Mourão	15	Francisco Beltrão	25
Imperatriz	6	Jaraguá do Sul	16	Sinop	26
Mossoró	7	Sobral	17	Santarém	27
Anápolis	8	Uberaba	18	Cacoal	28
Colatina	9	Patos de Minas	19	Bento Gonçalves	29
Santa Maria	10	Araguaína	20	Lajeado	30

Fonte: Elaborado pelo autor

Observando os resultados, verifica-se um maior equilíbrio entre as regiões, embora nenhum município da região norte esteja entre os 20 melhores. A introdução destes indicadores foi suficiente para que um município da região nordeste (Feira de Santana) fosse alçado à primeira posição desta dimensão e as duas últimas posições sejam ocupadas por dois municípios da região sul (Bento Gonçalves e Lajeado).

Feira de Santana obteve a penúltima colocação na dimensão econômica e a 24ª na dimensão social. Estes resultados mostram que o município está menos sujeito às pressões exercidas pelas atividades econômicas e de saúde sobre seus recursos hídricos. Bento Gonçalves e Lajeado ocuparam as últimas posições ao associar a pressão exercida no ambiente pelas atividades econômicas com os piores índices de tratamento de esgoto da amostra.

6.1.4. Ordenação dos municípios pelas três dimensões da sustentabilidade

O estudo avaliou o nível de sustentabilidade dos municípios em relação aos recursos hídricos nas três dimensões do desenvolvimento sustentável de acordo com o *Triple Bottom Line*. O resultado é apresentado na tabela 7.

Tabela 7: Ordenação segundo os indicadores das dimensões econômica, social e ambiental

MUNICÍPIOS	POSIÇÃO	MUNICÍPIOS	POSIÇÃO	MUNICÍPIOS	POSIÇÃO
Franca	1	Colatina	11	Juazeiro	21
Catanduva	2	Juiz de Fora	12	Chapecó	22
Petrópolis	3	Jaraguá do Sul	13	Araguaína	23
Campo Mourão	4	Imperatriz	14	Cacoal	24
Apucarana	5	Francisco Beltrão	15	Itaperuna	25
Varginha	6	Santa Maria	16	Sinop	26
Feira de Santana	7	Sobral	17	Arcoverde	27
Uberaba	8	Patos de Minas	18	Bento Gonçalves	28
Jundiáí	9	Mossoró	19	Lajeado	29
Anápolis	10	Dourados	20	Santarém	30

Fonte: Elaborado pelo autor

O município mais bem avaliado foi Franca que obteve a 9ª posição na dimensão social, a 19ª na dimensão econômica e a segunda posição na dimensão ambiental.

Os municípios que ocuparam a primeira posição nas ordenações das dimensões econômica (Jundiáí), social (Campo Mourão) e ambiental (Feira de Santana) mantiveram-se entre as dez primeiras posições na ordenação final. Dos cinco municípios com pior avaliação

na dimensão ambiental, quatro (Sinop, Bento Gonçalves, Lajeado e Santarém) continuaram entre as cinco últimas posições.

Municípios com excelente desempenho nos indicadores das dimensões econômica e social, mas com desempenho ruim ou regular nos indicadores de saneamento podem alcançar as últimas posições na ordenação final em função das pressões exercidas sobre o ambiente. Os municípios com bons indicadores econômicos e de saneamento reduzem as pressões sobre o ambiente melhorando o seu desempenho na dimensão ambiental e também na dimensão social em função do acesso à água potável e à coleta de esgoto.

O resultado final confirma a premissa do método CPP de considerar o melhor desempenho dos municípios em todos os indicadores e obter uma pontuação final que beneficia aqueles com melhores classificações no maior número de indicadores. Mostra a complexidade da avaliação da sustentabilidade em todas as suas dimensões em função das contradições entre os diversos ODS, pois, os municípios alternam posições superiores, inferiores ou intermediárias nos nove indicadores avaliados.

CAPÍTULO 7 - AVALIAÇÃO DO RISCO AMBIENTAL DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Neste capítulo, foi realizada uma avaliação preliminar do risco ambiental de cada um dos vinte fármacos oncológicos mais consumidos pelo setor de quimioterapia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP-UFF) em Niterói (RJ). Na ausência de legislação específica no Brasil, utilizou-se o disposto na diretriz europeia para a avaliação do risco ambiental de fármacos (EMEA, 2006).

O alvo ambiental da abordagem metodológica preconizada por essa diretriz é o prognóstico da concentração do fármaco nas águas e a avaliação do risco ambiental potencial a ela associado.

Por meio da pesquisa no sistema de gerenciamento de estoques do serviço de farmácia do hospital, calculou-se o consumo médio de 20 medicamentos antineoplásicos utilizados no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2017.

A previsão das concentrações diárias nas águas de superfície (PEC) foi calculada de acordo com a metodologia descrita na norma europeia que tem sido utilizada (com ou sem ajustes) em estudos para estimar concentrações no ambiente aquático (LE CORRE *et al.*, 2012; FRANQUET-GRIELL *et al.*, 2015; VERLICCHI; ZAMBELLO, 2016). De acordo com a fase I da norma, a PEC foi calculada pela equação (2):

$$PEC (\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}) = C_F (\mu\text{g}\cdot\text{dia}^{-1}) / [Q_E (\text{L}\cdot\text{dia}^{-1})] * 10 \quad \text{Eq. (2)}$$

O volume de esgoto gerado per capita no município foi de 230 L.dia⁻¹ (SNIS 2019). A vazão da rede foi estimada em 16.403.600 L.dia⁻¹ (volume de esgoto gerado por habitante/dia multiplicado pela população residente). A maior parte dos medicamentos oncológicos é administrada a pacientes ambulatoriais e, portanto, é provável que parte seja excretada na comunidade. No entanto, a quantidade excretada varia dependendo do fármaco e do tempo de administração (HELWIG *et al.*, 2013). Embora nem toda a droga seja excretada no hospital, neste estudo considerou-se o pior cenário para o cálculo da PEC: toda excreção ocorrendo no hospital, seu efluente sendo lançado no sistema público de esgoto que atende o seu entorno e tendo como destino uma única ETE. A tabela 8 mostra o consumo médio dos fármacos e os respectivos valores calculados da PEC.

Tabela 8: Cálculo da concentração ambiental prevista (PEC)

FÁRMACO	CM	VE	PEC	FÁRMACO	CM	VE	PEC
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; PEC: concentração ambiental prevista ($\mu\text{g/L}$)

Fonte: Elaborado pelo autor

De acordo com a tabela 8, apenas os três medicamentos mais consumidos (ciclofosfamida, 5-fluoruracil e citarabina) apresentam valores da PEC maiores ou iguais ao limite de ação de $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$ da diretiz europeia.

Se o valor da PEC for inferior a $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$, e o log Kow inferior a 4,5, é improvável que o fármaco represente um risco para o meio ambiente. Se o valor for igual ou superior a $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$, a avaliação deve prosseguir pela Fase II descrita na metodologia preconizada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA, 2006).

O alcance da exclusão da avaliação obrigatória para todos os medicamentos com base nesse limite tem sido questionado por alguns autores. Kümmerer *et al.* (2016), argumentam que os fármacos antineoplásicos podem ter efeitos sobre os organismos aquáticos em concentrações inferiores a $0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$, e os efeitos ecotoxicológicos da exposição crônica, mesmo em concentrações muito baixas, ainda são desconhecidos. Como nenhum limite de ação seguro pode ser assumido para essas substâncias, mesmo nessas concentrações, os limites não devem ser aplicados. Booker *et al.* (2014) acrescenta que efeitos sutis associados à exposição em baixas concentrações requerem maior atenção, particularmente para esses fármacos. Considerando esses argumentos e o princípio da precaução, o estudo realizou a avaliação dos 20 fármacos selecionados de acordo com a fase II da diretiz.

7.1. Avaliação do comportamento dos fármacos no ambiente aquático

O comportamento dos fármacos durante o processo de tratamento das águas residuárias depende basicamente de suas propriedades físico-químicas, entretanto, nem todos os fármacos têm todos os parâmetros determinados. As propriedades físicas e químicas dos fármacos disponíveis na literatura estão sumarizadas na tabela 9. A descrição completa das propriedades de todos os fármacos avaliados pode ser consultada no apêndice I.

Tabela 9: Propriedades físicas e químicas dos fármacos

FÁRMACO	TRANSPORTE				PERSISTÊNCIA		BIOCONCENTRAÇÃO	
	Solubilidade (mg/ml)	pKa	KOC	HLC	HYD	BIOD	LOGKOW	BCF
carboplatina	> 15(a)	0,24(b)	891(d)				-1,78(b)	
ciclofosfamida	40(e)	2,84(b)	52 (e)	1,40E-11(e)	S(e)	N(e)	0,63(e)	3(e)
5fu	11,1(b)	8,02(c)	8(e)	1,66E-10(e)	N(e)	S(e)	-0,89 (c)	3(b)
cisplatina	2,53(e)	6,6(b)	3,020(d)			N(e)	-2,19(c)	NA
citarabina	3,64E+03(b)	4,20(b)	1(b)	1,57E+19(e)		60-70% (e)	-2,46 (e)	3(b)
dacarbazina	1,36E+03(c)	4,42(e)	15(b)				-0,24(e)	10(b)
docetaxel	0,013(c)	12,02(b)	1,9E+05 (e)	8,09E-24(e)	N(e)		2,83(e)	19(e)
doxorubicina	0,26 (e)	9,46(e)	389(b)	2,5E-23(e)	N(e)	48-74% (b)	1,27(c)	3(b)
etoposido	0,587 (b);	9,8 (e)	19 (b)			N(e)	1,16 (c)	3(b)
fludarabina	3,53E+03(c)		2(b)				-2,80(c)	3(b)
gencitabina	15,30 (e)	3,6(b)	1		N(k)	30-45% (e)	-1,40(c)	3(b)
idarubicina	0,77(c)							
ifosfamida	37,8(c)	1,45 (b)	70(e)	1,36E-11(c)	S	N(k)	0,86(e)	3(e)
irinotecano	3,64E-05(b)	8,1(b)	2,818(b)		S		3,2(c)	355(b)
metotrexate	4,98 (e)	3,8 (e)				95%(e)	-0,91 (c)	
mitoxantrona	10,0(c)					N(b)		
oxaliplatina	0,028 (c)	7,35(b)					-0,47 (c)	
paclitaxel	1,07E-04 (b)	11,99 (b)	58,884 (b)				5,25 (b)	750 (b)
vimblastina	4,46E-02(e)	5,4-7,4(e)	2,400(e)	1,03E-27(e)	N(e)		3,7(e)	140(e)
vincristina	0,03(c)	5(c)				30%(e)	2,82(e)	

Legenda: HYD: hidrólise; BIOD: biodegradabilidade; HLC: Constante da lei de Henry; BCF: fator de bioconcentração; koc: coeficiente de partição de Carbono Orgânico; pKa: constante de dissociação; kow: coeficiente de partição octanol-água ; (a) PUBCHEM (b) BOOKER, 2014 (c) DRUGBANK (d) LENZ, 2007 (e) TOXNET

Fonte: Elaborado pelo autor

De acordo com a tabela 9, verifica-se que há um amplo espectro de valores para a solubilidade ($E-02$ a $E+04$ mg.L^{-1}), pKa (0,24 a 12,2), $\log K_{ow}$ (-2,8 a 5,25), K_{oc} (1 a $1,90E+06$) e BCF (3 a 750) entre esses fármacos. Os baixos valores da constante da lei de Henry (HLC) sugerem que é improvável que qualquer um desses compostos se volatilize a temperatura ambiente a partir de águas superficiais. Um valor de HLC $<10^{-5}$ indica que a volatilização é insignificante (JOSS *et al.*, 2006).

Os baixos valores de BCF da maioria dos fármacos sugerem seu baixo potencial para bioconcentração em organismos aquáticos. Um valor de BCF ≥ 5.000 ($\log \text{BCF} \geq 3,7$) indica um elevado potencial de bioconcentração (USEPA, 2012). 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, já que a maioria deles não possui grupos funcionais que hidrolisam em condições ambientais. A fotólise pode ser um caminho para a remoção de alguns. A doxorubicina absorve luz em comprimentos de onda superiores a 290 nm e, portanto, pode ser suscetível à fotólise direta pela luz solar (MAHNIK *et al.*, 2006), assim como o docetaxel e o metotrexate (TOXNET, 2018). O etoposido absorve luz no espectro UV e pode sofrer fotólise direta em corpos d'água naturais. No entanto, a taxa dessa reação não é conhecida (XIE, 2012).

Os compostos de platina são solúveis ou muito solúveis em água. A citarabina e a dacarbazina também são muito solúveis em água (XIE, 2012). A sorção ao material particulado em suspensão e deposição com lodo pode ser uma via importante de remoção para compostos com alto K_{ow} e / ou K_{oc} . Quando o valor de K_{oc} é superior a 2.000, o fármaco mostra tendência à absorção pelo lodo. Se for inferior a 500, não se espera que seja absorvido no material particulado da ETE (BOOKER *et al.*, 2014). Uma baixa tendência de um composto se acumular nos sólidos de esgoto é esperada para valores de $\log K_{ow} < 2,5$ enquanto um $\log K_{ow} > 4,0$ indica uma alta tendência à sorção. Um valor de $\log K_{ow}$ entre 2,5 a 4,0 indica uma tendência moderada (BITTENCOURT *et al.*, 2016).

Os fármacos docetaxel (1.900.000), irinotecano (2.818), paclitaxel (58.884) e vimblastina (2.400) apresentam valores mais altos de K_{oc} . Essas drogas e a vincristina também apresentam valores de $\log K_{ow}$ de até 2,5, indicando uma alta tendência à sorção ao lodo de esgoto. O irinotecano foi detectado em diferentes afluentes de ETE e em águas residuais hospitalares, mas foi completamente removido pelo processo de tratamento

(NEGREIRA; DE ALDA; BARCELÓ, 2014b; GÓMEZ-CANELA *et al.*, 2014; OLALLA *et al.*, 2018).

De acordo com seu alto valor de K_{oc} , espera-se que o docetaxel seja adsorvido por lodo, no entanto nenhum estudo que comprove a remoção foi encontrado. Essa droga é excretada até sete dias após a administração devido ao seu metabolismo lento. A maior parte da droga administrada é excretada em domicílio e não foi detectada em diferentes amostras de efluentes hospitalares (FERRANDO-CLIMENT; RODRIGUEZ-MOZAZ; BARCELÓ, 2014). Nenhum valor de K_{ow} foi encontrado sobre a idarrubicina, mas, como outras antraciclina, espera-se que seja removido juntamente com o lodo de esgoto (MAHNIK *et al.*, 2007).

Não foram encontradas informações sobre $\log K_{ow}$ e K_{oc} da mitoxantrona, no entanto esse fármaco é adsorvido por diversos materiais como vidro, metais e plástico e, analogamente, mostra um potencial de sorção em lodo e sedimentos (KOSJEK; HEATH, 2011).

A carboplatina (891) e a cisplatina (3.020) apresentam valores elevados de K_{oc} . Supõe-se que a ETE remova esses fármacos das águas residuais, uma vez que as substâncias são bem absorvidas pelo lodo ativado e, em menor medida, pelos sólidos em suspensão nas águas residuárias (LENZ *et al.* 2005, 2007). Ghafuri *et al.* (2017) observaram uma eficiência de eliminação de cisplatina, carboplatina e oxaliplatina de 52%, 59% e 60%, respectivamente, concluindo que o processo de sorção desempenha um papel importante na eliminação desses compostos.

O metotrexate pode ser removido por biodegradação. Um experimento em inóculo de esgoto indicou uma taxa de biodegradação de 95%, porém o produto de degradação (7-hidroxi metotrexato) é tóxico e persistente (TOXNET, 2018). Taxas de remoção de 100% deste fármaco em ETE foram observadas por Martín *et al.* (2014). Espera-se que a citarabina e o 5-fluoruracil sejam removidos por biodegradação, mas não imediatamente. A biodegradação da citarabina iniciou após 3 semanas e melhorou após 40 dias, chegando a 85%, mostrando que é necessário um tempo para a adaptação do microorganismo à citarabina (MAHNIK *et al.*, 2007).

Kümmerer e Al-Ahmad (1997) destacaram que o 5-FU não foi biodegradado em 40 dias. O fármaco tem efeitos sinérgicos com alguns antibióticos presentes em efluentes hospitalares que provavelmente inibem sua degradação. Kosjek e Heath (2011) notaram remoção rápida usando fotodegradação e biodegradação. No entanto, concentrações mais

elevadas de 5-FU podem ser citotóxicas para microrganismos e conseqüentemente inibir a degradação.

A fludarabina e a gencitabina foram 50% removidas por biodegradação (ROWNEY; JOHNSON; WILLIAMS, 2009). Kümmerer e Al-Ahmad (1997) realizaram um teste com efluente hospitalar em lodo ativado e também relataram 50% de biodegradação para a gencitabina.

Não se espera que a ciclofosfamida e a ifosfamida sejam removidas pelo ambiente ou por qualquer processo de tratamento. Esses fármacos são pouco solúveis em água e os seus valores de Koc e Kow não indicam que sejam absorvidos em sólidos suspensos e sedimentos. Kiffmeyer *et al.* (1998) destacaram que essas drogas não são biodegradáveis. Steger-Hartmann, Kümmerer e Hartmann (1997) simularam os processos de remoção por ETEs em escala laboratorial por 39 dias e não observaram aumento da remoção desses medicamentos em águas residuárias. Buerge *et al.* (2006) e Česen *et al.* (2016) também concluíram que a tecnologia de lodo ativado era incapaz de promover a sua remoção.

A dacarbazina é polar e solúvel em água. Seus baixos valores log Kow e Koc indicam que é mais provável que permaneça na fase aquosa do que sorvido a lodo, mas nenhum estudo foi realizado para comprovar a hipótese. Li *et al.* (2015) encontraram concentrações de dacarbazina em amostras de esgoto secundário, sem tratamento. A mitoxantrona pode ser degradada em produtos de transformação bioativos que podem ser mais estáveis e tóxicos na água do que o composto original (EHNINGER *et al.*, 1985; GÓMEZ-CANELA *et al.*, 2014).

7.2. Avaliação dos efeitos ecotoxicológicos

Uma revisão abrangente da literatura foi realizada para encontrar concentrações seguras desses fármacos a partir de dados de toxicidade em organismos aquáticos, mas essas informações são escassas. Não foram encontrados dados sobre carboplatina, dacarbazina, docetaxel, fludarabina, idarrubicina, irinotecano, oxaliplatina e vinblastina. Nem todos os fármacos apresentaram estudos realizados nos três níveis tróficos (algas, crustáceos e peixes), impossibilitando a derivação de PNEC, conforme a diretriz europeia. Os resultados disponíveis dos testes para os fármacos e as respectivas referências estão descritos no apêndice E.

Para a cisplatina, há dados de ecotoxicidade aguda e crônica (MOERMOND *et al.*, 2018). Os dados crônicos estavam disponíveis para algas, invertebrados aquáticos e peixes.

Portanto, um AF igual a 10 foi aplicado ao menor valor de NOEC definido como $0,25 \mu\text{g.L}^{-1}$, relatado para *Daphnia magna* (PARRELLA *et al.*, 2014), resultando em uma PNEC indicativa de $0,025 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Vários testes foram realizados para estimar as atividades ecotoxicológicas da ciclofosfamida (WEIGT *et al.*, 2011; RUSSO *et al.*, 2018; ČESEN *et al.*, 2016; BIAŁK-BIELIŃSKA *et al.*, 2017). Estudos genotóxicos também foram realizados e sugerem que esta droga afeta os organismos *Lithobates catesbeianus* após 30 dias de exposição (ARAÚJO *et al.*, 2019). Testes agudos e crônicos foram executados em algas, invertebrados aquáticos e peixes e, aplicando-se um AF igual a 10 para a menor NOEC ($4.820 \mu\text{g.L}^{-1}$) relatada para *Brachionus calyciflorus* (RUSSO *et al.*, 2018), resultou em uma PNEC indicativa de $0,482 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Foi encontrada uma quantidade substancial de dados de ecotoxicidade do 5-fluorouracil (BREZOVŠEK; ELERŠEK; FILIPIČ, 2014; ZOUNKOVÁ *et al.*, 2007; ZOUNKOVA *et al.*, 2010; KOVÁCS *et al.*, 2016; PARRELLA *et al.*, 2014; BIAŁK-BIELIŃSKA *et al.*, 2017; ZAŁĘSKA-RADZIWIŁŁ; AFFEK; DOSKOCZ, 2017; DEYOUNG *et al.*, 1996; BACKHAUS; SCHOLZE; GRIMME, 2000; SUÁREZ *et al.*, 2008; STRAUB, 2010). Informações sobre testes agudos e crônicos estão disponíveis. A menor NOEC foi de $0,55 \mu\text{g.L}^{-1}$, relatada para o invertebrado aquático *Ceriodaphnia dubia* (ZOUNKOVÁ *et al.*, 2010). A aplicação de um fator de avaliação igual a 10 resultou numa PNEC de $0,055 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Apenas dois estudos foram encontrados com dados ecotoxicológicos da citarabina. Zounkova *et al.* (2010) relataram testes agudos com *Desmodesmus subspicatus*, *Daphnia magna* e *Pseudomonas putida* e a menor concentração verificada foi de $10.000 \mu\text{g.L}^{-1}$ (LOEC). A concentração de $3.700 \mu\text{g.L}^{-1}$ para LOEC foi relatada em um teste crônico com *D. magna* e também um valor de $1.396.000 \mu\text{g.L}^{-1}$ (LC50) para um teste agudo com *Thamnocephallus platyurus* (RUSSO *et al.*, 2018). Moermond *et al.* (2018) consideraram que não é possível derivar uma concentração ambiental segura por não haver informações de testes realizados nos três níveis tróficos, nem para dados agudos nem para dados crônicos.

Os dados ecotoxicológicos da doxorrubicina são escassos e restritos a dois estudos. Zounkovà *et al.* (2007) relataram que a doxorrubicina foi o composto mais genotóxico entre quatro outras drogas citostáticas em ensaios com bactérias e leveduras. Parrella *et al.* (2014) relataram que o único resultado crônico para essa droga foi obtido para o rotífero *Brachionus calyciflorus* (48h), porém, o teste é realizado no escuro, pois a droga é degradada pela luz.

Como os testes de toxicidade crônica em *Daphnia magna* e *Ceriodaphnia dubia* são realizados à luz, sua execução não foi possível. Testes agudos foram realizados em dois níveis tróficos (crustáceo e algas) impedindo a derivação de uma concentração ambiental segura.

Para o etoposídeo, um conjunto completo de dados está disponível para testes agudos e crônicos em quatro estudos (BREZOVŠEK; ELERŠEK; FILIPIČ, 2014; ZOUNKOVA *et al.*, 2007; KOVÁCS *et al.*, 2016; PARRELLA *et al.*, 2014). Não foram observadas mortalidades nos testes agudos a uma concentração de 100.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ da substância em estudo em *Danio rerio* (KOVÁCS *et al.*, 2016). Os valores mais baixos para testes crônicos (EC10) foram relatados por Parrella *et al.* (2014): 1,0E+03 $\mu\text{g.L}^{-1}$ para *B. calyciflorus* (48 h), 96 $\mu\text{g.L}^{-1}$ para *Ceriodaphnia dubia* (7 d) e 98 $\mu\text{g.L}^{-1}$ para *Daphnia magna* (21 d). Um AF de 10 foi aplicado à menor NOEC de (96 $\mu\text{g.L}^{-1}$), resultando numa PNEC de 0,96 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Para a gencitabina, a genotoxicidade foi observada em concentrações em torno de 100.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Nenhum dado de NOEC foi encontrado. Em estudos de reprodução em *daphnia*, foram relatados EC50 e LOEC > 1,000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ e em testes agudos foram observados EC 50 > 100.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ e LOEC > 50.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (ZOUNKOVA *et al.*, 2010). A PNEC não foi derivada em função da inexistência de informações de testes nos três níveis tróficos.

A ifosfamida foi estudada por Weigt *et al.* (2011), Russo *et al.* (2018), Česen *et al.* (2016) e Białk-Bielińska *et al.* (2017). Dados agudos estão disponíveis para sete níveis tróficos e dados crônicos para cinco níveis tróficos. O menor valor de NOEC relatado foi de 3.030 $\mu\text{g.L}^{-1}$ para *Ceriodaphnia dubia* (RUSSO *et al.*, 2018). Um AF de 10 foi aplicado a este valor de NOEC resultando em um PNEC indicativo de 303 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (MOERMOND *et al.*, 2018).

Apenas dados agudos estavam disponíveis para o metotrexate (HENSCHERL *et al.*, 1997; BIAŁK-BIELIŃSKA *et al.*, 2017). Não foram encontrados registros de testes crônicos e os testes agudos (EC50) realizados nos três níveis tróficos relataram um valor de 9.510 $\mu\text{g.L}^{-1}$ para *Raphidocelis supcapitata*. Uma concentração de 80 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (EC50 em 7 dias) foi relatada para *Lemna minor* por Białk-Bielińska *et al.* (2017). Assim, um AF de 1.000 é aplicado a este valor, resultando em um PNEC indicativo de 0,08 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Não foi possível obter uma concentração ambiental segura para a mitoxantrona, pois o conjunto de níveis tróficos (algas, crustáceos e peixes) não estava completo. Um estudo de toxicidade aguda com *Daphnia magna* sugere que o composto original foi rapidamente

degradado em água com a subsequente formação de produtos de transformação bioativa (TPs) que são estáveis e tóxicos para *D. magna* (GÓMEZ-CANELA *et al.*, 2015).

Apenas um estudo foi encontrado com dados ecotoxicológicos com o paclitaxel. A imobilização foi observada no teste agudo na concentração de 740.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ em *D. magna* (MARTÍN *et al.*, 2014). Não foi possível obter uma concentração ambiental segura para o paclitaxel, uma vez que o ensaio contempla apenas um nível trófico.

Apenas um estudo foi encontrado sobre a ecotoxicidade da vincristina. Os testes foram realizados em *Lemna minor*, *Daphnia magna* e *Pseudomonas putida*. Nos testes com estes organismos, o fármaco causou 50% dos efeitos em concentrações de 7.640 $\mu\text{g.L}^{-1}$ no teste com crustáceos e $> 100.000 \mu\text{g.L}^{-1}$ nos estudos com planta e bactérias (JURECZKO; PRZYSTAŚ, 2018).

7.3. Avaliação do risco

Embora o hospital não execute qualquer pré-tratamento do seu efluente, todo esgoto do município é coletado e tratado em oito ETEs cujos efluentes são enviados para a Baía de Guanabara. Dez fármacos apresentam indicação de remoção por sorção ao lodo da ETE. De acordo com as referências encontradas, espera-se que docetaxel, idarrubicina, irinotecano, mitoxantrona, paclitaxel, vimblastina, vincristina e compostos de platina apresentem sorção em sedimentos e sejam removidos em lodo. No entanto, mais estudos devem ser realizados para comprovar a remoção, e o lodo deve receber tratamento e destinação adequada para evitar riscos ambientais.

Como não foram encontrados dados ecotoxicológicos de 10 fármacos, seu comportamento e destino ambiental foram avaliados apenas pelas propriedades físicas e químicas. Apenas 6 valores de PNEC foram derivados de estudos ecotoxicológicos, de acordo com os critérios da norma europeia. Os valores de PNEC derivados de estudos ecotoxicológicos são apresentados na tabela 10, juntamente com seus respectivos valores de PEC calculados no item 3.2 e a razão PEC / PNEC.

Tabela 10: valores de PEC, PNEC e relação PEC/PNEC dos fármacos

FÁRMACO	PEC	PNEC	PEC/ PNEC	FÁRMACO	PEC	PNEC	PEC/ PNEC
cisplatina (1)	2,10E-04	0,025	8,38E-03	etoposideo (4)	1,24E-03	0,96	1,29E-03
ciclofosfamida (2)	1,18E-02	0,482	2,45E-02	ifosfamida (5)	3,31E-03	303	1,09E-05
5-fluoruracil (3)	1,12E-02	0,055	2,04E-01	metotrexate (6)	2,51E-03	0,08	3,14E-02

Legenda: PEC: concentração ambiental prevista; PNEC: concentração prevista de não efeito (1,4) Parrella *et al.* (2014); (2,5) Russo *et al.* (2018); (3) Zunková *et al.* (2010); (6) Białk-Bielińska *et al.* (2017).

Fonte: Elaboração: autor

A avaliação da relação PEC / PNEC, não indica um risco ambiental de cisplatina (Tabela 4). A sorção favorece sua eliminação pela ETE, mas nos países em desenvolvimento, nem todos os esgotos gerados são tratados e liberados nos corpos receptores. Os sedimentos podem adsorver essas drogas, exigindo estudos adicionais, específicos nos corpos d'água. Embora a cisplatina não apresente risco pela razão PEC / PNEC, os efeitos nos sedimentos não são conhecidos.

Espera-se que a fludarabina e a gencitabina tenham uma taxa de remoção de 50% por biodegradação. Embora a gencitabina seja o quarto antineoplásico mais consumido no hospital, seu valor de PEC é de 0,0074 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Estudos em reprodução de *D. magna* relataram um EC50 e LOEC de $> 1.000 \mu\text{g.L}^{-1}$. Como resultado, um risco ambiental não é esperado na área de estudo embora a PNEC não tenha sido derivada.

Não se espera que a ciclofosfamida e a ifosfamida sejam removidas na ETE. Embora os estudos ecotoxicológicos mostrem efeitos tóxicos em diferentes concentrações, a relação PEC / PNEC desses medicamentos não sugere um risco ambiental no ambiente avaliado (Tabela 4). No entanto, apesar de sua alta diluição após sua liberação na baía, estudos específicos sobre sedimentos e organismos devem ser realizados. A dacarbazina não apresenta um potencial de remoção por sorção e nenhum dado de remoção de biodegradação foi encontrado.

O 5-FU apresenta possibilidade de biodegradação, especialmente se estiver em baixas concentrações (KOSJEK; HEATH, 2011). Embora seja o segundo maior consumo no hospital, o valor da PEC é baixo e a relação PEC / PNEC é de 0,20 (Tabela 4). Essas condições não sugerem um risco ambiental na área de estudo. A citarabina é o terceiro antineoplásico mais consumido no hospital e pode se degradar lentamente. Os valores de

PNEC não foram derivados, mas uma PEC de $0,0089 \mu\text{g.L}^{-1}$ não indica um risco ambiental, pois um valor de LOEC de $3.700 \mu\text{g.L}^{-1}$ foi relatado em um teste crônico com *D. magna* (RUSSO *et al.*, 2018).

7.4. Discussão

Esta avaliação preliminar disponibiliza informações necessárias para classificar e priorizar os fármacos com maior potencial de impacto ambiental.

Não foram encontrados estudos ecotoxicológicos contemplando os três níveis tróficos para quatro dos dez fármacos cujos ensaios de toxicidade são descritos na literatura, impossibilitando a derivação da PNEC, de acordo com as recomendações do TGD (CE, 2003). Por outro lado, existem estudos relatados para estes fármacos desenvolvidos em 1 ou 2 níveis tróficos, porém, a metodologia aplicada exige estudos nos três níveis.

Em função da concentração estimada dos fármacos nas águas de superfície do município, as características de consumo e saneamento locais a avaliação foi encerrada sem a necessidade de informações adicionais. Entretanto, em locais onde as concentrações previstas sejam mais elevadas, a avaliação do risco deve prosseguir pela fase IIB da norma europeia. Nesta fase, são necessárias informações que nem sempre estão disponíveis nos países em desenvolvimento. Essas questões apontam para a necessidade de desenvolver abordagens de avaliação que atendam às especificidades do contexto brasileiro para viabilizar a avaliação de risco ambiental de fármacos nos municípios do país e contribuir para o desenvolvimento de estratégias para mitigar o seu impacto com os recursos humanos, materiais e tecnológicos disponíveis. Załęska-Radziwiłł, Affek e Doskocz (2017) destacam que a avaliação de risco ambiental não é uma técnica de cálculo comum e sim um processo de tomada de decisão completo, que visa promover ações e políticas que protejam o meio ambiente.

CAPÍTULO 8 - ADAPTAÇÃO DAS DIRETRIZES INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL DE FÁRMACOS À REALIDADE BRASILEIRA

8.1. PROPOSTA DE METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL DE FÁRMACOS

A avaliação dos fármacos no capítulo 7 mostrou que a escassez de ensaios ecotoxicológicos em três níveis tróficos dificulta a derivação da PNEC para a maioria dos fármacos. Além disso, informações das taxas de remoção dos fármacos em ETE, necessárias para o refinamento da PEC pela norma europeia, são, em sua maioria, baseadas em dados experimentais ou reais, porém, obtidas em operações de tratamento de efluentes realizados em outros países. Informações sobre a operação das estações de tratamento de esgotos municipais nos municípios brasileiros nem sempre são acessíveis.

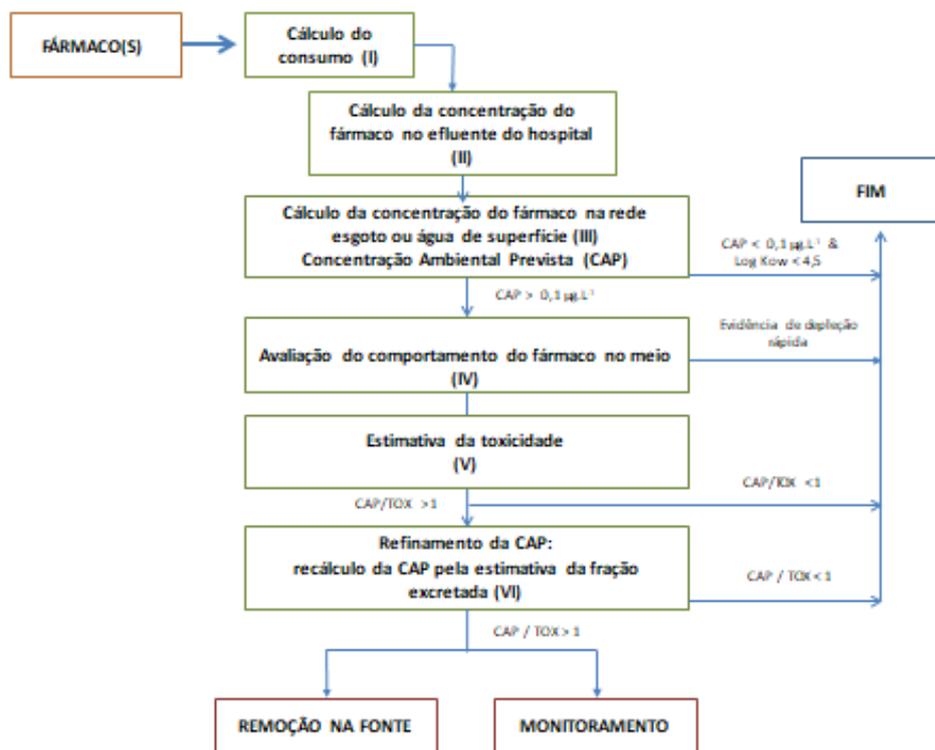
Na ausência de legislação específica no Brasil, propõe-se a adequação do disposto em diretrizes internacionais (UE e EUA) de avaliação de risco ambiental de fármacos para a realidade brasileira. O objetivo é adaptar os pressupostos das normas internacionais de avaliação do risco ambiental, necessários para o registro de fármacos à avaliação do risco de lançamento de fármacos no ambiente por unidades hospitalares.

A existência de legislação que estabeleça parâmetros para os fármacos em matrizes aquosas é importante, porque refletirá diretamente na melhoria da qualidade da água (BOGER *et al.*, 2015). Este capítulo estabelece uma abordagem factível às condições brasileiras, capaz de subsidiar criticamente 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.

Foram utilizadas as normas norte-americana e europeia referenciadas no capítulo 5 para avaliação do risco ambiental associado ao uso de produtos farmacêuticos como referência metodológica, além do *Technical guidance document on risk assessment* da união Europeia (EUROPEAN COMMISSION, 2003).

A metodologia desenvolvida adota a terminologia adotada nas normas internacionais traduzida do inglês para o português em que o acrônimo PEC (*predicted environmental concentration*) equivale à CAP (concentração ambiental prevista). A sequência de etapas para a execução da avaliação é descrita no fluxograma da figura 10.

Figura 10: Fluxograma da avaliação do risco ambiental



Fonte: Elaborado pelo autor

Assim como nas normas europeia e norte-americana, o método se baseia na previsão da concentração dos fármacos nas águas e a avaliação do seu comportamento químico e 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) é feita para atender demanda prévia, e.g. do(s) órgão(s) governamentais 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.6).

$$CEFE (\mu\text{gL}^{-1}) = C_F (\mu\text{gdia}^{-1}) / Q_{FE} (\text{Ldia}^{-1}) \text{ Eq. (6)}$$

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 muito menor do que a vazão da rede é utilizada a equação (ii) referenciada no capítulo 6.

$$\text{CAP } (\mu\text{g.L}^{-1}) = C_F (\mu\text{g.dia}^{-1}) / [Q_E (\text{L.dia}^{-1})] * 10 \text{ Eq. (2)}$$

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 (7):

$$Q_E = \text{Volume água consumida per capita/dia} * \text{Coeficiente de retorno} * \text{População atendida} \text{ Eq. (7)}$$

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 $0,1\mu\text{g.L}^{-1}$ 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 $\log k_{ow} > 3,5$ já adotada pela União Europeia.

O limite de ação proposto é superior ao adotado pela norma europeia ($0,01\mu\text{g.L}^{-1}$) e equivale ao limite da norma norte americana ($0,1\mu\text{g.L}^{-1}$) para a concentração ambiental esperada (*environmental expected concentration* - EEC). Esse limite foi 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 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ou ng.L^{-1} ainda são de uso restrito a poucas instituições (BILA; DEZOTTI, 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; ANDRADE, 2015). Apesar do potencial do país para desenvolver metodologias de quantificação de micropoluentes orgânicos emergentes (MPOE), 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; SANTOS, 2016). Nos países desenvolvidos, a incorporação de novas substâncias aos padrões de qualidade da água leva em consideração a disponibilidade de métodos analíticos e tecnologias de tratamento 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).

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 , K_f ou K_{oc}) (e) hidrólise (f) fotólise (g) constante de dissociação (pK_a) (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)

Essas avaliações buscam estimar a concentração do fármaco que não produza qualquer efeito adverso observável sobre os organismos-teste permitindo uma percepção da relação entre a concentração prevista no ambiente e a concentração tóxica. Assim, compara-se a CAP calculada com a TOX que corresponde à PNEC da norma europeia.

Esse valor é obtido a partir de testes de ecotoxicidade agudos e crônicos (LC50, EC50, LOEC ou NOEC) nos três níveis tróficos (algas ou cianobactérias; invertebrados aquáticos e peixes). Nesses casos usa-se um fator de incerteza de: 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 os três níveis tróficos (EMEA, 2006; FDA, 1998). Quando a relação CAP/TOX < 1 , a avaliação é encerrada. Caso 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 da ETE no refinamento da CAP. Entretanto, além de poucos municípios brasileiros tratarem a totalidade do esgoto gerado, existem poucos estudos sobre remoção de fármacos no país (MONTAGNER; VIDAL;

ACAYABA, 2017). Nesse cenário, assume-se que os fatores de remoção (F_{stp}) 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; JOHNSON; WILLIAMS, 2009; BESSE; LATOUR; GARRIC, 2012).

Nesse contexto, o refinamento da CAP considera somente a fração excretada do fármaco. Geralmente nenhum fármaco é excretado em sua totalidade, e a taxa de excreção varia de acordo com as características genéticas, idade do paciente, fatores ambientais e mórbidos, estrutura molecular do fármaco e forma farmacêutica, valores exigidos para o registro do medicamento (AZUMA *et al.*, 2016; ISIDORI *et al.*, 2016; PEREIRA, 2007). Assim, o valor da CAP deve ser recalculado aplicando-se a equação (8), obtendo-se o seu valor refinado (CAP_{ref}):

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

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.

8.2. APLICAÇÃO DA METODOLOGIA PROPOSTA AOS 20 FÁRMACOS AVALIADOS NO CAPÍTULO 7

As etapas I (cálculo do consumo) e III (cálculo da CAP) foram executadas no capítulo 8 e os resultados estão consolidados na tabela 5. A etapa II (estimativa da concentração no efluente do hospital não foi realizada) A estimativa da concentração ambiental prevista (CAP) não indicou qualquer fármaco com concentração superior ao limite de ação da norma europeia ($0,01 \mu\text{g.L}^{-1}$) e dois (ciclofosfamida e 5-FU) com concentrações superiores ao limite proposto nesta metodologia ($0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$). Entretanto, como se trata de fármacos cujos efeitos no ambiente ainda não são suficientemente conhecidos, a avaliação foi realizada para todos os fármacos.

A avaliação do comportamento dos fármacos no meio (etapa IV) também está descrita no capítulo 8, e a tabela 6 mostra um resumo das características físico-químicas dos fármacos. A análise indicou que, 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. O restante pode ser removido por sorção, pois o município direciona todo o esgoto coletado para uma ETE. Esta triagem indica que o tratamento de esgoto pode reduzir o risco para o meio aquático.

No capítulo 7, a etapa V (avaliação ecotoxicológica) seguiu o disposto na norma europeia ao utilizar informações de ensaios ecotoxicológicos que contemplem os três níveis tróficos (algas, crustáceos e peixe). Foram encontrados estudos somente para seis fármacos: cisplatina, ciclofosfamida, 5-FU, etoposido, ifosfamida e metotrexate. De acordo com as recomendações da norma europeia, não é possível derivar a TOX (PNEC) dos demais fármacos por não haver informações que contemplem os três níveis tróficos.

Entretanto, há estudos relatados de testes agudos e crônicos para os fármacos citarabina, doxorrubicina, gencitabina, paclitaxel e vincristina desenvolvidos em 1 ou 2 níveis tróficos. Essa metodologia utilizou todas as informações disponíveis para derivar a PNEC, aplicando os fatores de incerteza descritos na norma norte-americana.

Dois estudos foram encontrados com dados ecotoxicológicos da citarabina. Zounkova *et al.* (2010) relataram testes agudos com *Desmodesmus subspicatus*, *Daphnia magna* e *Pseudomonas putida* e a menor concentração verificada foi de 10.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (LOEC) para *P. putida*. A concentração de 3.700 $\mu\text{g.L}^{-1}$ para LOEC foi relatada em um teste crônico com *D. magna* e também um valor de 1.396.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (LC50) para um teste agudo com *Thamnocephalus platyurus* (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 PNEC de 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Parrella *et al.* (2014) relatou a realização de testes agudos com a doxorrubicina em dois níveis tróficos (algas e crustáceos). Aplicando o fator 1000 à concentração de 310 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (EC 50) relatada para *Thamnocephalus platyurus*, determinou-se uma PNEC de 0,31 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Para a gencitabina, foram observados EC 50 > 100.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ e LOEC > 50.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ em testes agudos (ZOUNKOVA *et al.*, 2010). Aplicando o fator 1000 à menor concentração (50.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$) verificada em testes agudos realizados com *Daphnia magna*, determinou-se uma PNEC de 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Apenas um estudo foi encontrado com dados ecotoxicológicos com o paclitaxel. A imobilização foi observada no teste agudo na concentração de 740.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ em *Daphnia*

magna (MARTÍN *et al.*, 2014). Aplicando o fator 1000 a esta concentração, derivou-se o valor da PNEC, obtendo-se 740 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Apenas um estudo foi encontrado sobre a ecotoxicidade da vincristina. Testes agudos foram realizados em *Lemna minor*, *Daphnia magna* e *Pseudomonas putida*. Nestes testes o fármaco causou 50% dos efeitos em concentrações de 7.640 $\mu\text{g.L}^{-1}$ no teste com crustáceos e superior a 100.000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ nos estudos com planta e bactérias (JURECZKO; PRZYSTAŚ, 2018). Aplicando-se o fator 100 sobre a menor concentração de 7.640 $\mu\text{g.L}^{-1}$ verificada em crustáceos, obteve-se uma PNEC de 76,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

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 11 mostra os valores da CAP, TOX e a relação CAP/TOX para esses onze fármacos.

Tabela 11: 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				

Fonte: Elaborado pelo autor

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), assim como na avaliação pela norma europeia realizada no capítulo 7.

A metodologia diferencia-se da adotada pela UE em três principais pontos: (i) adota um limite de ação superior (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.

As avaliações foram conduzidas em um município onde foi realizada uma média de 768 procedimentos de quimioterapia por mês ao longo do período estudado. A média de procedimentos realizados em 142 municípios da rede de atendimento oncológico do SUS é 1200 procedimentos por mês, de acordo com as informações disponíveis na base de dados do DATASUS e apresentadas no apêndice D. Além disso, o município possui a 23ª maior população de toda a amostra e conta com o segundo maior índice médio de tratamento de esgoto (APÊNDICES B e C). Este cenário favorece a diluição dos fármacos e consequentemente 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.

Entretanto, 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 muito heterogêneo e, consequentemente, a aplicação desta metodologia em outros municípios pode encontrar resultados diferentes. A sua aplicação desta metodologia em municípios previamente hierarquizados em relação ao potencial de contaminação pelos fármacos oncológicos pode auxiliar na priorização dos fármacos que devem ser monitorados bem como na escolha dos pontos de amostragem.

CAPÍTULO 9 - POTENCIAL DE INSERÇÃO DOS FÁRMACOS ONCOLÓGICOS NO AMBIENTE AQUÁTICO EM MUNICÍPIOS BRASILEIROS

As avaliações preliminares de risco ambiental apresentadas nos capítulos anteriores indicaram que o tratamento de esgoto pode reduzir o risco associado à inserção de fármacos para o meio aquático. Entretanto os indicadores de saneamento são muito diversos no Brasil. Dados obtidos do Sistema Nacional de informações de Saneamento (SNIS) mostram que muitos municípios da rede pública de atendimento oncológico não coletam e não tratam todo o esgoto produzido, que é direcionado diretamente para os rios ou mar.

Além disso, o consumo de medicamentos em um município depende do número e da complexidade dos hospitais e serviços de saúde, das prescrições médicas, de características epidemiológicas e sazonalidade, entre outros fatores. Estas considerações são importantes e sugerem que o consumo de uma região geográfica pode não ser o mesmo de outro local (BURNS *et al.*, 2018).

No Brasil, não há dados disponíveis sobre o consumo de medicamentos no nível municipal, bem como das unidades hospitalares. Além disso, informações necessárias à elaboração da avaliação de risco ambiental, como a vazão das redes de esgoto e das águas de superfície, das tecnologias de tratamento e quantidades de ETE em cada município, também são escassas.

Este capítulo tem por objetivo ordenar municípios brasileiros pelo potencial de contaminação de suas redes de água e esgoto com esses fármacos utilizando as informações de consumo dos fármacos oncológicos no município de Niterói para simular a correspondente inserção destes fármacos no ambiente aquático de 142 municípios brasileiros participantes da rede pública de atendimento oncológico localizados no interior do país.

Em função da inexistência de dados de consumo dos fármacos nos municípios selecionados, o estudo simula a inserção dos fármacos no seu ambiente aquático utilizando um modelo matemático elaborado a partir das informações levantadas no estudo de caso realizado no capítulo 7.

A tabela 12 mostra o consumo médio de cada fármaco no município de Niterói.

Tabela 12: Consumo médio de fármacos no município de Niterói no período 2010-2017

FÁRMACO	CONSUMO (μg)	FÁRMACO	CONSUMO (μg)	FÁRMACO	CONSUMO (μg)	FÁRMACO	CONSUMO (μg)
carboplatina	265140	dacarbazina	199690	gencitabina	1214110	mitoxantrona	1020
cyclophosphamida	1933630	docetaxel	52760	idarubicina	1520	oxaliplatina	93700
5fu	1837720	doxorubicina	113430	ifosfamida	543320	paclitaxel	126920
cisplatina	34700	etoposideo	203900	irinotecano	91210	vimblastina	3550
citarabina	1457770	fludarabina	9300	methotrexate	412500	vincristina	1150

Fonte Elaborado pelo autor.

A C_p calculada representa a média do consumo total dos fármacos em cada procedimento e será utilizada para simular a quantidade consumida desses fármacos nos demais municípios. A primeira variável utilizada no modelo é, portanto, o consumo, determinado pela quantidade de procedimentos realizados no município (APÊNDICE D), multiplicada pela C_p .

A segunda variável do modelo é a capacidade de diluição do fármaco no meio aquático que depende do volume de esgoto gerado em cada município. A vazão do efluente da rede de esgotos foi calculada multiplicando a população total residente no município (APÊNDICE B), disponível na base de dados do IBGE pela estimativa de 200 litros de esgoto gerado diariamente por habitante (EMEA, 2006). Aplica-se ainda o fator de diluição (10) determinado pela norma europeia.

A terceira variável refere-se à capacidade de remoção dos fármacos inseridos pelo sistema local de saneamento. A avaliação apresentada no capítulo anterior evidenciou que, em função do comportamento dos fármacos no sistema de esgoto, apenas dois (ciclofosfamida e ifosfamida) passam incólumes pelas estações de tratamento. Quatro fármacos (5FU, citarabina, fludarabina e gencitabina) podem sofrer degradação lenta ou parcial e sobre um, dacarbazina, não há informação disponível na literatura consultada. Nesse sentido, o estudo considerou que a carga correspondente aos fármacos ciclofosfamida, ifosfamida e dacarbazina não é removida nas ETE e que os demais serão removidos pelo percentual de esgoto tratado no município. Os fármacos passíveis de remoção constituem 69% do total enquanto 31% alcançam as águas de superfície independentemente da capacidade de tratamento de esgotos do município. A tabela 13 mostra a distribuição percentual entre os fármacos no total consumido no município de Niterói durante o período avaliado.

Tabela 13: Distribuição do consumo dos fármacos

FÁRMACO	%	FÁRMACO	%	FÁRMACO	%	FÁRMACO	%
carboplatina	3,08	dacarbazina	2,32	gencitabina	14,12	mitoxantrona	0,01
cyclophosphamida	22,49	docetaxel	0,61	idarubicina	0,02	oxaliplatina	1,09
5fu	21,38	doxorubicina	1,32	ifosfamida	6,32	paclitaxel	1,48
cisplatina	0,40	etoposideo	2,37	irinotecano	1,06	vimblastina	0,04
citarabina	16,96	fludarabina	0,11	methotrexate	4,80	vincristina	0,01

Fonte: Elaborado pelo autor

A concentração ambiental prevista (CAP) é determinada pela equação (9) :

$$CAP (\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}) = [(0,31 * C) + (0,69 * C * F_{NR})] / D \quad \text{Equação (9)}$$

onde:

C - consumo diário (média de procedimentos diários x C_p);

C_p - consumo de fármacos por procedimento determinado pelos dados de Niterói (RJ);

F_{NR} - fração não removida do fármaco (1- percentual médio de esgoto tratado no município);

D - diluição no ambiente (média da população x 200 x10).

Na etapa seguinte, é estabelecida a ordenação dos municípios a partir do resultado da CAP encontrado para cada município. Quanto maior a CAP, mais vulneráveis estarão os recursos hídricos do município.

9.1. RESULTADOS

A média diária de consumo dos 20 fármacos no município de Niterói (tabela 9) totaliza 8.597.040 μg . Foram realizados, em média, 25,60 procedimentos de quimioterapia diariamente no município. O consumo de fármacos por procedimento no município (C_p) foi calculado a partir destes valores através da fórmula $C_p = 8.597.040 \mu\text{g} / 25,60$, obtendo-se 335.831,15 μg por procedimento realizado.

Observando-se as informações sobre procedimentos realizados (APÊNDICE C) e população residente (APÊNDICE A), verifica-se que dos dez municípios com mais procedimentos, sete são os que possuem a maior população residente: São Paulo, Belo Horizonte, Curitiba, Porto Alegre, Goiânia, Campinas e Teresina. O resultado é compatível com a política do SUS de centralização dos tratamentos.

Embora haja uma maior tendência à inserção dos fármacos nestes municípios, a sua concentração tende a ser menor em função da diluição proporcionada pelo grande volume de

esgoto gerado. Entretanto, dentre esses municípios, Curitiba é o único que se posiciona entre os dez com melhor índice de esgoto tratado em toda a amostra, indicando que, nos demais municípios, uma parcela maior dos fármacos inseridos tende a alcançar as águas de superfície através do esgoto não tratado, embora estejam mais diluídos.

Dentre os 10 municípios com mais procedimentos realizados, três registram uma população residente muito inferior aos demais: Barretos, Cascavel e Jaú. Nesses municípios, a tendência de diluição dos fármacos no esgoto é muito menor se comparada aos demais municípios com maior média de tratamentos. Entretanto, estes municípios apresentam bons índices de saneamento. Barretos apresenta a melhor média de tratamento de esgoto no período estudado (99,49%) enquanto Jaú, com média de 88,02%, posiciona-se como o 11º melhor, e Cascavel, com 81,62%, ocupa a 24ª posição.

Dentre os dez municípios com menor população, nenhum está posicionado entre os dez com menor quantidade de procedimentos realizados. Alguns desses municípios estão isolados em relação aos outros polos de atendimento por questões geográficas, como, por exemplo, Barbalha (CE), onde somente três cidades fazem parte da rede pública de atendimento do estado. A população média de Barbalha entre 2010 a 2017 foi de 57.754 habitantes, a oitava menor da amostra. Entretanto, apresenta a 55ª maior quantidade de procedimentos realizados no mesmo período.

Esses municípios têm menor capacidade de promover a diluição dos fármacos inseridos no ambiente que tende a aumentar em função da absorção de pacientes oriundos de outros municípios. O potencial de inserção aumenta quando o município não trata a totalidade do esgoto gerado.

A tabela 14 mostra o resultado da ordenação final dos municípios. Na ordenação final, dos dez municípios menos populosos, oito estão entre os trinta mais suscetíveis à inserção dos fármacos.

Tabela 14: Resultado da simulação e a ordenação pelo valor simulado da CAP

MUNICÍPIO	ORD	CAP	MUNICÍPIO	ORD	CAP	MUNICÍPIO	ORD	CAP	MUNICÍPIO	ORD	CAP
JOAÇABA	1	1,23E-01	URUGUAIANA	36	2,08E-02	IPATINGA	71	1,04E-02	SÃO PAULO	106	6,07E-03
IJUÍ	2	1,18E-01	G. VALADARES	37	1,94E-02	S. J. DEL REI	72	1,01E-02	PIRACICABA	107	6,01E-03
BARRETOS	3	9,07E-02	C. DO SUL	38	1,93E-02	R. PRETO	73	9,99E-03	UBERLÂNDIA	108	5,94E-03
BARBALHA	4	8,76E-02	BARBACENA	39	1,86E-02	POUSO ALEGRE	74	9,95E-03	TUPÃ	109	5,91E-03
MURIAÉ	5	8,22E-02	BLUMENAU	40	1,84E-02	DOURADOS	75	9,83E-03	T. FREITAS	110	5,74E-03
LAJEADO	6	6,71E-02	TERESÓPOLIS	41	1,82E-02	JOINVILLE	76	9,69E-03	APUCARANA	111	5,61E-03
ARAPIRACA	7	5,91E-02	TERESINA	42	1,76E-02	TAUBATÉ	77	9,64E-03	ARAÇATUBA	112	5,60E-03
JAÚ	8	5,26E-02	P. DE MINAS	43	1,69E-02	B. PAULISTA	78	9,56E-03	M. S CRUZES	113	5,59E-03
ERECHIM	9	5,06E-02	PASSOS	44	1,66E-02	C. GOYTACASES	79	9,56E-03	FOZ IGUAÇU	114	5,53E-03
C. G. DO SUL	10	4,74E-02	CUIABÁ	45	1,63E-02	SOROCABA	80	9,21E-03	RIO BRANCO	115	5,36E-03
VASSOURAS	11	4,68E-02	BAURU	46	1,62E-02	CAMPO GRANDE	81	9,18E-03	CURITIBA	116	5,15E-03
PASSO FUNDO	12	4,28E-02	ARAGUAÍNA	47	1,62E-02	C. MOURÃO	82	9,16E-03	SÃO CARLOS	117	4,85E-03
PORTO UNIÃO	13	4,18E-02	LAGES	48	1,57E-02	MOGIGUAÇU	83	9,11E-03	S. J. CAMPOS	118	4,41E-03
SANTA ROSA	14	4,18E-02	C. ITAPEMIRIM	49	1,56E-02	S. J. RIO PRETO	84	8,92E-03	PETRÓPOLIS	119	4,29E-03
PARIQUERA-AÇU	15	3,89E-02	S. LEOPOLDO	50	1,54E-02	JALES	85	8,75E-03	S.B.CAMPO	120	4,25E-03
B. GONÇALVES	16	3,70E-02	CAX. DO SUL	51	1,52E-02	SINOP	86	8,75E-03	T. LAGOAS	121	4,09E-03
S. CRUZ DO SUL	17	3,70E-02	SANTA MARIA	52	1,48E-02	PALMAS	87	8,65E-03	CORUMBÁ	122	3,75E-03
DIVINÓPOLIS	18	3,57E-02	JACAREÍ	53	1,41E-02	SETE LAGOAS	88	8,54E-03	SANTARÉM	123	3,55E-03
P. DE CALDAS	19	3,42E-02	P. PRUDENTE	54	1,41E-02	F. BELTRÃO	89	8,52E-03	MANAUS	124	3,37E-03
IMPERATRIZ	20	3,33E-02	V.REDONDA	55	1,41E-02	GOIÂNIA	90	8,50E-03	ASSIS	125	3,36E-03
RIO BONITO	21	2,89E-02	BAGÉ	56	1,40E-02	ANÁPOLIS	91	8,43E-03	P. GROSSA	126	3,08E-03
ITAPERUNA	22	2,85E-02	N.HAMBURGO	57	1,35E-02	LONDRINA	92	8,38E-03	LIMEIRA	127	3,05E-03
VARGINHA	23	2,84E-02	M. CLAROS	58	1,33E-02	V. CONQUISTA	93	8,24E-03	RIO CLARO	128	2,95E-03
ALFENAS	24	2,83E-02	SOBRAL	59	1,33E-02	ARARAS	94	7,86E-03	NITERÓI	129	2,75E-03

CASCABEL	25	2,69E-02	CATAGUASES	60	1,32E-02	CAMP. GRANDE	95	7,00E-03	S.ANDRÉ	130	2,68E-03
CARAZINHO	26	2,68E-02	CARUARU	61	1,27E-02	GARANHUNS	96	6,98E-03	BETIM	131	2,59E-03
PONTE NOVA	27	2,64E-02	CAMPINAS	62	1,27E-02	F. DE SANTANA	97	6,78E-03	B.MANSA	132	2,56E-03
CHAPECÓ	28	2,50E-02	PETROLINA	63	1,25E-02	BELÉM	98	6,77E-03	JUAZEIRO	133	2,44E-03
ITABUNA	29	2,45E-02	JAR. DO SUL	64	1,21E-02	S. J. BOA VISTA	99	6,72E-03	C. LARGO	134	2,32E-03
MARÍLIA	30	2,41E-02	UBERABA	65	1,19E-02	FRANCA	100	6,72E-03	COLATINA	135	2,22E-03
CRUZ ALTA	31	2,30E-02	PATO BRANCO	66	1,17E-02	JUNDIAÍ	101	6,56E-03	BRASÍLIA	136	2,22E-03
JUIZ DE FORA	32	2,27E-02	MOSSORÓ	67	1,11E-02	GUARAPUAVA	102	6,48E-03	CANOAS	137	1,83E-03
PELOTAS	33	2,25E-02	CACOAL	68	1,08E-02	RONDONÓPOLIS	103	6,40E-03	MACAPÁ	138	1,74E-03
PORTO ALEGRE	34	2,25E-02	B.HORIZONTE	69	1,06E-02	CATANDUVA	104	6,39E-03	AVARÉ	139	1,39E-03
GUARATINGUETÁ	35	2,20E-02	MARINGÁ	70	1,04E-02	PORTO VELHO	105	6,21E-03	ARCOVERDE	140	1,24E-03
									BOA VISTA	141	1,21E-03
									T. OTONI	142	7,22E-04

Fonte: Elaborado pelo autor

Embora o tratamento quimioterápico seja predominantemente ambulatorial, muitos pacientes permanecem no município durante os ciclos de tratamento, excretando os fármacos na própria unidade clínica ou no domicílio temporário. Entretanto, dos dez municípios com menor população residente, somente quatro tratam mais de 20% do esgoto gerado. Vassouras trata em média 3,09% do esgoto e Carazinho, Ponte Nova e Rio Bonito não tratam o esgoto municipal.

Nenhum dos 10 municípios mais populosos posicionou-se entre os 30 mais suscetíveis à inserção dos fármacos no ambiente, pois são os que têm maior capacidade de diluição mesmo sendo os que mais utilizam esses fármacos em função do volume de atendimento.

Nenhum dos municípios mais populosos, à exceção de Curitiba, demonstra tratar mais de 80% do esgoto gerado. Os demais, à exceção de Teresina, tratam mais de 55% do esgoto. Porto Alegre (34°) e Teresina (42°) demonstram maior possibilidade de inserção dos fármacos, ao contrário de Curitiba (116°) e Brasília (136°).

A simulação indica que as maiores cargas de fármacos oncológicos devem ser inseridas nos municípios de Joaçaba, Ijuí e Barretos. Joaçaba e Chapecó são os únicos municípios da região oeste de Santa Catarina que disponibilizam o atendimento oncológico pelo SUS. A população do município é a segunda menor da amostra com 28.345 habitantes. Entretanto, são realizados em média 855 procedimentos de quimioterapia por mês no município, mais do que em Niterói, cuja população é 17 vezes maior, indicando que o município recebe pacientes de outras localidades, aumentando a carga inserida na rede de águas residuárias. O índice de esgoto tratado é 39,44%, portanto a maior parte da carga de fármacos inserida deve alcançar as águas de superfície.

Barretos apresenta a quarta maior quantidade de procedimentos de quimioterapia realizados (6008,96) e a 107ª população residente com 116.787 habitantes. O município dispõe de um dos maiores e mais complexos hospitais de oncologia do país e atende pacientes de todas as regiões. Embora a quantidade de procedimentos realizados corresponda a 29,35% dos procedimentos do município de São Paulo (20.474,27) seu volume de esgoto gerado corresponde a aproximadamente 9,98% do total gerado pela capital paulista. Nesse contexto, o município tem baixa capacidade de diluição dos fármacos excretados, porém é o município com melhor índice de tratamento de esgoto da amostra avaliada, com 99,49%. Entretanto, considerando a avaliação realizada no capítulo 7, esse município demonstra grande

possibilidade de inserção dos fármacos ciclofosfamida e ifosfamida nos rios que recebem o efluente das ETE municipais em função da sua incapacidade de remoção. Como esses fármacos somados à dacarbazina correspondem a 31% da carga, o município posicionou-se como o terceiro com maior perspectiva de inserção dos fármacos. A mesma avaliação também aponta para o risco da fludarabina, gencitabina, citarabina e 5-FU não degradarem completamente na ETE. O 5FU já foi detectado nas amostras analisadas do efluente da ETE do município, embora bastante diluído em relação ao verificado no efluente do hospital (ZAMPIERI, 2013). Além disso, em função do porte e complexidade deste hospital, o arsenal terapêutico disponível deve contar com uma maior variedade de fármacos cujo comportamento físico-químico não foi avaliado.

Dos dez municípios propensos a receber as menores cargas de fármacos de acordo com esta simulação, cinco (Arcoverde, Canoas, Colatina, Juazeiro e Teófilo Otoni) não realizaram procedimentos em todo o período avaliado pois passaram a integrar a rede de atendimento após 2010. Quatro (Avaré, Boa Vista, Campo Largo e Macapá) realizam menos de 150 procedimentos por mês e somente Avaré tem população inferior a 100.000 habitantes. Somente Brasília está entre os mais populosos da amostra, na segunda posição. Entretanto ocupa a 16ª posição em quantidade de procedimentos realizados. Além da alta capacidade de diluição da carga, a capital do país não demonstra a mesma possibilidade de inserção de fármacos dos municípios mais populosos e trata 73% do esgoto gerado, removendo uma significativa parcela da carga inserida de acordo com os pressupostos do modelo adotado.

O modelo baseia-se no balanço de massa e considera tanto o consumo quanto as capacidades de diluição e remoção para reduzir a inserção no ambiente. Assim, municípios como Curitiba, podem ser considerados mais suscetíveis embora demonstrem maior capacidade de tratamento do esgoto. Por outro lado, Barretos, embora tenha alta capacidade de remoção de parte dos fármacos avaliados, demonstra uma alta concentração por receber a segunda maior carga grande e possuir pouca capacidade de diluição. Já os municípios menos populosos e com baixos índices de tratamento do esgoto, como por exemplo, Joaçaba e Barbalha, apresentam-se como os principais emissores desses fármacos para o ambiente. O resultado da simulação e a ordenação pelo valor simulado da CAP estão apresentados na tabela 14.

Quatro municípios (Bento Gonçalves, Chapecó, Itaperuna e Lajeado) que estão entre os 30 com maior possibilidade de inserção dos fármacos também aparecem entre os 10 menos

sustentáveis na avaliação de 30 municípios descrita no capítulo 6. O resultado confirma o *trade-off* existente entre as metas dos ODS 3 e 6 ao mostrar o impacto potencial dos serviços de saúde sobre os recursos hídricos dos municípios.

CONCLUSÃO

A conclusão segue a ordenação dos objetivos específicos definidos para o atingimento do objetivo geral da tese.

O primeiro objetivo específico buscou responder “como a questão ambiental dos fármacos é contextualizada no âmbito do desenvolvimento sustentável?” Para tanto, foi aplicada uma metodologia multicritério de apoio à decisão (Composição Probabilística por Preferências) para avaliar e ordenar/hierarquizar uma amostra de 30 municípios brasileiros participantes da rede pública de atendimento oncológico em relação à sustentabilidade de seus recursos hídricos, afetados por atividades antrópicas, vista sob a ótica dos ODS. As atividades antrópicas podem impactar os recursos hídricos e a mensuração de apenas uma dimensão da sustentabilidade não é suficiente para expressar o desempenho de um território (município no caso presente) em relação ao desenvolvimento sustentável.

O estudo forneceu uma percepção de como a Agenda 2030 avança de forma heterogênea em diferentes municípios brasileiros. A hierarquização de uma amostra dos municípios pôde exemplificar a complexidade para o alcance das metas dos ODS num país com significativas desigualdades regionais como o Brasil. As atividades necessárias para atingir essas metas podem impor externalidades negativas ao ambiente expondo os *trade-offs* existentes entre os ODS devido à relação de interdependência entre eles.

Os resultados mostraram que qualquer atividade pode ser caracterizada como poluente e comprometer o alcance de algum ODS. Neste sentido, os serviços de saúde podem impactar o ambiente da mesma forma que uma atividade industrial. Assim, o aumento da oferta e do acesso aos medicamentos pode se constituir um *trade-off* entre os ODS 3 e 6 ao ampliar o acesso à saúde mas também aumentar a inserção dos fármacos no ambiente aquático.

O segundo objetivo específico respondeu à questão “qual o risco potencial dos fármacos oncológicos ao ambiente aquático?” Para isso, foi realizado um estudo de caso aplicando a metodologia de avaliação de risco ambiental de fármacos preconizada pela Agência Europeia do Medicamento sobre 20 fármacos antineoplásicos. A metodologia considera dados de consumo para estimar a concentração dos fármacos no ambiente aquático. Esta concentração, associada às informações de ensaios ecotoxicológicos e à avaliação do comportamento do fármaco no ambiente, determina o risco potencial associado ao fármaco.

A abordagem utilizou todos os dados disponíveis no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP-UFF), localizado na área urbana do município de Niterói. O estudo foi capaz

de estabelecer, ao nível de rastreamento/triagem, a prioridade de risco dos 20 medicamentos avaliados. A triagem indicou que a ETE existente na área do estudo pode reduzir o risco potencial para o meio aquático, entretanto, deve ser realizada a análise (monitoramento) das águas para confirmar a eficiência do processo de tratamento de esgoto.

O terceiro objetivo respondeu duas questões: “as metodologias disponíveis para avaliação do risco ambiental de fármacos são adequadas ao Brasil?” e “é possível a adequação das normas internacionais de avaliação do risco ambiental dos fármacos à realidade brasileira?”

Para atender ao objetivo, foi realizada uma avaliação crítica das normas internacionais de avaliação do risco ambiental de fármacos disponíveis (*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, o que dificulta 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 e, (3) as informações sobre a operação das estações de tratamento de esgotos municipais nos municípios brasileiros nem sempre são acessíveis. 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).

Esta metodologia 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 foi utilizada na avaliação preliminar dos riscos ambientais de 20 fármacos oncológicos no HUAP-UFF. A conclusão obtida é que pode ser aplicada em outros municípios brasileiros, baseando-se apenas em informações disponíveis na literatura e sem a

necessidade de execução de ensaios experimentais e, conseqüentemente, identificar a necessidade, ou não, de estudos e ações posteriores.

O quarto objetivo específico do trabalho respondeu à questão: “é possível estabelecer hierarquias e prioridades quanto ao potencial de inserção de fármacos oncológicos no ambiente aquático dos municípios brasileiros?”

Não há informação disponível sobre detecção dos fármacos nas águas de superfície ou residuárias nem sobre o consumo dos fármacos oncológicos nos 172 municípios brasileiros participantes da rede de atendimento do SUS para estimar o potencial de contaminação dos recursos hídricos por estes fármacos. A quantidade de procedimentos realizados pelo SUS é a única opção disponível para avaliação da exposição.

Neste estudo, um modelo matemático foi usado para simular a inserção de fármacos oncológicos no ambiente aquático de 142 municípios participantes da rede de tratamento de câncer do SUS localizados no interior do país. Os modelos são avaliações prospectivas iniciais da exposição quando as concentrações medidas não podem ser obtidas e foi adaptado dos procedimentos preconizados pela norma europeia de avaliação de risco ambiental de fármacos. A simulação utilizou os resultados da avaliação do risco ambiental de 20 fármacos realizada no município de Niterói para estimar o risco potencial de inserção dos fármacos nos demais municípios. Foram utilizadas informações sobre a quantidade de procedimentos de quimioterapia realizados, dados de população residente e tratamento de esgoto dos municípios que sediam unidades públicas de tratamento oncológico. Embora exista uma incerteza decorrente da variabilidade existente entre os procedimentos realizados, a simulação realizada se mostrou útil como ferramenta de *screening* de hierarquização dos municípios como base para priorização do investimento de recursos.

Os resultados obtidos permitiram inferir quais municípios são prioritários para aplicação da metodologia de avaliação do risco ambiental associado à emissão de fármacos desenvolvida no capítulo 8. A avaliação *in loco* pode verificar se esta emissão deriva de fonte pontual ou difusa, determinar o caminho percorrido e os destinos com maior risco de impacto no ambiente e conseqüentemente priorizar os pontos de amostragem para o monitoramento das águas residuárias e superficiais.

O estudo cumpriu o objetivo geral de subsidiar a formulação de políticas públicas orientadas à questão ambiental dos fármacos no país. Apresentou o problema, contextualizando-o em relação aos objetivos do desenvolvimento sustentável, um dos

principais pontos da agenda mundial vigente no século XXI. O estudo demonstrou que os modelos de avaliação utilizados pelas normas internacionais podem ser adaptados à realidade brasileira apresentando uma proposta metodológica prática para isso. Além disso, apontou, numa avaliação preliminar, os municípios mais vulneráveis à contaminação dos recursos hídricos pelos fármacos oncológicos. Finalmente, demonstrou a importância da discussão relacionada ao destino e efeito dos medicamentos após a administração ao usuário e os resultados constituem elementos suficientes e consistentes para introduzir o tema no âmbito das ciências farmacêuticas.

REFERÊNCIAS

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

AGÊNCIA NACIONAL DE ÁGUAS (ANA). *Cadernos de capacitação em recursos hídricos*. Brasília, 2011. Disponível em: <http://arquivos.ana.gov.br/institucional/sge/CEDOC/Catalogo/2012/CadernosDeCapacitacao1.pdf>. Acesso em: 20 out. 2018.

AGÊNCIA PORTUGUESA DO AMBIENTE (APA). *Convenção para a Proteção do Meio Marinho do Atlântico Nordeste (OSPAR)*. Disponível em: <http://www.apambiente.pt/index.php?ref=17&subref=1249&sub2ref=1319&sub3ref=1326>. Acesso em: 20 out. 2018.

AHMED, M.; ZHOU, J.; NGO, H.; GUO, W.; THOMAIDIS, N.; XU, J. Progress in the biological and chemical treatment technologies for emerging contaminant removal from wastewater: a critical review. *Journal of hazardous materials*, v.323, p. 274-298, 2017.

AJO, P; PREIS, S; VORNAMO, T; MÄNTTÄRI, M; KALLIOINEN, M; LOUHI-KULTANEN, M. Hospital wastewater treatment with pilot-scale pulsed corona discharge for removal of pharmaceutical residues. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, v. 6, n. 2, p. 1569-1577, 2018.

AL AUKIDY, M; VERLICCHI, P; VOULVOULIS, N. A framework for the assessment of the environmental risk posed by pharmaceuticals originating from hospital effluents. *Science of the Total Environment*. v. 493, p. 54-64, 2014.

ALVES, V; BRAGA, R; MURATOV, E; ANDRADE, C. Químioinformática: Uma introdução. *Quím. Nova*, v. 41, n. 2, p. 202-212, 2018.

AMÉRICO-PINHEIRO, J; ISIQUE, W; TORRES, N; MACHADO, A; CARVALHO, S; VALÉRIO FILHO, W; FERREIRA, L. Ocorrência de diclofenaco e naproxeno em água superficial no município de Três Lagoas (MS) e a influência da temperatura da água na detecção desses anti-inflamatórios. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v.22, n. 3, p. 429-435, 2017.

ANDERSSON, K; DICKIN, S; ROSEMARIN, A. Towards sustainable sanitation: Challenges and opportunities in urban areas. *Sustainability*, v. 8, n. 12, p. 1289, 2016.

AQUINO, S; BRANDT, E; CHERNICHARO, C. Remoção de fármacos e DE em ETE. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v.18, n. 3, p. 187-204, 2013.

ARAÚJO, A; MESAK, C; MONTALVÃO, M; FREITAS, I; CHAGAS, T; MALAFAIA, G. Anti-Cancer Drugs in Aquatic Environment Can Cause Cancer: Insight about Mutagenicity in Tadpoles. *Science of the Total Environment*, 650, p. 2284–2293, 2019.

ARNOLD, K.; BROWN, A.; ANKLEY, G.; SUMPTER, J. Medicating the environment: assessing risks of pharmaceuticals to wildlife and ecosystems. *Philosophical Transactions B*, v. 369, p.1 - 11, 2014.

ASSOULINE, S; RUSSO, D; SILBER, A; OR, D. Balancing water scarcity and quality for sustainable irrigated agriculture. *Water Resources Research*, v. 51, n. 5, p. 3419-3436, 2015.

AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

AZANU, D; STYRISHAVE, B; DARKO, G; WEISSER, J; ABAIDOO, R. Occurrence and risk assessment of antibiotics in water and lettuce in Ghana. *Science of the Total Environment*, v. 622, p. 293-305, 2018.

AZUMA, T. Distribution of Anticancer Drugs in River Waters and Sediments of the Yodo River Basin, Japan. *Applied Sciences*, v.8, n. 11, p. 2043, 2018.

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.

AZUMA, T; ARIMA, N; TSUKADA, A; HIRAMI, S; MATSUOKA, R; MORIWAKE, R; ISHIUCHI, H; INOYAMA, T; TERANISHI, Y; YAMAOKA, M; ISHIDA, M; HISAMATSU, K; YUNOKI, A; MINO, Y. Distribution of six anticancer drugs and a variety of other pharmaceuticals, and their sorption onto sediments, in an urban Japanese river. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 24, n. 23, p.19021-19030, 2017.

BABIC, S; HORVAT, A; PAVLOVIĆ, D; KAŠTELAN-MACAN, M. Determination of pK_a values of active pharmaceutical ingredients. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, v. 26, n. 11, p. 1043-1061, 2007.

BACKHAUS, T; FAUST, M. Predictive environmental risk assessment of chemical mixtures: a conceptual framework. *Environmental science & technology*, v. 46, n. 5, p. 2564 -2573, 2012.

BACKHAUS, T; SCHOLZE, M; GRIMME, L. The Single Substance and Mixture Toxicity of Quinolones to the Bioluminescent Bacterium *Vibrio Fischeri*. *Aquatic Toxicology*. v. 49, n. 1-2, p. 49-61, 2000.

BAENA-NOGUERAS, R; GONZÁLEZ-MAZO, E; LARA-MARTÍN, P. Degradation kinetics of pharmaceuticals and personal care products in surface waters: photolysis vs biodegradation. *Science of The Total Environment*, v. 590, p. 643-654, 2017.

BANASCHIK, R; LUKES, P; JABLONOWSKI, H; HAMMER, M; WELTMANN, K; KOLB, J. Potential of pulsed corona discharges generated in water for the degradation of persistent pharmaceutical residues. *Water research*, v. 84, p. 127-135, 2015.

BARBIERI, José C. *Gestão Ambiental Empresarial. Conceitos, Modelos e Instrumentos*. 3. ed. São Paulo: Saraiva, 2011.

BARCELLOS, D; BOLLMANN, H; AZEVEDO, J. Priorização de fármacos nos rios urbanos: o caso dos contraceptivos orais na bacia do rio Belém, Curitiba/PR, Brasil. *Revista Ambiente & Água*, v. 14, n. 3, 2019.

BAYER, A; ASNER, R; SCHÜSSLER, W; KOPF, W; WEIB, K.; SENGL, M; LETZEL, M. Behavior of sartans (antihypertensive drugs) in wastewater treatment plants, their occurrence and risk for the aquatic environment. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 21, n. 18, p. 10830-10839, 2014.

BEEK, T; WEBER, F; BERGMANN, A; HICKMANN, S; EBERT, I; HEIN, A; KÜSTER, A. Pharmaceuticals in the environment. Global occurrences and perspectives. *Environmental toxicology and chemistry*, v. 35, n. 4, p. 823-835, 2016.

BENSON, M; GARMESTANI, A. Embracing panarchy, building resilience and integrating adaptive management through a rebirth of the National Environmental Policy Act. *Journal of environmental management*, v. 92, n. 5, 1420-1427, 2011.

BERETTA, M; BRITTO, V; TAVARES, T; DA SILVA, S; PLETSCH, A. Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in marine sediments in the Todos os Santos Bay and the north coast of Salvador, Bahia, Brazil. *Journal of soils and sediments*, v. 14, n. 7, p. 1278-1286, 2014.

BERTOLETTI, Eduardo. Controle ecotoxicológico de efluentes líquidos no estado de São Paulo. 2.ed. São Paulo: CETESB, 2008.

BERTRAND-KRAJEWSKI, J. Pharmaceuticals and Detergents in Hospital and Urban Wastewater: Comparative Monitoring, Treatment, and Assessment of Impacts. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 25, n. 10, p. 9195–9196, 2018.

BESSE, J; KAUSCH-BARRETO, C; GARRIC, J. Exposure Assessment of Pharmaceuticals and Their Metabolites in the Aquatic Environment: Application to the French Situation and Preliminary Prioritization. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, v. 14, n. 4, p. 665–695, 2008

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 ? *Environ International*, v. 39, n. 1, p. 73–86, 2012.

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.

BIDONE, E; LACERDA, L. The use of DPSIR framework to evaluate sustainability in coastal areas. Case study: Guanabara Bay basin, Rio de Janeiro, Brazil. *Regional*

Environmental Change, v. 4, n. 1, p. 5–16, 2004.

BILA, D; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. *Química Nova*, v. 30, n. 3, p. 1094–1110, 2007.

BITTENCOURT, S; AISSE, M; SERRAT, B; AZEVEDO, J. Sorção de poluentes orgânicos emergentes em lodo de esgoto. *Engenharia sanitária e ambiental*, v.21, n. 1, p. 43-53, 2016.

BLAIR, B; NIKOLAUS, A; HEDMAN, C; KLAPER, R; GRUNDL, T. Evaluating the degradation, sorption, and negative mass balances of pharmaceuticals and personal care products during wastewater treatment. *Chemosphere*, v. 134, p. 395-401, 2015.

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.

BONNELL, M; ZIDEK, A; GRIFFITHS, A; GUTZMAN, D. Fate and exposure modeling in regulatory chemical evaluation: new directions from retrospection. *Environmental Science: Processes & Impacts*, v. 20, n. 1, p. 20-31, 2018.

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, p. 159-170, 2014.

BOTERO-COY, A; MARTÍNEZ-PACHÓN, D; BOIX, C; RINCÓN, R; CASTILLO, N; ARIAS-MARÍN, L; HERNÁNDEZ, F. An investigation into the occurrence and removal of pharmaceuticals in Colombian wastewater. *Science of the total environment*, 642, p. 842-853, 2018.

BOTTONI, P; CAROLI, S; CARACCILO, A. Pharmaceuticals as priority water contaminants. *Toxicological & Environmental Chemistry*, v. 92, n. 3, p. 549-565, 2010.

BOXALL, A; RUDD, M; BROOKS, B; CALDWELL, D; CHOI, K; HICKMANN, S; ANKLEY, G. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environmental health perspectives*, v. 120, n. 9, p. 1221, 2012.

BRACK, W; DULIO, V; ÅGERSTRAND, M., ALLAN, I; ALTENBURGER, R; BRINKMANN, M. Towards the review of the European Union Water Framework management of chemical contamination in European surface water resources. *Science of the total environment*, v. 37, p. 576-720, 2017.

BRASIL. *Constituição da República Federativa do Brasil*. Brasília: Supremo Tribunal Federal, Secretaria de Documentação, 2017. 514 p. Atualizada até a EC n. 96/2017.

BRASIL. Decreto nº 2.612, de 3 de junho de 1998. Regulamenta o Conselho Nacional de Recursos Hídricos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 13/05/1998.

BRASIL. Decreto nº 5.472/2005. Promulga o texto da Convenção de Estocolmo sobre Poluentes Orgânicos Persistentes, adotada, naquela cidade, em 22 de maio de 2001. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 21 junho de 2005a.

BRASIL. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). 2019a. Disponível: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Acesso: 20 jan. 2019

BRASIL. Lei 445 de 05 de janeiro de 2007. Estabelece diretrizes nacionais para o saneamento básico; altera as leis 6766, de 19 de dezembro de 1979, 8036, de 11 de maio de 1990, 8666, de 21 de junho de 1993, 8987, de 13 de fevereiro de 1995; revoga a lei 6528 de 11 de maio de 1978; e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 08 de janeiro de 2007, p.3.

BRASIL. Lei 6.938 de 31/08/1981. Dispõe sobre a política nacional do meio ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e da outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 02/09/1981, p. 16509.

BRASIL. Lei 9.433 de 08/01/1997. Institui a Política Nacional de Recursos Hídricos, cria o Sistema Nacional de Gerenciamento de Recursos Hídricos, regulamenta o inciso xix do art. 21 da Constituição Federal, e altera o art. 1º da Lei 8001, de 13 de março de 1990, que modificou a Lei 7990, de 28 de dezembro de 1989. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 09/01/1997, p. 470.

BRASIL. Lei 9.984 de 17 de julho de 2000. Dispõe sobre a criação da Agência Nacional de Águas - ANA, entidade federal de implementação da Política Nacional de Recursos Hídricos e de coordenação do Sistema Nacional de Gerenciamento de Recursos Hídricos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 18 de julho de 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução ANVISA nº 306, de 07 de dezembro de 2004. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 10 de dezembro de 2004. Disponível em: www.diariodasleis.com.br/busca/exibelink.php?numlink=1-9-34-2004-12-07-306. Acesso em: 20 out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 140*, de 27 de Fevereiro de 2014a. Redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia*. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: 2014b.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento Regional. *Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS)*. 2019b. Disponível: <http://www.snis.gov.br/>. Acesso: 10 jul. 2019.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Resolução CONAMA nº 283, de 12 de julho de 2001. Dispõe sobre o tratamento e a destinação final dos resíduos dos serviços de saúde. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 1 de outubro de 2001.

Disponível em: <http://www.mma.gov.br/port/conama/res/res01/res28301.html>. Acesso em: 20 out. 2018.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Resolução CONAMA nº 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*, Brasília, DF, 18/03/2005b, p. 58-63 Disponível em: <http://www.mma.gov.br/port/conama/res/res05/res35705.pdf>. Acesso em: 20 out. 2018.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Resolução CONAMA nº 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. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 16/05/2011, p. 89 Disponível em: <http://www.mma.gov.br/port/conama/res/res11/res43011.pdf>. Acesso em: 20 out. 2018.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional de Recursos Hídricos. *Resolução 15 de 11 de janeiro de 2001*. Estabelece diretrizes gerais para a gestão das águas subterrâneas. Disponível em:

http://www.cnrh.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=14. Acesso em: 20 out. 2018.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional de Recursos Hídricos. *Resolução 22 de 24 de maio de 2002*. Estabelece diretrizes para inserção das águas subterrâneas no instrumento Planos de Recursos Hídricos. Disponível em:

http://www.cnrh.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=14. Acesso em: 20 out. 2018.

BRENNER, C; MALLMANN, C; ARSAND, D; MAYER, F; MARTINS, A. Determination of Sulfamethoxazole and Trimethoprim and their metabolites in hospital effluent. *Clean- Soil, Air, Water*, v. 39, n. 1, p. 28–34, 2011.

BREUER, A; JANETSCHEK, H; MALERBA, D. Translating Sustainable Development Goals (SDG) interdependencies into policy advice. *Sustainability*, v. 11, n. 7, 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, 2014.

BUERGE, I; BUSER, H; POIGER, T; MÜLLER, M. 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, 2006.

BURKE, V; TREUMANN, S; DUENNBIEB, U; GRESKOWIAK, J; MASSMANN, G. Sorption behavior of 20 wastewater originated micropollutants in groundwater-column

experiments with pharmaceutical residues and industrial agents. *Journal of contaminant hydrology*, v. 154, p. 29-41, 2013.

BURNS, E; CARTER, L; SNAPE, J; THOMAS-OATES, J; BOXALL, A. Application of Prioritization Approaches to Optimize Environmental Monitoring and Testing of Pharmaceuticals. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*, v. 21, n. 3, p.115–141, 2018.

CAILLAUX, M; SANT'ANNA, A; MEZA, L; SOARES, J. Container logistics in Mercosur: Choice of a transshipment port using the ordinal Copeland method, data envelopment analysis and probabilistic composition. *Maritime Economics & Logistics*, v. 13, n. 4, p. 355–70, 2011.

CAÑÓN-DE-FRANCIA, J; GARCÉS-AYERBE, C. ISO 14001 environmental certification: a sign valued by the market? *Environmental and Resource Economics*, v. 44, n. 2, p. 245-262, 2009.

CARACCILO, A; TOPP, E; GRENNI, P. Pharmaceuticals in the environment: biodegradation and effects on natural microbial communities. A review. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 106, p. 25-36, 2015.

CARTER, L; HARRIS, E; WILLIAMS, M; RYAN, J; KOOKANA, R; BOXALL, A. Fate and uptake of pharmaceuticals in soil–plant systems. *Journal of agricultural and food chemistry*. v. 62, n, 4, p. 816-825, 2014.

CESCO, S.; MOREIRA, R.; NAPOLEÃO DE LIMA, E. Interdisciplinaridade, entre o conceito e a prática: um estudo de caso. *Revista Brasileira de Ciências Sociais*, v. 29, n. 84, p. 57-71, 2014.

ČESEN, M; ELERŠEK, T; NOVAK, M; ŽEGURA, B; KOSJEK, T; FILIPIČ, M; HEATH, E. Ecotoxicity and Genotoxicity of Cyclophosphamide, Ifosfamide, Their Metabolites/Transformation Products and Their Mixtures. *Environmental Pollution*, v.210, p 192–201, 2016.

ČESEN, M; KOSJEK, T; LAIMOU-GERANIOU, M; KOMPARE, B; ŠIROK, B; LAMBROPOLOU, D; HEATH, E. 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, p. 465-473, 2015.

CHALLIS, J; HANSON, M; FRIESEN, K; WONG, C. A critical assessment of the photodegradation of pharmaceuticals in aquatic environments: defining our current understanding and identifying knowledge gaps. *Environmental Science: Processes & Impacts*. v. 16, n. 4, p. 672-696, 2014.

COIMBRA, J. Considerações sobre a interdisciplinaridade. In: PHILLIPP JR., A.; TUCCI, C. E. M.; HOGAN, D. J.; NAVEGANTES, R. (Eds.). *Interdisciplinaridade em ciências ambientais*. São Paulo: Signus, 2000. p. 52-70.

COLAÇO, R.; GOMES, E; PERALTA-ZAMORA, P. Poluição por resíduos contendo compostos farmacêuticamente ativos: aspectos ambientais, geração a partir dos esgotos domésticos e a situação do Brasil. *Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. v. 35, n. 4, p. 539-548, 2015.

COMUNIDADE EUROPÉIA (CE). Parlamento Europeu. Conselho da União Europeia. *DIRETIVA 2000/60/CE* de 23 de Outubro de 2000. Estabelece um quadro de acção comunitária no domínio da política da água. Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32000L0060>. Acesso em: 21 out. 2018.

COMUNIDADE EUROPÉIA (CE). Parlamento Europeu. Conselho da União Europeia. *DIRETIVA 2008/105/CE* de 16 de Dezembro de 2008. Altera e revoga as Diretivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE e 86/280/CEE do Conselho, e que altera a Diretiva 2000/60/CE relativa a normas de qualidade ambiental no domínio da política da água. Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A32008L0105>. Acesso em: 21 jan. 2018.

COSTA, S; CÔRTEZ, L; NETTO, T.; FREITAS JUNIOR, M. Indicadores em Saneamento: avaliação da prestação dos serviços de água e de esgoto em Minas Gerais. *Rev. UFMG*, v. 20, n. 2, p. 334-357, 2016.

COSTA, C; OLIVI, P; BOTTA, C; ESPINDOLA, E. A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação. *Química Nova*, v. 31, n. 7, p. 1820-1830, 2008.

D' AGOSTINHO, A; FLUES, M. Determinação do coeficiente de distribuição (Kd) de benzo (a) pireno em solo por isoterma de sorção. *Química Nova*, v. 29, n.4, p. 657-661, 2006.

DAOUK, S; CHÈVRE, N; VERNAZ, N; BONNABRY, P; DAYER, P; DAALI, Y; FLEURY-SOUVERAIN, S. Prioritization Methodology for the Monitoring of Active Pharmaceutical Ingredients in Hospital Effluents. *Journal of Environmental Management*, v. 160, p. 324–332, 2015.

DAUGHTON, C; TERNES, T. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives*, v. 107, n. 6, p. 907-938, 1999.

DEYOUNG, D; BANTLE, HULL, M; BURKS, S. Differences in Sensitivity to Developmental Toxicants as Seen in *Xenopus* and *Pimephales* Embryos. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 56, n. 1, p. 143–150, 1996.

DOHLE, S; CAMPBELL, V; ARVAI, J. Consumer-perceived risks and choices about pharmaceuticals in the environment: a cross-sectional study. *Environmental Health*, v. 12, n. 1, p. 45, 2013.

EGENOLF, V; BRINGEZU, S. Conceptualization of an indicator system for assessing the sustainability of the bioeconomy. *Sustainability*, v. 11, n. 2, p. 443, 2019.

EGGEN, R; HOLLENDER, J; JOSS, A; SCHÄRER, M; STAMM, C. Reducing the discharge of micropollutants in the aquatic environment: the benefits of upgrading wastewater treatment plants. *Environmental Science and Technology*, v. 48, n. 14, p. 7683–7689, 2014.

EHNINGER, G; PROKSCH, B; HEINZEL, G; SCHILLER, E; WEIBLE, K; WOODWARD, D. *Medizinische Universitätsklinik*, v. 116, p. 109–116, 1985.

ELERSEK, T; MILAVEC, S; KOROŠEC, M.; BREZOVSEK, P.; NEGREIRA, N.; ZONJA, B.; FILIPIČ, M. Toxicity of the mixture of selected antineoplastic drugs against aquatic primary producers. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 23, n. 15), p. 14780-14790, 2016.

EMA - European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*. London, 01 June 2006. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf . Acesso: 20 out. 2018.

EUROPEAN COMMISSION (EC). *Technical Guidance Document on Risk Assessment*. 2003.

FDA, U.S. 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, July, 1998. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/environmental-assessment-human-drug-and-biologics-applications>. Acesso em: 20 out. 2018.

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, 2014.

FIGUEIREDO, M. D. C., & AMENDOEIRA, J. O estudo de caso como método de investigação em enfermagem. *Revista da UIIPS–Unidade de Investigação do Instituto Politécnico de Santarém*, v. 6, n.2, 102-107, 2018.

FLORIANI, D. Disciplinaridade e construção interdisciplinar do saber ambiental. *Desenvolvimento e Meio Ambiente*, v. 10, p. 33-37, 2004.

FRANQUET-GRIELL, H.; CORNADÓ, D.; CAIXACH, J.; VENTURA, F.; LACORTE, S. Determination of cytostatic drugs in Besòs River (NE Spain) and comparison with predicted environmental concentrations. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 24, n. 7, p. 6492-6503, 2017.

FRANQUET-GRIELL, H; GÓMEZ-CANELA, C; VENTURA, F; LACORTE, S. Predicting Concentrations of Cytostatic Drugs in Sewage Effluents and Surface Waters of Catalonia (NE Spain). *Environmental Research*, v. 138, p. 161–172, 2015.

FRANQUET-GRIELL, H; VENTURA, F; BOLEDA, M; LACORTE, S. Do cytostatic drugs reach drinking water? The case of mycophenolic acid. *Environmental Pollution*, v. 208, p. 532-536, 2016.

FUKUDA-PARR, S. From the Millennium Development Goals to the Sustainable Development Goals: shifts in purpose, concept, and politics of global goal setting for development. *Gender & Development*, v. 24, n. 1, p. 43-52, 2016.

FUNKE, J.; PRASSE, C.; EVERSLOH, C.; TERNES, T. Oxypurinol—a novel marker for wastewater contamination of the aquatic environment. *Water research*, v. 74, p. 257-265, 2015.

GAFFNEY, V; CARDOSO, V; RODRIGUES, A; FERREIRA, E; BENOLIEL, M.; ALMEIDA, C. Análise de fármacos em águas por spe-uplc-esi-ms/ms. *Química Nova*, v. 37, n. 1, p. 138-149, 2014.

GALLO, E; FARAONI, A; PAIVA, D; MESQUITA, J; FORSIN, D; ABREU, F; MARCHIORI, P. Saúde e economia verde: desafios para o desenvolvimento sustentável e erradicação da pobreza. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 17, n. 6, p. 1457-1468, 2012.

GALLOIS, L; FIALLO, M; GARNIER-SUILLEROT, A. Comparison of the interaction of doxorubicin, daunorubicin, idarubicin and idarubicinol with large unilamellar vesicles: circular dichroism study. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, v. 1370, n. 1, p. 31-40, 1998.

GARCIA, P; SANT'ANNA, A. Vendor and Logistics Provider Selection in the Construction Sector: a Probabilistic Preferences Composition Approach. *Pesquisa Operacional*, v. 35, n. 2, p. 363-375, 2015.

GAVIÃO, L; BRITO, G; SANT'ANNA, A; MACIEL, G. Composition of probabilistic preferences with an empirical approach in multi-criteria problems. *Gestão e Produção*, v. 26, n. 2, 2019.

GHAFFURI, Y; YUNESIAN, M; NABIZADEH, R; MESDAGHINIA, A; DEGHANI, M; ALIMOHAMMADI, M.. Platinum Cytotoxic Drugs in the Municipal Wastewater and Drinking Water, a Validation Method and Health Risk Assessment. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, v. 24, n. 3, p.784–796, 2017.

GHISELLI, G; JARDIM, W. Interferentes endócrinos no ambiente. *Química Nova*, v. 30, n. 3, p. 695-706, 2007.

GÓMEZ-CANELA, C; CAMPOS, B; BARATA, C; LACORTE, S. Degradation and Toxicity of Mitoxantrone and Chlorambucil in Water. *International Journal of Environmental Science and Technology*, v. 12, n. 2, p. 633–640, 2015.

GÓMEZ-CANELA, C; CORTÉS-FRANCISCO, N; OLIVA, X; PUJOL, C; VENTURA, F; LACORTE, S; CAIXACH, J. Occurrence of cyclophosphamide and epirubicin in wastewaters

by direct injection analysis–liquid chromatography–high-resolution mass spectrometry. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 19, n. 8, p. 3210-3218, 2012.

GÓMEZ-CANELA, C; VENTURA, F; CAIXACH, J; LACORTE, S. Occurrence of Cytostatic Compounds in Hospital Effluents and Wastewaters, Determined by Liquid Chromatography Coupled to High-Resolution Mass Spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 406, n. 16, p. 3801–3814, 2014.

GONÇALVES, E; RODRIGUES, S; SILVA-FILHO, E. The use of caffeine as a chemical marker of domestic wastewater contamination in surface waters: seasonal and spatial variations in Teresópolis, Brazil. *Revista Ambiente & Água*, v. 12, n. 2, p.192-202, 2017.

GRAMATICA, P., PAPA, E., & SANGION, A. QSAR modeling of cumulative environmental end-points for the prioritization of hazardous chemicals. *Environmental Science: Processes & Impacts*, v. 20, n. 1, p.38-47, 2018.

GROS, M.; PETROVIĆ, M.; GINEBREDA, A.; BARCELÓ, D. Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environment International*, v. 36, n. 1, p.15–26, 2010.

GU, G; HAOWEN, Y; ZHU, Q; SHEN, L; ZHANG, K; LIU, M; WU, Q. 2018. Recognition of the Prioritized Types and Individual of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in the Drinking Water of Shanghai and a Health Risk Assessment. *Human and Ecological Risk Assessment*, v. 25, n. 5, p. 1207-1221, 2018.

GUZEL, E; CEVIK, F; DAGLIOGLU, N. Determination of Pharmaceutical Active Compounds in Ceyhan River, Turkey: Seasonal, Spatial Variations and Environmental Risk Assessment. *Human and Ecological Risk Assessment*, v. 25, n. 8, p. 1980-1995. 2019.

HALLING-SØRENSEN, B., NIELSEN, S. N., LANZKY, P. F., INGERSLEV, F., LÜTZHØFT, H. H., & JØRGENSEN, S. E. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment-A review. *Chemosphere*, v. 36, n. 2, p. 357-393, 1998.

HANSCH, C; Fujita, T. *Classical and Three-Dimensional QSAR in Agrochemistry*. ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 1995. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/bk-1995-0606.ch001>. Acesso em: 20 out. 2018.

HEALTH CANADA. *Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document Benzopyrene*. Ottawa, 2016. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-benzo-pyrene.html>. Acesso em: 20 out. 2018.

HEATH, E; FILIPIČ, M; KOSJEK, T; ISIDORI, M. Fate and effects of the residues of anticancer drugs in the environment. *Environmental Science and Pollution Research*, v.23, n. 15, p.14687-14691, 2016.

HEBERER, T. Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *Journal of Hydrology*, v. 266, n. 3-4, p. 175-89, 2002.

HELWIG, K; HUNTER, C; MACLACHLAN, J; MCNAUGHTAN, M; ROBERTS, J; CORNELISSEN, A; DAGOT, C; EVENBLIJ, H; KLEPISZEWSKI, K; LYKO, S; NAFO, I; VENDITTI, S; PAHL, O; MCARDELL, C. Micropollutant Point Sources in the Built Environment: Identification and Monitoring of Priority Pharmaceutical Substances in Hospital Effluents. *Journal of Environmental & Analytical Toxicology*, v. 3, n. 4, 2013.

HENSCHER, K; WENZEL, A; DIEDRICH, M; FLIEDNER, A. Environmental Hazard Assessment of Pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 25, n. 3, p. 220–225, 1997.

HERMES, N; JEWELL, K; WICK, A; TERNES, T. Quantification of more than 150 micropollutants including transformation products in aqueous samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using scheduled multiple reaction monitoring. *Journal of Chromatography A*, v.1531, p. 64-73, 2018.

HERRMANN, M.; OLSSON, O.; FIEHN, R.; HERREL, M.; KÜMMERER, K. The significance of different health institutions and their respective contributions of active pharmaceutical ingredients to wastewater. *Environment International*, v. 85, p. 61-76, 2015.

HOEKSTRA, A. Sustainable, efficient, and equitable water use: the three pillars under wise freshwater allocation. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Water*, v.1, n.1, p. 31-40, 2014.

HUERTA, B, RODRIGUEZ-MOZAZ, S, LAZORCHAK, J, BARCELO, D, BATT, A., WATHEN, J., & STAHL, L. Presence of pharmaceuticals in fish collected from urban rivers in the US EPA 2008–2009 National Rivers and Streams Assessment. *Science of The Total Environment*, v. 634, p. 542-549, 2018.

HYEDA, A; COSTA, E. Uma análise preliminar dos custos em quimioterapia ambulatorial no sistema de saúde suplementar. *Jornal Brasileiro de Economia e Saude*, v.7, n. 2, p. 99-109, 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). 2019. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/home.php>. Acesso: 20 fev. 2019.

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.

JESUS, R de; SILVA, D; DIAS, R; SILVA, L; DOS SANTOS DINIZ, M; GOIABEIRA, J; FERREIRA, A. Determination of Antibiotics in Water Samples from Anil River, in Northeast of Brazil. *Modern Environmental Science and Engineering*, v. 9, p. 9-13, 2019.

JOSS, A; ZABCZYNSKI, S; GÖBEL, A; HOFFMANN, B; LÖFFLER, D; S. MCARDELL, C; A. TERNES, T; THOMSEN, A; SIEGRIST, H. Biological Degradation of Pharmaceuticals in Municipal Wastewater Treatment: Proposing a Classification Scheme. *Water Research*, v. 40, n. 8, p.1686–1696, 2006.

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, 2018.

KIFFMEYER, T; GÖTZE, H; JURSCH, M; LÜDERS, U. Trace Enrichment, Chromatographic Separation and Biodegradation of Cytostatic Compounds in Surface Water. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, v. 361, n. 2, p. 185–191, 1998.

KOBAYASHI, T; HIROSE, J; SANO, K; KATO, R; IJIRI, Y; TAKIUCHI, H; NAKANO, T. Application of electrolysis for detoxification of an antineoplastic in urine. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 78, p. 123-127, 2012.

KOSJEK, T; HEATH, E. Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. *Trends in Analytical Chemistry*, v. 30, n. 7, p. 1065-1087, 2011.

KOSJEK, T; PERKO, S; ŽIGON, D; HEATH, E. Fluorouracil in the environment: analysis, occurrence, degradation and transformation. *Journal of Chromatography A*, v. 1290, p. 62-72, 2013.

KOSMA, C; NANNOU, C; BOTI, V; ALBANIS, T. Psychiatric and selected metabolites in hospital and urban wastewaters: Occurrence, removal, mass loading, seasonal influence and risk assessment. *Science of the Total Environment*, v. 659, p. 1473-1483, 2019.

KOVÁCS, R; BAKOS, K; URBÁNYI, B; KÖVESI, J; GAZSI, G; CSEPELI, A; APPL, A; BENCSEK, D; CSENKI, Z; HORVÁTH, A. Acute and Sub-Chronic Toxicity of Four Cytostatic Drugs in Zebrafish. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 23, n. 15, p. 14718–14729, 2016.

KÜMMERER, K. Significance of Antibiotics in the Environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 52, n. 1, p. 5-7, 2003.

KÜMMERER, K. (Ed.). *Pharmaceuticals in the environment: sources, fate, effects and risks*. 3 ed. New York: Springer Science & Business Media, 2008.

KÜMMERER, K. Pharmaceuticals in the Environment. *Annual Review of Environment and Resources*, v. 35, p. 57-75, 2010.

KÜMMERER, K; AL-AHMAD, A. Biodegradability of the Anti-Tumour Agents 5-Fluorouracil, Cytarabine, and Gemcitabine: Impact of the Chemical Structure and Synergistic Toxicity with Hospital Effluent. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*, v. 25, n. 4, p. 166–172, 1997.

KÜMMERER, 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. 14791-14804, 2016.

KUNDI, M, PARRELLA, A, LAVORGNA, M. Prediction and assessment of ecogenotoxicity of antineoplastic drugs in binary mixtures. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 23, p.14771-9, 2016.

KUSTER, M; AZEVEDO, D; DE ALDA, M; NETO, F; BARCELÓ, D. Analysis of phytoestrogens, progestogens and estrogens in environmental waters from Rio de Janeiro (Brazil). *Environment International*, v. 35, n. 7, p. 997-1003, 2009.

LAQUAZ, M; DAGOT, C; BAZIN, C; BASTIDE, T; GASCHET, M; PLOY, M; PERRODIN, Y. Ecotoxicity and Antibiotic Resistance of a Mixture of Hospital and Urban Sewage in a Wastewater Treatment Plant. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 25, n. 10, p. 9243–9253, 2018.

LARA, L; OLIVEIRA, S. A ideologia do crescimento econômico e o discurso empresarial do desenvolvimento sustentável. *Cadernos EBAPE*, v. 15, n. 2, p. 326-348, 2017.

LE CORRE, K; ORT, C; KATELEY, D; ALLEN, B; ESCHER, B. I; KELLER, J. Consumption-based approach for assessing the contribution of hospitals towards the load of pharmaceutical residues in municipal wastewater. *Environment international*, v. 45, p. 99-111, 2012.

LEFF, E. *Saber ambiental, sustentabilidade, racionalidade, complexidade, poder*. 3. ed. Petrópolis: Vozes, 2004.

LENZ, K; HANN, S; KOELLENSPERGER, G; STEFANKA, Z; STINGEDER, G; WEISSENBACHER, N; MAHNIK, S; FUERHACKER, M. Presence of Cancerostatic Platinum Compounds in Hospital Wastewater and Possible Elimination by Adsorption to Activated Sludge. *Science of the Total Environment*, v. 345, n. 1-3, p. 141–152, 2005.

LENZ, K; KOELLENSPERGER, G; HANN, S; WEISSENBACHER, N; MAHNIK, S; FUERHACKER, M. Fate of cancerostatic platinum compounds in biological wastewater treatment of hospital effluents. *Chemosphere*, v. 69, n. 11, p. 1765-1774, 2007.

LI, Z; Xi XIANG, XI; LI, M; Ma, Y; WANG, J; LIU, X. Occurrence and Risk Assessment of Pharmaceuticals and Personal Care Products and Endocrine Disrupting Chemicals in Reclaimed Water and Receiving Groundwater in China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 119, p. 74-80, 2015.

LIMA, D; TONUCCI, M; LIBÂNIO, M; AQUINO, S. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in Brazilian waters: occurrence and removal techniques. *Engenharia Sanitaria e Ambiental*, v. 22, n. 6, p. 1043-1054, 2017.

LIU, J; LIU, Q; YANG, H. Assessing water scarcity by simultaneously considering environmental flow requirements, water quantity, and water quality. *Ecological Indicators*, v. 60, p. 434-441, 2016.

LOPES, Y; COSTA, A. Modelo de decisão para seleção de sistemas de informação baseado em decisão multicritério e programação inteira 0-1. *Revista Gestão Industrial*, v. 3, n. 4, 2007.

LYMAN, W; REEHL, W; ROSENBLATT, D. *Handbook of chemical property estimation methods*. Washington, DC: American Chemical Society, 1990.

MAGUREANU, M.; MANDACHE, N.; PARVULESCU, V. Degradation of pharmaceutical compounds in water by non-thermal plasma treatment. *Water research*, v. 81, p. 124-136, 2015.

MAHNIK, S.N; LENZ, K.; WEISSENBACHER, N.; MADER, R. M.; FUERHACKER, M. Fate of 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Epirubicin, and Daunorubicin in Hospital Wastewater and Their Elimination by Activated Sludge and Treatment in a Membrane-Bio-Reactor System. *Chemosphere*, v. 66, n. 1, p. 30–37, 2007.

MAHNIK, S; RIZOVSKI, B; FUERHACKER, M; MADER, R.. Development of an Analytical Method for the Determination of Anthracyclines in Hospital Effluents. *Chemosphere*, v. 65, n. 8, p. 1419–1425, 2006.

MAINALI, B; LUUKKANEN, J; SILVEIRA, S; KAIVO-OJA, J. Evaluating synergies and trade-offs among Sustainable Development Goals (SDGs): Explorative analyses of development paths in South Asia and Sub-Saharan Africa. *Sustainability*, v. 10, n. 3, 2018.

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.

MARTINS, A; VASCONCELOS, T.; HENRIQUES, D.; FRANK, C.; KÖNIG, A.; KÜMMERER, K. Concentration of Ciprofloxacin in Brazilian Hospital Effluent and Preliminary Risk Assessment: A Case Study. *Clean*, v. 36, n. 3, p. 264- 269, 2008.

MARTINS, C.; LOPES, W; ANDRADE, J. Solubilidade das substâncias orgânicas. *Quimica Nova*, v. 36, n. 8, p. 1248-1255, 2013.

MASZKOWSKA, J; STOLTE, S; KUMIRSKA, J; ŁUKASZEWICZ, P; MIODUSZEWSKA, K; PUCKOWSKI, A; BIAŁK-BIELIŃSKA, A. Beta-blockers in the environment: Part I. Mobility and hydrolysis study. *Science of the Total Environment*, v. 493, p. 1112-1121, 2014.

MENDOZA, A; ACEÑA, J; PÉREZ, S;. LÓPEZ, M; BARCELÓ, D; GIL, A; VALCÁRCEL, Y. 2015. Pharmaceuticals and Iodinated Contrast Media in a Hospital Wastewater. A Case Study To Analyse Their Presence and Characterise Their Environmental Risk and Hazard. *Environmental research*, v. 140, p. 225-241, 2015.

MENDOZA, A; RODRÍGUEZ-GIL, J; GONZÁLEZ-ALONSO, S; MASTROIANNI, N; DE ALDA, M.; BARCELÓ, D; VALCÁRCEL, Y. Drugs of abuse and benzodiazepines in the Madrid Region (Central Spain): Seasonal variation in river waters, occurrence in tap water and potential environmental and human risk. *Environment international*, v. 70, p. 76-87, 2014.

MIN, X; LI, W; WEI, Z; SPINNEY, R; DIONYSIOU, D; SEO, Y; XIAO, R. Sorption and

biodegradation of pharmaceuticals in aerobic activated sludge system: A combined experimental and theoretical mechanistic study. *Chemical Engineering Journal*, v. 342, p. 211-219, 2018.

MOERMOND, C; KASE, R; KORKARIC, M; ÅGERSTRAND, M. CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data. *Environmental Toxicology and Chemistry*, v. 35, p. 1297–309, 2016.

MOERMOND, C; VENHUIS, M, VAN ELK, A; OOSTLANDER, P; VAN VLAARDINGEN, M; MARINKOVIĆ, J. *Cytostatics in Dutch Surface Water*. The Netherlands, 2018. Disponível em: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2018-0067.pdf>. Acesso em: 20 out. 2018.

MONTAGNER, C; JARDIM, W; VON DER OHE, P; UMBUZEIRO, G. Occurrence and potential risk of triclosan in freshwaters of São Paulo, Brazil - the need for regulatory actions. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 21, n. 3, p. 1850-1858, 2014.

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(9), 1094–110, 2017.

MONTEIRO, B; ANDRADE, S. Development and validation of analytical methodology for determination of synthetic hormones 17 α -ethynylestradiol and levonorgestrel in surface water. *Ciência e Natura*, v. 37, n. 2, p. 391- 400, 2015.

MORI, K; YAMASHITA, T. Methodological framework of sustainability assessment in City Sustainability Index (CSI): A concept of constraint and maximisation indicators. *Habitat International*, v. 45, n. 1, p. 10-14, 2015.

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.

MOURA, L; SILVA, R.; PONTES, A.; SOUZA, R. Avaliação de Riscos Ambientais em Hospitais: aplicação ao tratamento quimioterápico. *Revista de Gestão Social e Ambiental*, v. 9, n. 1, p. 66-81, 2015.

MUKHTAR, E; WILLIAMS, I; SHAW, P. Visible and invisible factors of solid waste management in developing countries. *Detritus*, v. 1, p. 162-173, 2018.

NEGREIRA, N.; DE ALDA, M; BARCELÓ, D. Cytostatic drugs and metabolites in municipal and hospital wastewaters in Spain: filtration, occurrence, and environmental risk. *Science of The Total Environment*, v. 497, p. 68-77, 2014a.

NEGREIRA, N.; DE ALDA, M; BARCELÓ, D. Study of the Stability of 26 Cytostatic Drugs and Metabolites in Wastewater under Different Conditions. *Science of the Total Environment*, v. 482-483, p.1389–398, 2014b.

NGUMBA, E; GACHANJA, A; TUHKANEN, T. Occurrence of selected antibiotics and antiretroviral drugs in Nairobi River Basin, Kenya. *Science of the Total Environment*, v. 539, p. 206-213, 2016.

OGA, S; BATISTUZZO, J; CAMARGO, M. *Fundamentos de Toxicologia*. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

OLALLA, A; NEGREIRA, N; DE ALDA, M; BARCELÓ, D; VALCÁRCEL, Y. A Case Study to Identify Priority Cytostatic Contaminants in Hospital Effluents. *Chemosphere*, v.190, p. 417-430, 2018.

OLIVEIRA, S; VON SPERLING, M. Análise da confiabilidade de estações de tratamento de esgotos. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v. 12, n. 4, p. 389-388, 2007.

ONU – Organização das Nações Unidas. *Agenda 2030*. Objetivos do Desenvolvimento Sustentável, 2015. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/pos2015/agenda2030/>. Acesso em: 20 out. 2018.

ORT, C; LAWRENCE, M.; REUNGOAT, J; EAGLESHAM, G; CARTER, S; KELLER, J. Determining the fraction of pharmaceutical residues in wastewater originating from a hospital. *Water research*, v. 44, n. 2, p. 605-615, 2010.

ORTIZ DE GARCÍA, S; PINTO, G.P; GARCÍA-ENCINA, P; IRUSTA-MATA, R. 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, 2014.

PAIVA, F; SOUZA, N; HAANDEL, A. Identification of organic and pharmaceutical compositions in hospital wastewater using a gas chromatograph coupled to mass spectrometry. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v. 16, n. 1, p. 37- 44, 2011.

PALHARES, J. Pegada hídrica de suínos e o impacto de estratégias nutricionais. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*, v. 18, n. 5, p. 533-538, 2014.

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.

PEDRO-MONZONÍS, M; SOLERA, A; FERRER, J; ESTRELA, T; PAREDES-ARQUIOLA, J. A review of water scarcity and drought indexes in water resources planning and management. *Journal of Hydrology*, v. 527, p. 482-493, 2015.

PEDROSO M. Agricultura e indústria no desenvolvimento brasileiro. Uma visão histórica. In: BUAINAIN, A; ALVES, E; SILVEIRA, J; NAVARRO, Z. *O mundo rural no Brasil do século 21*. Brasília: Embrapa, 2014.

PEREIRA, C; MARANHO, L; CORTEZ, F; PUSCEDDU, F; SANTOS, A; RIBEIRO, D; GUIMARÃES, L. Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone. *Science of the Total Environment*, v. 548, p. 148-154, 2016.

PEREIRA, D. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. *Química nova*, v. 30, n. 1, p. 171-77, 2007.

PESSOA, G; DE SOUZA, N; VIDAL, C; ALVES, J; FIRMINO, P; NASCIMENTO, R; DOS SANTOS, A. Occurrence and removal of estrogens in Brazilian wastewater treatment plants. *Science of the Total Environment*, v. 490, p. 288-295, 2014.

PORTO, L. Dinâmica regional brasileira : uma análise com base nos dados do PIB municipal (2002-2015). *Revista Economia Regional Urbana e do Trabalho*, v. 6, n. 2, p. 52-69, 2017.

PORTO, M.; PORTO, R. Gestão de bacias hidrográficas. *Estudos avançados*, v. 22, n. 63, p. 43-60, 2008.

PRADHAN, P; COSTA, L; RYBSKI, D; LUCHT, W; KROPP J. A Systematic Study of Sustainable Development Goal (SDG) Interactions. *Earth's Future*, v. 5, p. 1169 -1179, 2017.

PROJETO HOSPITAIS SAUDÁVEIS (PHS). *Agenda Global Hospitais Verdes e Saudáveis*. Disponível em: <http://www.hospitaissaudaveis.org/arquivos/GGHHA-Portugese.pdf>. Acesso em: 16 set. 2019.

QIANG, Z; ADAMS, C. Potentiometric determination of acid dissociation constants (pKa) for human and veterinary antibiotics. *Water Research*, v. 38, p. 2874-2890, 2004.

QUEIROZ, F; BRANDT, E; AQUINO, S; CHERNICHARO, C; AFONSO, R. Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw sewage and their behavior in UASB reactors operated at different hydraulic retention times. *Water Science and Technology*, v. 66, n. 12, p. 2562-2569, 2012.

RATHNAYAKA, K; MALANO, H; ARORA, M. Assessment of sustainability of urban water supply and demand management options: A comprehensive approach. *Water*, v. 8, n. 12, 2016.

REIS, E; FOUREAUX, A; RODRIGUES, J; MOREIRA, V; LEBRON, Y; SANTOS, L; LANGE, L. Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. *Environmental Pollution*, v. 250, p. 773-781, 2019.

RICHARDS, P; PELLEGRINA, H; VANWEY, L; SPERA, S. Soybean development the impact of a decade of agricultural change on urban and economic growth in Mato Grosso, Brazil. *PLoS One*, v. 10, n. 4, p. 1-11, 2015.

RIVA, F; CASTIGLIONI, S; FATTORE, E; MANENTI, A; DAVOLI, E; ZUCCATO, E.. Monitoring Emerging Contaminants in the Drinking Water of Milan and Assessment of the Human Risk. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, v. 221, n. 3, p. 451-457, 2018.

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.

RUEDIGER, M; JANNUZZI, P; MEIRELLES, B; PIMENTEL, J. *Políticas públicas para o desenvolvimento sustentável: dos mínimos sociais dos objetivos de desenvolvimento do milênio à agenda multissetorial e integrada de desenvolvimento sustentável*. Rio de Janeiro: FGV-DAPP, 2018. Disponível em: <https://bibliotecadigital.fgv.br/dspace/handle/10438/20528>. Acesso em: 16 set. 2019.

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.

SACCARO JÚNIOR, J; VIEIRA FILHO, N. *Agricultura e sustentabilidade: esforços brasileiros para mitigação dos problemas climáticos*. 2018. (Texto para discussão; IPEA). Disponível em: http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td_2396.pdf. Acesso em: 16 set. 2019.

SANDERSON, H; JOHNSON, D.; WILSON, C; BRAIN, R; SOLOMON, K. Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening. *Toxicology letters*, v. 144, n. 3, p. 383-395, 2003.

SANGSTER, J. *Octanol-water partition coefficients: fundamentals and physical chemistry*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 1997. v. 1.

SANT'ANNA, A. P. *Probabilistic Composition of Preferences, Theory and Applications*. 1. ed. New York: Springer, 2015.

SANT'ANNA, A; FARIA, F; COSTA, H. Aplicação da Composição Probabilística e do método das K-Médias à classificação de municípios quanto à oferta de creches. *Cadernos do IME, Série Estatística*, v. 34, n. 1, p. 17, 2013.

SANTOS, B; VALADARES, B; MARGUERITE, J. *Fontes de informação para pesquisadores e profissionais*. Belo Horizonte: ed. UFMG, 2000.

SANTOS, L; GROS, M.; RODRIGUEZ-MOZAZ, S; DELERUE-MATOS, C; PENA, A; BARCELÓ, D; MONTENEGRO, M. Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: identification of ecologically relevant pharmaceuticals. *Science of the Total Environment*, v. 461, p. 302-316, 2013.

SANTOS, M; FRANQUET-GRIELL, H; LACORTE, S; MADEIRA, L; ALVES, A. Anticancer Drugs in Portuguese Surface Waters – Estimation of Concentrations and Identification of Potentially Priority Drugs. *Chemosphere*, v. 184, p 1250-1260, 2017.

SATTERTHWAITE, D. Missing the Millennium Development Goal targets for water and

sanitation in urban areas. *Environment and Urbanization*, v. 28, n. 1, p. 99–118, 2016.

SAVARAJ, N; LU, K; MANUEL, V; LOO, T. Pharmacology of mitoxantrone in cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, v. 8, n. 1, p. 113-117, 1982.

SCHER, S. *Opinion on the toxicity and assessment of chemical mixtures*. Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures, 2012. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scher_consultation_06_en.htm, 2017.

SCHEWE, J.; HEINKE, J.; GERTEN, D.; HADDELAND, I.; ARNELL, N.; CLARK, D.; GOSLING, S. Multimodel assessment of water scarcity under climate change. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 11, n. 9, p. 3245-3250, 2014.

SCHULMAN, D; RAMALLO, M; IZAGUIRRE, H. La simulación como estrategia educativa para la enseñanza de la sustentabilidad en ingeniería, en FRBA. In: GORROCHATEGUI, N.; OLIVEIRA, V. M. de; PALAMARA, N. S. (comps). *Responsabilidad Social de las Organizaciones (RSO): Estudios desde la mirada de la Responsabilidad Social hacia los Objetivos de Desarrollo Sostenible en América Latina*. Santiago: RIL editores, 2019.

SILVA, R. Ocorrência de fármacos em ambientes aquáticos: indicadores de saneamento em municípios com unidades de atendimento oncológico. 2016. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Economia do meio Ambiente) - Universidade Federal do Paraná. UFPR, 2016.

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.

SIM, W; LEE, J; LEE, E.; SHIN, S; HWANG, S; OH, J. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chemosphere*, v. 82, n. 2, p.179-186, 2011.

SNIP, L.; FLORES-ALSINA, X; PLÓSZ, B; JEPPSSON, U; GERNAEY, K. Modelling the occurrence, transport and fate of pharmaceuticals in wastewater systems. *Environmental modelling & software*, v. 62, p.112-127, 2014.

SODRÉ, F; MONTAGNER, C; LOCATELLI, M; JARDIM, W. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos em águas superficiais da região de Campinas (SP, Brasil). *Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology*, v. 2, n. 2, p.187-196, 2007.

SODRÉ, F; SANTANA, J; SAMPAIO, T; BRANDÃO, C. Seasonal and spatial distribution of caffeine, atrazine, atenolol and DEET in surface and drinking waters from the Brazilian Federal District. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 29, n. 9, p. 1854-1865, 2018.

SOTTANI, C; RINALDI, P; LEONI, E; POGGI, G; TERAGNI, C; DELMONTE, A; MINOIA, C. 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: An International Journal*, v. 22, n. 17, p. 2645-2659, 2008.

SOUSA, D. N. R. de; MOZETO, A; CARNEIRO, R; FADINI, P. Spatio-temporal evaluation of emerging contaminants and their partitioning along a Brazilian watershed. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 25, n. 5, p. 4607-4620, 2018.

SOUZA, D; REICHERT, J; MARTINS, A. 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, 2018.

SOUZA, F; FÉRIS, L. Hospital and Municipal Wastewater: Identification of Relevant Pharmaceutical Compounds. *Water Environment Research*, v. 88, n. 9, p. 871-877, 2016.

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.

SOUZA, M; SILVA, C; AGUIAR, L; ALMEIDA, J. Proposta para utilização da simulação computacional em análise de risco, avaliação de desempenho e sistemas de gestão ambiental. *Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais*, v. 2, n. 2, 2011.

STEGER-HARTMANN, T; KÜMMERER, K; HARTMANN, A. Biological Degradation of Cyclophosphamide and Its Occurrence in Sewage Water. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 36, n. 2, p. 174–179, 1997.

STELATO, E; DE OLIVEIRA, T; STUNGES, G; DA SILVA, E; CUBA, R; MINILLO, A; ISIQUE, W. Avaliação da presença de resíduos de anti-inflamatórios não esteroides nos córregos veado e cedro do município de presidente prudente (sp), brasil. *Revista Brasileira de Ciências Ambientais (Online)*, v. 39, p. 97-113, 2016.

STRAUB, J. Combined Environmental Risk Assessment for 5-Fluorouracil and Capecitabine in Europe. *Integrated Environmental Assessment and Management*, v. 6, n. 1, p. 540–566, 2010.

STUMPF, M.; TERNES, T.; WILKEN, R.; RODRIGUES, S; BAUMANN, W. Polar drug residues in sewage and natural waters in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Science of the Total Environment*, v. 225, p. 135-141, 1999.

SUÁREZ, S; CARBALLA, M; OMIL, F; LEMA, J. How Are Pharmaceutical and Personal Care Products (PPCPs) Removed from Urban Wastewaters? *Reviews in Environmental Science and Biotechnology*, v. 7, n. 2, p. 125–138, 2008.

SUI, Q; CAO, X; LU, S; ZHAO, W; QIU, Z; YU, G. Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: a review. *Emerging Contaminants*, v. 1, n. 1, p.14-24, 2015.

SWANN, R; LASKOWSKI, D; McCALL, P; VANDER KUY, K; DISHBURGER, H. A rapid method for the estimation of the environmental parameters octanol/water partition coefficient, soil sorption constant, water to air ratio, and water solubility. *In: Residue Reviews*. New York: Springer, 1983. p. 17-28.

TACHIZAWA, T.; GARRETT, A. *Indicador de desenvolvimento humano organizacional: sustentabilidade, transparência, governança corporativa e capital humano*. São Paulo: Editora de Cultura, 2007.

TAVARES, L. Qsar: a abordagem de Hansch. *Química Nova*, v. 27, n. 4, p. 631-639, 2004.

TEIXEIRA, S; GURKE, R; ECKERT, H; KÜHN, K; FAULER, J; CUNIBERTI, G. Photocatalytic degradation of pharmaceuticals present in conventional treated wastewater by nanoparticle suspensions. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, v. 4, n. 1, p. 287-292, 2016.

THOMAS, K.; DYE, C.; SCHLABACH, M.; LANGFORD, K. Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works. *Journal of Environmental Monitoring*, v. 9, n. 12, p. 1410-1418, 2007.

THOMAS, K; SILVA, F; LANGFORD, K; SOUZA, A; NIZZETO, L; WAICHMAN, A. Screening for selected human pharmaceuticals and cocaine in the urban streams of Manaus, Amazonas, Brazil. *Journal of the American Water Resources Association*, v. 50, n. 2, p.302-308, 2014.

TONG, L; HUANG, S. WANG, Y. LIU, H; LI, M. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment of Jiangnan Plain, central China. *Science of the Total Environment*, v. 497, p. 180-187, 2014.

TOXNET. *Toxicology Data network*. Disponível em: <https://toxnet.nlm.nih.gov>. Acesso em 20 jul. 2018.

TRAN, N; URASE, T; TA, T. A preliminary study on the occurrence of pharmaceutically active compounds in hospital wastewater and surface water in Hanoi, Vietnam. *Clean–Soil, Air, Water*, v. 42, n. 3, p. 267-275, 2014.

TRATA BRASIL. *Ranking Nacional do Saneamento*. São Paulo, 2018. Disponível em:<http://www.tratabrasil.org.br/images/estudos/itb/ranking-2018/realatorio-completo.pdf>. Acesso em: 16 maio 2019.

TRAUTWEIN, C; BERSSET, J; WOLSCHKE, H; KÜMMERER, K. Occurrence of the antidiabetic drug Metformin and its ultimate transformation product Guanylurea in several compartments of the aquatic cycle. *Environment International*, v.70, p. 203-212, 2014.

TREINTA, F; FARIAS FILHO, J; SANT'ANNA, A; RABELO, L. Metodologia de pesquisa bibliográfica com a utilização de método multicritério de apoio à decisão. *Production*, v. 24, n. 3, p. 508-20, 2014.

USEPA (United States, Environmental Protection, and Agency). *About This Document. Sustainable Futures / P2 Framework P2 Framework Manual*. Washington, DC, USA, 2012.

VEIGA, J. A primeira utopia do antropoceno. *Ambiente & Sociedade*, v. 20, n. 2, p. 233-252, 2017.

VERIATO, M.; BARROS, H.; SOUZA, L.; CHICÓ, L.; BAROSI, K. Água: escassez, crise e perspectivas para 2050. *Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável*, v. 10, n. 5, p. 17-22, 2015.

VERLICCHI, P.; AL AUKIDY, M.; GALLETTI, 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.

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*, 538, p. 750–767, 2015.

VERLICCHI, P; ZAMBELLO, E. Predicted and measured concentrations of pharmaceuticals in hospital effluents. Examination of the strengths and weaknesses of the two approaches through the analysis of a case study. *Science of the Total Environment*, v. 565, p. 82-94, 2016.

VICTORINO, V. I. P. Monopólio, conflito e participação na gestão dos recursos hídricos. *Ambiente e Sociedade*, v. 6, n. 2, p. 47-62, 2003.

VIEGAS, S., LADEIRA, C., COSTA-VEIGA, A., PERELMAN, J., GAJSKI, G. Forgotten public health impacts of cancer—an overview. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, v.68, n. 4, p. 287-297, 2017.

VON SPERLING, M. *Princípios do tratamento biológico de águas residuárias*. Introdução à qualidade das águas e ao tratamento de esgotos. Belo Horizonte: ed. UFMG, 2005. v. 1.

XIE, H.. Occurrence, Ecotoxicology, and Treatment of Anticancer Agents as Water Contaminants. *Journal of Environmental & Analytical Toxicology*, v. 2, n. 6, 2012.

YIN, J; SHAO, B; ZHANG, J; Li, K. A preliminary study on the occurrence of cytostatic drugs in hospital effluents in Beijing, China. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 84, n. 1, p. 39-45, 2010.

WEIGT, S; HUEBLER, N; STRECKER, R; BRAUNBECK, T; BROSCARD, T. Zebrafish (*Danio Rerio*) Embryos as a Model for Testing Proteratogens. *Toxicology*, v. 281, n. 1–3, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Safe management of wastes from health-care activities*. 2nd ed. Geneva, 2014.

ZAŁĘSKA-RADZIWIŁŁ, M; AFFEK, K; DOSKOCZ, N. Ecotoxicological Risk Assessment of Chosen Pharmaceuticals Detected in Surface Waters. *Journal of Environmental Science*

and Health - Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering, v. 52, n. 13, p. 1233–1239, 2017.

ZAMPIERI, D. A. *Avaliação da presença de antineoplásico em água residuária de um hospital oncológico e do sistema de esgotamento sanitário municipal*. 2013. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Médica) - UNESP, Botucatu, SP, Brasil, 2013.

ZENKER, A.; CICERO, M.; PRESTINACI, F.; BOTTONI, P.; CARERE, M. Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment. *Journal of Environmental Management*, v. 133, p. 378-387, 2014.

ZHANG, J; CHANG, V; GIANNIS, A; WANG, J. Removal of cytostatic drugs from aquatic environment: a review. *Science of The Total Environment*, v. 445, p. 281-298, 2013.

ZOUNKOVÀ, 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.

ZOUNKOVÀ, R; ODRASKA, P; DOLEZALOVA, L; HILSCHEROVA, K; MARSALEK, B; LUDEK, B. Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytostatic pharmaceuticals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, v. 26, n. 10, p. 2208–2214, 2007.

APÊNDICES

APÊNDICE A

POPULAÇÃO DOS MUNICÍPIOS DA REDE DE ATENDIMENTO ONCOLÓGICO

Tabela 15: população dos municípios da rede de atendimento oncológico

MUNICÍPIO	POPULAÇÃO							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ALFENAS	73.774	74.298	74.804	77.618	78.176	78.712	79.222	79.707
ANÁPOLIS	334.613	338.545	342.347	357.402	361.991	366.491	370.875	375.142
APUCARANA	120.919	121.924	122.896	128.058	129.265	130.430	131.571	132.691
ARAÇATUBA	181.579	182.526	183.441	190.536	191.662	192.757	193.828	194.874
ARAGUAÍNA	150.484	153.351	156.123	164.093	167.176	170.183	173.112	175.960
ARAPIRACA	214.006	216.108	218.140	227.640	229.329	231.053	232.671	234.185
ARARAS	118.843	119.968	121.055	126.391	127.661	128.895	130.102	131.282
ARCOVERDE	68.793	69.346	69.880	72.102	72.672	72.625	73.154	73.667
ASSIS	95.144	95.750	96.336	100.204	100.911	101.597	102.268	102.924
AVARÉ	82.934	83.430	83.910	87.238	87.820	88.385	88.938	89.479
BAGÉ	116.794	116.944	117.090	121.235	121.500	121.749	121.986	122.209
BARBACENA	126.284	127.218	128.120	132.980	133.972	134.924	135.829	136.689
BARBALHA	55.323	55.960	56.576	57.818	58.347	58.855	59.343	59.811
BARRA MANSA	177.813	178.355	178.880	179.472	179.697	179.915	180.126	179.451
BARRETOS	112.101	112.730	113.338	117.779	118.521	119.243	119.948	120.638
BAURU	343.937	346.077	348.146	362.062	364.562	366.992	369.368	371.690
BELÉM	1.393.399	1.402.056	1.410.430	1.425.922	1.432.844	1.439.561	1.446.042	1.452.275
BELO HORIZONTE	2.375.151	2.385.640	2.395.785	2.479.165	2.491.109	2.502.557	2.513.451	2.523.794
B. GONÇALVES	107.278	108.481	107.075	111.384	112.318	113.287	114.203	115.069
BETIM	378.089	383.571	388.873	406.474	412.003	417.307	422.354	427.146
BLUMENAU	309.011	312.635	316.139	329.082	334.002	338.876	343.715	348.513
BOA VISTA	284.313	290.741	296.959	308.996	314.900	320.714	326.419	332.020
B. PAULISTA	146.744	148.411	150.023	156.995	158.856	160.665	162.435	164.163
BRASÍLIA	2.570.160	2.609.998	2.648.532	2.789.761	2.852.372	2.914.830	2.977.216	3.039.444
C. DO SUL	83.827	83.517	83.217	85.955	85.830	85.712	85.600	85.495
C. DE ITAPEMIRIM	189.889	191.042	192.156	205.213	206.973	208.702	210.325	211.649
CACOAL	78.574	78.959	79.330	85.863	86.556	87.226	87.877	88.507
CAMPINA GRANDE	385.213	387.644	389.995	400.002	402.912	405.072	407.754	410.332
C. GRANDE DO SUL	38.769	39.092	39.404	41.060	41.447	41.821	42.187	42.547
CAMPINAS	1.080.113	1.090.386	1.098.630	1.144.862	1.154.617	1.164.098	1.173.370	1.182.429
CAMPO GRANDE	786.797	796.252	805.397	832.352	843.120	853.622	863.982	874.210
CAMPO LARGO	112.377	113.882	115.336	120.730	122.443	124.098	125.719	127.309
CAMPO MOURÃO	87.194	87.710	88.209	91.648	92.300	92.930	93.547	94.153
C. GOYTACASES	463.731	468.087	472.300	477.208	480.648	483.970	487.186	490.288
CANOAS	323.827	325.189	326.505	338.531	339.979	341.343	342.634	343.853
CARAZINHO	59.317	59.445	59.569	61.702	61.875	62.039	62.193	62.339
CARUARU	314.912	319.580	324.095	337.416	342.328	347.088	351.686	356.128
CASCADEL	286.205	289.340	292.372	305.615	309.259	312.778	316.226	319.608

CATAGUASES	69.757	70.201	70.630	73.232	73.712	74.171	74.609	75.025
MUNICÍPIO	POPULAÇÃO							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
CATANDUVA	112.820	113.356	113.873	118.209	118.853	119.480	120.092	120.691
CAXIAS DO SUL	435.564	441.332	446.911	465.304	470.223	474.853	479.236	483.377
CHAPECÓ	183.530	186.337	189.052	198.188	202.009	205.795	209.553	213.279
COLATINA	111.788	112.432	113.054	120.677	121.670	122.646	123.598	124.525
CORUMBÁ	103.703	104.318	104.912	107.347	108.010	108.656	109.294	109.899
CRUZ ALTA	62.821	62.474	62.138	64.126	63.946	63.776	63.615	63.463
CUIABÁ	551.098	556.299	561.329	569.830	575.480	580.489	585.367	590.118
CURITIBA	1.751.907	1.764.541	1.776.761	1.848.946	1.864.416	1.879.355	1.893.997	1.908.359
DIADEMA	386.089	388.576	390.980	406.718	409.613	412.428	415.180	417.869
DIVINÓPOLIS	213.016	215.247	217.404	226.345	228.643	230.848	232.945	234.937
DOURADOS	196.035	198.422	200.729	207.498	210.218	212.870	215.486	218.069
ERECHIM	96.087	96.757	97.404	101.122	101.752	102.345	102.906	103.437
FEIRA DE SANTANA	556.642	562.466	568.099	606.139	612.000	617.528	622.639	627.477
FOZ DO IGUAÇU	256.088	255.900	255.718	263.508	263.647	263.782	263.915	264.044
FRANCA	318.640	321.012	323.307	336.734	339.461	342.112	344.704	347.237
F.BELTRÃO	78.943	79.850	80.727	84.437	85.486	86.499	87.491	88.465
GARANHUNS	129.408	130.303	131.169	135.138	136.057	136.949	137.810	138.642
GOIÂNIA	1.302.001	1.318.149	1.333.767	1.393.575	1.412.364	1.430.697	1.448.639	1.466.105
GOV. VALADARES	263.689	264.960	266.190	275.568	276.995	278.363	279.665	280.901
GUARAPUAVA	167.328	168.349	169.252	175.779	176.973	178.126	179.256	180.364
GUARATINGUETÁ	112.072	112.675	113.258	117.663	118.378	119.073	119.753	120.417
IJUÍ	78.915	79.160	79.396	82.276	82.563	82.833	83.089	83.330
IMPERATRIZ	247.505	248.806	250.063	251.468	252.320	253.123	253.873	254.569
IPATINGA	239.468	241.539	243.541	253.098	255.266	257.345	259.324	261.203
ITABUNA	204.667	205.286	205.885	218.124	218.925	219.680	220.386	221.046
ITAPERUNA	95.841	96.542	97.219	98.004	98.521	99.021	99.504	99.997
JACAREÍ	211.214	212.744	214.223	223.064	224.826	226.539	228.214	229.851
JALES	47.012	47.076	47.137	48.724	48.825	48.922	49.017	49.110
JARAGUÁ DO SUL	143.123	145.782	148.353	156.519	160.143	163.735	167.300	170.835
JAÚ	131.040	132.494	133.900	140.077	141.703	143.283	144.828	146.338
JOAÇABA	27.020	27.247	27.467	28.398	28.705	29.008	29.310	29.608
JOINVILLE	515.288	520.905	526.338	546.981	554.601	562.151	569.645	577.077
JUAZEIRO	197.965	199.761	201.499	214.748	216.588	218.324	220.253	221.773
JUIZ DE FORA	516.247	520.811	525.225	545.942	550.710	555.284	559.636	563.769
JUNDIAÍ	370.126	373.713	377.183	393.920	397.965	401.896	405.740	409.497
LAGES	156.727	156.665	156.604	158.961	158.846	158.732	158.620	158.508
LAJEADO	71.445	72.338	73.201	76.187	77.761	78.486	79.172	79.819
LIMEIRA	276.022	278.093	280.096	291.748	294.128	296.440	298.701	300.911
LONDRINA	506.701	511.279	515.707	537.566	543.003	548.249	553.393	558.439
MACAPÁ	398.204	407.023	415.554	437.256	446.757	456.171	465.495	474.706
MANAUS	1.802.014	1.832.424	1.861.838	1.982.177	2.020.301	2.057.711	2.094.391	2.130.264
MARÍLIA	216.745	218.229	219.664	228.618	230.336	232.006	233.639	235.234

MARINGÁ	357.077	362.329	367.410	385.753	391.698	397.437	403.063	406.693
MUNICÍPIO	POPULAÇÃO							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
MOGI DAS CRUZES	387.779	392.196	396.468	414.907	419.839	424.633	429.321	433.901
MOGI-GUAÇU	137.245	138.245	139.211	144.963	146.114	147.233	148.327	149.396
MONTES CLAROS	361.915	366.135	370.216	385.898	390.212	394.350	398.288	402.027
MOSSORÓ	259.815	263.344	266.758	280.314	284.288	288.162	291.937	295.619
MURIAÉ	100.765	101.431	102.074	105.861	106.576	107.263	107.916	108.537
NITERÓI	487.562	489.720	491.807	494.200	495.470	496.696	497.883	499.028
NOVO HAMBURGO	238.940	239.151	239.355	247.781	248.251	248.694	249.113	249.508
PALMAS	228.332	235.316	242.070	257.904	265.409	272.726	279.856	286.787
PARIQUERA-AÇU	18.446	18.508	18.567	19.239	19.316	19.391	19.465	19.537
PASSO FUNDO	184.826	186.083	187.298	194.432	195.620	196.739	197.798	198.799
PASSOS	106.290	106.987	107.661	111.651	112.402	113.122	113.807	114.458
PATO BRANCO	72.370	73.148	73.901	77.230	78.136	79.011	79.869	80.710
PATOS DE MINAS	138.710	139.849	140.950	146.416	147.614	148.762	149.856	150.893
PELOTAS	328.275	328.865	329.435	341.180	342.053	342.873	343.651	344.385
PETROLINA	293.962	299.752	305.352	319.893	326.017	331.951	337.683	343.219
PETRÓPOLIS	295.917	296.565	297.192	297.888	298.017	298.142	298.158	298.235
PIRACICABA	364.571	367.290	369.919	385.287	388.412	391.449	394.419	397.322
POÇOS DE CALDAS	152.435	153.726	154.974	161.025	162.379	163.677	164.912	166.085
PONTA GROSSA	311.611	314.518	317.339	331.084	334.535	337.865	341.130	344.332
PONTE NOVA	57.390	57.551	57.706	59.614	59.814	60.005	60.188	60.361
PORTO ALEGRE	1.409.351	1.413.094	1.416.714	1.467.816	1.472.482	1.476.867	1.481.019	1.484.941
PORTO UNIÃO	33.493	33.619	33.740	34.551	34.717	34.882	35.045	35.207
PORTO VELHO	428.527	435.732	442.701	484.992	494.013	502.748	511.219	519.436
POUSO ALEGRE	130.615	132.445	134.215	140.223	142.073	143.846	145.535	147.137
P. PRUDENTE	207.610	209.025	210.393	218.960	220.599	222.192	223.749	225.271
RIBEIRÃO PRETO	604.682	612.340	619.746	649.556	658.059	666.323	674.405	682.302
RIO BONITO	55.551	56.001	56.436	56.942	57.284	57.615	57.963	58.272
RIO BRANCO	336.038	342.299	348.354	357.194	363.928	370.550	377.057	383.443
RIO CLARO	186.253	187.638	188.977	196.821	198.413	199.961	201.473	202.952
RONDONÓPOLIS	195.476	198.950	202.309	208.019	211.718	215.320	218.899	222.316
S. CRUZ DO SUL	118.374	119.199	119.997	124.577	125.353	126.084	126.775	127.429
SANTA MARIA	261.031	262.369	263.662	273.489	274.838	276.108	277.309	278.445
SANTA ROSA	68.587	68.862	69.127	71.665	71.961	72.240	72.504	72.753
SANTARÉM	294.580	297.040	284.401	288.462	290.521	292.520	294.447	296.302
SANTO ANDRÉ	676.407	678.486	680.496	704.942	707.613	710.210	712.749	715.231
S. B. DO CAMPO	765.463	770.253	774.886	805.895	811.489	816.925	822.242	827.437
S. C. DO SUL	149.263	149.962	150.638	156.362	157.205	158.024	158.825	159.608
SÃO CARLOS	221.950	224.173	226.322	236.457	238.958	241.389	243.765	246.088
S. J. DA BOA VISTA	83.639	84.119	84.584	87.912	88.477	89.027	89.564	90.089
S. J. DEL REI	84.469	84.919	85.353	88.405	88.902	89.378	89.832	90.263
S. J. DO RIO PRETO	408.258	412.076	415.769	434.039	438.354	442.548	446.649	450.657
S. J. DOS CAMPOS	629.921	636.876	643.603	673.255	681.036	688.597	695.992	703.219

SÃO LEOPOLDO	214.087	215.664	217.189	225.520	226.988	228.370	229.678	230.914
MUNICÍPIO	POPULAÇÃO							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
SÃO PAULO	11.253.503	11.316.119	11.376.685	11.821.873	11.895.893	11.967.825	12.038.175	12.106.920
SETE LAGOAS	214.152	216.400	218.574	227.571	229.887	232.107	234.221	236.228
SINOP	113.099	116.014	118.833	123.634	126.817	129.916	132.934	135.874
SOBRAL	188.233	190.724	193.134	197.663	199.750	201.756	203.682	205.529
SOROCABA	586.625	593.776	600.692	629.231	637.187	644.919	652.481	659.871
TABOAO DA SERRA	244.528	248.127	251.608	264.352	268.321	272.177	275.948	279.634
TAUBATÉ	278.686	281.336	283.899	296.431	299.423	302.331	305.174	307.953
T. DE FREITAS	138.341	140.710	143.001	153.385	155.659	157.804	159.813	161.690
TEÓFILO OTONI	134.745	135.154	135.549	140.067	140.567	141.046	141.502	141.934
TERESINA	814.230	822.364	830.231	836.475	840.600	844.245	847.430	850.198
TERESÓPOLIS	163.746	165.716	167.622	169.849	171.482	173.060	174.587	176.060
TRÊS LAGOAS	101.791	103.536	105.224	109.633	111.652	113.619	115.561	117.477
TUPÃ	63.476	63.487	63.498	65.540	65.596	65.651	65.705	65.758
UBERABA	295.988	299.361	302.623	315.360	318.813	322.126	325.279	328.272
UBERLÂNDIA	604.013	611.904	619.536	646.673	654.681	662.362	669.672	676.613
URUGUAIANA	125.435	125.320	125.209	129.504	129.580	129.652	129.720	129.784
VARGINHA	123.081	124.162	125.208	130.139	131.269	132.353	133.384	134.364
VASSOURAS	34.410	34.638	34.858	35.112	35.275	35.432	35.622	35.768
V. DA CONQUISTA	306.866	310.129	315.884	336.987	340.199	343.230	346.069	348.718
VOLTA REDONDA	257.803	259.012	260.180	261.522	262.259	262.970	263.659	265.201

Fonte: Elaborada pelo autor

MUNICÍPIO	ÍNDICE DE TRATAMENTO DE ESGOTO								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	MÉDIA
CARUARU	10,26	42,87	42,88	41,48	42,99	44,95	44,33	46,66	39,55
CASCADEL	65,17	68,78	72,76	79,82	83,01	89,57	94,57	99,30	81,62
CATAGUASES	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CATANDUVA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	75,90	100,00	88,50	33,05
CAXIAS DO SUL	10,12	10,57	27,79	27,47	31,67	37,05	38,36	36,91	27,49
CHAPECÓ	29,75	34,81	34,69	34,14	33,76	37,00	40,35	51,91	37,05
COLATINA	4,66	4,20	4,17	4,51	4,31	4,96	6,18	6,39	4,92
CORUMBÁ	0	0	0	0	20,64	37,57	44,8	46,85	18,73
CRUZ ALTA	28,04	24,51	28,11	15,15	13,50	13,97	15,96	14,69	19,24
CUIABÁ	73,82	21,9	22,03	0	28,04	26,89	27,1	30,9	28,84
CURITIBA	86,28	87,18	88,26	88,44	89,71	91,26	92,93	93,59	89,71
DIADEMA	12,29	22,29	11,14	11,28	15,04	22,40	21,98	18,52	16,87
DIVINÓPOLIS	0,00	0,00	0,00	0,00	1,18	2,16	1,99	1,85	0,90
DOURADOS	44,52	22,21	30,49	33,3	38,66	46,24	50,45	55,73	40,20
ERECHIM	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
FEIRA DE SANTANA	52,84	56,1	63,32	74,92	76,02	82,58	80,39	86,58	71,59
FOZ DO IGUAÇU	71,96	72,46	74,46	77,13	78,89	79,65	78,79	80,17	76,69
FRANCA	76,31	76,39	98,80	77,79	98,00	98,00	98,03	98,04	90,17
FRANCISCO BELTRÃO	70,79	70,56	70,61	71,88	72,14	71,70	71,19	72,55	71,43
GARANHUNS	69,38	6,21	6,42	5,91	8,64	6,6	7,76	8,09	14,88
GOIÂNIA	64,32	62,73	61,34	63,45	64,72	64,49	67,88	68,77	64,71
GOVERNADOR VALADARES	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
GUARAPUAVA	64,06	64,07	65,13	66,35	68,52	73,68	77,30	78,68	69,72
GUARATINGUETÁ	24,12	24,63	17,00	19,77	23,45	27,20	19,09	22,96	22,28
IJUÍ	0,00	0,00	0,00	0,00	1,91	0,00	0,00	3,47	0,67
IMPERATRIZ	59,85	54,3	42,44	96,23	83,24	88,03	84,86	75,38	73,04
IPATINGA	85,09	85,00	84,57	84,63	84,68	84,76	84,44	84,97	84,77
ITABUNA	8,59	12,11	10,73	11,89	20,19	19,64	26,28	18,1	15,94
ITAPERUNA	0,00	0,00	0,00	0,00	9,48	9,30	9,59	10,07	4,81
JACAREÍ	13,51	12,05	7,66	6,69	11,31	50,40	50,49	57,25	26,17
JALES	78,61	78,42	78,28	78,46	82,46	82,91	100,00	100,00	84,89
JARAGUÁ DO SUL	36,57	33,37	36,33	33,15	32,77	44,00	56,43	58,52	41,39
JAÚ	89,27	82,31	74,57	85,86	72,12	100,00	100,00	100,00	88,02
JOAÇABA	39,83	42,88	35,92	40,80	39,42	38,30	38,12	40,26	39,44
JOINVILLE	15,96	9,62	7,75	15,36	18,61	22,92	22,96	25,31	17,31
JUAZEIRO	35,96	41,3	36,17	37,33	39,02	19,73	22,57	25,5	32,20
MUNICÍPIO	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	MÉDIA
JUIZ DE FORA	7,50	7,85	7,18	7,25	6,56	6,08	6,88	5,58	6,86
JUNDIAÍ	88,94	91,38	100,00	100,00	91,94	100,00	100,00	100,00	96,53
LAGES	20,00	3,97	12,47	21,96	21,08	28,37	13,19	12,70	16,72
LAJEADO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,84	1,06	0,89	0,78	0,45
LIMEIRA	69,45	80,83	88,68	86,56	100,00	100,00	100,00	100,00	90,69

MUNICÍPIO	ÍNDICE DE TRATAMENTO DE ESGOTO								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	MÉDIA
LONDRINA	79,93	82,92	84,22	85,99	87,44	88,53	89,23	90,07	86,04
MACAPÁ	0,00	15,1	15,62	6,68	7,84	18,01	16,87	18,74	14,12
MANAUS	59,11	22,86	24,33	24,78	24,83	23,92	23,8	47,57	31,40
MARÍLIA	2,54	2,53	2,40	2,30	2,44	2,33	2,48	2,60	2,45
MARINGÁ	87,30	90,06	92,77	93,58	93,70	96,30	99,08	100,00	94,10
MOGI DAS CRUZES	21,15	16,19	7,44	36,93	56,39	60,93	70,09	60,87	41,25
MOGI GUAÇU	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00
MONTES CLAROS	78,08	77,89	76,95	75,06	73,65	71,94	77,72	69,01	75,04
MOSSORÓ	34,12	34,38	30,59	37,66	38,09	40,29	42,8	42,83	37,60
MURIAÉ	21,71	21,64	28,86	28,36	27,87	29,01	28,84	28,07	26,80
NITERÓI	100,00	100,00	100,00	99,70	94,90	100,00	100,00	100,00	100,00
NOVO HAMBURGO	2,25	1,70	2,43	6,26	6,07	7,44	6,89	6,52	4,95
PALMAS	0	35,77	35,47	32,64	32,38	37,27	45,15	35,9	31,82
PARIQUERA-AÇU	63,75	62,85	62,40	63,77	74,44	76,09	86,99	87,78	72,26
PASSO FUNDO	27,56	25,58	30,69	16,91	19,11	30,71	33,88	25,81	26,28
PASSOS	21,28	25,31	37,61	40,97	44,21	52,50	55,00	46,86	40,47
PATO BRANCO	79,12	78,78	78,02	79,33	80,86	81,18	81,76	81,91	80,12
PATOS DE MINAS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10,83	1,35
PELOTAS	18,24	18,56	18,56	19,20	19,20	19,20	19,20	19,20	18,92
PETROLINA	15,85	69,85	71,28	67,69	68,23	67,34	66,15	67,81	61,78
PETRÓPOLIS	100,00	88,95	94,57	94,58	98,44	82,58	100,00	100,00	94,89
PIRACICABA	33,46	36,01	58,68	60,73	100,00	100,00	100,00	100,00	73,61
POÇOS DE CALDAS	15,71	21,23	21,24	19,97	15,86	19,94	19,94	21,40	19,41
PONTA GROSSA	72,15	75,88	79,97	83,77	85,27	85,92	86,71	87,41	82,14
PONTE NOVA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PORTO ALEGRE	16,37	16,38	15,83	15,52	27,99	51,70	53,54	50,37	30,96
PORTO UNIÃO	18,15	18,06	17,62	17,51	17,36	17,74	17,15	17,27	17,61
PORTO VELHO	75,42	0	0	0	0	0	0	1,54	9,62
POUSO ALEGRE	0,35	0,34	38,18	65,91	76,13	77,94	66,69	76,79	50,29
P. PRUDENTE	78,37	78,58	78,60	78,68	84,36	85,18	98,67	99,88	85,29
RIBEIRÃO PRETO	80,12	81,47	76,05	79,10	81,05	73,39	89,23	90,24	81,33
RIO BONITO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RIO BRANCO	36,49	34	36,97	34,63	34,27	33,69	34,25	33,66	34,75
RIO CLARO	10,16	49,75	67,65	68,53	63,01	66,75	67,70	100,00	61,69
RONDONÓPOLIS	10,49	21,5	40,53	32,72	34,07	34,34	37,7	40,31	31,46
S. CRUZ DO SUL	20,95	18,60	20,98	10,21	8,56	13,14	13,99	7,72	14,27
SANTA MARIA	77,65	47,83	72,05	71,00	44,86	50,86	62,35	55,84	60,31
SANTA ROSA	20,57	20,25	20,39	1,41	14,55	12,56	12,18	17,71	14,95
SANTARÉM	69,93	0	0	0	0	0	0	1,39	8,92
SANTO ANDRÉ	33,99	33,51	32,82	33,90	32,59	31,75	42,24	35,09	34,49
SÃO BERNARDO DO CAMPO	16,97	20,98	17,32	15,73	16,25	23,56	27,34	34,10	21,53
S. CAETANO DO SUL	85,00	85,00	84,14	85,00	85,00	85,00	85,00	85,00	84,89
SÃO CARLOS	64,13	68,00	84,31	84,51	85,07	76,70	83,18	79,76	78,21

MUNICÍPIO	ÍNDICE DE TRATAMENTO DE ESGOTO								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	MÉDIA
SÃO JOÃO DA BOA VISTA	76,22	76,55	76,67	76,81	80,47	81,32	96,63	96,12	82,60
SÃO JOÃO DEL REI	66,72	67,38	68,72	70,70	69,61	3,24	3,30	69,15	52,35
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO	100,00	100,00	89,03	100,00	100,00	100,00	87,57	85,16	95,22
SÃO JOSÉ DOS CAMPOS	44,83	67,54	85,93	69,24	92,22	94,00	92,20	92,23	79,77
SÃO LEOPOLDO	33,16	41,84	40,06	31,41	21,39	23,09	23,04	33,33	30,92
SÃO PAULO	54,17	50,26	52,15	51,47	53,07	55,51	61,96	61,84	55,05
SETE LAGOAS	16,58	17,64	7,84	10,21	10,57	13,93	13,93	59,73	18,80
SINOP	0,78	0	0	0	0	0	0	18,59	2,42
SOBRAL	58,57	62,98	57,51	35,97	32,95	33,42	48,35	49,49	47,41
SOROCABA	93,60	93,60	93,60	72,00	75,49	76,34	76,95	79,62	82,65
TABOÃO DA SERRA	12,77	12,89	21,45	23,48	24,39	26,27	30,57	32,95	23,10
TAUBATÉ	57,66	70,05	102,00	69,79	94,09	94,70	91,11	91,06	83,81
TEIXEIRA DE FREITAS	4,3	4,27	5,46	10,82	14,98	24,09	32	54,34	18,78
TEÓFILO OTONI	0,00	0,03	34,89	46,96	59,03	53,15	48,24	0,00	34,61
TERESINA	44,16	13,87	16,68	14,73	14,6	15,54	15	14,63	18,65
TERESÓPOLIS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TRÊS LAGOAS	29,67	19,73	22,63	26,54	28,7	33,59	38,2	41,72	30,10
TUPÃ	78,91	78,98	78,93	79,10	82,63	82,99	98,01	98,39	84,74
UBERABA	53,91	59,20	59,20	59,20	59,20	60,80	60,79	60,80	59,14
UBERLÂNDIA	78,51	79,07	82,37	92,89	93,10	81,20	76,44	81,92	83,19
URUGUAIANA	19,77	12,98	25,59	31,83	64,59	40,63	43,98	47,82	35,90
VARGINHA	57,44	56,43	64,47	74,66	77,28	73,33	77,17	77,63	69,80
VASSOURAS	0,00	0,00	3,80	3,78	3,78	3,78	4,73	4,87	3,09
VITÓRIA DA CONQUISTA	60,17	63,25	64,6	67,86	75,69	82,48	86,36	93,68	74,26
VOLTA REDONDA	22,22	28,07	24,90	12,95	14,46	19,32	16,89	23,00	20,23

Fonte: Elaborada pelo autor

APÊNDICE C
PROCEDIMENTOS DE QUIMIOTERAPIA NOS MUNICÍPIOS DA REDE DE
TRATAMENTO ONCOLÓGICO DO SUS

Tabela 17: Procedimentos de quimioterapia nos municípios da rede de tratamento oncológico do SUS

MUNICÍPIO	TOTAL DE PROCEDIMENTOS DE QUIMIOTERAPIA								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	MÉDIA
ALFENAS	348,42	467,75	572,25	648,58	732,92	798,00	828,50	843,17	654,95
ANÁPOLIS	547,08	675,92	776,08	887,75	925,75	1093,92	1090,42	1144,00	892,61
APUCARANA	104,17	123,08	156,92	183,17	204,42	265,33	291,33	315,00	205,43
ARAÇATUBA	453,83	474,17	482,58	512,33	568,67	646,67	754,67	799,83	586,59
ARAGUAÍNA	452,92	543,50	546,25	586,17	587,50	511,33	605,75	534,33	545,97
ARAPIRACA	1718,67	1852,58	1998,92	2415,16	2604,33	3505,25	2700,75	3258,00	2381,71
ARARAS	260,83	284,00	340,25	391,08	331,67	356,25	381,58	413,25	344,86
ARCOVERDE	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	13,83	121,33	16,90
ASSIS	118,17	119,08	167,33	193,00	171,08	176,00	168,33	46,00	144,88
AVARÉ	45,25	49,67	41,42	51,67	60,17	58,67	56,58	56,67	52,51
BAGÉ	0,67	158,00	299,58	338,08	432,17	477,25	502,33	504,42	339,06
BARBACENA	431,75	487,92	468,42	441,17	440,42	467,25	495,17	553,83	473,24
BARBALHA	778,25	781,67	910,08	1053,08	1084,92	966,00	1078,58	1166,25	977,35
BARRA MANSA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	139,67	533,25	84,11
BARRETOS	4939,58	5193,17	5828,42	6063,83	7063,58	6742,58	6711,17	5529,33	6008,96
BAURU	840,92	950,33	1070,42	1120,42	1157,33	1078,17	1135,83	1243,33	1074,59
BELÉM	919,25	865,42	1081,00	1738,17	2235,92	2285,17	2173,92	2679,58	1747,30
BELO HORIZONTE	7591,75	8011,33	8130,67	8956,00	9326,00	9066,50	8738,67	8714,42	8566,92
BENTO GONÇALVES	679,33	742,17	813,33	894,42	713,92	696,83	656,25	680,50	734,59
BETIM	78,08	191,00	271,67	329,50	366,17	386,92	368,00	373,75	295,64
BLUMENAU	977,75	1003,33	1107,00	1199,42	1263,42	1342,58	1398,33	1440,08	1216,49
BOA VISTA	122,25	95,75	125,42	99,50	62,42	120,42	87,58	60,08	96,68
BRAGANÇA PAULISTA	223,00	291,83	318,33	319,33	369,92	388,83	444,58	533,17	361,13
BRASÍLIA	2553,83	2473,67	2015,75	837,67	2776,75	2406,50	2082,08	2690,25	2229,56
CACHOEIRA DO SUL	276,83	307,00	330,17	325,25	318,75	372,83	457,75	518,67	363,41
C. DO ITAPEMIRIM	953,58	1027,75	1053,08	1103,25	1108,00	1099,67	1157,67	1216,75	1089,97
CACOAL	0,00	0,00	0,00	0,00	193,33	364,33	542,33	504,75	200,59
CAMPINA GRANDE	639,17	725,50	830,75	1159,17	1199,25	1260,00	1331,17	1464,58	1076,20
C. GRANDE DO SUL	466,50	468,58	540,75	651,17	725,67	842,92	981,25	1169,33	730,77
CAMPINAS	3817,42	4077,92	3975,67	4066,42	4193,75	4223,00	4675,42	5111,42	4267,63
CAMPO GRANDE	2027,08	2278,17	2445,42	2255,58	1999,50	1933,00	1983,67	2027,17	2118,70
CAMPO LARGO	22,83	34,25	44,25	64,75	82,08	93,58	98,00	143,92	72,96
CAMPO MOURÃO	221,67	260,00	295,75	338,50	354,50	345,92	346,58	367,25	316,27
C. DE GOYTACASES	917,50	1039,92	1181,92	1294,67	1421,17	1376,67	1501,17	1588,42	1290,18
CANOAS	0,00	0,00	0,00	0,00	70,00	226,92	327,17	403,58	128,46
CARAZINHO	299,75	265,83	268,33	296,92	281,58	284,58	312,75	326,33	292,01
CARUARU	944,83	947,75	925,17	1018,92	1072,50	1174,75	1137,67	1189,67	1051,41
MUNICÍPIO	TOTAL DE PROCEDIMENTOS DE QUIMIOTERAPIA								

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	MÉDIA
CASCADEL	2810,17	3018,92	3309,25	3409,67	3256,67	3372,25	3766,67	3719,42	3332,88
CATAGUASES	171,25	178,42	176,58	170,08	178,17	173,75	170,08	151,75	171,26
CATANDUVA	133,17	147,92	167,17	164,42	173,17	180,67	186,42	231,92	173,10
CAXIAS DO SUL	1371,33	1491,92	1549,33	1711,75	1656,17	1578,58	1508,25	1514,67	1547,75
CHAPECÓ	849,92	989,50	1101,25	1188,42	1184,17	1303,92	1380,42	1510,00	1188,45
COLATINA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,58	388,92	48,81
CORUMBÁ	0,00	0,00	55,00	111,58	83,33	113,75	134,75	160,33	82,34
CRUZ ALTA	225,58	229,67	266,08	284,67	311,92	343,42	357,75	378,58	299,71
CUIABÁ	1634,83	1726,33	1857,83	2044,00	2172,83	2284,83	2413,67	2503,83	2079,77
CURITIBA	3974,00	4054,58	4220,92	4415,33	4525,83	4590,50	4657,00	4956,75	4424,36
DIVINÓPOLIS	1067,83	1189,42	1312,83	1469,42	1621,83	1647,17	1533,50	1712,92	1444,36
DOURADOS	341,67	429,00	527,08	570,50	647,92	632,50	426,42	455,00	503,76
ERECHIM	904,00	886,33	888,67	875,00	856,00	865,75	982,83	994,92	906,69
FEIRA DE SANTANA	831,92	974,42	1130,08	1376,67	1513,92	1725,25	1856,42	1989,17	1424,73
FOZ DO IGUAÇU	465,42	498,58	502,58	577,00	559,33	493,58	630,08	643,00	546,20
FRANCA	1089,58	1091,25	1099,75	1042,33	1048,92	1024,33	1049,00	1019,25	1058,05
FRANCISCO BELTRÃO	0,00	0,00	0,00	145,92	399,50	428,00	489,42	550,00	251,60
GARANHUNS	55,75	87,42	168,08	219,67	235,75	231,50	242,92	253,67	186,84
GOIÂNIA	2772,00	2881,42	3201,75	3693,25	4143,00	4403,92	4635,00	4686,00	3802,04
G. VALADARES	513,83	631,08	803,50	946,67	1052,25	1127,42	1213,75	1301,83	948,79
GUARAPUAVA	273,17	252,00	306,92	377,75	424,00	454,67	482,83	537,00	388,54
GUARATINGUETÁ	677,67	704,67	657,17	597,75	460,17	464,33	302,75	474,83	542,42
IJUÍ	1319,17	1459,25	1551,67	1683,75	1816,25	1891,17	2000,75	2088,75	1726,34
IMPERATRIZ	1345,83	1633,92	2741,67	3254,75	3585,08	3692,92	3883,58	3954,00	3011,47
IPATINGA	1003,00	1039,00	1067,00	1126,75	1222,58	1167,58	1181,67	1173,42	1122,63
ITABUNA	784,83	862,83	943,50	1012,00	1176,17	1176,67	1179,50	1279,67	1051,90
ITAPERUNA	411,42	468,25	495,67	567,42	575,25	541,58	548,50	519,33	515,93
JACAREÍ	663,25	750,75	786,50	806,75	735,42	666,58	514,67	519,75	680,46
JALES	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1451,92	181,49
JARAGUÁ DO SUL	303,75	351,00	410,75	444,00	516,92	579,58	585,00	608,50	474,94
JAÚ	3086,33	3304,58	3365,25	3430,50	3329,58	3365,42	3333,67	3373,33	3323,58
JOAÇABA	482,08	600,25	708,08	783,50	907,75	1019,25	1150,33	1185,83	854,64
JOINVILLE	785,83	886,25	861,92	991,75	1191,50	1150,00	1200,17	1531,42	1074,85
JUAZEIRO	0,00	0,00	72,00	136,17	195,17	183,25	197,08	162,75	118,30
JUIZ DE FORA	1943,75	2088,42	2251,58	2296,08	2390,42	2481,92	2477,08	2564,92	2311,77
JUNDIAÍ	1284,58	1397,08	1389,67	1500,25	1431,58	1286,50	1273,00	1378,92	1367,70
LAGES	381,75	514,75	431,42	518,50	510,42	554,08	523,75	580,92	501,95
LAJEADO	692,42	764,75	822,75	889,50	957,67	1022,33	1059,75	1110,50	914,96
LIMEIRA	436,42	424,42	428,75	429,00	379,92	396,42	421,50	441,17	419,70
LONDRINA	1496,17	1705,67	1855,33	2049,33	2137,67	2065,92	2133,83	2256,83	1962,59
MACAPÁ	93,08	131,33	141,00	95,75	144,66	145,92	172,50	282,92	150,90
MANAUS	1221,42	1448,42	1523,08	1578,58	1601,00	1229,83	1580,75	1955,92	1517,38
MARÍLIA	901,83	911,33	995,75	1095,75	1020,08	1026,58	957,92	1033,75	992,88
MUNICÍPIOS	TOTAL DE PROCEDIMENTOS DE QUIMIOTERAPIA								

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	MÉDIA
MARINGÁ	1501,58	1595,83	1842,58	1996,42	2155,58	2165,50	2401,00	2620,58	2034,89
MOGI DAS CRUZES	1129,33	1056,33	452,92	0,00	211,00	487,67	506,42	759,50	575,40
MOGIGUAÇU	366,08	400,50	399,83	438,83	418,08	406,42	374,25	388,17	399,02
MONTES CLAROS	1232,08	1444,33	1652,83	1896,17	2137,00	2199,33	2257,25	2258,08	1884,64
MOSSORÓ	513,17	558,42	617,17	661,33	787,00	863,83	970,58	986,67	744,77
MURIAÉ	1389,08	1494,25	1622,67	1774,08	1894,33	2076,08	2340,42	2540,92	1891,48
NITERÓI	606,50	672,83	686,08	855,00	863,17	886,58	739,75	833,92	606,50
NOVO HAMBURGO	408,17	453,58	494,25	568,50	665,67	734,17	752,92	811,33	611,07
PALMAS	474,17	512,42	519,58	508,17	528,50	507,83	470,08	574,17	511,86
PARIQUERA-AÇU	4,00	171,00	251,83	277,17	300,33	312,92	370,33	419,75	263,42
PASSO FUNDO	1396,83	1482,67	1627,58	1740,00	1887,58	1987,83	2055,00	2230,58	1801,01
PASSOS	276,42	321,50	382,17	415,58	463,67	516,67	555,50	711,08	455,32
PATO BRANCO	235,17	278,58	332,92	354,42	406,92	413,50	408,83	431,92	357,78
PATOS DE MINAS	112,92	185,08	330,00	481,33	559,33	554,83	601,17	723,08	443,47
PELOTAS	1486,17	1523,83	1514,00	1534,67	1603,33	1561,17	1666,42	1617,92	1563,44
PETROLINA	906,67	995,33	1106,67	1175,00	1290,00	1363,67	1563,00	1512,58	1239,11
PETRÓPOLIS	155,42	0,00	785,67	814,58	873,17	811,83	912,00	916,00	658,58
PIRACICABA	781,75	759,75	767,17	851,75	797,58	811,75	878,33	1014,92	832,88
POÇOS DE CALDAS	850,75	991,75	1133,17	1209,17	1216,75	1218,58	1183,83	1219,17	1127,90
PONTA GROSSA	402,92	384,42	404,50	345,58	409,83	389,33	458,67	542,92	417,27
PONTE NOVA	48,08	131,33	199,25	273,75	357,75	385,92	413,75	421,00	278,85
PORTO ALEGRE	6392,00	6600,92	6771,17	7128,92	7564,00	8255,83	8356,50	8251,08	7415,05
PORTO UNIÃO	125,50	193,75	244,25	237,75	295,25	330,58	407,25	506,75	292,64
PORTO VELHO	490,58	516,33	619,75	615,25	582,25	562,75	545,00	608,58	567,56
POUSO ALEGRE	0,00	0,00	38,00	297,25	488,83	628,00	760,42	821,50	379,25
PRESIDENTE PRUDENTE	1194,67	1232,67	1316,17	1348,67	1390,92	1352,33	1348,92	1399,58	1322,99
RIBEIRÃO PRETO	2444,50	2478,25	2544,00	2728,67	2783,50	2573,33	2665,33	2743,42	2620,13
RIO BONITO	0,00	0,00	77,58	220,75	452,08	586,00	568,25	452,83	294,69
RIO BRANCO	301,00	373,00	335,00	461,00	524,00	564,00	545,00	524,00	453,38
RIO CLARO	89,25	105,42	139,75	139,50	129,67	244,25	269,50	312,42	178,72
RONDONÓPOLIS	114,00	176,33	224,08	308,25	362,00	388,50	417,75	450,67	305,20
SANTA CRUZ DO SUL	648,42	719,92	818,25	930,92	909,17	959,83	1068,92	1183,00	904,80
SANTA MARIA	1007,58	1029,42	1105,50	1057,92	1249,08	1449,33	1316,42	1598,58	1226,73
SANTA ROSA	387,17	428,25	484,50	539,50	661,58	738,92	741,92	738,83	590,08
SANTARÉM	0,00	51,67	100,92	175,92	215,83	279,17	349,08	407,67	197,53
MUNICÍPIO	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	MÉDIA
SANTO ANDRÉ	531,75	434,42	575,33	478,67	406,75	276,08	317,50	483,17	437,96
SÃO BERNARDO DO CAMPO	457,00	524,42	687,75	785,75	829,33	830,42	809,92	774,83	712,43
SÃO CAETANO DO SUL	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
SÃO CARLOS	416,08	439,00	431,17	447,00	463,00	413,42	439,50	478,50	440,96
S. JOAO DA BOA VISTA	75,00	141,33	228,67	287,83	331,08	348,67	264,33	266,42	242,92
SÃO JOAO DEL REI	187,83	205,83	224,33	231,25	253,50	263,83	287,42	327,00	247,63
SÃO JOSE DO RIO PRETO	1900,00	2017,17	2017,92	2101,08	1917,58	1818,08	2015,83	2182,00	1996,21
MUNICÍPIO	TOTAL DE PROCEDIMENTOS DE QUIMIOTERAPIA								

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	MÉDIA
SÃO JOSE DOS CAMPOS	1116,75	1150,67	1193,42	1148,58	1154,67	1195,08	1188,25	1210,33	1169,72
SÃO LEOPOLDO	743,75	733,92	805,67	778,17	772,25	770,58	822,75	843,92	783,88
SÃO PAULO	15352,83	16682,42	18574,42	20957,08	21497,33	23442,00	22806,00	24482,08	20474,27
SETE LAGOAS	51,67	151,17	260,17	382,17	527,33	602,33	589,42	605,75	396,25
SINOP	0,00	0,00	52,00	176,33	257,08	323,08	377,33	398,50	198,04
SOBRAL	463,83	543,33	616,83	718,42	741,50	809,67	820,33	845,92	694,98
SOROCABA	2150,08	2545,25	2405,08	2743,92	2522,42	2095,58	2226,67	2427,25	2389,53
TABOAO DA SERRA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TAUBATÉ	971,00	1035,00	1157,42	1280,08	1411,25	1305,25	1236,67	1194,00	1198,83
TEIXEIRA DE FREITAS	0,00	37,00	84,42	120,92	183,25	358,42	287,67	353,17	178,10
TEÓFILO OTONI	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	15,00	173,00	23,50
TERESINA	2387,75	2589,25	2757,17	3045,17	3244,58	3145,58	3391,25	3617,33	3022,26
TERESÓPOLIS	417,58	454,33	498,08	525,83	580,67	613,17	640,25	703,67	554,20
TRÊS LAGOAS	0,00	0,00	0,00	53,00	120,00	173,00	213,00	250,00	101,13
TUPÃ	157,50	167,75	168,75	183,75	200,08	181,17	139,50	116,50	164,38
UBERABA	1050,25	1111,58	1128,75	1145,67	1139,25	1093,58	1199,42	1127,08	1124,45
UBERLÂNDIA	1307,00	1400,08	1478,75	1623,67	1690,58	1703,75	1731,00	1860,50	1599,42
URUGUAIANA	508,67	554,25	617,33	658,92	682,75	686,67	680,58	654,92	630,51
VARGINHA	1071,08	1142,58	1229,67	1165,92	1231,25	1270,08	1440,67	1562,33	1264,20
VASSOURAS	140,75	244,00	331,25	372,50	216,75	157,67	395,58	543,33	300,23
VITORIA DA CONQUISTA	586,50	706,17	816,50	934,75	1036,33	1184,42	1234,92	1483,00	997,82
VOLTA REDONDA	550,92	655,17	595,92	518,08	675,08	936,50	1140,17	1035,00	763,35

Fonte: Elaborada pelo autor

APÊNDICE D
QUADRO DE REFERENCIAL TEÓRICO
REFERÊNCIAS DE ESTUDOS ECOTOXICOLÓGICOS

Tabela 18: referências de estudos ecotoxicológicos

ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
1960	TOMASZ	<i>Proceedings of the National Academy of Science of USA</i>	5-FU
1983	KELLER	<i>Toxicology and Applied Pharmacology</i>	CISPLATINA
1991	BABICH	<i>Toxicology in vitro</i>	BLEOMICINA
1992	NACCI	<i>Marine Environmental Research</i>	ETOPOSÍDEO
1993	YAMADA	<i>Mutation Research Letters</i>	CISPLATINA
1997	HENSCHER	<i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i>	METOTREXATE
1998	HARTMANN	<i>Environmental Toxicology and Chemistry</i>	IFOSFAMIDA
1998	PACHECO	<i>Ecotoxicology and environmental Safety</i>	CICLOFOSFAMIDA
1999	GODARD	<i>Mutation Research</i>	ETOPOSÍDEO
2000	BACKHAUS	<i>Environmental toxicology and chemistry</i>	5-FU
2001	GRISOLIA	<i>Toxicology and Environmental Mutagenesis</i>	BLEOMICINA
2002	SCHULMAN	<i>Human and Ecological Risk Assessment</i>	CICLOFOSFAMIDA
2003	ZIMMERMANN	<i>Environmental Pollution</i>	CISPLATINA
2004	KUMMERER	<i>Water Research</i>	CARBOPLATINA; 5FU; CISPLATINA
2005	JHA	<i>Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis</i>	BLEOMICINA
2005	XI	<i>Journal of environmental Quality</i>	CICLOFOSFAMIDA
2005	PARKE	<i>Proceedings of the Water Environment Federation</i>	GENCITABINA
2006	CUNNINGHAM	<i>Environmental science & technology</i>	METOTREXATE
2006	PLATTS	<i>Journal of inorganic biochemistry</i>	CISPLATINA
2007	LIENERT	<i>Environmental Science and Technology</i>	METOTREXATE
2007	NIKOLAOU	<i>Analytical and bioanalytical chemistry</i>	CICLOFOSFAMIDA
2007	ZUNKOVÁ	<i>Environmental toxicology and chemistry</i>	CICLOFOSFAMIDA; 5-FU; CISPLATINA; DOXORRUBICINA; ETOPOSÍDEO; METOTREXATE; PACLITAXEL
2008	GRUNG	<i>Ecotoxicology and Environmental Safety</i>	CICLOFOSFAMIDA
2009	GRISOLIA	<i>Genetics and molecular biology</i>	BLEOMICINA
2009	MADDEN	<i>Toxicology letters</i>	5-FU
2009	MARTÍN-DIAZ	<i>Environmental Toxicology and Pharmacology</i>	METOTREXATE
2009	KOVALOVA	<i>TESE AACHEN UNIVERSITY, GERMANY</i>	MITOXANTRONA
2009	MOLDOVAN	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	IFOSFAMIDA
2010	BOTTONI	<i>Toxicological & Environmental Chem</i>	BLEOMICINA; MITOXANTRONA

ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
2010	CHATTERJEE	<i>Ecotoxicology</i>	ETOPOSÍDEO
2010	GARCIA-AC	<i>Chemosphere</i>	METOTREXATE
2010	KASPRZYK-HODERN	<i>Chemical Society Reviews</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA
2010	ZUNKOVÁ	<i>Chemosphere</i>	CITARABINA
2011	KUSARI	<i>Natural Product Reports</i>	PACLITAXEL
2011	OKORO	<i>Asian Journal of Chemistry</i>	CISPLATINA
2011	PACCHIEROTTI	<i>Cytogenetic and genome research</i>	DACARBAZINA
2012	MEREDITH-WILLIAMS	<i>Environmental Pollution</i>	5-FU
2012	XIE	<i>Journal of Environmental and Analytical Toxicology</i>	BLEOMICINA; METOTREXATE
2012	BEDNAROVA	<i>Neuroendocrinology Letters</i>	CISPLATINA
2012	HAASE	<i>Molecular, Clinical and Environmental Toxicology</i>	PACLITAXEL
2013	DEBLONDE	<i>Publichealth</i>	CARBOPLATINA; CICLOFOSFAMIDA
2013	MAHAPATRA	<i>Environment Science: Process and Impacts</i>	CISPLATINA
2013	NAN	<i>Toxicological and Environmental Chemistry</i>	GENCITABINA
2013	PHYU	<i>Archives of environmental contamination and toxicology</i>	ETOPOSÍDEO
2014	CAMPOS	<i>Materia</i>	MITOXANTRONA
2014	TOOLARAM	<i>Mutation Research</i>	TODOS
2014	GIRI	<i>American Journal of Drug Discovery</i>	IFOSFAMIDA
2014	ORTIZ DE GARCÍA	<i>Ecotoxicology</i>	IFOSFAMIDA
2014	MARTÍN	<i>Water, Air and Soil Pollution</i>	DOCETAXEL; GENCITABINA
2014	MOGHARABI	<i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	PACLITAXEL
2014	FRÉDERIC	<i>Chemosphere</i>	5-FU
2014	BREZOVSEK	<i>Water Research</i>	5-FU; CISPLATINA; ETOPOSÍDEO
2014	CARTER	<i>Environmental Science and Technology</i>	5-FU
2014	MISIK	<i>Environmental Research</i>	CARBOPLATINA; CISPLATINA; ETOPOSÍDEO
2014	PARRELLA	<i>Aquatic Toxicology</i>	5-FU; CISPLATINA; ETOPOSÍDEO
2014	PARRELLA	<i>Chemosphere</i>	IFOSFAMIDA; CISPLATINA; ETOPOSÍDEO; DOXORRUBICINA
2014	GACIC	<i>Environmental Pollution</i>	5-FU
2015	BERKNER	<i>Environmental Toxicology and Chemistry</i>	PACLITAXEL
2015	KOVÁCS	<i>Water Research</i>	5-FU; ETOPOSÍDEO
2015	KRACUN	<i>Water, Air and Soil Pollution</i>	ETOPOSÍDEO
2015	KRIKAKOVÁ	<i>Polyhedron</i>	OXALIPLATINA
2015	KUNDI	<i>Environment Science and Pollution Research</i>	ETOPOSÍDEO
2015	GAJSKI	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	CISPLATINA; ETOPOSÍDEO; 5-FU
2015	LUTTERBECK	<i>Chemosphere</i>	METOTREXATE
2015	MORAIS	<i>Tese Universidade Algarve</i>	CISPLATINA

ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
2015	MATEJCZYK	<i>Budownictwo Inzneria Srodowiska</i>	CISPLATINA
2016	DOBRETsov	<i>Sultan Qaboos University Medical Journal</i>	BLEOMICINA
2016	HEATH	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	CISPLATINA
2016	TROMBINI	<i>International Journal of MolecularSciences</i>	OXALIPLATINA
2017	NOVAK	<i>Science of The Total Environment</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA

Fonte: Elaborado pelo autor

APÊNDICE E
QUADRO DE REFERENCIAL TEÓRICO
REFERÊNCIAS DE METODOLOGIAS ANALÍTICAS

Tabela 19: referência de metodologias analíticas

ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
1977	LE ROY	<i>Biochemical Medicine</i>	CISPLATINA
1983	KRULL	<i>Journal of Chromatographic Science,</i>	COMPOSTOS DE PLATINA
1984	STEVENS	<i>British Journal of Cancer</i>	5-FU
1984	VENITT	<i>The Lancet</i>	COMPOSTOS DE PLATINA
1985	AHERNE	<i>Ecotoxicology and environmental safety</i>	METOTREXATE
1985	SORSA	<i>Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology</i>	CICLOFOSFAMIDA
1987	LO	<i>Journal of Analytical Toxicology</i>	COMPOSTOS DE PLATINA
1988	PYY	<i>American Industrial Hygiene Association Journal</i>	CICLOFOSFAMIDA
1994	SESSINK,	<i>International archives of occupational and environmental health</i>	METOTREXATE
1997	BALCERZAK	<i>Analyst</i>	COMPOSTOS DE PLATINA
1997	NYGREN	<i>International archives of occupational and environmental health</i>	COMPOSTOS DE PLATINA
1998	HEES	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	COMPOSTOS DE PLATINA
1999	HAMÁČEK	<i>Journal of chromatography A,</i>	COMPOSTOS DE PLATINA
2003	LARSON	<i>Applied occupational and environmental hygiene</i>	5-FLUOROURACIL; IFOSFAMIDE, CYCLOPHOSPHAMIDE; DOXORUBICIN; PACLITAXEL
2005	CASTIGLIONE	<i>Journal of Chromatography</i>	METOTRXATE
2005	HAHN	<i>Analytical and Bioanalytical Chemistry</i>	COMPOSTOS DE PLATINA
2005	JONES-LEPP,	<i>Trends in Analytical Chemistry</i>	CARBOPLATINA; CISPLATINA
2005	SABATINI	<i>Journal of mass spectrometry</i>	CYCLOPHOSPHAMIDA, METHOTREXATE; 5- FLUOROURACIL
2006	ANILANMERT	<i>Mendeleev Communications</i>	IRINOTECANO
2006	MAHNIK	<i>Chemosphere</i>	CICLOFOSFAMIDA; 5-FU; DOXORRUBICINA; IFOSFAMIDA
2006	SANTORO	<i>Journal of the American Chemical Society</i>	5-FU
2006	MORLEY	<i>Water Environment Research</i>	OXALIPLATINA
2007	PÉREZ	<i>Trends in Analytical Chemistry</i>	METOTREXATE
2008	BOSCH	<i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i>	CARBOPLATINA
2008	KOSTOPOULOU	<i>Trends in Analytical Chemistry</i>	METOTREXATE
2008	PÉREZ	<i>Trends in Analytical Chemistry</i>	IFOSFAMIDA
2009	HOGENBOOM	<i>Journal of Chromatography</i>	IFOSFAMIDA
2009	MULLOT	<i>Analytical and Bioanalytical Chemistry</i>	5-FU
2010	CURTIS	<i>Environmental Science and Technology</i>	CISPLATINA
2010	POPP	<i>Analytica Chimica Acta</i>	CARBOPLATINA; CISPLATINA

ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
2010	SANLI	<i>Journal of Chemical and Engineering Data</i>	5-FU; IRINOTECANO
2010	WU	<i>Critical Reviews in Analytical Chemistry</i>	CITARABINA
2010	YIN	<i>Journal of Chromatography Science</i>	ETOPOSÍDO; METOTRXATE
2011	BALCERZACK	<i>Critical Reviews in Analytical Chemistry</i>	OXALIPLATINA
2011	MARTIN	<i>Journal of separation science</i>	CITARABINA;DOCETAXEL;IRINOTE CANO
2011	VAN NUJIS	<i>Journal of Chromatography</i>	5-FU; GENCITABINA
2012	GOMEZ- CANELA	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	CICLOFOSFAMIDA; 5-FU; CITARABINA; DOXORRUBICINA.METOTREXATE
2013	ALI	<i>Biomedical Chromatography</i>	FLUDARABINA
2013	BOZAL- PALABIYIK	<i>Journal of Solid State Electrochemistry</i>	ETOPOSÍDO
2013	FERRANDO- CLIMENT	<i>Analytical and Bioanalytical Chemistry</i>	DOCETAXEL
2013	NEGREIRA	<i>Journal of Chromatography</i>	IRINOTECANO; OXALIPLATINA
2013	GOMÉZ- CANELA	<i>Journal of Chromatography</i>	IRINOTECANO
2014	GOMÉZ- CANELA	<i>Analytical and bioanalytical chemistry</i>	CARBOPLATINA; FLUDARABINA
2014	RABII	<i>Science of the Total Environment</i>	IRINOTECANO
2015	RICHARDSON	<i>Analytical Chemistry</i>	IRINOTECANO
2015	VIDMAR	<i>Talanta</i>	CISPLATINA; OXALIPLATINA
2015	PICÓ	<i>Trends in Analytical Chemistry</i>	METOTREXATE
2015	JAGODINSKY	<i>Journal of Biological Inorganic Chemistry</i>	OXALIPLATINA
2016	PETRIE	<i>Journal of Chromatography</i>	METOTRXATE
2016	FABRIZI	<i>Biom. Chromatography</i>	DACARBAZINA
2016	SANTANA- VIEIRA	<i>Trends in Analytical Chemistry</i>	TODOS
2016	DAL BELLO	<i>Drug testing and analysis</i>	5- FLUOROURACIL; CARBOPLATIN; CICLOFOSFAMIDA; CYTARABINA DOXORUBICINA GENCITABINA IFOSFAMIDA METOTREXATE
2016	LI	<i>Journal of hazardous materials</i>	CICLOFOSFAMIDA; DACARBAZINA; IFOSFAMIDA; METOTREXATE
2016	MÜLLER- RAMÍREZ	<i>Analytical Science and Technology</i>	IFOSFAMIDA; CICLOFOSFAMIDA; PACLITAXEL
2017	MATHIAS	<i>Journal of Chromatography B</i>	CICLOFOSFAMIDA; PACLITAXEL; DOXORUBICIN; IDARUBICIN
2017	MARIE	<i>Environmental Monitoring Assessment</i>	CICLOFOSFAMIDA; 5-FU; DOXORRUBICINA; IFOSFAMIDA; METHOTREXATE
2017	BÖHLANDT	<i>International Journal of Hygiene and Environmental Health</i>	CICLOFOSFAMIDA; 5-FU; COMPOSTOS DE PLATINA
2017	GÓMEZ-	<i>Journal of pharmaceutical and</i>	5- FLUOROURACIL

	CANELA	<i>biomedical analysis,</i>	
ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
2017	PANAHI	<i>Environmental monitoring and assessment</i>	CICLOFOSFAMIDA
2017	MIODUSZEWSK A	<i>TrAC Trends in Analytical Chemistry</i>	5-FLUOROURACIL; CICLOFOSFAMIDA, IFOSFAMIDA, METHOTREXATE
2017	SANTANA- VIERA	<i>Journal of Chromatography A</i>	METHOTREXATE; GEMCITABINE; VINBLASTINE; VINCRISTINE; CYCLOPHOSPHAMIDE
2017	GUICHARD	<i>Analyst</i>	REVISÃO
2018	GHAFURI	<i>Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal</i>	COMPOSTOS DE PLATINA
2018	KAILASA	<i>TrAC Trends in Analytical Chemistry</i>	5-FLUOROURACIL
2018	SOUSA	<i>Chemosphere</i>	DOXO; DAUNO, EPIRUB; IRINOTECANO
2018	ZACHARIADIS	<i>Analytical Letters</i>	COMPOSTOS DE PLATINA
2018	MAI LÊ	<i>European Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	5-FLUOROURACIL; GENCITABINA; CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA; DOXORUBICINA

Fonte: Elaborado pelo autor

APÊNDICE F
QUADRO DE REFERENCIAL TEÓRICO
REFERÊNCIAS DE DETECÇÃO EM EFLUENTES

Tabela 20: referências de detecção em efluentes

ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
1985	RICHARDSON	<i>Journal of Pharmacy and Pharmacology</i>	METOTREXATE
1990	AHERNE	<i>Journal of Pharmacy and pharmacology</i>	BLEOMICINA; METOTREXATE
1992	VAUGHAN	<i>Science of the Total Environment</i>	COMPOSTOS DE PLATINA
1995	GHILARDUCCI	<i>Reviews of environmental contamination and toxicology</i>	CICLOFOSFAMIDA
1997	BAREFOOT	<i>Environmental Science & Technology</i>	CISPLATINA
1998	CHRISTENSEN	<i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i>	CICLOFOSFAMIDA
1998	HARTMANN	<i>Environmental Toxicology and Chemistry</i>	BLEOMICINA; CISPLATINA; DACARBAZINA; DOXORUBICINA; ETOPOSÍDEO
1998	KUMMERER	<i>Chemosphere</i>	5-FU; CITARABINA; GENCITABINA
1998	KIFFMEYER	<i>Fresenius' journal of analytical chemistry</i>	CISPLATIN, CYCLOPHOSPHAMIDE, CYTARABINE, ETOPOSIDE, 5-FU, METHOTREXATE,
1998	TERNES	<i>Water research</i>	IFOSFAMIDA
1999	AL-AHMAD	<i>Archives of environmental contamination and toxicology</i>	CICLOFOSFAMIDA; CARBOPLATINA
1999	DAUGHTON	<i>Environmental health perspectives</i>	METOTREXATE
1999	KUMMERER	<i>Science of the Total Environment</i>	CARBOPLATINA
1999	CONNOR	<i>American Journal of Health-System Pharmacy</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA; 5-FU
2000	ZUCCATTO	<i>The lancet</i>	CICLOFOSFAMIDA
2001	JONES	<i>Environmental technology</i>	CICLOFOSFAMIDA; METOTREXATE
2001	KUMMERER	<i>Chemosphere</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA
2001	ZUCCATTO	<i>Pharmaceuticals in the Environment</i>	CICLOFOSFAMIDA
2002	HEBERER	<i>Toxicology letters</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA
2003	BILA	<i>Química Nova</i>	METOTREXATE
2003	CALAMARI	<i>Environmental Science & Technology</i>	CICLOFOSFAMIDA
2003	DENG	<i>Environmental science & tech</i>	BLEOMICINA
2003	FISHER	<i>Journal of Cleaner Production</i>	CICLOFOSFAMIDA
2003	METCALFE	<i>Environmental Toxicology and Chemistry</i>	CICLOFOSFAMIDA
2003	NIDEL	<i>Food & Drug</i>	CICLOFOSFAMIDA
2003	SEBASTINE	<i>Process Safety and Environmental</i>	5-FU; CITARABINA

		<i>Protection</i>	
2003	WEBB	<i>Toxicology letters</i>	BLEOMICINA
2004	BOUND	<i>Chemosphere</i>	METOTREXATE
ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
2004	MAHNIK	<i>Analytical and bioanalytical chemistry</i>	5-FU
2005	BOWLES	<i>Mineralogical Magazine</i>	CARBOPLATINA; OXALIPLATINA
2005	JONES	<i>Trends in Biotechnology</i>	BLEOMICINA
2005	JONES-LEPP,	<i>Trends in Analytical Chemistry</i>	CARBOPLATINA
2005	LENZ	<i>Science of the total environment</i>	CARBOPLATINA
2005	ZUCCATO	<i>Journal of Hazardous Materials</i>	METOTREXATE
2006	BUERGE	<i>Environmental science & technology</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA
2006	CARLSSON	<i>Science of the total environment,</i>	IFOSFAMIDA
2006	CUNNINGHAM	<i>Environmental science & technology</i>	BLEOMICINA
2006	PAUWELS	<i>Journal of water and health</i>	IFOSFAMIDA
2006	POMATI	<i>Environmental Science & Technology</i>	CICLOFOSFAMIDA
2006	PLATTS	<i>Journal of inorganic biochemistry</i>	OXALIPLATINA
2006	TAUXE-WUERSCH	<i>International Journal of Environmental Analytical Chemistry</i>	5-FU
2007	COLLIER	<i>EcoHealth</i>	BLEOMICINA; METOTREXATE
2007	LENZ	<i>Chemosphere</i>	CARBOPLATINA; CISPLATINA; OXALIPLATINA
2007	LENZ	<i>Water Science and Technology</i>	OXALIPLATINA
2007	MAHNIK	<i>Chemosphere</i>	CICLOFOSFAMIDA; 5-FU; DOXORUBICINA
2007	MOLDOVAN	<i>Analytical and bioanalytical chemistry</i>	CISPLATINA
2007	SARAFRAZ	<i>Journal of Environmental Health Science & Engineering</i>	OXALIPLATINA
2007	WELLS	<i>Water Environment Research</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA
2008	CASTENSSON	<i>Pharmaceutical Journal</i>	BLEOMICINA
2008	DUBIELLA-JACKOWSKA	<i>Reviews of Environmental Contamination and Toxicology</i>	COMPOSTOS DE PLATINA
2008	JOHNSON	<i>Journal of Hydrology</i>	BLEOMICINA; CICLOFOSFAMIDA; 5-FU; DOXORUBICINA
2008	RAUCH	<i>Elements</i>	CISPLATINA
2008	VOIGT	<i>Combinatorial chemistry & high throughput screening</i>	5-FU
2009	CALIMAN	<i>Clean-Soil, Air, Water</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA
2009	DAUGHTON	<i>Environmental toxicology and chemistry</i>	DOXORUBICINA; METOTREXATE
2009	DUBIELLA-JACKOWSKA	<i>Critical Reviews in Analytical Chemistry</i>	CISPLATINA
2009	EMMANUEL	<i>Environment international</i>	OXALIPLATINA
2009	KOVALOVA	<i>Journal of Chromatography</i>	5-FU
2009	MOLDOVAN	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	CICLOFOSFAMIDA

2009	MOMPELAT	<i>Environment international</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA 5-FU; DOXORUBICINA
2009	ROWNEY	<i>Environmental toxicology and chemistry</i>	CARBOPLATINA; FLUDARABINA; GENCITABINA; OXALIPLATINA
ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
2009	WEISSBRODT	<i>Environmental science & technology</i>	5-FU; IFOSFAMIDA
2010	ÅGERSTRAND	<i>Science of the total environment,</i>	DOXORUBICINA
2010	HAMSCHER	<i>Journal of analytical toxicology</i>	METOTREXATE
2010	KÜMMERER	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA
2010	MONTEIRO	<i>Reviews of environmental contamination and toxicology</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA
2010	PAL	<i>Science of the Total Environment</i>	CICLOFOSFAMIDA
2010	PERAZZOLO	<i>Environmental Toxicology and Chemistry</i>	CICLOFOSFAMIDA; METOTREXATE
2010	ROGER	<i>Nanomedicine</i>	TODOS
2010	SNOW	<i>Water Environment Research</i>	CICLOFOSFAMIDA
2010	STRAUB	<i>Integrated environmental assessment and management</i>	5-FU
2010	THOMAS	<i>Green and Sustainable Pharmacy</i>	CARBOPLATINA; DOXORUBICINA
2010	WU	<i>Critical Reviews in Analytical Chemistry</i>	GENCITABINA
2010	YIN	<i>Bulletin of environmental contamination and toxicology</i>	DOXORUBICINA; ETOPOSÍDEO; IFOSFAMIDA; METOTREXATE
2010	ROGER	<i>Nanomedicine</i>	PACLITAXEL
2011	O'KEEFE	<i>Pharma-Cycle</i>	BLEOMICINA; DACARBAZINA; FLUDARABINA; IRINOTECANO; MITOXANTRONA; OXALIPLATINA
2011	KOSJEK	<i>Trends in Analytical Chemistry</i>	CICLOF; 5-FU; CISPLATINA; CITARABINA; DOXO; ETOPOSIDO; GENCIT; IFOSFAMIDA
2011	CHEN	<i>Environmental Pollution</i>	CICLOFOSFAMIDA
2011	BELL	<i>Water Environment Research</i>	ETOPOSÍDEO; METOTREXATE
2011	ZELAZNA	<i>Environmental Biotechnology</i>	IRINOTECANO
2011	FISCHER	<i>Waterresearch</i>	OXALIPLATINA
2012	DA SILVA	<i>Water Environment Research</i>	CITARABINA; GENCITABINA
2012	GOULLÉ	<i>Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology</i>	OXALIPLATINA
2013	JOHNSON	<i>Environmental Toxicology and Chemistry</i>	CARBOPLATINA; 5-FU CICLOFOSFAMIDA
2013	HANNIGAN	<i>Medical Geochemistry</i>	CARBOPLATINA; CISPLATINA; OXALIPLATINA
2013	KOSJEK	<i>Journal of Chromatography</i>	5-FU
2013	LIN	<i>Environmental Science and Technology</i>	CICLOFOSFAMIDA; 5-FU
2013	LYNCH	<i>BioNanoMaterials</i>	PACLITAXEL
2013	MAHAPATRA	<i>Environment Science: Process and Impacts</i>	CITARABINA; IRINOTECANO; OXALIPLATINA; PACLITAXEL
2013	JIANG	<i>Microchemical Journal</i>	IFOSFAMIDA
2014	NEGREIRA	<i>Science of the Total Environment</i>	5-FU; DOXORUBICINA; ETOPOSÍDEO; GENCITABINA; IRINOTECANO; PACLITAXEL

2014	BOOKER	<i>Science of the total environment</i>	TODOS
2014	TOOLARAM	<i>Mutation Research</i>	TODOS
2014	JINDAL	<i>Waterland Health</i>	BLEOMICINA
ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
2014	KUMMERER	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	BLEOMICINA; ETOPOSÍDEO; 5-FU; CISPLATINA; DOCETAXEL DACARBAZINA; DOXORUBICINA; FLUDARABINA; IFOSFAMIDA; METOTREXATE; PACLITAXEL
2014	TURNER	<i>Chemosphere</i>	CISPLATINA
2014	PAWLAK	<i>J.of Trace Elements in Med Bilogy</i>	CARBOPLATINA; CISPLATINA
2014	MARTÍN	<i>Water, Air and Soil Pollution</i>	CITARABINA, IRINOTECANO; METOTREXATE
2014	GRUIZ	<i>Environ. Deterioration and Contamination Prob and Management</i>	DACARBAZINA
2014	DRIDI	<i>Biological Rhythm Research</i>	DOCETAXEL
2014	GOMÉZ-CANELA	<i>Analytical and bioanalytical chemistry</i>	DOCETAXEL; IRINOTECANO
2014	FERRANDO-CLIMENT	<i>Environmental Pollution</i>	ETOPOSÍDEO; PACLITAXEL
2014	DAUGHTON	<i>Science of the Total Environment</i>	IRINOTECANO
2014	ROIG	<i>Waterresearch</i>	METOTREXATE
2014	VYAS	<i>Science of the Total Environment</i>	OXALIPLATINA
2015	COBELO-GARCÍA	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	CARBOPLATINA; CISPLATINA
2015	FRANQUET-GRIELL	<i>Environmental Research</i>	CARBOPLATINA; METOTREXATE; GENCITABINA
2015	MARTI	<i>Water Research</i>	DACARBAZINA
2015	BERKNER	<i>Environmental Toxicology and Chemistry</i>	DOCETAXEL; DOXORUBICINA
2015	YAN	<i>Journal of Harzadous Materials</i>	DOCETAXEL
2015	AZUMA	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	IFOSFAMIDA
2015	LACORTE	<i>International Journal Environmental Science Technology</i>	MITOXANTRONA
2015	TURNER	<i>Chemosphere</i>	OXALIPLATINA
2016	DAOUK	<i>Science of the Total Environment</i>	CARBOPLATINA; OXALIPLATINA
2016	HEATH	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	ETOPOSÍDEO; GENCITABINA; ; IFOSFAMIDA; METOTREXATE
2016	MIODUSZEWSKA	<i>Science of the Total Environment</i>	IFOSFAMIDA
2016	CESSEN	<i>Environ Sci and Poll Research</i>	IFOSFAMIDA
2016	SANTANA-VIEIRA	<i>Trends in Analytical Chemistry</i>	OXALIPLATINA
2017	ROLAND	<i>Journal of occupational and environmental hygiene</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA; METOTREXATE
2017	FRANQUET-GRIELL	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	GENCITABINA; IRINOTECANO; CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA; DOXORUBICINA; FLUDARABINA; DAUNORUBICINA
2017	FRANQUET-GRIELL	<i>Chemosphere</i>	IFOSFAMIDA, CICLOFOSFAMIDA
2017	YILMAZ	<i>Environmental Monitoring and</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA;

		<i>Assessment</i>	DOCETAXEL
ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
2017	SANTOS	<i>Chemosphere</i>	CYCLOPHOSPHAMIDE
2017	BURNS	<i>Environmental Toxicology and Chemistry</i>	METOTREXATE
2018	POUPEAU	<i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA; METOTREXATE
2018	OLALLA	<i>Chemosphere</i>	IFOSFAMIDA, METOTREXATE CICLOFOSFAMIDA; IRINOTECNO
2018	LAI	<i>Water, Air, & Soil Pollution</i>	IFOSFAMIDA

Fonte: Elaborado pelo autor

APÊNDICE G
QUADRO DE REFERENCIAL TEÓRICO
REFERÊNCIAS DE REMOÇÃO

Tabela 21: Quadro de referencial teórico – Referências de Remoção

ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
1973	FUJII	<i>The Journal of Antibiotics</i>	BLEOMICINA
1989	LUNN	<i>Journal of pharmaceutical sciences</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA
1995	GILCREASE	<i>Applied and environmental microbiology</i>	BLEOMICINA
1997	STEGER HARTMANN	<i>Ecotoxicology and Environmental Safety</i>	CICLOFOSFAMIDA
1997	KUMMERER	<i>Acta hydroquímica et hydrobiologica</i>	5-FU; GENCITABINA; MITOXANTRONA; CITARABINA;
1997	KUMMERER	<i>Water Research</i>	IFOSFAMIDA
1999	STEGER HARTMANN	<i>Ecotoxicology and Environmental Safety</i>	CICLOFOSFAMIDA;
1999	AL-AHMAD	<i>Archives of environmental contamination and toxicology</i>	5-FU; CITARABINA; MITOXANTRONA
1999	GILARD	<i>Journal of Medicinal Chemistry</i>	IFOSFAMIDA
2000	KUMMERER	<i>Chemosphere</i>	CARBOPLATINA; 5-FU; CICLOFOSFAMIDA; CITARABINA; GENCITABINA; IFOSFAMIDA
2002	KUMMERER	<i>Acta hydroquímica et hydrobiologica</i>	CITARABINA; GENCITABINA
2003	SEBASTINE	<i>Process Safety and Environmental Protection</i>	IFOSFAMIDA
2004	BOETHLING	<i>Environmental Toxicology and Chemistry</i>	5-FU; CITARABINA; GENCITABINA
2004	KOLPIN	<i>Science of the total environment</i>	METOTREXATE
2005	HIROSE	<i>Chemosphere</i>	BLEOMICINA, IRINOTECANO
2005	JONES	<i>Critical reviews in environmental Science and technology</i>	5-FU
2005	LENZ	<i>Science of the total environment</i>	; OXALIPLATINA
2006	CASTIGLIONE	<i>Environmental science & technology</i>	CICLOFOSFAMIDA; METOTREXATE
2006	BRUN	<i>Environmental toxicology & chemistry</i>	CICLOFOSFAMIDA
2006	JIM	<i>Agricultural water management</i>	5-FU;
2006	PAUWELS	<i>Journal of water and health</i>	CISPLATINA
2007	MAHNIK	<i>Chemosphere</i>	CITARABINA; GENCITABINA; IFOSFAMIDA
2007	SARAFRAZ	<i>Journal of Environmental Health Science & Engineering</i>	CARBOPLATINA
2007	POLAR	<i>Water resource journal</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA
2007	SCHRODER	<i>Environmental Science and Pollution Research International</i>	5-FU
2007	KUMMERER	<i>Green Chemistry</i>	CITARABINA
2008	CHEN	<i>Journal of advanced oxidation technologies</i>	CICLOFOSFAMIDA; IRINOTECANO

ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
2008	KOBAYASHI	<i>Chemosphere</i>	BLEOMICINA; CITARABINA; IRINOTECANO; MITOXANTRONA; OXALIPLATINA
2008	KAZNER	<i>Water Science and Technology</i>	5-FU; CITARABINA
2008	JOHNSON	<i>Journal of Hydrology</i>	IFOSFAMIDA;
2009	KIRON	<i>Hygeia</i>	BLEOMICINA
2009	ONESIOS	<i>Biodegradation</i>	5-FU; CITARABINA; GENCITABINA ;IFOSFAMIDA
2009	COETSIER	<i>Environment International</i>	IFOSFAMIDA
2009	WEISSBRODT	<i>Environmental science & technology</i>	GENCITABINA
2010	GARCÍA-Ac	<i>Chemosphere</i>	CICLOFOSFAMIDA; IRINOTECANO
2010	VERLICCHI	<i>Water Science and Technology</i>	5-FU; IFOSFAMIDA
2011	FISCHER	<i>Waterresearch</i>	CISPLATINA
2012	COMENGE	<i>PloSone</i>	CISPLATINA
2012	BESSE	<i>Environmental International</i>	CIITARABINA
2012	SOMENSI	<i>Journal of International Science and Health</i>	METOTREXATE
2012	KOBAYASHI	<i>Ecotoxicology and environmental safety</i>	METOTREXATE
2012	SEO	<i>Journal of Korean Society of Environmental Engineers</i>	METOTREXATE
2013	NARUMIYA	<i>Journal of Harzadous Materials</i>	CICLOFOSFAMIDA
2013	ZHANG	<i>Science of the total environment</i>	5-FU
2013	CONTE	<i>Journal of contolled release</i>	DOCETAXEL
2013	DEGARCÍA	<i>Journal of environmental management</i>	GENCITABINA
2013	RAYCHOUDHURY	<i>Water Science and Technology</i>	IFOSFAMIDA
2013	CAVALCANTE	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	MITOXANTRONA
2013	BAGLIERI	<i>Journal of Environmental Science and Health</i>	PACLITAXEL
2014	LIN	<i>Waterresearch</i>	CICLOFOSFAMIDA; 5-FU; DOXORRUBICINA; IFOSFAMIDA
2014	LIN	<i>Environmental Pollution</i>	5-FU; METOTREXATE; IFOSFAMIDA; PACLITAXEL
2014	WANG	<i>Environmental Pollution</i>	5-FU; DOXORRUBICINA
2014	NEGREIRA	<i>Science of the Total Environment</i>	IRINOTECANO; OXALIPLATINA
2014	BOOKER	<i>Science of the total environment</i>	TODOS
2014	KUMMERER	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	CITARABINA
2014	GRUIZ	<i>Environmental Deterioration and Contamination Problems and Management</i>	CITARABINA
2014	POSTIGO	<i>Journal of Harzadous Materials</i>	DACARBAZINA
2014	FERRANDO- CLIMENT	<i>Environmental Pollution</i>	DOCETAXEL
2014	CALZA	<i>Journal of chromatography</i>	DOXORRUBICINA
2015	BERKNER	<i>Environmental Toxicology and Chemistry</i>	CITARABINA

ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
2015	LI	<i>Water Environment Research</i>	CITARABINA; ETOPOSÍDEO;GENCITABINA
2015	CHOUDRI	<i>Water Environment Research</i>	DOCETAXEL
2015	NEGREIRA	<i>Science of the total environment</i>	ETOPOSÍDEO
2015	GOMÉZ-CANELA	<i>International Journal Environmental Science Technology</i>	FLUDARABINA; MITOXANTRONA
2015	KOSJEK	<i>Chemosphere</i>	METOTREXATE
2015	POPOWICZ	<i>Acta Scientiarum Polonorum Formatio Circumiectus</i>	BLEOMICINA; ETOPOSÍDEO
2015	LUTTERBECK	<i>Chemosphere</i>	CICLOFOSFAMIDA; METOTREXATE
2015	BALCERZAK	<i>Czasopismo Techniczne</i>	CICLOFOSFAMIDA; 5FU
2015	CESSEN	<i>Science of the Total Environment</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA
2015	LEDER	<i>Sustainable Chemistry and Pharmacy</i>	CITARABINA
2016	WU	<i>Journal of Environmental Science and Health</i>	CITARABINA
2016	LI	<i>Journal of Harzadous Materials</i>	DACARBAZINA; METOTREXATE
2016	KOSJEK	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	ETOPOSÍDEO
2016	ZAMANI	<i>World Journal of Microbiology and Biotechnology</i>	PACLITAXEL
2017	JANSSENS	<i>Science of the Total Environment</i>	CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA; CITARABINA
2017	FERRANDO CLIMENT	<i>Chemosphere</i>	TAMOXIFENO
2017	FRANQUET-GRIELL	<i>Journal of Harzadous Materials</i>	CITARABINA; DOXORRUBICINA; ETOPOSÍDEO; IFOSFAMIDA; IRINOTECANO;GENCITABINA
2017	LAI	<i>Water research</i>	METOTREXATE
2017	ZHANG	<i>Journal of environmental chemical engineering</i>	CICLOFOSFAMIDA; 5-FLUORURACIL
2017	ZHANG	<i>Journal of Hazardous Materials</i>	CYCLOPHOSPHAMIDE ; CYTARABINE; DOXORUBICIN; METHOTREXATE; 5-FLUOROURACIL
2017	KOLTSAKIDOU	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	5-FLUORURACIL
2017	KOLTSAKIDOU	<i>Chemical Engineering Journal</i>	CYTARABINE
2017	GOVERNO	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	5-FLUORURACIL
2017	KADU	<i>Chemical Engineering Journal,</i>	DOXORRUBICINA
2017	UL-ISLAM	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	DOXORRUBICINA
2017	CHENG	<i>Desalination and water treatment</i>	5-FLUORURACIL; CYTARABINE
2017	PIECZYŃSKA	<i>Critical Reviews in Environmental Science and Technology</i>	REVIEW
2018	GANZENKO	<i>Environmental chemistry letters</i>	5-FLUORURACIL
2018	AFSHAR	<i>Separation Science and Technology</i>	FLUTAMIDA
2018	TURKAY	<i>Electrochimica Acta</i>	IMATINIBE
2018	BARIŞCI	<i>Journal of hazardous materials,</i>	CARBOPLATINA
2018	HABIBZADEH	<i>Ecological engineering</i>	FLUTAMIDA

ANO	AUTOR	PERIÓDICO	FÁRMACO
2018	WANG	<i>Chemical Engineering Journal</i>	DOXORUBICIN; METHOTREXATE; CYCLOPHOSPHAMIDE
2018	SIEDLECKA	<i>Water research</i>	METHOTREXATE; 5-FU CICLOFOSFAMIDA; IFOSFAMIDA
2018	GANZENKO	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	5-FLUORURACIL
2018	OCHOA- CHAVEZ	<i>Chemosphere</i>	5-FLUORURACIL
2018	SECRÉTAN	<i>Science of the total environment</i>	PEMETREXEDE
2018	KOSJEK	<i>Science of The Total Environmen</i>	VINCRISTINA
2018	TOŃSKI	<i>Chemosphere</i>	CYCLOPHOSPHAMIDE; IFOSFAMIDA; 5-FLUORURACIL
2018	ZAMANI	<i>Journal of hazardous materials</i>	PACLITAXEL
2019	KOLTSAKIDOU	<i>Environmental science and pollution research international</i>	CYTARABINE
2019	DINESH	<i>Ultrasonics sonochemistry</i>	5-FLUORURACIL

Fonte: Elaborado pelo autor

APÊNDICE H
MONOGRAFIAS DOS FÁRMACOS

Tabela 22: monografia carboplatina

CARBOPLATINA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
0,24	N/A	BOOKER, 2014
3,55	N/A	BOOKER, 2014
6,6	BASE FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
< 15	MG/ML	PUBCHEM
SOLÚVEL	N/A	TOXNET; MERCK INDEX, 1996
LOG KOW		
1,06	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
-1,78	N/A	BOOKER, 2014
BCF		
N/D	N/A	N/D
KOC		
N/D	N/A	N/D
HLC		
N/D	N/A	N/D
FRAÇÃO EXCRETADA URINA		
45 – 75%	N/D	BOOKER, 2014; ROONEY, 2009.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 23: monografia ciclofosfamida

CICLOFOSFAMIDA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
2,84	N/A	BOOKER, 2014; SOTTANI, 2008
6	N/A	BOOKER, 2014; MAHOONEY, 2003 MARTINDALE, 1982
12,78	ÁCIDO FORTE	DRUGBANK (PREVISTO)
-0,57	BASE FORTE	DRUGBANK (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
4,00 E+04	MG/L	BOOKER, 2014
40	G/L	INDEX MERCK, 1989
40	G/L	MARTINDALE, 1982
1 – 5	G/100 ML	DRUGBANK
LOG KOW		
0,63	N/A	BOOKER, 2014;
0,63	N/A	TOXNET
0,8	N/A	DRUG BANK.
0,097	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
3		BOOKER, 2014
3		TOXNET
KOC		
44		BOOKER, 2014
52		TOXNET
HLC		
1.4X10-11	atm-cu m/mol	TOXNET
FRAÇÃO EXCRETADA URINA		
3,6	32	DOOLEY, J. S. et al, 1982
15,5	24	BAGLEY, C. M., 1973
25,26	24	BUSSE, D et al, 1999
11,88	24	MILSTED, R A. V.; JARMAN, M., 1982
4,08	24	JUMA <i>et al.</i> , 1979
31,78	24	TASSO <i>et al.</i> , 1996
18,9	24	BUSSE <i>et al.</i> , 1997
16	24	FASOLA, G <i>et al.</i> , 1991
REMOÇÃO		
ADSORÇÃO	NÃO	SWANN, 1983; LYMAN, 1990; HANSCH, 1995
POSSIBILIDADE DE HIDRÓLISE	NÃO	BOOKER, 2014
BIODEGRADAÇÃO	NÃO	HALLING-SORENSEN, 1998
BIODEGRADAÇÃO 4 semanas	NÃO	KUMMERER, K 1997
BIODEGRADAÇÃO 10 – 14 dias	NÃO	TOXNET; OCDE
BIODEGRADAÇÃO 10 dias	0 +/- 5%	BOOKER, 2014; KIFFMEYER, T, 1998.
BIODEGRADAÇÃO 40 dias	28 – 66%	BOOKER, 2014; KUMMERER, 2000
BIODEGRADAÇÃO 1 dia	NÃO	BOOKER, 2014; BUERGE, I, J., 2006

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 24: monografia 5-fluoruracil

5 FLUORURACIL		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
7,60 – 8,00	N/A	BOOKER, 2014; MAHOONEY, 2003
13	N/A	BOOKER, 2014; KOVALOVA, 2009
8,02	N/A	SANGSTER,
7,76	ÁCIDO FORTE	DRUGBANK (PREVISTO)
-8	BASE FORTE	DRUGBANK (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
1,11 E+04	MG/L	BOOKER, 2014
POUCO SOLÚVEL	N/A	PUBCHEM
< 1	MG/ML	PUBCHEM (PREVISTO)
LOGKOW		
-0,93	N/A	BOOKER, 2014
-0,89	N/A	HANSCH, 1995
-0,66	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
-0,58	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
3	N/A	BOOKER, 2014
3	N/A	MEYLAN,1999; HANSCH, 1995; FRANKE, 1994
KOC		
4	N/A	BOOKER, 2014
8	N/A	HANSCH,1995
HLC		
1.66X10-10	atm-cu m/mol	TOXNET
FRAÇÃO EXCRETADA NA URINA		
15%	6	TOXNET
7 – 20%	N/D	THOMSON/MICROMEDEX, 2007
15 – 25%	N/D	BOOKER, 2014; STRAUB, 2010; WEISSBRODT, 2009; JOHNSON, 2008.
REMOÇÃO		
ADSORÇÃO POR SÓLIDOS EM SUSPENSÃO	NÃO	SWANN, 1983;LYMAN, 1990; HANSCH, 1995
POSSIBILIDADE DE HIDRÓLISE	NÃO	LYMAN <i>et al.</i> , 1990
BIODEGRADAÇÃO 14 dias	SIM	KIFEMEYER <i>et al.</i> , 1998
BIODEGRADAÇÃO 40 dias	NÃO	KUMMERER; AL-AHMAD, 1997; KUMMERER, 2000
BIODEGRADAÇÃO ? dias	50%	YU, 2006

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 25: monografia cisplatina

CISPLATINA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
6,6	N/A	BOOKER, 2014; ZIMMERMANN <i>et al.</i> , 2011
5,5	N/A	BOOKER, 2014; ZIMMERMANN <i>et al.</i> , 2011
7,3	N/A	BOOKER, 2014; ZIMMERMANN <i>et al.</i> , 2011
5,06	BASE FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
0,03	MG/ML	DRUGBANK (PREVISTO)
2,53	MG/ML	AMUNDSSEN;TERN, 1982
INSOLÚVEL	N/A	TOXNET; MERCK INDEX, 1996
2.53	MG/ML	TOXNET; BINGHAM <i>et al.</i> , 2001
LOG KOW		
-2,19	N/A	HANSCH <i>et al.</i> , 1995
0,041	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
- 2,40	N/A	BOOKER, 2014
BCF		
N/D	N/A	N/D
KOC		
12.589	N/A	BOOKER, 2014; LENZ, 2007
HLC		
N/D	N/A	N/D
FRAÇÃO EXCRETADA URINA		
25 - 45	%	BOOKER, 2004; ROWNEY <i>et al.</i> , 2009.
REMOÇÃO		
ADSORÇÃO	SIM	TOXNET
BIODEGRADAÇÃO	NÃO	KIFFMEYER <i>et al.</i> , 1998

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 26: monografia citarabina

CITARABINA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
4,2		BOOKER, 2014; KOVALOVA, 2009.
12.55	ÁCIDO FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
-0.55	BASE FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
4,22		SANGSTER, 1994
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
3,64E+03	MG/L	BOOKER, 2014
MUITO SOLÚVEL	N/D	DRUGBANK
1,00E+06	MG/L	TOXNET (PREVISTO)
43.8	MG/ML	DRUGBANK (PREVISTO)
01:05	G/ML	REMINGTON, 1980
SOLÚVEL	N/D	TOXNET
LOGKOW		
-2,15	N/D	BOOKER, 2014
-2.46	N/D	TOXNET (PREVISTO)
-2,8	N/D	DRUG BANK
-2.20	N/D	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
3	N/A	BOOKER, 2014
KOC		
1	N/A	BOOKER, 2014
HLC		
1.57X10-19	atm-cu m/mol a 25o C	TOXNET (PREVISTO)
FRAÇÃO EXCRETADA NA URINA		
10%	120 horas	TOXNET
REMOÇÃO		
ADSORÇÃO	N	SWANN <i>et al.</i> , 1983; US EPA, 2009.
POSSIBILIDADE DE HIDRÓLISE	N	LYMAN <i>et al.</i> , 1990
BIODEGRADABILIDADE	60 – 70%	TOXNET

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 27: monografia dacarbazina

DACARBAZINA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
5.89	ÁCIDO FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
1.72	BASE FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
4.42		SANGSTER, 1993
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
4,22	MG/ML	BOOKER, 2014
1	MG/ML	TOXNET
4,22	MG/ML	DRUGBANK
1.36	MG/ML	DRUGBANK (PREVISTO)
< 0,1	MG/ML	PUBCHEM (PREVISTO)
LOGKOW		
-0,24	N/A	HANSCH <i>et al.</i> ,1995; BOOKER, 2014
-0,24	N/A	DRUG BANK
-0,43	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
-0,32	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
10	N/A	BOOKER, 2014
KOC		
15	N/A	BOOKER, 2014
HLC		
N/D	N/A	N/D
FRAÇÃO EXCRETADA NA URINA		
19%	6 horas	TOXNET
25-45 %		BOOKER, 2014

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 28: monografia docetaxel

DOCETAXEL		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
12,02		BOOKER, 2014
10,96	ÁCIDO FORTE	DRUGBANK (PREVISTO)
-3	BASE FORTE	DRUGBANK (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
0,005	MG/ML	BOOKER, 2014
INSOLÚVEL		DRUG BANK
0.274	MG/L	PUBCHEM (PREVISTO)
0,013	MG/ML	DRUGBANK (PREVISTO)
PRATICAMENTE INSOLÚVEL		TOXNET
LOGKOW		
3,64		BOOKER, 2014;
2,83		TOXNET
2,4		DRUG BANK.
2,92		DRUG BANK (PREVISTO)
2,59		DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
65	N/A	BOOKER, 2014;
3	N/A	TOXNET
KOC		
27	N/A	BOOKER, 2014
1.9X10+6	N/A	TOXNET (PREVISTO)
HLC		
8.09X10-24	atm-cu m/mol	TOXNET
FRAÇÃO EXCRETADA NA URINA		
5 – 15	%	BOOKER, 2014;
REMOÇÃO		
ADSORÇÃO	ESPERADO	SWANN <i>et al</i> , 1983;
HIDRÓLISE	NÃO	LYMAN <i>et al</i> , 1990
HIDRÓLISE	16,63	BOOKER, 2014

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 29: monografia doxorrubicina

DOXORRUBICINA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
7,34	N/A	BOOKER, 2014; SOTTANI, 2008
9,46	N/A	BOOKER, 2014; GALLOIS, 1998
9.53	ÁCIDO FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
8.94	BASE FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
8.46	(amine);	TOXNET
9.46	N/A	TOXNET
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
5,34E+02	MG/L	BOOKER, 2014
SOLÚVEL	N/A	DRUGBANK
1.18	MG/ML	DRUGBANK (PREVISTO)
2%	N/A	TOXNET
2,6	MG/L	TOXNET
LOGKOW		
1.27	N/A	HANSCH,C <i>et al.</i> , 1995
0.92	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
1.41	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
5	N/A	BOOKER, 2014
KOC		
389	N/A	BOOKER, 2014
HLC		
2.2X10-23	atm-cu m/mol a 25o C	TOXNET
FRAÇÃO EXCRETADA NA URINA		
5-15%	NA	BOOKER, 2014
4-5%	120	TOXNET
05/dez	120	PUBCHEM
REMOÇÃO		
ADSORÇÃO	SIM	SWANN <i>et al.</i> , 1983;
POSSIBILIDADE DE HIDRÓLISE	NÃO	TOXNET; LYMAN <i>et al.</i> , 1990
DEGRADAÇÃO	48 – 74%	BOOKER, 2014; MAHNIK, , 2007

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 30: monografia etoposido

ETOPOSIDO		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
9,8	N/A	BOOKER, 2014; WEYLANDT, 2007
9.33	ÁCIDO FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
-3,7	BASE FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
9,8	N/A	INDEX MERCK, 2001
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
5,87E+01	MG/L	BOOKER, 2014
0,08	MG/L	TOXNET
POUCO SOLÚVEL	N/A	PUBCHEM; INDEX MERCK, 2001
POUCO SOLÚVEL	N/A	DRUGBANK (PREVISTO)
0.978	MG/ML	DRUGBANK (PREVISTO)
LOGKOW		
5,87E+01	MG/L	BOOKER, 2014
0,08	MG/L	TOXNET
POUCO SOLÚVEL	N/A	PUBCHEM
POUCO SOLÚVEL	N/A	DRUGBANK (PREVISTO)
0.978	MG/ML	DRUGBANK (PREVISTO)
BCF		
3	N/A	BOOKER, 2014
KOC		
19	N/A	BOOKER, 2014
HLC		
1.7X10-30	atm-cu m/mol a 25o C	TOXNET
FRAÇÃO EXCRETADA NA URINA		
25 - 45		BOOKER, 2014
REMOÇÃO		
ADSORÇÃO	NÃO	SWANN <i>et al</i> , 1983
HIDRÓLISE	1,86% 5dias	LYMAN <i>et al</i> , 1990
BIODEGRADAÇÃO	BAIXA	AL-AHMAD; KUMMERER, 2001

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 31: monografia fludarabina

FLUDARABINA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
12,45	ÁCIDO FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
0,71	BASE FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
Pouco solúvel	N/A	INDEX MERCK, 1996
3,53	MG/ML	DRUGBANK
12,1	MG/ML	DRUGBANK (PREVISTO)
LOGKOW		
-2,8	N/A	DRUG BANK.
-1,5	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
-0,62	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
3		BOOKER, 2014;
KOC		
2		BOOKER, 2014;
HLC		
N/D	N/A	N/D
FRAÇÃO EXCRETADA NA URINA		
25 – 45%		BOOKER, 2014;

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 32: monografia gencitabina

GENCITABINA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
3,6	N/A	BOOKER, 2014; KOVALOVA, 2009.
3,6	N/A	DRUGBANK
11,52	ÁCIDO FORTE	DRUG BANK
-1,3	BASE FORTE	DRUG BANK
5,27	IMINA	TOXNET
11,24	ALCOOL	TOXNET (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
1,53E+04	MG/L	BOOKER, 2014
SOLÚVEL	N/A	DRUGBANK
5.13X10+4	MG/L	TOXNET
22,3	MG/ML	DRUGBANK; (PREVISTO)
LOGKOW		
-1,24	N/A	BOOKER, 2014;
-2,01	N/A	TOXNET (PREVISTO)
-1,4	N/A	DRUG BANK;
-1,5	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
0,14	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
3	N/D	BOOKER, 2014
KOC		
1	N/D	BOOKER, 2014
HLC		
1.7X10-17	atm-cu m/mol a 25o C	TOXNET
FRAÇÃO EXCRETADA NA URINA		
REMOÇÃO		
POSSIBILIDADE DE		
HIDRÓLISE	DE	BAIXA
BIODEGRADAÇÃO	40 dias	45%
BIODEGRADAÇÃO	28 dias	30%
		LYMAN <i>et al</i> , 1990
		BOOKER, 2014; KUMMERER, K., AL-AHMAD, 1997
		BOOKER, 2014

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 33: monografia idarrubicina

IDARRUBICINA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
8,95	(ÁCIDO)	DRUGBANK (PREVISTO)
9,55	(BÁSICO)	DRUGBANK (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
0.77	mg/mL	DRUGBANK (PREVISTO)
LOG KOW		
ND		
BCF		
ND		
KOC		
ND		
HLC		
ND		
FRAÇÃO EXCRETADA URINA		
ND		
REMOÇÃO		
ND		

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 34: monografia ifosfamida

IFOSFAMIDA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
8,1	N/A	BOOKER, 2014;
11,71	ÁCIDO FORTE	DRUG BANK
9,47	BASE FORTE	DRUG BANK
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
3,64E-02	MG/L	BOOKER, 2014
LIGEIRAMENTE SOLÚVEL	N/A	INDEX MERCK, 2006
SOLÚVEL	N/A	DRUGBANK
0,107	MG/ML	DRUGBANK (PREVISTO)
LOG KOW		
3,2	N/A	DRUG BANK.
2,78	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
3,94	N/A	DRUG BANK; (PREVISTO)
BCF		
355	N/A	BOOKER, 2014
KOC		
2818	N/A	BOOKER, 2014
HLC		
N/D	N/D	N/D
FRAÇÃO EXCRETADA URINA		
17-25%	24	TOXNET;
15 – 25%	N/D	BOOKER, 2014;
REMOÇÃO		
HIDRÓLISE	8,33% 5 dias	BOOKER, 2014

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 35: monografia irinotecano

IRINOTECANO		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
8,1		BOOKER, 2014;
11,71	ÁCIDO FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
9,47	BASE FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
3,64E-02	MG/L	BOOKER, 2014
LIGEIRAMENTE SOLÚVEL	N/A	INDEX MERCK, 2006
SOLÚVEL	N/A	DRUGBANK
0,107	MG/ML	DRUGBANK (PREVISTO)
LOG KOW		
3,2	N/A	DRUG BANK.
2,78	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
3,94	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
355	N/A	BOOKER, 2014
KOC		
2818	N/A	BOOKER, 2014
HLC		
N/D	N/D	N/D
FRAÇÃO EXCRETADA URINA		
17-25%	24	TOXNET
15 – 25%	N/D	BOOKER, 2014
REMOÇÃO		
HIDRÓLISE	8,33% 5 dias	BOOKER, 2014

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 36: monografia metotrexate

METHOTREXATE		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
3,41	ÁCIDO FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
2,81	BASE FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
4,7	N/A	SANGSTER (1994)
3,5	(CH ₃ COOH)	TOXNET
8,8	N/A	TOXNET (PREVISTO)
9,2	(AMINAS)	TOXNET (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
PRAT. INSOLÚVEL	N/A	TOXNET
0.17	MG/ML	DRUGBANK (PREVISTO)
2,6	MG/ML	TOXNET
LOG KOW		
-1,85	N/A	HANSCH <i>et al.</i> , 1995
-0,5	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
-0,91	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
N/D	N/A	N/D
KOC		
N/D	N/A	N/D
HLC		
N/D	N/A	N/D
FRAÇÃO EXCRETADA URINA		
80 - 90	24	TOXNET
> 75%		BOOKER, 2014
REMOÇÃO		
ADSORÇÃO	NÃO	HANSCH <i>et al.</i> , 1995
POSSIBILIDADE DE HIDRÓLISE	SIM	PUBCHEM (PREVISTO)
BIODEGRADAÇÃO OECD (AS INCUBAÇÃO)	98 +/- 6%	BOOKER, 2014; KIFFMEYER, T., 1998
DECOMPOSIÇÃO EM MEIO FORTEMENTE ÁCIDO OU BASICO	SIM	PUBCHEM (PREVISTO)

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 37: monografia mitoxantrona

MITOXANTRONA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
9.78	Ácido forte	DRUG BANK (PREVISTO)
9.08	Base forte	DRUG BANK (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
Muito pouco solúvel	N/A	TOXNET
LOG KOW		
3,10	N/A	PUBCHEM; DRUG BANK.
1,19	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
0,91	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
N/D	N/A	N/D
KOC		
N/D	N/A	N/D
HLC		
N/D	N/A	N/D
FRAÇÃO EXCRETADA URINA		
6,8	24	SAVARAJ, 1982.
7,3	72	SAVARAJ, 1982.
mai/15	N/D	BOOKER, 2014
REMOÇÃO		
BIODEGRADAÇÃO CBT (OECD 301D)	40 dias NÃO	BOOKER, 2014; AL AHMAD, 1997

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 38: monografia oxaliplatina

OXALIPLATINA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
7,35	N/A	BOOKER, 2014;
9,99	N/A	BOOKER, 2014;
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
27,5	MG/L	DRUGBANK
LOG KOW		
-1,63	N/A	BOOKER, 2014;
- 0.47	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
N/D	N/A	N/D
KOC		
N/D	N/A	N/D
HLC		
N/D	N/A	N/D
FRAÇÃO EXCRETADA URINA		
25 - 45		BOOKER, 2014; ROWNEY N.C. et al, 2009.
REMOÇÃO		
ADSORÇÃO	SIM	LENZ, 2007

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 39: monografia paclitaxel

PACLITAXEL		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
11,99	N/A	BOOKER, 2014;
10,36	ÁCIDO FORTE	DRUGBANK (PREVISTO)
-1	BASE FORTE	DRUGBANK (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
1,07 E-04	MG/L	BOOKER, 2014
INSOLÚVEL	N/A	PUBCHEM
0,00556	MG/ML	DRUG BANK (PREVISTO)
INSOLÚVEL	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
INSOLÚVEL	N/A	INDEX MERCK, 2006
LOG KOW		
5,25	N/A	BOOKER, 2014
3	N/A	DRUG BANK.
3,54	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
3,2	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
750	N/A	BOOKER, 2014
KOC		
58884	N/A	BOOKER, 2014;
HLC		
N/D	N/A	N/D
FRAÇÃO EXCRETADA URINA		
1,3 – 12,6%	24	TOXNET.
4%	0,5	TOXNET
5 – 15%	N/D	BOOKER, 2014
REMOÇÃO		
HIDRÓLISE	84,19%	BOOKER, 2014

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 40: monografia vimblastina

VIMBLASTINA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
5,40 7,40		TOXNET
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
PRATICAMENTE INSOLÚVEL EM ÁGUA 4.46E-02		TOXNET USEPA
LOG KOW		
3,70	N/A	TOXNET
BCF		
140	N/A	TOXNET
KOC		
2.400	N/A	TOXNET
HLC		
1,03E-27	atm-cu m/mol a 25o C	TOXNET
FRAÇÃO EXCRETADA URINA		
14%		TOXNET
REMOÇÃO		
>290 nm	FOTÓLISE	TOXNET
	HIDRÓLISE	TOXNET
N		
NA	BIODEGRADAÇÃO	TOXNET

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 41: monografia vincristina

VINCRISTINA		
VALOR	UNIDADE	REFERÊNCIA
PKa		
5,0;7,4	em 33% dimethylformamida	INDEX MERCK, 2006
5	N/A	INDEX MERCK, 1996
10,85	ÁCIDO FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
8,66	BASE FORTE	DRUG BANK (PREVISTO)
SOLUBILIDADE EM ÁGUA		
2,27	MG/L	TOXNET
0,03	MG/ML	DRUGBANK (PREVISTO)
MUITO SOLÚVEL	G/ML	TOXNET
01:02		INDEX MERCK, 2006
LOG KOW		
2,82	N/A	HANSCH, 1995.
3,13	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
3,36	N/A	DRUG BANK (PREVISTO)
BCF		
N/D	N/A	N/D
KOC		
N/D	N/A	N/D
HLC		
N/D	N/A	N/D
FRAÇÃO EXCRETADA URINA		
5-15		BOOKER, 2014
REMOÇÃO		
BIODEGRADAÇÃO CBT 28 dias	30,00%	BOOKER, 2014;

Fonte: Elaborado pelo autor

APÊNDICE I
ESTUDOS ECOTOXICOLÓGICOS

Tabela 42: Estudos ecotoxicológicos da ciclofosfamida

CICLOFOSFAMIDA						
PLANTA	ALGA	CRUSTÁCEO	BACTÉRIA	DATA	TESTE	REFERÊNCIA
	930000 <i>P.supcapitata</i>	>1.000.000 <i>D. magna</i>	> 1.000.000 <i>P. putida</i>	EC50 96/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2007
	500000 <i>P.supcapitata</i>	>1.000.000 <i>D. magna</i>	> 1.000.000 <i>P. putida</i>	LOEC 96/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2007
	250000 <i>P.supcapitata</i>	>=1.000.000 <i>D. magna</i>	1.000.000 <i>P. putida</i>	NOEC 96/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2007
	>100.000 <i>P.supcapitata</i>	>100.000 <i>D. magna</i>		EC50 72h	A	GRUNG 2008
	1.924.000 <i>B. calyciflorus</i>	986.600 <i>C. dubia</i>		LC50 24h	A	RUSO 2018
		1.396.000 <i>T. platyurus</i>		LC50 24h	A	RUSO 2018
	89840 <i>B. calyciflorus</i>	58.030 <i>C. dubia</i>		EC50 48h/7d	C	RUSO 2018
	14.190 <i>B. calyciflorus</i>	28.850 <i>C. dubia</i>		EC20 48h/7d	C	RUSO 2018
	482 <i>B. calyciflorus</i>	19.500 <i>C. dubia</i>		EC10 48h/7d	C	RUSO 2018
			> 320.000 <i>S. leopoliensis</i>	EC50 72h	A	ČESEN 2016
2450 <i>L.minor</i>				EC50 7 days	A	BIAŁK-BIELIŃSKA 2017

Legenda: (A) Agudo; (C) Crônico.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 43: Estudos ecotoxicológicos do 5 fluoruracil

5-FLUORURACIL							
PLANTA	ALGA	CRUSTÁCEO	PEIXE	BACTÉRIA	DATA	TESTE	REFERÊNCIA
	130 <i>P.supcapitata</i>			1.200 <i>S. lepopliensis</i>	EC50 72h	A	BREZOVSEK 2014
	20 <i>P.supcapitata</i>			390 <i>S. lepopliensis</i>	LOEC 72h	A	BREZOVSEK 2014
	10 <i>P.supcapitata</i>			120 <i>S. lepopliensis</i>	NOEC 72h	A	BREZOVSEK 2014
	110 <i>P.supcapitata</i>	36000 <i>Daphnia magna</i>		27 <i>P. putida</i>	EC50 96/48/16h	A	ZUNCOVÁ 2007
	10 <i>P.supcapitata</i>	10000 <i>D. magna</i>		10 <i>P. putida</i>	LOEC 96/48/16h	A	ZUNCOVÁ 2007
	1 <i>P.supcapitata</i>	1000 <i>D. magna</i>		3 <i>P. putida</i>	NOEC 96/48/16h	A	ZUNCOVÁ 2007
	48000 <i>D. subspicatus</i>	15000 <i>D. magna</i>		44 <i>P. putida</i>	EC50 72/48/16h	A	ZUNCOVÁ 2010
	40.000 <i>D. subspicatus</i>	5000 <i>D. magna</i>		30 <i>P. putida</i>	LOEC 72/48/16h	A	ZUNCOVÁ 2010
		100 <i>Daphnia magna</i>			EC50 21d	C	ZUNCOVÁ 2010
		50 <i>Daphnia magna</i>			LOEC 21d	C	ZUNCOVÁ 2010
			>100.000 <i>D. rerio</i>		LC50 96h	A	KOVÁCS 2016
	> 200.000 <i>B. calyciflorus</i>	501.000 <i>C. dubia</i>			LC50 16/24h	A	PARRELLA 2014
		2800 <i>T. platyurus</i>			LC50 24h	A	PARRELLA 2014
		20.840 <i>D. magna</i>			EC50 48h	A	PARRELLA 2014
		3,35 <i>C. dubia</i>			EC50 7d	C	PARRELLA 2014
		1,07 <i>C. dubia</i>			EC20 7d	C	PARRELLA 2014
		0,55 <i>C. dubia</i>			EC10 7d	C	PARRELLA 2014
	322 <i>B. calyciflorus</i>	26,40 <i>D. magna</i>			EC50 48h/21d	C	PARRELLA 2014
	181 <i>B. calyciflorus</i>	8,77 <i>D. magna</i>			EC20 48h/21d	C	PARRELLA 2014
	129 <i>B. calyciflorus</i>	4,60 <i>D. magna</i>			EC10 48h/21d	C	PARRELLA 2014
			2222000 <i>D. rerio</i>		LC50 96h	A	MOERMUND 2018
			400 <i>P. promelas</i>		EC50 120 h	A	DEYOUNG 1996
			2.420 <i>P. promelas</i>		LC50 120h	A	DEYOUNG 1996
2450 <i>L.minor</i>					EC50 7 days	A	BIALK-BIELIŃSKA 2017
				122 <i>V. fischeri</i>	EC50 24h	A	BACKAUS 2000
		2,8 <i>Daphnia magna</i>			NOEC 21d	C	STRAUB 2010
	75 <i>R. supcapitata</i>	> 100.000 <i>D. magna</i>		> 100.000 <i>V. fisheri</i>	EC50 72h 48h 30 min	A	BIALK-BIELIŃSKA 2017

Legenda: (A) Agudo; (C) Crônico. Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 44: Estudos ecotoxicológicos da cisplatina

CISPLATINA							
PLANTA	ALGA	CRUSTÁCEO	PEIXE	BACTÉRIA	DATA	TESTE	REFERÊNCIA
	1520 <i>P.subcapitata</i>			670 <i>S. leproliensis</i>	EC50 72h	A	BREZOVOSSEK 2014
	980 <i>P.subcapitata</i>			310 <i>S. leproliensis</i>	LOEC 72h	A	BREZOVOSSEK 2014
	500 <i>P.subcapitata</i>			100 <i>S. leproliensis</i>	NOEC 72h	A	BREZOVOSSEK 2014
	2300 <i>P.subcapitata</i>	640 <i>D. magna</i>		1.200 <i>P. putida</i>	EC50 96/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2007
	1000 <i>P.subcapitata</i>	500 <i>D. magna</i>		100 <i>P. putida</i>	LOEC 96/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2007
	100 <i>P.subcapitata</i>	200 <i>D. magna</i>		30 <i>P. putida</i>	NOEC 96/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2007
			64500 <i>D. rerio</i>		LC50 96h	A	KOVÁCS 2016
	6.520 <i>B. calyciflorus</i>	2.500 <i>C. dubia</i>			LC50 16/24h	A	PARRELLA 2014
		8.440 <i>T. platyurus</i>			LC50 24h	A	PARRELLA 2014
		940 <i>D. magna</i>			EC50 48h	A	PARRELLA 2014
		16,83 <i>C. dubia</i>			EC50 7d	C	PARRELLA 2014
		4,03 <i>C. dubia</i>			EC20 7d	C	PARRELLA 2014
		1,75 <i>C. dubia</i>			EC10 7d	C	PARRELLA 2014
	440 <i>B. calyciflorus</i>	1,63 <i>D. magna</i>			EC50 48h/21d	C	PARRELLA 2014
	182 <i>B. calyciflorus</i>	0,49 <i>D. magna</i>			EC20 48h/21d	C	PARRELLA 2014
	108 <i>B. calyciflorus</i>	0,25 <i>D. magna</i>			EC10 48h/21d	C	PARRELLA 2014

Legenda: (A) Agudo; (C) Crônico.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 45: Estudos ecotoxicológicos da citarabina.

CITARABINA							
PLANTA	ALGA	CRUSTÁCEO	PEIXE	BACTÉRIA	DATA	TESTE	REFERÊNCIA
	53.000 <i>D. subspicatus</i>	200.000 <i>D. magna</i>		17.000 <i>P. putida</i>	EC50 72/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2010
	40.000 <i>D. subspicatus</i>	100.000 <i>D. magna</i>		10.000 <i>P. putida</i>	LOEC 72/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2010
		10.000 <i>D. magna</i>			EC50 21d	C)	ZUNKOVÁ 2010
		3.700 <i>D. magna</i>			LOEC 21d	C	ZUNKOVÁ 2010
		1.396.000 <i>T. platyurus</i>			LC50 24h	A	RUSSO 2018

Legenda: (A) Agudo; (C) Crônico.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 46: Estudos ecotoxicológicos da doxorubicina.

DOXORUBICINA							
PLANTA	ALGA	CRUSTÁCEO	PEIXE	BACTÉRIA	DATA	TESTE	REFERÊNCIA
	13000 <i>P.subcapita</i>	2000 <i>D. magna</i>		>1.000.000 <i>P. putida</i>	EC50 96/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2007
	10.000 <i>P.subcapita</i>	100 <i>D. magna</i>		10.000 <i>P. putida</i>	LOEC 96/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2007
	10000 <i>P.subcapita</i>	10 <i>D. magna</i>		1000 <i>P. putida</i>	NOEC 96/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2007
	12.690 <i>B. calyciflorus</i>	5.180 <i>C. dubia</i>			LC50 16/24h	A	PARRELLA 2014
		310 <i>T. platyurus</i>			LC50 24h	A	PARRELLA 2014
		2.140 <i>D. magna</i>			EC50 48h	A	PARRELLA 2014
	7.700 <i>B. calyciflorus</i>				EC50 48h	C	PARRELLA 2014
	6.200 <i>B. calyciflorus</i>				EC50 48h	C	PARRELLA 2014
	5.500 <i>B. calyciflorus</i>				EC50 48h	C	PARRELLA 2014

Legenda: (A) Agudo; (C) Crônico.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 47: Estudos ecotoxicológicos do etoposido.

ETOPOSIDO							
PLANTA	ALGA	CRUSTÁCEO	PEIXE	BACTÉRIA	DATA	TESTE	REFERÊNCIA
	30430 <i>P.subcapitata</i>				EC50 72h	A	BREZOVSEK 2014
	34260 <i>P.subcapitata</i>				LOEC 72h	A	BREZOVSEK 2014
	10740 <i>P.subcapitata</i>			351.050 <i>S. lepopliensis</i>	NOEC 72h	A	BREZOVSEK 2014
	250.000 <i>P.subcapitata</i>	30.000 <i>D. magna</i>		630.000 <i>P. putida</i>	EC50 96/48/16h	A	ZUNKOVA 2007
	10.000 <i>P.subcapitata</i>	30.000 <i>D. magna</i>		250.000 <i>P. putida</i>	LOEC 96/48/16h	A	ZUNKOVA 2007
	<10.000 <i>P.subcapitata</i>	10.000 <i>D. Magna</i>		200.000 <i>P. putida</i>	NOEC 96/48/16h	A	ZUNKOVA 2007
			>100.000 <i>D. rerio</i>		LC50 96h	A	KOVÁCS 2016
	> 120.000 <i>B. calyciflorus</i>	16% 120.000 <i>C. dubia</i>			LC50 16/24h	A	PARRELLA 2014
		74.850 <i>T. platyurus</i>			LC50 24h	A	PARRELLA 2014
		25% 120.000 <i>D. magna</i>			EC50 48h	A	PARRELLA 2014
		204 <i>C. dubia</i>			EC50 7d	C	PARRELLA 2014
		127 <i>C. dubia</i>			EC20 7d	C	PARRELLA 2014
		96 <i>C. dubia</i>			EC10 7d	C	PARRELLA 2014
	3,7 <i>B. calyciflorus</i>	239 <i>D. magna</i>			EC50 48h/21d	C	PARRELLA 2014
	1,7 <i>B. calyciflorus</i>	137 <i>D. magna</i>			EC20 48h/21d	C	PARRELLA 2014
	1,0 <i>B. calyciflorus</i>	98 <i>D. magna</i>			EC10 48h/21d	C	PARRELLA 2014

Legenda: (A) Agudo; (C) Crônico.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 48: Estudos ecotoxicológicos da gencitabina.

GENCITABINA							
PLANTA	ALGA	CRUSTÁCEO	PEIXE	BACTÉRIA	DATA	TESTE	REFERÊNCIA
	45.000 <i>D. subspicatus</i>	110.000 <i>D. magna</i>		100.000 <i>P. putida</i>	EC50 72/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2010
	10.000 <i>D. subspicatus</i>	50.000 <i>D. magna</i>		50.000 <i>P. putida</i>	LOEC 72/48/16h	A	ZUNKOVÁ 2010
		> 1000 <i>Daphnia magna</i>			EC50 21d	C	ZUNKOVÁ 2010
		> 1000 <i>Daphnia magna</i>			LOEC 21d	C	ZUNKOVÁ 2010

Legenda: (A) Agudo; (C) Crônico.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 49: Estudos ecotoxicológicos da ifosfamida

IFOSFAMIDA							
PLANTA	ALGA	CRUSTÁCEO	PEIXE	BACTÉRIA	DATA	TESTE	REFERÊNCIA
	996.300 <i>B. calyciflorus</i>	196400 <i>C. dubia</i>			LC50 24h	A	RUSSO 2018
		771500 <i>T. platyurus</i>			LC50 24h	A	RUSSO 2018
	76050 <i>B. calyciflorus</i>	15840 <i>C. dubia</i>			EC50 48h/7d	C	RUSSO 2018
	14.930 <i>B. calyciflorus</i>	5.580 <i>C. dubia</i>			EC20 48h/7d	C	RUSSO 2018
	5.750 <i>B. calyciflorus</i>	3.030 <i>C. dubia</i>			EC10 48h/7d	C	RUSSO 2018
				> 320.000 <i>S. leopoliensis</i>	EC50 72h	A	ČESEN 2016
					EC50 30 min.	A	BIAŁK-BIELIŃSKA 2017
	> 100.000 <i>R. supcapitata</i>	>100.000 <i>D. magna</i>		> 100.000 <i>V. fischeri</i>	EC50 48/72h30min	A	BIAŁK-BIELIŃSKA 2017
> 100.000 <i>L. minnor</i>					EC50 7 days	A	BIAŁK-BIELIŃSKA 2017

Legenda: (A) Agudo; (C) Crônico.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 50: Estudos ecotoxicológicos do metotrexate

METOTREXATE							
PLANTA	ALGA	CRUSTÁCEO	PEIXE	BACTÉRIA	DATA	TESTE	REFERÊNCIA
20 <i>L. minor</i>					EC50 7d	A	NIDUMOLU 2012
80 <i>L. minor</i>					EC50 7d	A	BIAŁK-BIELIŃSKA 2017
	9510 <i>R. supcapitata</i>	> 100.000 <i>D. magna</i>		> 100.000 <i>V. fisheri</i>	EC50 72h 48h 30 min	A	BIAŁK-BIELIŃSKA 2017
			85.000 <i>D. rerio</i>		EC50 96h	A	HENSCHER 1997
			310.000 <i>D. rerio</i>		embryonic malformations	C	MOERMUND 2018

Legenda: (A) Agudo; (C) Crônico.

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 51: Estudos ecotoxicológicos do paclitaxel

PACLITAXEL						
ALGA	CRUSTÁCEO	PEIXE	BACTÉRIA	DATA	TESTE	REFERÊNCIA
	740 <i>D. magna</i>			EC50 48 h	A	MARTÍN 2014

Legenda: (A) Agudo; (C) Crônico.

Fonte: Elaborado pelo autor

APENDICE J
PROBABILIDADES MÁXIMAS E MÍNIMAS CALCULADAS PELO CPP

Tabela 52: Probabilidades máximas e mínimas dos indicadores dos municípios avaliados no capítulo 6 calculadas pelo CPP para a dimensão social

MUNICÍPIOS	I6	I5	I1	I2	I6	I5	I1	I2	ORDENAÇÃO CPP	
	Pmax	Pmax	Pmax	Pmax	Pmin	Pmin	Pmin	Pmin	PP	Rank PP
ANÁPOLIS	5,85E-04	9,98E-05	5,56E-02	4,03E-04	1,22E-02	1,70E-02	1,54E-04	1,31E-04	0,00E+00	15
APUCARANA	2,71E-04	5,54E-05	6,92E-02	7,01E-03	2,56E-02	2,85E-02	1,24E-04	6,28E-06	0,00E+00	13
ARAGUAÍNA	1,03E-03	1,66E-02	6,89E-02	8,25E-08	6,65E-03	1,90E-05	1,25E-04	4,40E-02	0,00E+00	19
ARCOVERDE	2,09E-05	1,20E-04	1,89E-02	3,99E-09	1,81E-01	1,43E-02	4,00E-04	1,75E-01	0,00E+00	29
BENTO GONÇALVES	6,78E-03	1,52E-05	4,98E-03	1,06E-09	5,63E-04	7,88E-02	1,08E-03	2,97E-01	0,00E+00	28
CACOAL	9,33E-03	5,44E-02	1,76E-05	1,88E-04	3,41E-04	1,59E-06	2,01E-02	2,61E-04	0,00E+00	14
CAMPO MOURÃO	1,20E-03	5,44E-03	6,92E-02	8,70E-02	5,56E-03	1,32E-04	1,24E-04	1,81E-07	3,94E-08	1
CATANDUVA	1,27E-04	2,63E-02	6,19E-02	1,35E-01	4,93E-02	7,73E-06	1,39E-04	8,66E-08	2,77E-08	3
CHAPECÓ	1,33E-02	2,28E-03	1,31E-03	5,61E-06	1,88E-04	4,83E-04	2,52E-03	3,83E-03	0,00E+00	18
COLATINA	1,60E-05	2,49E-03	1,67E-02	2,81E-02	2,14E-01	4,27E-04	4,43E-04	1,01E-06	0,00E+00	10
DOURADOS	2,10E-04	2,81E-05	4,00E-03	1,59E-03	3,21E-02	4,97E-02	1,26E-03	3,37E-05	0,00E+00	22
FEIRA DE SANTANA	6,04E-04	7,67E-06	1,83E-02	3,14E-04	1,18E-02	1,27E-01	4,11E-04	1,65E-04	0,00E+00	24
FRANCA	6,40E-04	3,06E-05	6,92E-02	1,28E-01	1,11E-02	4,65E-02	1,24E-04	9,46E-08	1,73E-10	9
FRANCISCO BELTRÃO	6,11E-03	2,38E-01	3,57E-02	6,25E-04	6,59E-04	3,28E-08	2,32E-04	8,65E-05	3,24E-08	2
IMPERATRIZ	8,31E-05	6,72E-03	1,05E-02	6,88E-07	6,88E-02	9,37E-05	6,35E-04	1,41E-02	0,00E+00	26
ITAPERUNA	5,57E-03	6,64E-03	4,22E-03	5,44E-07	7,56E-04	9,57E-05	1,21E-03	1,61E-02	0,00E+00	20
JARAGUÁ DO SUL	1,04E-03	6,11E-05	6,92E-02	2,05E-03	6,56E-03	2,63E-02	1,24E-04	2,57E-05	0,00E+00	11
JUAZEIRO	5,61E-05	4,00E-04	6,92E-02	5,87E-04	9,23E-02	4,20E-03	1,24E-04	9,19E-05	0,00E+00	16
JUIZ DE FORA	2,30E-03	2,01E-04	1,40E-02	1,14E-01	2,54E-03	8,67E-03	5,10E-04	1,16E-07	7,35E-10	7
JUNDIAÍ	7,07E-04	3,63E-04	5,05E-02	1,35E-01	9,98E-03	4,67E-03	1,69E-04	8,66E-08	1,75E-09	6
LAJEADO	7,61E-01	8,94E-04	3,99E-02	1,21E-09	5,03E-09	1,65E-03	2,10E-04	2,82E-01	0,00E+00	23
MOSSORÓ	8,58E-04	1,19E-05	1,62E-02	3,09E-05	8,12E-03	9,38E-02	4,53E-04	1,14E-03	0,00E+00	25
PATOS DE MINAS	1,60E-03	3,62E-05	1,25E-03	1,14E-01	3,99E-03	4,06E-02	2,60E-03	1,16E-07	0,00E+00	12
PETRÓPOLIS	6,35E-04	5,15E-06	8,00E-03	2,62E-02	1,12E-02	1,65E-01	7,76E-04	1,12E-06	0,00E+00	17
SANTA MARIA	2,99E-03	6,83E-06	1,28E-02	2,86E-04	1,81E-03	1,37E-01	5,44E-04	1,80E-04	0,00E+00	21
SANTARÉM	8,11E-05	2,36E-04	0,00E+00	8,27E-09	7,00E-02	7,37E-03	9,63E-01	1,28E-01	0,00E+00	30
SINOP	5,45E-04	1,97E-05	6,92E-02	1,16E-07	1,31E-02	6,52E-02	1,24E-04	3,69E-02	0,00E+00	27
SOBRAL	2,65E-05	6,39E-01	6,92E-02	8,67E-03	1,55E-01	1,28E-09	1,24E-04	4,83E-06	1,02E-08	4
UBERABA	1,20E-03	2,14E-05	6,92E-02	1,11E-01	5,60E-03	6,13E-02	1,24E-04	1,20E-07	1,97E-10	8
VARGINHA	1,81E-01	8,05E-05	2,96E-03	1,00E-01	5,65E-07	2,06E-02	1,53E-03	1,44E-07	4,33E-09	5

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 53: Probabilidades máximas e mínimas dos indicadores dos municípios avaliados no capítulo 6 calculadas pelo CPP para a dimensão econômica

MUNICÍPIOS	I7	I8	I9	I7	I8	I9	ORDENAÇÃO CPP	
	Pmax	Pmax	Pmax	Pmin	Pmin	Pmin	PP	Rank PP
ANÁPOLIS	3,63E-06	6,05E-03	1,31E-03	8,75E-02	1,61E-04	1,17E-02	0,00E+00	16
APUCARANA	3,05E-04	1,18E-04	3,30E-04	1,68E-03	1,54E-02	5,20E-02	0,00E+00	18
ARAGUAÍNA	1,68E-05	1,43E-05	3,84E-04	2,76E-02	7,81E-02	4,50E-02	0,00E+00	28
ARCOVERDE	3,51E-06	2,31E-06	9,34E-05	8,95E-02	2,39E-01	1,54E-01	0,00E+00	30
BENTO GONÇALVES	9,08E-05	8,35E-02	4,16E-03	6,07E-03	1,20E-06	2,41E-03	3,16E-08	6
CACOAL	6,65E-02	1,64E-05	2,25E-04	2,39E-07	7,12E-02	7,40E-02	2,46E-10	11
CAMPO MOURÃO	2,65E-02	7,87E-04	2,61E-03	1,83E-06	2,32E-03	4,77E-03	5,43E-08	4
CATANDUVA	2,72E-05	6,01E-04	2,25E-03	1,84E-02	3,12E-03	5,83E-03	0,00E+00	15
CHAPECÓ	9,42E-04	3,85E-03	3,48E-03	4,28E-04	3,13E-04	3,16E-03	1,26E-08	8
COLATINA	2,31E-05	2,32E-04	6,11E-04	2,12E-02	8,26E-03	2,80E-02	0,00E+00	20
DOURADOS	5,77E-01	1,60E-04	2,48E-03	4,74E-10	1,17E-02	5,12E-03	2,28E-07	3
FEIRA DE SANTANA	2,48E-06	5,01E-05	3,84E-04	1,13E-01	3,13E-02	4,49E-02	0,00E+00	29
FRANCA	6,33E-06	9,38E-04	1,04E-03	5,89E-02	1,90E-03	1,54E-02	0,00E+00	19
FRANCISCO BELTRÃO	3,97E-02	5,59E-04	1,49E-03	7,76E-07	3,38E-03	9,99E-03	3,30E-08	5
IMPERATRIZ	3,79E-06	9,46E-04	7,46E-04	8,48E-02	1,88E-03	2,25E-02	0,00E+00	22
ITAPERUNA	1,02E-04	4,75E-05	6,32E-04	5,41E-03	3,26E-02	2,70E-02	0,00E+00	21
JARAGUÁ DO SUL	7,82E-06	3,55E-01	1,67E-03	5,03E-02	2,78E-08	8,66E-03	4,63E-09	9
JUAZEIRO	2,21E-04	5,94E-06	1,36E-04	2,41E-03	1,38E-01	1,14E-01	0,00E+00	25
JUIZ DE FORA	1,89E-06	1,08E-04	8,27E-04	1,35E-01	1,66E-02	2,01E-02	0,00E+00	26
JUNDIAÍ	1,30E-05	5,20E-01	9,53E-01	3,39E-02	8,68E-09	6,38E-10	6,46E-06	1
LAJEADO	4,79E-06	3,96E-03	6,87E-03	7,20E-02	3,00E-04	1,08E-03	1,30E-10	12
MOSSORÓ	3,65E-05	3,00E-05	2,23E-04	1,43E-02	4,62E-02	7,49E-02	0,00E+00	24
PATOS DE MINAS	2,73E-02	8,91E-05	9,89E-04	1,71E-06	1,95E-02	1,64E-02	2,41E-09	10
PETRÓPOLIS	4,26E-06	6,44E-03	3,55E-03	7,83E-02	1,47E-04	3,06E-03	0,00E+00	13
SANTA MARIA	1,48E-04	1,88E-05	9,58E-04	3,71E-03	6,49E-02	1,70E-02	0,00E+00	23
SANTARÉM	5,29E-02	3,96E-06	1,06E-04	4,07E-07	1,76E-01	1,40E-01	0,00E+00	17
SINOP	6,53E-02	7,96E-05	5,47E-03	2,50E-07	2,15E-02	1,57E-03	2,84E-08	7
SOBRAL	4,06E-06	1,27E-04	1,98E-04	8,09E-02	1,44E-02	8,30E-02	0,00E+00	27
UBERABA	1,43E-01	1,54E-02	2,32E-03	3,42E-08	3,56E-05	5,58E-03	5,11E-06	2
VARGINHA	3,79E-05	7,29E-04	1,61E-03	1,38E-02	2,53E-03	9,06E-03	0,00E+00	14

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 54: Probabilidades máximas e mínimas dos indicadores dos municípios avaliados no capítulo 6 calculadas pelo CPP para a dimensão ambiental

MUNICÍPIOS	I4		I3		I7		I8		I9		I6		I5		ORDENAÇÃO CPP	
	Pmax	Pmin	PP	Rank PP												
ANÁPOLIS	9,61E-04	1,96E-03	8,75E-02	1,61E-04	1,17E-02	1,22E-02	1,70E-02	1,17E-04	2,29E-05	3,63E-06	6,05E-03	1,31E-03	5,85E-04	9,98E-05	0,0E+00	8
APUCARANA	4,60E-03	8,19E-03	1,68E-03	1,54E-02	5,20E-02	2,56E-02	2,85E-02	1,97E-05	3,10E-06	3,05E-04	1,18E-04	3,30E-04	2,71E-04	5,54E-05	0,0E+00	4
ARAGUAÍNA	8,30E-07	2,93E-06	2,76E-02	7,81E-02	4,50E-02	6,65E-03	1,90E-05	2,84E-02	1,24E-02	1,68E-05	1,43E-05	3,84E-04	1,03E-03	1,66E-02	0,0E+00	20
ARCOVERDE	3,42E-08	1,48E-07	8,95E-02	2,39E-01	1,54E-01	1,81E-01	1,43E-02	1,46E-01	8,33E-02	3,51E-06	2,31E-06	9,34E-05	2,09E-05	1,20E-04	0,0E+00	14
BENTO GONÇALVES	8,03E-09	3,52E-08	6,07E-03	1,20E-06	2,41E-03	5,63E-04	7,88E-02	2,75E-01	1,80E-01	9,08E-05	8,35E-02	4,16E-03	6,78E-03	1,52E-05	0,0E+00	29
CACOAL	6,44E-06	1,96E-05	2,39E-07	7,12E-02	7,40E-02	3,41E-04	1,59E-06	7,93E-03	2,81E-03	6,65E-02	1,64E-05	2,25E-04	9,33E-03	5,44E-02	0,0E+00	28
CAMPO MOURÃO	2,59E-02	3,95E-02	1,83E-06	2,32E-03	4,77E-03	5,56E-03	1,32E-04	1,85E-06	2,28E-07	2,65E-02	7,87E-04	2,61E-03	1,20E-03	5,44E-03	0,0E+00	15
CATANDUVA	1,97E-01	2,51E-01	1,84E-02	3,12E-03	5,83E-03	4,93E-02	7,73E-06	5,38E-08	4,93E-09	2,72E-05	6,01E-04	2,25E-03	1,27E-04	2,63E-02	0,0E+00	5
CHAPECÓ	3,75E-05	1,00E-04	4,28E-04	3,13E-04	3,16E-03	1,88E-04	4,83E-04	2,21E-03	6,43E-04	9,42E-04	3,85E-03	3,48E-03	1,33E-02	2,28E-03	0,0E+00	23
COLATINA	1,97E-01	1,60E-07	2,12E-02	8,26E-03	2,80E-02	2,14E-01	4,27E-04	5,38E-08	7,97E-02	2,31E-05	2,32E-04	6,11E-04	1,60E-05	2,49E-03	0,0E+00	9
DOURADOS	4,59E-04	9,98E-04	4,74E-10	1,17E-02	5,12E-03	3,21E-02	4,97E-02	2,48E-06	5,32E-05	5,77E-01	1,60E-04	2,48E-03	2,10E-04	2,81E-05	0,0E+00	21
FEIRA DE SANTANA	1,55E-02	2,47E-02	1,13E-01	3,13E-02	4,49E-02	1,18E-02	1,27E-01	3,94E-06	5,24E-07	2,48E-06	5,01E-05	3,84E-04	6,04E-04	7,67E-06	0,0E+00	1
FRANCA	1,53E-01	1,99E-01	5,89E-02	1,90E-03	1,54E-02	1,11E-02	4,65E-02	8,84E-08	8,40E-09	6,33E-06	9,38E-04	1,04E-03	6,40E-04	3,06E-05	0,0E+00	2
FRANCISCO BELTRÃO	4,44E-03	7,92E-03	7,76E-07	3,38E-03	9,99E-03	6,59E-04	3,28E-08	2,06E-05	3,26E-06	3,97E-02	5,59E-04	1,49E-03	6,11E-03	2,38E-01	0,0E+00	25
IMPERATRIZ	1,41E-02	1,34E-02	8,48E-02	1,88E-03	2,25E-02	6,88E-02	9,37E-05	4,51E-06	1,44E-06	3,79E-06	9,46E-04	7,46E-04	8,31E-05	6,72E-03	0,0E+00	6
ITAPERUNA	9,91E-07	3,44E-07	5,41E-03	3,26E-02	2,70E-02	7,56E-04	9,57E-05	2,56E-02	5,08E-02	1,02E-04	4,75E-05	6,32E-04	5,57E-03	6,64E-03	0,0E+00	24
JARAGUÁ DO SUL	5,11E-04	1,10E-03	5,03E-02	2,78E-08	8,66E-03	6,56E-03	2,63E-02	2,23E-04	4,72E-05	7,82E-06	3,55E-01	1,67E-03	1,04E-03	6,11E-05	0,0E+00	16
JUAZEIRO	2,39E-06	4,72E-06	2,41E-03	1,38E-01	1,14E-01	9,23E-02	4,20E-03	1,51E-02	8,70E-03	2,21E-04	5,94E-06	1,36E-04	5,61E-05	4,00E-04	0,0E+00	13
JUIZ DE FORA	1,48E-02	1,88E-07	1,35E-01	1,66E-02	2,01E-02	2,54E-03	8,67E-03	4,19E-06	7,27E-02	1,89E-06	1,08E-04	8,27E-04	2,30E-03	2,01E-04	0,0E+00	11
JUNDIAÍ	1,38E-01	1,81E-01	3,39E-02	8,68E-09	6,38E-10	9,98E-03	4,67E-03	1,08E-07	1,05E-08	1,30E-05	5,20E-01	9,53E-01	7,07E-04	3,63E-04	0,0E+00	22
LAJEADO	9,09E-09	4,30E-08	7,20E-02	3,00E-04	1,08E-03	5,03E-09	1,65E-03	2,62E-01	1,63E-01	4,79E-06	3,96E-03	6,87E-03	7,61E-01	8,94E-04	0,0E+00	30
MOSSORÓ	5,72E-05	1,48E-04	1,43E-02	4,62E-02	7,49E-02	8,12E-03	9,38E-02	1,58E-03	4,37E-04	3,65E-05	3,00E-05	2,23E-04	8,58E-04	1,19E-05	0,0E+00	7
PATOS DE MINAS	1,11E-02	3,52E-08	1,71E-06	1,95E-02	1,64E-02	3,99E-03	4,06E-02	6,25E-06	1,80E-01	2,73E-02	8,91E-05	9,89E-04	1,60E-03	3,62E-05	0,0E+00	19
PETROPOLIS	1,97E-01	2,51E-01	7,83E-02	1,47E-04	3,06E-03	1,12E-02	1,65E-01	5,38E-08	4,93E-09	4,26E-06	6,44E-03	3,55E-03	6,35E-04	5,15E-06	0,0E+00	3
SANTA MARIA	1,36E-05	5,58E-04	3,71E-03	6,49E-02	1,70E-02	1,81E-03	1,37E-01	4,70E-03	1,05E-04	1,48E-04	1,88E-05	9,58E-04	2,99E-03	6,83E-06	0,0E+00	10
SANTARÉM	1,76E-08	5,02E-08	4,07E-07	1,76E-01	1,40E-01	7,00E-02	7,37E-03	1,97E-01	1,50E-01	5,29E-02	3,96E-06	1,06E-04	8,11E-05	2,36E-04	0,0E+00	27
SINOP	6,39E-07	2,30E-06	2,50E-07	2,15E-02	1,57E-03	1,31E-02	6,52E-02	3,30E-02	1,47E-02	6,53E-02	7,96E-05	5,47E-03	5,45E-04	1,97E-05	0,0E+00	26
SOBRAL	1,43E-04	3,42E-04	8,09E-02	1,44E-02	8,30E-02	1,55E-01	1,28E-09	7,31E-04	1,81E-04	4,06E-06	1,27E-04	1,98E-04	2,65E-05	6,39E-01	0,0E+00	17
UBERABA	1,48E-02	2,01E-03	3,42E-08	3,56E-05	5,58E-03	5,60E-03	6,13E-02	4,20E-06	2,21E-05	1,43E-01	1,54E-02	2,32E-03	1,20E-03	2,14E-05	0,0E+00	18
VARGINHA	1,01E-02	1,68E-02	1,38E-02	2,53E-03	9,06E-03	5,65E-07	2,06E-02	7,10E-06	1,00E-06	3,79E-05	7,29E-04	1,61E-03	1,81E-01	8,05E-05	0,0E+00	12

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 55: Probabilidades máximas dos indicadores dos municípios avaliados no capítulo 6 calculadas pelo CPP para as três dimensões: social, econômica e ambiental

MUNICÍPIOS	I7	I8	I9	I4	I3	I7	I8	I9	I6	I5	I6	I5	I6	I5	I11	I2
	Pmax															
ANÁPOLIS	3,63E-06	6,05E-03	1,31E-03	9,61E-04	1,96E-03	8,75E-02	1,61E-04	1,17E-02	1,22E-02	1,70E-02	5,85E-04	9,98E-05	5,56E-02	4,03E-04	5,56E-02	4,03E-04
APUCARANA	3,05E-04	1,18E-04	3,30E-04	4,60E-03	8,19E-03	1,68E-03	1,54E-02	5,20E-02	2,56E-02	2,85E-02	2,71E-04	5,54E-05	6,92E-02	7,01E-03	6,92E-02	7,01E-03
ARAGUAÍNA	1,68E-05	1,43E-05	3,84E-04	8,30E-07	2,93E-06	2,76E-02	7,81E-02	4,50E-02	6,65E-03	1,90E-05	1,03E-03	1,66E-02	6,89E-02	8,25E-08	6,89E-02	8,25E-08
ARCOVERDE	3,51E-06	2,31E-06	9,34E-05	3,42E-08	1,48E-07	8,95E-02	2,39E-01	1,54E-01	1,81E-01	1,43E-02	2,09E-05	1,20E-04	1,89E-02	3,99E-09	1,89E-02	3,99E-09
BENTO GONÇALVES	9,08E-05	8,35E-02	4,16E-03	8,03E-09	3,52E-08	6,07E-03	1,20E-06	2,41E-03	5,63E-04	7,88E-02	6,78E-03	1,52E-05	4,98E-03	1,06E-09	4,98E-03	1,06E-09
CACAOAL	6,65E-02	1,64E-05	2,25E-04	6,44E-06	1,96E-05	2,39E-07	7,12E-02	7,40E-02	3,41E-04	1,59E-06	9,33E-03	5,44E-02	1,76E-05	1,88E-04	1,76E-05	1,88E-04
CAMPO MOURÃO	2,65E-02	7,87E-04	2,61E-03	2,59E-02	3,95E-02	1,83E-06	2,32E-03	4,77E-03	5,56E-03	1,32E-04	1,20E-03	5,44E-03	6,92E-02	8,70E-02	6,92E-02	8,70E-02
CATANDUVA	2,72E-05	6,01E-04	2,25E-03	1,97E-01	2,51E-01	1,84E-02	3,12E-03	5,83E-03	4,93E-02	7,73E-06	1,27E-04	2,63E-02	6,19E-02	1,35E-01	6,19E-02	1,35E-01
CHAPECÓ	9,42E-04	3,85E-03	3,48E-03	3,75E-05	1,00E-04	4,28E-04	3,13E-04	3,16E-03	1,88E-04	4,83E-04	1,33E-02	2,28E-03	1,31E-03	5,61E-06	1,31E-03	5,61E-06
COLATINA	2,31E-05	2,32E-04	6,11E-04	1,97E-01	1,60E-07	2,12E-02	8,26E-03	2,80E-02	2,14E-01	4,27E-04	1,60E-05	2,49E-03	1,67E-02	2,81E-02	1,67E-02	2,81E-02
DOURADOS	5,77E-01	1,60E-04	2,48E-03	4,59E-04	9,98E-04	4,74E-10	1,17E-02	5,12E-03	3,21E-02	4,97E-02	2,10E-04	2,81E-05	4,00E-03	1,59E-03	4,00E-03	1,59E-03
FEIRA DE SANTANA	2,48E-06	5,01E-05	3,84E-04	1,55E-02	2,47E-02	1,13E-01	3,13E-02	4,49E-02	1,18E-02	1,18E-02	6,40E-04	3,06E-05	6,92E-02	3,14E-04	6,92E-02	3,14E-04
FRANCA	6,33E-06	9,38E-04	1,04E-03	1,53E-01	1,99E-01	5,89E-02	1,90E-03	1,54E-02	1,11E-02	4,65E-02	6,40E-04	3,06E-05	6,92E-02	1,28E-01	6,92E-02	1,28E-01
FRANCISCO BELTRÃO	3,97E-02	5,99E-04	1,49E-03	4,44E-03	7,92E-03	7,76E-07	3,38E-03	9,99E-03	6,59E-04	3,28E-08	6,11E-03	2,38E-01	3,57E-02	6,25E-04	3,57E-02	6,25E-04
IMPERATRIZ	3,79E-06	9,46E-04	7,46E-04	1,41E-02	1,34E-02	8,48E-02	1,88E-03	2,25E-02	6,88E-02	9,37E-05	8,31E-05	6,72E-03	1,05E-02	6,88E-07	1,05E-02	6,88E-07
ITAPERUNA	1,02E-04	4,75E-05	6,32E-04	9,91E-07	3,44E-07	5,41E-03	3,26E-02	2,70E-02	7,56E-04	9,57E-05	5,57E-03	6,64E-03	4,22E-03	5,44E-07	4,22E-03	5,44E-07
JARAGUÁ DO SUL	7,82E-06	3,55E-01	1,67E-03	5,11E-04	1,10E-03	5,03E-02	2,78E-08	8,66E-03	6,56E-03	2,63E-02	1,04E-03	6,11E-05	6,92E-02	2,05E-03	6,92E-02	2,05E-03
JUAZEIRO	2,21E-04	5,94E-06	1,36E-04	2,39E-06	4,72E-06	2,41E-03	1,38E-01	1,14E-01	9,23E-02	4,20E-03	5,61E-05	4,00E-04	6,92E-02	5,87E-04	6,92E-02	5,87E-04
JUIZ DE FORA	1,89E-06	1,08E-04	8,27E-04	1,48E-02	1,88E-07	1,35E-01	1,66E-02	2,01E-02	2,54E-03	8,67E-03	2,30E-03	2,01E-04	1,40E-02	1,14E-01	1,40E-02	1,14E-01
JUNDIAÍ	1,30E-05	5,20E-01	9,53E-01	1,38E-01	1,81E-01	3,39E-02	8,68E-09	6,38E-10	9,98E-03	4,67E-03	7,07E-04	3,63E-04	5,05E-02	1,35E-01	5,05E-02	1,35E-01
LAJEADO	4,79E-06	3,96E-03	6,87E-03	9,09E-09	4,30E-08	7,20E-02	3,00E-04	1,08E-03	5,03E-09	1,65E-03	7,61E-01	8,94E-04	3,99E-02	1,21E-09	3,99E-02	1,21E-09
MOSSORÓ	3,65E-05	3,00E-05	2,23E-04	5,72E-05	1,48E-04	1,43E-02	4,62E-02	7,49E-02	8,12E-03	9,38E-02	8,58E-04	1,19E-05	1,62E-02	3,09E-05	1,62E-02	3,09E-05
PATOS DE MINAS	2,73E-02	8,91E-05	9,89E-04	1,11E-02	3,52E-08	1,71E-06	1,95E-02	1,64E-02	3,99E-03	4,06E-02	1,60E-03	3,62E-05	1,25E-03	1,14E-01	3,62E-05	1,25E-03
PETRÓPOLIS	4,26E-06	6,44E-03	3,55E-03	1,97E-01	2,51E-01	7,83E-02	1,47E-04	3,06E-03	1,12E-02	1,65E-01	6,35E-04	5,15E-06	8,00E-03	2,62E-02	8,00E-03	2,62E-02
SANTA MARIA	1,48E-04	1,88E-05	9,58E-04	1,36E-05	5,58E-04	3,71E-03	6,49E-02	1,70E-02	1,81E-03	1,37E-01	2,99E-03	6,83E-06	1,28E-02	2,86E-04	1,28E-02	2,86E-04
SANTARÉM	5,29E-02	3,96E-06	1,06E-04	1,76E-08	5,02E-08	4,07E-07	1,76E-01	1,40E-01	7,00E-02	7,37E-03	8,11E-05	2,36E-04	0,00E+00	8,27E-09	0,00E+00	8,27E-09
SINOP	6,53E-02	7,96E-05	5,47E-03	6,39E-07	2,30E-06	2,50E-07	2,15E-02	1,57E-03	1,31E-02	6,52E-02	5,45E-04	1,97E-05	6,92E-02	1,16E-07	6,92E-02	1,16E-07
SOBRAL	4,06E-06	1,27E-04	1,98E-04	1,43E-04	3,42E-04	8,09E-02	1,44E-02	8,30E-02	1,55E-01	1,28E-09	2,65E-05	6,39E-01	6,92E-02	8,67E-03	6,92E-02	8,67E-03
UBERABA	1,43E-01	1,54E-02	2,32E-03	1,48E-02	2,01E-03	3,42E-08	3,56E-05	5,58E-03	5,60E-03	6,13E-02	1,20E-03	2,14E-05	6,92E-02	1,11E-01	6,92E-02	1,11E-01
VARGINHA	3,79E-05	7,29E-04	1,61E-03	1,01E-02	1,68E-02	1,38E-02	2,53E-03	9,06E-03	5,65E-07	2,06E-02	1,81E-01	8,05E-05	2,96E-03	1,00E-01	2,96E-03	1,00E-01

Fonte: Elaborado pelo autor

