

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO
CAMPUS DE BOTUCATU**

**AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE ANTINEOPLÁSICO EM ÁGUA
RESIDUÁRIA DE UM HOSPITAL ONCOLÓGICO E DO SISTEMA DE
ESGOTAMENTO SANITÁRIO MUNICIPAL**

DENISE APARECIDA ZAMPIERI

BOTUCATU - SP

2013

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO
CAMPUS DE BOTUCATU

**AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE ANTINEOPLÁSICO EM ÁGUA
RESIDUÁRIA DE UM HOSPITAL ONCOLÓGICO E DO SISTEMA DE
ESGOTAMENTO SANITÁRIO MUNICIPAL**

DENISE APARECIDA ZAMPIERI

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica) – Mestrado Profissionalizante, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Campus de Botucatu.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Vicente Serrano

BOTUCATU - SP

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Zampieri, Denise Aparecida.

Avaliação da presença de antineoplásico em água residuária de um hospital oncológico e do sistema de esgotamento sanitário municipal / Denise Aparecida Zampieri. – Botucatu : [s.n], 2013

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Sérgio Vicente Serrano

Capes: 90191000

1. Agentes antineoplásicos - Pesquisa. 2. Medicamentos. 3. Águas residuais - Purificação. 4. Esgotos. 5. Efluente - Qualidade. 6. Hospitais.

Palavras-chave: Água residuária; Efluente hospitalar; 5-fluorouracil; Tratamento de esgoto.

DENISE APARECIDA ZAMPIERI

Avaliação da Presença de Antineoplásico em Água Residuária de um Hospital Oncológico e do Sistema de Esgotamento Sanitário Municipal

COMISSÃO EXAMINADORA

Prf°. Dr°. : _____

Orientador: _____

Assinatura: _____

Prf°. Dr°. : _____

Membro: _____

Assinatura: _____

Prf°. Dr°. : _____

Membro: _____

Assinatura: _____

Prf°. Dr°. : _____

Membro: _____

Assinatura: _____

Data da defesa: 27 de Fevereiro de 2013

Dedicatória

*Aos meus pais **Antonio e Carcília**,
Exemplos de caráter, dignidade e simplicidade,
Que mesmo com pouco estudo esbanjam uma sabedoria invejável,
Vocês me ensinaram lições de vida importantes,
Permitindo que eu entenda os propósitos da vida e de DEUS.*

*As minhas maravilhosas filhas **Tatiane, Tauani e Taína**,
Motivo de satisfação pessoal, felicidade e imenso orgulho,
Motivo para me sentir incentivada e ir cada vez mais longe.
Vocês me ensinam todos os dias à importância da família
E do amor incondicional que temos umas pelas outras.*

*Aos meus irmãos **Fátima e Denilson** (in memoriam),
Pessoas essenciais em minha vida,
Sempre compartilhando as conquistas mesmo distantes.*

*Ao **Ângelo**,
Meu querido companheiro e grande amigo,
Que soube compreender a necessidade de muitas vezes não estarmos juntos.*

*"Para realizar grandes conquistas,
devemos não apenas agir,
mas também sonhar;
Não apenas planejar,
mas também acreditar".*

(Anatole France)

Agradecimentos

A Deus pelas maravilhas que tem disponibilizado na minha vida, pelas oportunidades e por colocar pessoas incríveis no meu caminho.

A meu querido, Ângelo, pelo companheirismo, pela amizade, pela paciência em momentos tão difíceis e por estar ao meu lado me apoiando em tudo.

Aos meus pais, Antonio e Carcília, pelos ensinamentos, por estarem ao meu lado sempre e principalmente por serem meus pais.

As minhas filhas, Tatiane, Tauani e Taína, também meus genros Celso e Osmar, pelo carinho e motivação para que eu concluísse este trabalho, sempre com palavras de coragem. Em meio a tanta correria chegou um ser abençoado, presente de DEUS, Alyssa, minha princesinha, minha neta.

Em especial ao Professor Doutor Sérgio Vicente Serrano, pelo profissionalismo, atenção, calma e serenidade com que me orientou com seus conhecimentos para realização e conclusão deste trabalho e principalmente pela confiança no desenvolvimento deste.

A todos os professores da Pós Graduação, pela dedicação e pelos ensinamentos.

Agradeço a confiança, dedicação e parceria da BMR Medical®, Laboratório CQA®, Libbs Farmacêutica®, Prefeitura e SAAE Barretos, em especial ao Cristiano, Valentim Lazarine, Douglas e Denisie. Sem estas parcerias não seria possível realizar este trabalho.

Como não comentar a dívida que terei para sempre com Cristiano (BMR®), Valentim (CQA®) e colaboradores do laboratório CQA®, que não mediram esforços para que todo o processo das análises dos resultados do quimioterápico em água residuária fosse concluído com precisão e sem custos.

Um agradecimento mais que especial à farmacêutica Patrícia pelo enorme interesse e disposição em colaborar sempre que solicitada a sua ajuda. A sua larga experiência e capacidade analítica de extrema importância e útil para elaboração este trabalho.

O meu profundo agradecimento as enfermeiras Juliana, Milena, Bete, Bia, Carla, Luciana Teodoro, Tays, Luciana reis, Ludimila, Renata, aos técnicos e auxiliares de enfermagem, ao pessoal do administrativo, as farmacêuticas, as auxiliares de farmácia, entre outros colaboradores do Centro de Infusão de quimioterapia do HCaBarretos, estas pessoas contribuíram direta e indiretamente para a concretização desta dissertação, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

Existe outra pessoa importante que devo agradecer, Janisse, secretária da Pós Graduação, que sempre me atendeu com paciência e dedicação, me orientado sempre em relação às questões burocráticas.

Quero expressar os meus sinceros agradecimentos à diretoria do Hospital de Câncer de Barretos, da qual me orgulho pertencer, em especial ao Henrique Prata e ao Boian Petrov, pela confiança em permitir que esta pesquisa fosse realizada nesta Instituição, entendendo a importância de nossa preocupação na preservação do meio ambiente.

Ao Marcelo Ferreira Bonfim (encarregado de Obras), Leandro Ap. Borges Pena e Cleyton Geovany Ferreira Reis (colaboradores da construção), minha infinita gratidão, obrigada por tudo. Sem a dedicação e perseverança de vocês a metodologia deste estudo não seria concluída. Obrigada por contribuírem na confecção do dispositivo que possibilitou a coleta da água residuária em todos os pontos e por participarem desta tarefa nada fácil.

Enfim, a todos que não mencionei, mas que colaboraram de alguma maneira para esta pesquisa, abraços carinhosos e fraternos a todos!

Os momentos de alegria serviram para me permitir acreditar na beleza da vida, e os de sofrimento, serviram para um crescimento pessoal único.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez”.

(George Bernard Shaw)

LISTA DAS ABREVIACÕES

A - B - C	-	Pontos de coleta de coleta das amostras de água residuária
ABNT	-	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATCS	-	Sistema de Classificação Anatômica de Quimiotrapia
CO₂	-	Dióxido de Carbono
CP	-	Concentração Prevista
CPC	-	Composto de Platina
CQA	-	Centro e Qualidade Analítica (laboratório)
DNA	-	Ácido Desoxirribonucleico
ENV+	-	utilizada para imprimir uma lista de Variáveis de Ambiente
ETE	-	Estação de Tratamento de Esgoto
ETEB	-	Estação de Tratamento de Esgoto de Barretos
GC	-	Cromatografia Gasosa
HPLC	-	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HCB	-	Hospital de Câncer de Barretos
IARC	-	Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer
ICP	-	Plasma Acoplado Indutivamente
INCA	-	Instituto Nacional de Câncer
Kg	-	Símbolo para Quilograma
L	-	Litro
LC	-	Cromatografia Líquida
MG	-	Miligrama (terceiro submúltiplo do grama)
MS	-	Espectrometria de Massa

NBR	-	Norma Brasileira
pH	-	Indica acidez, neutralidade ou alcalinidade de uma solução aquosa
PVC	-	Policloreto de Polivinila (plástico não 100% originário do petróleo)
RDC	-	Resolução de Diretoria Colegiada
RNA	-	Ácido ribonucleico
TA	-	Terapia Antineoplásica
UV	-	Radiação Ultravioleta
WHO	-	Organização Mundial de Saúde (<i>inglês</i>)
5-FU	-	5-fluorouracil (droga antineoplásica)
5-FUMP	-	5-fluorouracil monofosfato ribose
µg	-	Equivalente à milionésima parte do grama

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estimativa de casos novos e mortalidade por câncer no mundo, nos países em desenvolvimento e no Brasil	18
Tabela 2: Casos novos de câncer por topografia, no mundo e no Brasil	18
Tabela 3: Concentração ($\mu\text{g/L}$; média $\pm$ desvio padrão) e presença de 5-FU, ciclofosfamida e ifosfamida nas amostras de efluentes dos três hospitais	24
Tabela 4: Pesquisa dos compostos de platina, 5-FU e doxorrubicina nos efluentes hospitalares dose diária administrada aos pacientes, concentração prevista (calculada) e concentração medida dos antineoplásicos nos efluentes	27
Tabela 5: Concentração medida de 5-fluorouracil na água residuária do Hospital de Câncer de Barretos de acordo com os dias de coleta	41
Tabela 6: Concentração prevista e encontrada de 5-fluoruracil na água residuária do Hospital de Câncer de Barretos de acordo com as doses administradas aos pacientes nos dias de coleta	42
Tabela 7: Concentração de 5-fluorouracil no efluente e afluente da Estação de Tratamento da cidade de Barretos	47
Tabela 8: Resumo dos dados	48

LISTA DE QUADROS – EQUAÇÃO - FIGURAS

Quadro 1: Classes de antineoplásicos de acordo com o ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 19

Equação 1: Cálculo da concentração prevista de 5-FU encontrada nas áreas residuais 23

Figura 1: Mapa indicativo dos pontos de coleta do sistema de efluente do Hospital de Câncer de Barretos e da Estação de Tratamento de esgoto de Barretos 37

Figura 2: Concentrações previstas e medidas de 5-fluorouracil em relação aos dias de amostragem 44

Figura 3: Relação entre as concentrações previstas e medidas de 5-florouracil em relação aos dias de amostragem 45

SUMÁRIO

RESUMO	13
1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Câncer no mundo e no Brasil	17
1.2 Possibilidade da contaminação de efluentes hospitalares pelas excretas de pacientes em tratamento antineoplásico.....	20
1.3 Estudos que investigaram a presença de agentes antineoplásicos em efluentes hospitalares	21
1.4 Arcabouço regulatório considerando o risco de contaminação ambiental com antineoplásicos veiculados pelas excretas dos pacientes em tratamento	288
1.5. Identificação de medicamento antineoplásico em águas residuárias de um hospital oncológico brasileiro	299
2. JUSTIFICATIVA.....	33
3. OBJETIVOS.....	35
3.1 Objetivo geral	355
3.2 Objetivos específicos.....	355
4. MATERIAL E MÉTODOS	366
4.1. Coleta de água residuária no sistema de esgoto do hospital e do sistema municipal.....	36
4.2. Determinações analíticas: quantificação de fluorouracil nas amostras de água residuária...	38
5. RESULTADOS.....	39
6. DISCUSSÃO.....	40
7.CONCLUSÃO.....	49
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

RESUMO

Os medicamentos antineoplásicos são uma das classes de produtos farmacêuticos com maior potencial para causar efeitos negativos no ambiente. Várias fontes contribuem para a potencial contaminação do ambiente com esses medicamentos, como emissões da indústria ou descarte direto de produtos farmacêuticos nos domicílios, mas a principal fonte de compostos citostáticos no esgoto ou no ambiente são excreções (urina e fezes) de pacientes em tratamento. Neste estudo foi analisada a presença do antineoplásico 5-fluorouracil (5-FU) e sua quantificação nos efluentes de um hospital oncológico de grande porte e na rede municipal de tratamento de esgoto. Foram analisadas 10 amostras obtidas de um ponto distinto (A), a partir dos efluentes do Hospital de Câncer de Barretos (HCB) e 5 amostras foram obtidas de dois pontos diferentes (B e C) do efluente da Estação de Tratamento de Esgoto (ETE) da cidade de Barretos (ETEB), que tem como destino final o Ribeirão Pitangueiras. Observou-se a presença do fármaco na concentração de 26,7 a 733 $\mu\text{g/L}$ em todas as 10 amostras de água residuária do HCB analisadas, os resultados foram muito superiores aos encontrados em outros trabalhos semelhantes realizados em outros hospitais. Também foi realizado o cálculo das concentrações previstas do agente citostático na água residuária do HCB, utilizando-se parâmetros como o consumo de 5-FU, o consumo de água e a fração de droga excretada na forma não metabolizada. Encontrou-se uma baixa correlação entre a concentração prevista e a concentração medida analiticamente. Esse baixo índice de recuperação pode ter ocorrido decorrente da excreção do fármaco realizada fora do ambiente hospitalar, de uma possível degradação da droga decorrente da instabilidade da molécula ou a perda de uma porção da droga adsorvida na matéria em suspensão dos efluentes. O impacto do descarte de 5-FU no meio ambiente foi avaliado através da análise de duas amostras do efluente total que entra na estação de tratamento e de três amostras após o tratamento. Nas amostras da ETEB, antes do tratamento do esgoto B, encontrou-se uma concentração média de 5,2 $\mu\text{g/L}$ do quimioterápico, o que indica uma diluição de aproximadamente 65 vezes em relação as concentrações medidas inicialmente na água residuária do HCB. Após o tratamento C, a concentração média de 5-FU no efluente da ETEB caiu para 0,5 $\mu\text{g/L}$. Assim, neste estudo observou-se a presença de resíduos de 5-FU no efluente de água residuária do HCB e, em menores concentrações na água efluente da ETEB antes do tratamento da mesma e também, traços da mesma após o tratamento no efluente da ETEB. Diante da importância de um possível impacto para o meio ambiente e para a saúde da população, torna-se necessário mais estudos para confirmação destes dados, assim como a análise de outros fármacos. É importante também a realização de estudos para definir o real significado da presença deste e de outros antineoplásicos na água emitida para o meio ambiente a fim de indicar a necessidade ou não do desenvolvimento de tratamentos mais eficazes de águas residuais, talvez no local de geração do resíduo.

Palavras-chave: Água residuária, Efluente hospitalar, 5-fluorouracil, Tratamento de esgoto.

SUMMARY

Anticancer drugs represent one of the classes of pharmaceuticals with the greatest potential to cause negative effects on the environment. Contamination of the environment with these drugs may occur from several sources, such as emissions from industry or direct disposal of pharmaceuticals in households, but the main source of cytostatic compounds in the environment occur through sewage emission or excreted fluids (feces and urine) of patients receiving treatment. In this study we analyzed the presence of the antineoplastic 5-fluorouracil (5-FU) and its quantification in the effluents originated from a large oncology hospital and in the local municipal wastewater system. We analyzed 10 samples obtained from a distinct collection site (A), from the effluents of the Barretos Cancer Hospital (HCB). Also, 5 samples were obtained from two different sites (B and C) in the effluent from the Sewage Treatment Plant in Barretos (ETEB), whose final destination is the stream known as Ribeirão Pitangueiras. Presence of 5FU was observed in concentrations ranging from 26.7 to 733 $\mu\text{g/L}$ in all 10 samples of the wastewater originated at the HCB collected at site A. These results were far superior to those found in similar studies performed at other hospitals. The predicted concentrations of the cytostatic agent in the wastewater from HCB was calculated using parameters such as 5-FU consumption, water consumption and the fraction of drug excreted unmetabolized. We found a low correlation between the predicted concentrations and the measured concentrations. This low recovery rate may have occurred due to probable excretion of the drug occurring outside the hospital facilities, since the majority of the patients were ambulatory. Other possibilities are drug degradation due to instability of the molecule and loss of a portion of the drug adsorbed in suspended solid matter of the effluent. The possible impact of the emission of 5-FU to the environment was evaluated through the analysis of two samples of the total effluent that enters the sewage treatment plant, ETEB (collection site B) and three samples collected after treatment (site C). In the samples from site B, we found an average concentration of 5.2 $\mu\text{g/L}$ of 5-FU, indicating a 65-fold dilution to the compared initially measured concentrations in the wastewater from HCB. After treatment (collection site C), the average concentration of 5-FU decreased to 0.5 $\mu\text{g/L}$. Thus, in this study we observed the presence of residues of 5-FU in the effluent wastewater from the HCB and in lower concentrations in the sewage water effluent before treatment at the ETEB. Traces of the compound were also found after sewage treatment. Given the importance of a possible impact to the environment and to public health, further studies are necessary to confirm these data and to analyse other drugs in sewage water. The impact to environment is yet unknown and requires further information to determine the maximal tolerated concentration of these drugs in sewage emissions and to establish guidelines for use of more effective methods for treatment of hospital waste water, perhaps locally.

Keywords: Wastewater, Hospital effluent, 5-fluorouracil, Sewage treatment.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer no mundo e no Brasil

De acordo com JEMAL et al, 2011, o câncer é a principal causa de morte nos países economicamente desenvolvidos e a segunda principal causa de morte em países em desenvolvimento. Este quadro é parcialmente causado pelo envelhecimento da população, estilo de vida e hábitos como tabagismo, sedentarismo e dietas inapropriadas. De acordo com o GLOBOCAN 2008, estimativas globais de câncer produzidas pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), calcula-se que aconteceram 12,7 milhões de novos casos de câncer e 7,6 milhões de mortes por câncer em 2008, dentre os quais 56 % dos casos e 64 % das mortes ocorreram em países em desenvolvimento (Tabela 1). Os tipos de câncer mais incidentes foram o de pulmão (1,52 milhões de casos novos), mama (1,29 milhões) e cólon e reto (1,15 milhões) (Tabela 2). Devido ao mau prognóstico, o câncer de pulmão foi a principal causa de morte (1,31 milhões), seguido pelo câncer de estômago (780 mil óbitos) e pelo câncer de fígado (699 mil óbitos) (Disponível em http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=2, acesso em 25/07/2011).

No Brasil, em 2011, estima-se o acontecimento de 489.270 casos novos de câncer. Excetuando o câncer de pele do tipo não melanoma, os tipos mais incidentes são os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino. Para o sexo masculino, espera-se 236.240 casos novos e 253.030 para o sexo feminino. Cento e quatorze mil casos novos de câncer de pele do tipo não melanoma estão previstos, em 2011, na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (52 mil), mama feminina (49 mil), cólon e reto (28 mil), pulmão (28 mil), estômago (21 mil) e colo do útero (18 mil) (Tabela 2).

Tabela 1: Estimativa de casos novos e mortalidade por câncer no mundo, nos países em desenvolvimento e no Brasil

MUNDO Estimativa para 2008 (JEMAL et al, 2011)		PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO Estimativa para 2008 (JEMAL et al, 2011)		BRASIL Estimativa para 2012*	
CASOS NOVOS	MORTA-LIDADE	CASOS NOVOS	MORTA-LIDADE	CASOS NOVOS	MORTA-LIDADE*
12,7 milhões	7,6 milhões	7,1 milhões (56 % de 12,7 milhões)	4,8 milhões (64 % de 7,6 milhões)	518.510	1.146 óbitos/ano

*Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>, acesso em 25/11/2012

Acredita-se que, em 2015, o câncer seja responsável por 9 milhões de mortes, em 2020, 30 milhões de pessoas sejam portadoras desta patologia e em 2030 ocorrerão 11,4 milhões de mortes no mundo.

Tabela 2: Casos novos de câncer por topografia, no mundo e no Brasil

	MUNDO Estimativa para 2008 (JEMAL et al, 2011)	BRASIL Estimativa para 2011*
PELE NÃO MELANOMA		114 mil
PRÓSTATA		52 mil
MAMA	1,29 milhões	49 mil
CÓLON E RETO	1,15 milhões	28 mil
PULMÃO	1,52 milhões	28 mil
ESTÔMAGO		21 mil
COLO DO ÚTERO		18 mil

*Disponível em http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=2, acesso em 25/07/2011

As principais formas de tratamento do câncer incluem a cirurgia, a radioterapia e os tratamentos sistêmicos ou medicamentosos. Entre estes pode ser destacada a quimioterapia, que consiste no uso de medicamentos citotóxicos e citostáticos para combater as células que formam os tumores dos cânceres. A quimioterapia também pode ser chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral, e pode ser administrada por diversas vias: oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intracavitária, intracranial ou, ainda, por uso tópico.

Em alguns casos a quimioterapia pode ser o único tratamento prescrito, mas também pode estar associada com outros tipos de tratamento, como radioterapia e/ou cirurgia. A duração do tratamento depende do tipo de câncer e do estágio em que a doença se encontra.

Os quimioterápicos antineoplásicos são divididos em cinco classes principais, de acordo com o Sistema de Classificação Química, Terapêutica e Anatômica (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – ATC), apresentados no Quadro 1.

Quadro 1: Classes de antineoplásicos de acordo com o ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) (WHO, 2003 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, disponível em http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L, acesso em 26/7/2011)

ATC	Classes	Exemplos mais comumente utilizados
L01A	Agentes alquilantes	Ciclofosfamida, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina
L01B	Antimetabólitos	Fluorouracil, citarabina, gencitabina
L01C	Alcalóides naturais e outros produtos naturais	Vincristina, vinblastina, paclitaxel, docetaxel
L01D	Antibióticos citotóxicos e outras substâncias naturais	Doxorrubicina

L01X	Outros agentes antineoplásicos	Anticorpos monoclonais Irinotecano
------	--------------------------------	---------------------------------------

1.2 Possibilidade da contaminação de efluentes hospitalares pelas excretas de pacientes em tratamento antineoplásico

Depois de administrados, os fármacos são biotransformados e excretados, usualmente na urina e/ou nas fezes, podendo estar na forma do composto inalterado ou de metabólitos, ou ambos. Recentemente, muitos medicamentos têm atraído a atenção de cientistas ambientais e são estudados por seus efeitos ecotoxicológicos, eficiências de remoção em processos de tratamento de águas residuais e ocorrência nas águas de superfície, sedimentos, solo, água do solo e água para consumo humano. Alguns compostos farmacêuticos recebem uma atenção especial porque mesmo os mais modernos meios de tratamento de água e efluentes não são capazes de degradar ou eliminá-los completamente.

A ocorrência de fármacos residuais no meio ambiente tem o potencial de levar a efeitos adversos tanto em organismos aquáticos como em terrestres. A entrada de compostos farmacêuticos e dos seus metabólitos no meio hídrico pode resultar da sua utilização para fins terapêuticos na medicina e veterinária, devido ao fluxo de absorção, metabolização, e excreção (TORRES, 2009). Estudos ecotoxicológicos tem demonstrado que a presença de fármacos residuais na água, entretanto, ainda são pouco conhecidos os riscos provocados por estes poluentes aos seres vivos, e são quase inexistentes as normas que regulam sua presença no meio ambiente. Especificamente, a legislação brasileira também não estabelece limites para compostos farmacêuticos em amostras de água.

Os medicamentos antineoplásicos (quimioterapia) são uma das classes de produtos farmacêuticos com maior potencial para causar efeitos negativos no ambiente. São empregados no tratamento do câncer, danificando o DNA, inibindo a sua síntese e interrompendo a replicação celular. Tais medicamentos possuem ação não-seletiva, atingindo todas as células em replicação, apresentando um potencial cancerígeno (YIN et. al, 2010; LENS et. al, 2007; MULLOT et al., 2009). Devido a sua ação como disruptor endócrino, supõe-se que os antineoplásicos provocam danos à vida humana e selvagem em

baixas doses (MULLOT et al., 2009). A hipótese é que, devido ao seu modo de ação, praticamente todos os organismos eucarióticos são vulneráveis ao dano, sendo a teratogenicidade causada pelos antineoplásicos a maior preocupação (KORALOVA et al., 2009), o que os torna um importante risco ocupacional e, quando na condição de resíduo de serviço de saúde, um risco ambiental.

Várias fontes contribuem para a potencial contaminação do ambiente com medicamentos, como emissões da indústria ou descarte direto de produtos farmacêuticos nos domicílios, mas a principal fonte de compostos citostáticos no esgoto ou no ambiente são excreções (urina e fezes) de pacientes em tratamento. Como a coleta segregada das excreções dos pacientes é considerada intratável e perigosa, citostáticos e seus metabólitos são continuamente eliminados em efluentes hospitalares ou em águas residuárias municipais. Ao lançar as excretas dos pacientes no sistema de águas residuais, há uma diluição e uma dispersão dos citostáticos e seus metabólitos, o que dificulta sua remoção em estações de tratamento de efluentes, levando à sua eliminação incompleta (LENZ et al., 2007).

LENZ et al. (2007) fazem uma consideração interessante com relação ao regime de atendimento dos pacientes em tratamento quimioterápico, ressaltando que cerca de 80 % dos pacientes dos hospitais envolvidos no estudo recebem tratamento em ambulatório, e, apesar disso, é possível encontrar quantidades significativas de quimioterápicos nos efluentes provenientes de alas de internamento. Em se tratando do impacto das excretas de pacientes em tratamento quimioterápico, lançadas nos efluentes dos municípios, com ou sem tratamento, recentemente o tema começou a despertar o interesse e a preocupação dos pesquisadores, como pode ser percebido pelos artigos comentados a seguir.

1.3 Estudos que investigaram a presença de agentes antineoplásicos em efluentes hospitalares

Em 2009, na França, MULLOT et al. (2009) iniciaram um estudo batizado como Medflux para investigação da poluição do ambiente por produtos farmacêuticos, já que este tema tem recebido crescente atenção científica, tem sido alvo de preocupação por parte da

sociedade e há poucas publicações disponíveis. Dentre os vários produtos químicos utilizados em hospitais, os antineoplásicos merecem atenção especial, e o 5-fluorouracil (5-FU) pode ser considerado como um composto representativo desta classe, ao lado de ciclofosfamida e ifosfamida. O objetivo daquele estudo foi desenvolver e validar um modelo racional para prever a concentração de medicamentos em efluentes hospitalares, virtualmente identificados como fonte pontual. Para análise quantitativa de 5-FU, foi realizada coleta de amostra de fluxo de 24 horas de efluente do hospital, utilizando um amostrador automatizado e refrigerado, no único ponto de descarga dos efluentes hospitalares na rede pública de esgoto. Três campanhas de coleta foram conduzidas durante duas diferentes estações. Depois da coleta, as amostras foram rapidamente acidificadas com ácido nítrico ($\text{pH} < 2$), filtradas e estocadas a 4° C em frascos de vidro âmbar com tampas de Teflon e submetidas à extração tão logo quanto possível. O preparo das amostras, para extração do analito de interesse, foi realizado utilizando extração em fase sólida e o extrato foi dissolvido e aplicado no cromatógrafo gasoso acoplado à espectrometria de massa (CG/MS-MS), após derivatização, ou no cromatógrafo líquido com arranjo de diodos (LC/DAD). Durante as campanhas, foram obtidos os dados de dispensação de 5-FU a pacientes internados e o fluxo diário de água residual foi registrado. A previsão da concentração de 5-FU foi calculada com a Equação 1, que desconsiderou o 5-FU dispensando a pacientes ambulatoriais. Foi possível detectar e quantificar 5-FU em 12 das 14 amostras de efluentes. Nas amostras positivas, a concentração de 5-FU variou de 0,09 a 4,0 $\mu\text{g/L}$. Foi encontrada uma baixa concentração para a taxa aparente de excreção de 5-FU, comparada com a faixa de dados farmacocinéticos encontrada na literatura; para justificar tal acontecimento, os autores sugerem que o 5-FU não é estável nos efluentes hospitalares e também citam a possibilidade de adsorção do 5-FU às partículas e ao lodo do sistema de esgoto. Para concluir, o artigo atesta que, até o momento, não é possível avaliar os riscos ecológicos ou humanos oferecidos pela presença do 5-FU no sistema de esgoto e sugere a necessidade de avaliar o risco real de contaminação das fontes de água utilizadas para produção de água potável.

Equação 1 – Cálculo da concentração prevista de 5-FU inalterado encontrado nas águas residuais

$$CP = \frac{\text{dose diariamente dispensada (mg)} \times \text{fração inalterada}}{\text{fluxo diário de água residual}}$$

Dando continuidade ao Medflux na França, MULLOT et al. (2010) realizaram uma investigação para avaliar e modelar a carga de produtos farmacêuticos na água hospitalar residual e seu impacto na planta de tratamento de água residual urbana. O estudo foi desenvolvido em etapas sucessivas, sendo: seleção de treze moléculas relevantes, entre elas os antineoplásicos 5-fluorouracil, ciclofosfamida e ifosfamida; quantificação analítica dos produtos selecionados; cálculo da concentração que se esperava encontrar nos efluentes e, finalmente, comparação das quantidades medidas analiticamente com as concentrações calculadas. Para a realização dos cálculos, foi assumido um modelo de caixa única, ou seja, apenas o metabolismo humano seria considerado para avaliar a fração de medicamentos eliminada no efluente hospitalar. Foram obtidas amostras da planta de tratamento de águas residuais de três hospitais franceses. Cada hospital continha apenas um ponto de descarte dos efluentes na rede de esgoto urbano. Um amostrador automatizado e refrigerado foi utilizado para obter fluxo ponderado de amostras compostas, que foram estocadas em frascos de vidro âmbar e analisadas em até 24 horas. A campanha consistiu em amostragens diárias, durante uma semana, e várias campanhas foram conduzidas ao longo de um ano. As quantificações, precedidas de extração em fase sólida com ISOLUTE ENV+, foram realizadas utilizando as técnicas de cromatografia gasosa associada a espectrometria de massa (GC/MS-MS), cromatografia líquida associada a espectrometria de massa (LC/MS-MS) e cromatografia líquida por fluorimetria (LC/fluorimetria). Para concluir, 5-FU e ciclofosfamida foram detectados nos efluentes hospitalares, conforme retrata a Tabela 3, mas nenhum dos antineoplásicos investigados foi detectado na entrada da planta de tratamento de água residual urbana, indicando que o impacto da poluição hospitalar no esgoto urbano parece ser muito limitado.

Tabela 3: Concentração ($\mu\text{g/L}$; média $\pm$ desvio padrão) e presença de 5-FU, ciclofosfamida e ifosfamida nas amostras de efluentes dos três hospitais envolvidos no estudo de MULLOT et al. (2010)

Molécula	Hospital A	Hospital B	Hospital C
5-FU	$0,9 \pm 1,2 \mu\text{g/L}$ 2/14*	$0,4 \pm 0,5 \mu\text{g/L}$ 2/13*	$0,4 \pm 0,3 \mu\text{g/L}$ 8/16*
Ciclofosfamida	$0,6 \pm 0,6 \mu\text{g/L}$ 5/13*	$0,8 \pm 0,6 \mu\text{g/L}$ 8/13*	$0,5 \pm 0,6 \mu\text{g/L}$ 6/16*
Ifosfamida	$< 0,03 \mu\text{g/L}$ 0/13*	$< 0,03 \mu\text{g/L}$ 0/14*	$1,0 \pm 0,3 \mu\text{g/L}$ 2/16*

*Amostras positivas/amostras analisadas

Considerando que muitos medicamentos têm atraído a atenção de cientistas ambientais pelos seus efeitos ecotoxicológicos, eficiências de remoção em processos de tratamento de águas residuais e ocorrência nas águas de superfície, sedimentos, solo, água do solo e água para consumo humano, KOVALOVA et al. (2009) desenvolveram esta pesquisa em um hospital suíço com o objetivo de demonstrar as possibilidades analíticas e suas limitações para um grupo de citostáticos e seus metabólitos humanos que se espera encontrar em efluentes hospitalares. Para análise de fluorouracil, citarabina, gencitabina e seus metabólitos excretados na urina humana, respectivamente α -fluoro- β -alanina, uracil 1- β -D-arabinofuranosida, 2', 2'-difluorodeoxiuridina, foi desenvolvida uma técnica de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massa (HPLC/MS-MS). Antes da análise quantitativa, as amostras foram submetidas a preparo com extração em fase sólida. O método, robusto e preciso, possibilitou a quantificação na faixa de nanogramas por litro em efluente hospitalar intacto, considerado uma matriz de alta complexidade. O 5-FU foi detectado em 76 % das 17 amostras investigadas, enquanto a gemcitabina e seu metabólito apresentaram concentrações acima do limite de detecção em 65 % e 88 % das amostras analisadas, respectivamente. Ambos, 5-FU e gemcitabina, somente foram identificados no efluente nos dias em que foram administrados aos pacientes da clínica oncológica hospitalar. Ao atingir a planta municipal de tratamento de esgoto, os efluentes do hospital suíço envolvido no estudo são diluídos por duas ordens de grandeza, gerando concentrações da ordem de picogramas de citostático por litro de efluente. O método não foi adequado para quantificação da citarabina em baixas concentrações em efluentes. Apesar de provar a eficiência do método para 5-FU e gemcitabina, o trabalho de

KOVALOVA et al. (2009) não faz menção aos pacientes atendidos, à dose de antineoplásicos dispensada aos pacientes durante a coleta de amostras ou previsão de concentração nos efluentes.

WEISSBRODT et al. (2009) afirmam que pouco se sabe sobre a significância dos hospitais como ponto de emissão de micropoluentes orgânicos no ambiente aquático. Se os medicamentos e produtos químicos, lançados pelos hospitais nas redes de esgoto, não se degradarem nas plantas municipais de tratamento de efluentes, eles podem alcançar as águas de superfície, impactando no ecossistema e na saúde humana. Na Suíça, como na maior parte dos países, os efluentes hospitalares não são tratados separadamente (exceto quando contem compostos radioativos) e são, assim, lançados no sistema público de esgoto, juntamente com os efluentes domésticos. O objetivo do estudo foi realizar uma análise do fluxo de massa dos compostos químicos hospitalares, incluindo meio de contraste e antineoplásicos e seus metabólitos, especificamente o 5-FU e a gemcitabina.

De acordo com extensa investigação conduzida por LENZ et al. (2007a, 2007b e 2007c), os agentes citostáticos são aplicados na terapia do câncer e, em seguida, excretados nos efluentes hospitalares. Como estas substâncias são conhecidamente carcinogênicas, mutagênicas e tóxicas para o sistema reprodutivo, elas deveriam ser removidas das águas residuais no local de origem. O objetivo primordial da pesquisa foi avaliar o destino e os efeitos dos agentes selecionados no fluxo de águas residuais, do ponto de origem até o ambiente aquático. O projeto incluiu um cálculo e monitoramento químico da exposição, monitoramento dos efeitos biológicos utilizando ensaios de genotoxicidade e, finalmente, uma avaliação de risco para os compostos de platina (CPC), cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, para o 5-FU, para os antracíclicos doxorubicina, daunorubicina e epirubicina, em um hospital de Viena. Tais compostos foram selecionados para investigação devido ao seu consumo e suas propriedades perigosas. Com base nos parâmetros de consumo dos medicamentos, consumo de água do hospital em investigação e taxas de excreção renal humana, para o cálculo das concentrações das drogas no efluente hospitalar foi utilizado um modelo insumo-produto ou entrada-saída. Os dados de consumo dos medicamentos foram obtidos com a farmácia hospitalar, ao passo que as taxas de excreção foram obtidas dos dados médicos. O sistema de coleta de efluentes foi

reconstruído para permitir a coleta do total de efluente gerado pelos 18 pacientes internados na ala oncológica (75 % da ala oncológica do hospital) durante 24 horas. O efluente foi estocado em tanques de 1000 L e alinhado com sistema de membrana biorreatora. Durante 18 meses de monitoramento e 98 dias de coleta, foram obtidas amostras diárias do influente, efluente e do lodo ativado do sistema de membrana biorreatora. A quantidade total de platina foi avaliada com espectrometria de massa com fonte de plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) associado a um cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC) com sistema gradiente. Para análise do 5-FU, as amostras foram concentradas em 500 vezes utilizando extração em fase sólida com ENV+ e analisadas por eletroforese capilar. Para análise das antraciclinas, as amostras foram concentradas em 100 vezes com o auxílio de extração em fase sólida (coluna de C8) e analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com detecção por fluorescência. Os resultados estão resumidos na Tabela 6. A concentração de platina no efluente produzido pelos pacientes internados e recebendo tratamento com quimioterápico se revelou homogênea durante os quatro períodos de coleta de amostras. Apenas 27 a 34 % do total de platina administrado foram encontrados nas águas residuais, provavelmente porque os pacientes deixaram a instituição antes do tempo de meia vida biológica do composto. As concentrações medidas estiveram de acordo com as calculadas com base na taxa de excreção mínima. Da mesma forma que para os compostos de platina, as concentrações de 5-FU e doxorrubicina nos efluentes se mostraram homogêneas ao longo dos períodos de coleta de amostras. Epirubicina e daunorubicina foram administradas com pouca frequência e não puderam ser detectadas no esgoto. No total, 0,5 % a 4,5 % do total de 5-FU administrado foi recuperado no efluente, quando foi considerada a taxa mínima de excreção, enquanto foi possível encontrar 0,1 a 0,2 % do total de doxorrubicina administrado. Há várias possíveis explicações para esta baixa recuperação, como o fato de apenas 75 % dos banheiros da enfermaria oncológica estarem conectados ao sistema de segregação e coleta de efluentes e as consideráveis variações individuais das taxas de excreção humana. Para encerrar, os autores relatam que foi possível analisar, para os antineoplásicos selecionados, nos efluentes hospitalares, de 0,1 a 34 % da dose total administrada aos pacientes oncológicos internados.

Tabela 4: Pesquisa dos compostos de platina, 5-FU e doxorrubicina nos efluentes hospitalares dose diária administrada aos pacientes, concentração prevista (calculada) e concentração medida dos antineoplásicos nos efluentes (LENZ et al., 2007a, 2007b, 2007c):

MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS			Períodos de monitoramento e coleta dos efluentes gerados pelos pacientes oncológicos tratados com os antineoplásicos em estudo, em regime de internamento			
			1º	2º	3º	4º
Platina	Administrado mg/dia		19,5 - 590	26,2 - 651	23,5 – 450	105 – 532
	Calculado no efluente µg/L	Mínimo	2,0 - 199	2,7 - 230	2,5 - 144	6,6 – 289
		Máximo	6,6 - 330	8,8 - 343	7,9 - 232	21,1 – 434
		Mínimo	-	2,81	1,77	2,57
	Medido no efluente µg/L	Máximo	-	144	40,4	65,4
		Média	-	18,7	14,9	14,2
5-FU	Número de amostras analisadas		28	25	30	14
	Administrado mg/dia		1800 - 6083	790 - 3555	1010 - 4905	648 - 2768
	Calculado no efluente 2 % de taxa de excreção µg/L		36 - 122	15,8 – 71,1	20,2 – 98,1	12,9 – 55,4
	Medido no efluente µg/L		11,5 - 122	< 8,6 – 40,14	18 - 124	17,1 – 29,1
Doxor- rubicina	Número de amostras analisadas		28	-	30	-
	Administrado mg/dia		16,8 - 265	-	40,2 – 244	-
	Calculado no efluente 0,5 % de taxa de excreção µg/L		0,08 – 1,3	-	0,2 – 1,22	-
	Medido no efluente µg/L		< 0,26 – 1,35	-	0,29 – 0,5	-

1.4 Arcabouço regulatório considerando o risco de contaminação ambiental com antineoplásicos veiculados pelas excretas dos pacientes em tratamento

No Brasil, a questão dos resíduos de antineoplásicos é regulamentada pelas Resoluções da Diretoria Colegiada da ANVISA, RDC 33/2003 (já revogada), RDC 306/2004 e RDC 220/2004, abaixo comentadas.

Considerando a necessidade de prevenir e reduzir os riscos à saúde e ao meio ambiente, por meio do correto gerenciamento dos resíduos gerados pelos serviços de saúde, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou, em 2003, a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 33, de 25 de fevereiro. No item 9.1.6, a legislação diz que:

“As excretas de pacientes tratados com quimioterápicos antineoplásicos devem ser eliminadas no esgoto com abundante quantidade de água, desde que haja Sistema de Tratamento de Esgotos na região onde se encontra a unidade. Caso não exista tratamento de esgoto, devem ser submetidas a tratamento prévio no próprio estabelecimento (ANVISA, 2003)”.

Em 2004, a RDC 33/2003 foi revogada e substituída pela Resolução da Diretoria Colegiada RDC 306, de 07 de dezembro de 2004, que, por sua vez, no item 11.10, define que:

“As excretas de pacientes tratados com quimioterápicos antineoplásicos podem ser eliminadas no esgoto, desde que haja 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 (ANVISA, 2004a)”.

Considerando os riscos inerentes à Terapia Antineoplásica (TA) a que fica exposto o paciente e a necessidade de atendimento adequado e imediato deste, em 21 de setembro de 2004 foi publicada a Resolução da Diretoria Colegiada RDC 220, que fixa os requisitos mínimos exigidos para o funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica e que, no item, 1.3 versa sobre os cuidados com as excretas:

1.3. Cuidados com excretas e fluidos corpóreos do paciente.

1.3.1. Quando do manuseio de excretas dos pacientes que receberam TA nas últimas 48 horas os funcionários devem vestir aventais e luvas de procedimento.

1.3.2. Acondicionar as roupas contaminadas com excretas e fluidos corporais do paciente para encaminhamento à lavanderia, segundo Norma da ABNT NBR - 7.500 - Símbolos de Risco e Manuseio para o Transporte e Armazenamento de Material, de março de 2000. (ANVISA, 2004b).

Por sua vez, os padrões de potabilidade da água para consumo humano são definidos pela Portaria 518, publicada em 25 de março de 2004 pela ANVISA. A tabela 3, desta normativa, lista diversas classes de produtos químicos, como inorgânicos, orgânicos, agrotóxicos, cianotoxinas, desinfetantes e produtos secundários da desinfecção estabelecendo os valores máximos permitidos para a água potável para consumo humano. Os antineoplásicos não são citados, na tabela 3 ou na Portaria 518/2004.

1.5. Identificação de medicamento antineoplásico em águas residuárias de um hospital oncológico brasileiro

1.5.1. O Hospital de Câncer de Barretos (HCB)

O Hospital de Câncer de Barretos (HCB) é um centro de referência nacional para o tratamento de câncer que atende pacientes não só do interior de São Paulo, mas também de diversos estados brasileiros. O hospital está localizado no interior do estado de São Paulo, na cidade de Barretos, que possui aproximadamente 112 mil habitantes, segundo dados do Censo de 2010, em uma área de 1.563,6 Km². No ano de 2010, de acordo com o Registro Hospitalar de Câncer, foram atendidos 9212 casos novos de câncer no HCB. No ano de 2012 foram realizados 674.403 atendimentos a 100.577 pacientes vindos de 1.541 municípios de todos os estados do país. Em média são registrados aproximadamente 4 mil atendimentos por dia, todos pelo Sistema Único de Saúde. Diariamente, cerca de 170 pacientes comparecem ao Centro de Terapia Infusional do HCB, para receber terapia medicamentosa para o câncer por vias parenterais (endovenosa, intramuscular, subcutânea),

enterais, intravesical e intraperitoneal. Os pacientes do HCB que são atendidos em regime ambulatorial, recebem tratamento no Centro de Terapia Infusional, que conta com quatro salas contendo 15 poltronas cada e duas salas com 10 leitos cada uma. Como a maior parte dos pacientes recebe a infusão de antineoplásicos em regime ambulatorial, é importante destacar que uma grande fração da eliminação dos antineoplásico e seus metabólitos, ocorrem quando o paciente já não se encontra no hospital.

A cidade de Barretos atualmente possui 6 ETEs em atividade. A água residuária do HCB é lançada juntamente com dejetos dos efluentes domésticos e industriais na ETE IV. Esta é a única estação de tratamento de Lodos Ativados existente no município de Barretos. O objetivo do tratamento com Lodo é gerar um produto mais estável e com menor volume para facilitar seu manuseio. Neste sistema de tratamento de águas residuárias, a água retorna aos mananciais.

1.5.2. O antineoplásico 5-fluorouracil (5-FU)

Dentre todos os medicamentos antineoplásicos administrados no HCB, o fluorouracil é o mais consumido, sendo utilizado em protocolos para tratamento de câncer de cabeça e pescoço, mama, do trato digestivo, bexiga e epitélio ovariano, em doses variadas. São consumidos cerca de 35.010 mg de fluorouracil por mês.

O fluorouracil é um agente antimetabólito, análogo das pirimidinas, inibidor da divisão celular, específico da fase S do ciclo celular. Requer conversão enzimática através da enzima uracilfosforibosil transferase, ao metabólito 5- fluorouracil monofosfato ribose (5-FUMP). Esse metabólito, 5-FUMP pode ser incorporado ao RNA ou metabolizado a 5-fluoro-2'-deoxiuridine-5'-monofosfato ribose (5-FdUMP) o qual é um potente inibidor da enzima timidilato sintetase. A interação entre o metabólito e a timidilato sintetase bloqueia a reação de metilação do ácido desoxiuridílico a ácido timidílico, ocasionando depleção de desoxitimidina trifosfato, precursor necessário à síntese de DNA. Como resultado, ocorre morte celular, especialmente de células que proliferam mais rapidamente (Goodman & Gilman's, 2008)

A absorção do fluorouracil, por via oral, é errática, com biodisponibilidade variando entre 0 e 80%. Por via tópica, a absorção sistêmica é mínima (6%), com início de ação em 2 a 3 dias. Após administração intravenosa, é distribuído nos tecidos e fluidos extracelulares, incluindo tecidos neoplásicos, mucosa intestinal, medula óssea, fígado, cérebro. Atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta. O volume de distribuição é de 0,12 L/Kg. A biotransformação é rápida (uma hora) nos tecidos, produzindo os metabólitos fluorouracil, dihidrofluorouracil, uréia e CO₂. A biotransformação é hepática e realizada pela enzima dihidropirimidina desidrogenase (MEDSCAPE, 2012). A meia-vida plasmática é de 8 a 14 minutos. A eliminação se dá principalmente por via respiratória (aproximadamente 90% como dióxido de carbono em 8 a 12 horas) e em menor proporção por via renal dentro de 6 horas (aproximadamente de 7 a 20% na forma inalterada, sendo 90% na primeira hora) (ANVISA, 2012).

A toxicidade do fluorouracil depende da dose e da via utilizada. Cerca de 10 % dos pacientes apresenta Dermatite, rash maculopapular, alopecia, náusea, vômitos, anorexia, estomatite, esofagite, faringite, diarreia, granulocitopenia, trombocitopenia, estomatite ulcerativa. De 1% a 10% dos pacientes relata pele seca, ulceração gastrintestinal, bradicardia, edema periférico, cefaléia, dor abdominal, manifestações hemorrágicas maiores, trombocitopenia, dor no local da injeção. Menos de 1% dos pacientes apresentam dor no peito, hipotensão, alterações semelhantes à isquemia cardíaca, com possibilidade de anormalidades das enzimas cardíacas, ataxia cerebelar, sonolência, cefaléia, hiperpigmentação de face, mãos e veias usadas na infusão, fotossensibilidade à radiação UV, eritrodismestesia palmar-plantar (síndrome pé-mão), coagulopatia, hepatotoxicidade, conjuntivite, lacrimejamento excessivo, nistagmo, distúrbios visuais, pneumopatia (Bulário ANVISA, 2012).

Nas últimas décadas, o 5-FU tem sido um dos quimioterápicos mais consumidos; esta droga polar é parcialmente excretada sem metabolismo. Estima-se que a taxa de 5-FU excretada na forma inalterada varia de 2 a 20 %, com valor médio de 11 %, apesar da inexistência de dados conclusivos. Desta forma, espera-se encontrar o 5-FU na forma ativa nas águas residuais. Para realizar determinações quantitativas em esgoto, é necessário um

método específico e seletivo capaz de identificar e quantificar 5-FU em concentrações de 0,1 a 10 $\mu\text{g/L}$, em amostras com alto conteúdo de matéria orgânica.

2. JUSTIFICATIVA

A grande preocupação com a qualidade da água em todo mundo é decorrente dos riscos que a água contaminada pode trazer para o meio ambiente e em especial aos seres humanos. Entende-se por poluição da água a alteração de suas características por quaisquer ações ou interferências, sejam elas naturais ou provocadas pelo homem. Os poluentes são classificados de acordo com sua natureza e com os principais impactos causados pelo seu lançamento no meio aquático (BRAGA, et al., 2005). Entre os poluentes de grande impacto ambiental destacam-se os medicamentos que são após o seu consumo e metabolismo são eliminados juntamente com as excretas humanas e animais.

Estudos ecotoxicológicos demonstraram que a presença de fármacos residuais na água pode causar efeitos adversos na saúde, entretanto, ainda são pouco conhecidos os riscos provocados por estes poluentes nos seres vivos, e são quase inexistentes as normas que regulam sua presença no meio ambiente.

A qualidade da água e a presença de micropoluentes de difícil degradação que possam de alguma forma interferir na saúde de seres humanos e animais representa um dos tópicos mais relevantes no cenário internacional da Química Ambiental e da Saúde Pública. Especificamente, por razões de saúde ambiental e pública, faz-se necessário a identificação e quantificação dos agentes antineoplásicos no ambiente, veiculado através das excretas de pacientes oncológicos em tratamento, pois seus possíveis efeitos são de alto interesse médico, sanitário e científico. Dentre estes compostos, destaca-se em especial o 5-fluorouracil, um fármaco antineoplásico, extremamente utilizado em protocolos para tratamento de diversos tipos de neoplasias e lançado continuamente em corpos aquáticos.

Barretos encontra-se em situação pouco usual por ser uma cidade de porte relativamente pequeno (aproximadamente 118.000 habitantes) e por possuir um hospital oncológico de grande porte, o qual atende um grande número de pessoas provenientes de regiões vizinhas e de outros estados. Desta forma a cidade de Barretos pode ser considerada um local estratégico para o estudo da presença de compostos antineoplásicos e seu metabólitos na água residuária efluente hospitalar e na rede de esgoto municipal, assim

como a avaliar a eficiência do sistema de tratamento do esgoto para eliminação destes compostos da água ejetada para a rede fluvial.

Tais esforços se justificam pela necessidade de avaliar a importância relativa do esgoto hospitalar na poluição das fontes de água por produtos farmacêuticos e realizar análise de risco para o meio ambiente e para a saúde da população. Os dados encontrados poderão indicar a necessidade ou não de desenvolver tratamentos mais eficazes de águas residuais, talvez no próprio local de geração do resíduo.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi investigar a presença do antineoplásico 5-Fluorouracil nos efluentes de um hospital oncológico de grande porte e na rede municipal de tratamento de esgoto.

3.2 Objetivos específicos

Detectar e quantificar o antineoplásico 5-Fluorouracil nos efluentes de um hospital oncológico de grande porte.

Calcular a concentração esperada para os antineoplásicos no efluente, considerando a dose de 5-FU administrada no Centro de Infusão de quimioterapia nos dias de coleta das amostras.

Detectar e quantificar o antineoplásico 5-Fluorouracil na rede municipal antes do tratamento de esgoto da cidade de Barretos.

Detectar e quantificar o antineoplásico 5-Fluorouracil na rede municipal após o tratamento de esgoto da cidade de Barretos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho constituiu-se de um estudo exploratório-quantitativo em amostras de água residuária obtidas do sistema de efluentes do HCB e do sistema municipal de esgoto. As amostras de água residuária foram analisadas para identificar e quantificar o antineoplásico fluorouracil. É importante ressaltar que as amostras não serão colhidas diretamente dos pacientes, mas sim das águas residuárias do hospital e do sistema público de esgoto. Por este motivo, não é necessária, nem aplicável, a obtenção de consentimento livre e esclarecido. A identificação dos pacientes recebendo fluorouracil no esquema terapêutico será mantida em sigilo.

4.1 Coleta de água residuária no sistema de esgoto do hospital e do sistema municipal

Foram realizadas coletas durante 8 dias consecutivos, obtendo-se um total de 10 amostras, obtidas a partir de um ponto determinado do sistema de efluentes do HCB, denominado ponto de coleta A. Além disso, em data subsequente, coletaram-se um total de 5 amostras do efluente da ETEB, sendo realizada coleta em duplicata do ponto de coleta B, antes do tratamento do esgoto e coleta em triplicata do ponto de coleta C, após o tratamento do esgoto (vide figura 1), e que tem como destino final o Ribeirão Pitangueiras da cidade de Barretos.

Figura 1: Mapa indicativo dos pontos de coleta do sistema de efluente do Hospital de Câncer de Barretos e da Estação de Tratamento de esgoto de Barretos



As amostras de água residuária foram coletadas através de um dispositivo confeccionado especificamente para esse fim. O volume de água coletada foi de 1000 mL e esse material foi armazenado em garrafas de PVC fornecidas pelo laboratório responsável pelas análises, CQA. Após a coleta todas as amostras foram imediatamente congeladas em freezer a -10°C .

Durante as campanhas de coleta de amostras de efluentes, foram obtidos os dados de dispensação de 5-FU a pacientes ambulatoriais e o fluxo diário de água residual foi registrado.

4.2. Determinações analíticas: quantificação de fluorouracil nas amostras de água residuária

A determinação da concentração de fluorouracil nas águas residuárias foi realizada em um laboratório analítico externo utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) segundo a metodologia descrita por Alsarra & Alarifi (2004) e os valores foram obtidos em µg/L.

5. RESULTADOS

Para avaliar a presença e quantidade do quimioterápico 5-FU foram realizadas coletas seriadas de amostras de água residuária obtidas a partir do sistema de efluentes do HCB (A) e do sistema municipal de esgoto da cidade de Barretos (B e C). Foram analisadas 10 amostras obtidas a partir da água residuária efluente do hospital. Os resultados da quantificação do fármaco 5-FU nos efluentes do Hospital de Câncer de Barretos estão demonstrados na Tabela 5.

A concentração de 5-FU encontrada nos efluentes do HCB variou de 26,7 a aproximadamente 733 $\mu\text{g/L}$ entre os dias de coleta realizados. Cabe ressaltar que no terceiro e no sétimo dia de coleta (Dia 3 e Dia 7) foram obtidas duas amostras distintas. Estas amostras foram coletadas em horários diferentes, com um intervalo de aproximadamente 4 horas de diferença entre a primeira e segunda amostra do mesmo dia, nos respectivos dias referidos (3 e 7).

Para calcular as concentrações previstas do agente citostático na água residuária do HCB foi utilizado um modelo baseado em parâmetros como o consumo de 5-FU, o consumo de água e a fração de droga excretada na forma não metabolizada (Equação 1). Os valores de 5-FU administrados aos pacientes nos dias de coleta estão indicados na Tabela 5, o consumo de água diário do Centro de Infusão de quimioterapia foi estimado em 38.000 L e a fração de droga não metabolizada foi estimada em 2%. As concentrações previstas e encontradas do fármaco na água residuária do HCB em cada dia de coleta estão demonstrados na Tabela 6 e a Figura 2 apresenta uma comparação entre as concentrações previstas e medidas analiticamente.

Para avaliação do impacto do descarte de 5-FU no meio ambiente foi realizada a coleta de duas amostras de água do efluente total que entra na Estação de Tratamento de Esgoto do Município de Barretos (ETEB) no ponto de coleta B. Foram também coletadas três amostras do efluente após o tratamento realizado na ETEB que tem como destino final o Ribeirão Pitangueiras (ponto de coleta C). Esses valores estão indicados na Tabela 7.

Nas cinco amostras analisadas identificou-se o antineoplásico pesquisado sendo que as concentrações encontradas são muito inferiores às observadas nos efluentes exclusivamente de origem hospitalar. As amostras coletadas na entrada da estação de

tratamento apresentaram uma concentração média de 5,2 µg/L de 5-FU, um valor muito inferior a média do efluente hospitalar que é de aproximadamente 335 µg de fármaco por litro o que indica um fator de diluição de 65 quando ocorre o lançamento desses efluentes na rede de esgoto municipal.

6. DISCUSSÃO

Um dos tópicos mais relevantes no cenário internacional da Química Ambiental e da Saúde Pública é a qualidade da água e a preocupação com micropoluentes de difícil degradação que possam de alguma forma interferir na saúde de humanos e animais (GUIMARÃES, 2008). A grande preocupação com a qualidade da água em todo o mundo é devido aos sérios riscos que a água contaminada pode trazer para o meio ambiente. Segundo Broséus et al. (2009) produtos farmacêuticos, produtos de higiene pessoal, componentes desreguladores endócrinos e pesticidas são os grupos de micropoluentes rotineiramente detectados em águas superficiais e até mesmo em água potável. A ocorrência de fármacos residuais no meio ambiente leva a efeitos adversos tanto em organismos aquáticos como em terrestres. A entrada de compostos farmacêuticos e dos seus metabólitos no meio hídrico resulta da sua utilização para fins terapêuticos na medicina e veterinária, devido ao fluxo de absorção, metabolização, e excreção (TORRES, 2009).

Estudos ecotoxicológicos demonstraram que a presença de fármacos residuais na água pode causar efeitos adversos na saúde, entretanto, ainda são pouco conhecidos os riscos provocados por estes poluentes aos seres vivos, e são quase inexistentes as normas que regulam sua presença no meio ambiente, pois a legislação brasileira também não estabelece limites para a presença desses compostos na água.

Analisando-se os valores obtidos neste estudo, pode-se detectar e quantificar o citostático em todas as 10 amostras de água residuária analisadas. A concentração de 5-FU liberada nos efluentes do HCB variou de 26,7 a aproximadamente 733 µg/L entre os dias de coleta realizados. Esses resultados são muito superiores aos encontrados na análise de efluentes de um hospital austríaco avaliado por Manhnik e cols. (2007). Os autores encontraram

Tabela 5: Concentração medida de 5-fluorouracil na água residuária do Hospital de Câncer de Barretos de acordo com os dias de coleta

No. da Amostra	Dia de coleta	Concentração de 5-FU medida ($\mu\text{g/L}$)
1	1	225,5
2	2	233,7
3	3	223,7
4	3	26,7
5	4	483,2
6	5	493,5
7	6	34,4
8	7	169,0
9	7	732,9
10	8	64,4

concentrações de 5-fluorouracil entre 8,6 e 124 $\mu\text{g/L}$ nos efluentes hospitalares após uma administração aos pacientes desse fármaco de 790 a 6093 mg durante o período de dois anos (MANHNIK *et al.*, 2007). Mullot e cols (2010) também encontraram quantidades muito inferiores de 5-fluorouracil nos efluentes de três hospitais na França. As concentrações do quimioterápico analisadas variaram de 2,1 a 0,1 $\mu\text{g/L}$ e apenas algumas amostras continham o fármaco pesquisado. Contudo as quantidades de quimioterápico administradas são muito inferiores as utilizadas no HCB, em média 80 mg/dia.

Chama a atenção que nos dias 3 e 7 foram coletadas duas amostras distintas, ou seja, foram coletadas em horários distintos, sendo a primeira amostra (3) do dia 3 coletada na metade do período da manhã, e a segunda amostra (4) do dia 3, foi realizada no segundo momento do período da tarde. As amostras do dia 7 (8 e 9), também foram realizadas em

horários distintos, sendo a amostra 8 coletada no período da manhã e amostra 9 foi colhida no primeiro momento do período da tarde. Interessantemente, as concentrações de 5-FU encontradas foram muito diferentes entre as duas amostras do dia 3 (223,7 µg/L e 26,7 µg/L) e do dia 7 (169,0 µg/L e 732,9 µg/L). Este fato pode estar relacionado à concentração do número de pacientes que receberam infusão de 5-FU neste período, terem permanecido no Centro de Infusão de quimioterapia. Existe uma rotina de seguimento das etapas de processo no departamento, esta droga faz parte de protocolos de infusão de quimioterapia sequencial (dias consecutivos), por 3, 4 ou 5 dias de infusão de 5-FU e provavelmente os pacientes podem ter utilizado os sanitários em horários aproximados.

Análises semelhantes foram realizadas nos efluentes de um hospital de grande porte com 415 leitos e um volume de produção de efluente de aproximadamente 135.000.000 L/ano ou 1000 L/leito/dia. Foram analisadas amostras de água residuária durante o período de doze dias e encontraram-se em média 2100 µg de 5-FU por dia no efluente a partir de um consumo de 1380 mg diários desse fármaco, gerando uma percentagem de recuperação de aproximadamente 1% (WEJSSBRODT et al., 2009).

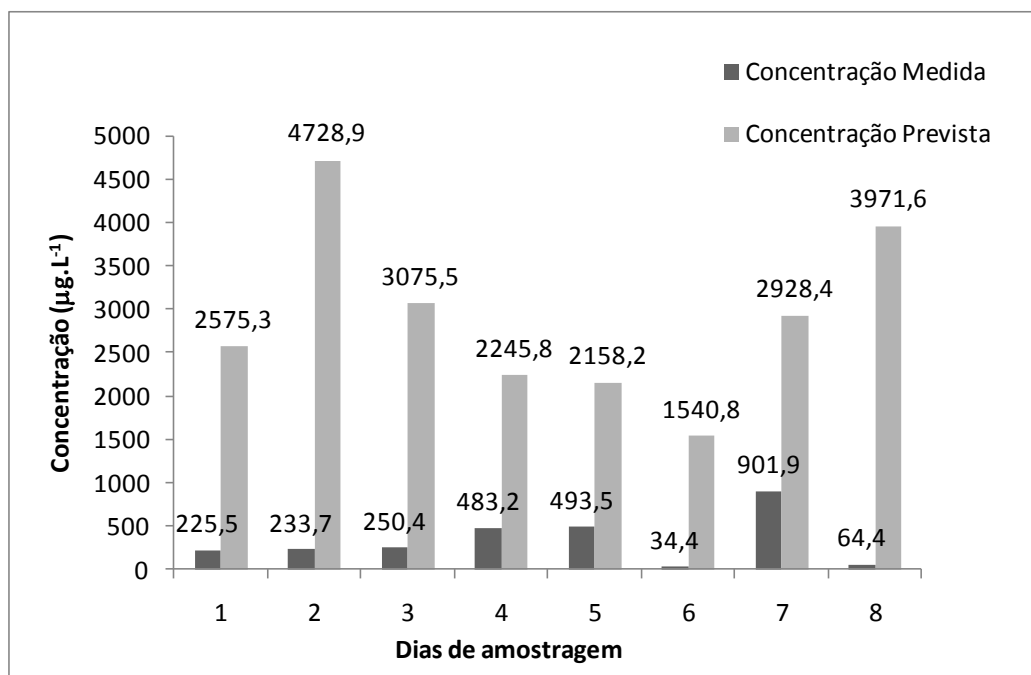
Tabela 6: Concentração prevista e encontrada de 5-fluoruracil na água residuária do Hospital de Câncer de Barretos de acordo com as doses administradas aos pacientes nos dias de coleta

Dia de coleta	No. da Amostra	Quantidade de 5-FU administrada aos pacientes no dia da coleta (mg)	Concentração de 5-FU prevista (µg/L)	Concentração de 5-FU encontrada (µg/L)
1	1	48.930	2575,3	225,5
2	2	89.850	4728,9	233,7
3	3	58.435	3075,5	223,7
3	4	58.435	3075,5	26,7

4	5	42.670	2245,8	483,2
5	6	41.005	2158,2	493,5
6	7	29.275	1540,8	34,4
7	8	55.640	2928,4	169,0
7	9	55.640	2928,4	732,9
8	10	75.460	3971,6	64,4

Pôde-se observar uma grande diferença entre as concentrações previstas e calculadas de 5-FU na água residuária hospitalar, levando-se em consideração a quantidade de água consumida no hospital e de 5-fluorouracil administrada aos pacientes nos dias das coletas, e as concentrações medidas. Em todos os dias analisados a concentração encontrada e efetivamente medida por métodos cromatográficos foi muito inferior à concentração prevista. A correlação mais próxima foi observada em uma das amostras colhidas no dia 7 (amostra 9), na qual a concentração prevista foi aproximadamente três vezes superior concentração encontrada. Porém este dado não foi confirmado em relação a amostra 8, também coletada no dia 7.

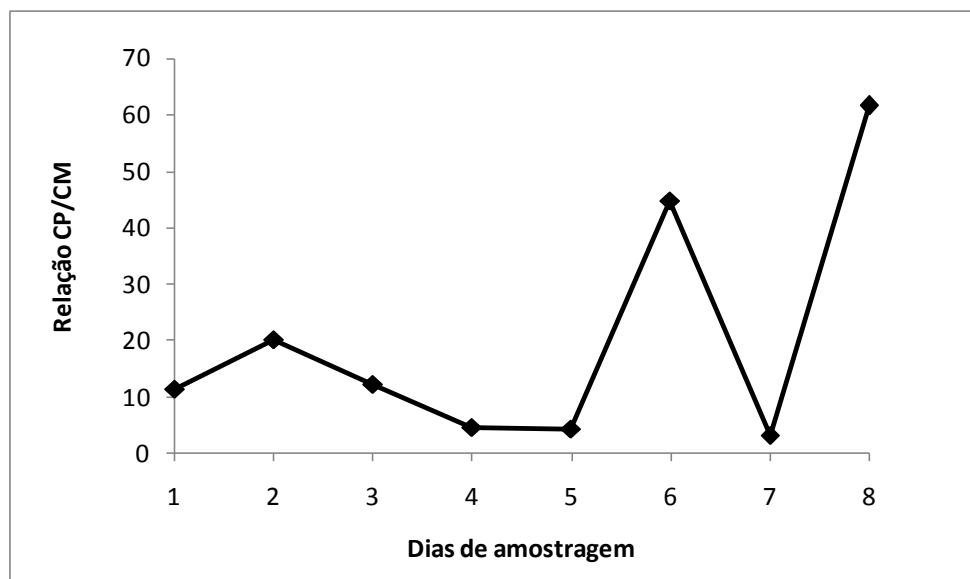
Figura 2: Concentrações previstas e medidas de 5-fluorouracil em relação aos dias de amostragem.



Diversos fatores podem explicar esse baixo índice de recuperação. O principal deles seria a eliminação do composto. Considerando que 90% da dose administrada de 5-FU é excretada na primeira hora após a infusão a permanência do paciente no ambulatório de quimioterapia é fundamental para garantir uma boa recuperação da quantidade administrada. Entretanto, não foi possível garantir que após a administração do fármaco os pacientes permanecessem no ambiente hospitalar até que ocorresse a excreção total do 5-FU. Desta forma, uma quantidade significativa do fármaco pode ter sido excretada fora do ambiente hospitalar.

Outro fator que pode explicar essa diferença é uma possível degradação da droga no efluente anterior a análise tendo em vista que essa molécula não possui estabilidade em ambientes neutros ou alcalinos (MULLOT *et al.*, 2009). Outra dificuldade de uma previsão acurada é que a concentração da droga medida foi obtida na fase líquida do efluente e não se utilizou a matéria em suspensão, que poderia adsorver uma porção do fármaco, o que poderia acarretar em um valor subestimado. Porém, o fármaco avaliado é predominantemente polar o que garantiria que a maior parte das moléculas estivesse solubilizada na fase aquosa.

Figura 3: Relação entre as concentrações previstas e medidas de 5-florouracil em relação aos dias de amostragem



Os hospitais são a maior fonte de liberação de compostos farmacêuticos no meio ambiente (VERLICCHI *et al.*, 2010). Entretanto, considera-se que os efluentes hospitalares possuem a mesma característica poluente do esgoto doméstico e desta forma, esses efluentes são descarregados diretamente na rede de esgoto municipal e são tratados nas estações de tratamento de esgoto. Para avaliação do impacto do descarte de 5-FU no meio ambiente foi realizada a coleta de duas amostras (B) do efluente total que entra na estação de tratamento e três amostras (C) do afluente após o tratamento. Esses valores estão indicados na Tabela 7.

Nas cinco amostras analisadas identificou-se o antineoplásico pesquisado sendo que as concentrações encontradas são muito inferiores às observadas nos efluentes exclusivamente de origem hospitalar. As amostras coletadas na entrada (B) da ETE apresentaram uma concentração média de 5,2 µg/L de 5-fluorouracil, um valor muito inferior a média do efluente hospitalar (A) que é de aproximadamente 335 µg de fármaco por litro o que indica um fator de diluição de 65 quando ocorre o lançamento desses efluentes na rede de esgoto municipal. Cabe ressaltar que ainda não existem estudos que

avaliaram o impacto da presença desse composto no meio ambiente e na saúde humana e de animais e esses resultados indicam que os efluentes hospitalares promovem sim, um impacto na composição dos efluentes municipais.

A remoção de fármacos a partir dos efluentes de um município é um processo extremamente complexo e que exige o desenvolvimento de novas tecnologias de tratamento de águas residuárias. Diversos autores recomendam que o tratamento dos efluentes domésticos seja realizado separadamente dos efluentes de origem hospitalar (PAUWELS & VERSTRAETE, 2006). Isso ocorre, pois os tratamentos convencionais são incapazes de remover totalmente os fármacos presentes nos efluentes hospitalares e esses compostos apresentam um potencial poluidor muito elevado (KUMMERER, 2001).

Entretanto, ainda não existe nas cidades brasileiras um sistema separado de coleta e tratamento dos dejetos domésticos e hospitalares. Para avaliação da influência do sistema de tratamento convencional de esgoto sobre a concentração de 5-FU determinou-se a concentração desse fármaco em três amostras do efluente (C) após tratamento do esgoto da ETEB. Nas três amostras analisadas do efluente pós-tratamento o 5-FU foi encontrado com uma concentração média de 0,5 µg/L. Quando se compara esse valor com as concentrações medidas inicialmente na água residuária do HCB o fator de diluição do 5-FU é da ordem de 670 vezes. Esse padrão de diluição do efluente hospitalar nos efluentes do município é relatado por diferentes autores, entretanto, geralmente resulta em um decréscimo na concentração na ordem de ng/L (VERLICCHI et al., 2010), o que não foi observado nesse trabalho.

Tabela 7: Concentração de 5-fluorouracil nos efluentes da Estação de Tratamento de Esgoto da cidade de Barretos

Dia da Coleta	No. da Amostra	Ponto de Coleta	Concentração de 5-FU (µg/L)
9	11	B	4,61
9	12	B	5,80
9	13	C	0,2
9	14	C	0,8
9	15	C	0,5

Tabela 8: Resumo

Dia de coleta	No. da Amostra	Ponto de Coleta	Quantidade de 5-FU administrada aos pacientes no dia da coleta (mg)	Concentração de 5-FU prevista (µg/L)	Concentração de 5-FU encontrada (µg/L)
1	1	A	48.930	2575,3	225,5
2	2	A	89.850	4728,9	233,7
3	3	A	58.435	3075,5	223,7
3	4	A	58.435	3075,5	26,7
4	5	A	42.670	2245,8	483,2
5	6	A	41.005	2158,2	493,5
6	7	A	29.275	1540,8	34,4
7	8	A	55.640	2928,4	169,0
7	9	A	55.640	2928,4	732,9
8	10	A	75.460	3971,6	64,4
9	11	B	35.010		4,61
9	12	B	35.010		5,80
9	13	C	35.010		0,2
9	14	C	35.010		0,8
9	15	C	35.010		0,5

7. CONCLUSÕES

Neste estudo observou-se a presença de resíduos de 5FU no efluente de água residuária do HCB e, em menores concentrações, na água do efluente da ETEB antes do tratamento da mesma e também, traços da mesma após o tratamento do efluente da ETEB. Diante da importância de um possível impacto para o meio ambiente e para a saúde da população, torna-se necessário mais estudos para confirmação destes dados, assim como a análise de outros fármacos. É importante também a realização de estudos para definir o real significado da presença deste e de outros antineoplásicos na água emitida para o meio ambiente a fim de indicar e normatizar a necessidade ou não do desenvolvimento de tratamentos mais eficazes de águas residuais, talvez no local de geração do resíduo.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01-BROSE'US, S. VINCENT , K. ABOULFADL, A. DANESHVAR, S. SAUVE',B. BARBEAU , M. PRE'VOST. **Ozone oxidation of pharmaceuticals, endocrine disruptors and pesticides during drinking water treatment.**Water Research, v.43, n.18, p. 4707-4717, 2009. R.
- 02-BUERGE, IGNAZ J. ; BUSER, HANS-RUDOLF;POIGER, THOMAS AND MULLER, MARKUS D. **Ocurrence and Fate of the Cytostatic Drugs Cyclophosphamide and Ifosfamide in Wastewater and Surface Waters.** Environ. Sci. Technol. 40, 7242-7250;2006.
- 03-BulárioANVISA – **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/neoplasia.html#_Fluoruracila> acesso em 19/11/2012.
- 04-CID, JFLS. **Contribuição para o estudo de sistemas de tratamento de água para abastecimento associados à remoção de compostos farmacêuticos.**127f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Sanitária – Engenharia Ambiental) Universidade Nova Lisboa, Lisboa, 2011.
- 05-GOODMAN & GILMAN'S. **Manual of Pharmacology and Therapeutics.** Editedby Laurence Brunton. Issue: BCMJ, Vol.50, No. 4, May 2008.
- 06-GUIMARÃES, T. S. **Deteccão e quantificação dos hormônios sexuais 17 β -estradiol (E2), estriol (E3), estrona (E1) e 17 α -etinilestradiol (EE2) em água de abastecimento: estudo de caso da cidade de São Carlos, com vistas ao saneamento ambiental.** 2008. 81f. Dissertação (Mestrado em Hidráulica e Saneamento) – Faculdade de Engenharia, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2008.
- 07-INCA – **Instituto Nacional de Câncer** - Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=2>, acesso em 25/07/2011.
- 08-INCA – **Instituto Nacional de Câncer** - Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>>, acesso em 25/11/2012.
- 09-JEMAL, AHMEDIN; BRAY, FREDDIE; CENTER, MELISSA M.; FERLAY, JACQUES; WARD, ELIZABETH; FORMAN, DAVID. **Global cancer statistics.** CA: A CancerJournal for Clinicians, Volume 61, Issue 2, 69–90, March/April 2011.
- 10-KIFFMEYER, THEKLA; GÖTZE, HANS-JÜRGEN; JURSCH, MARTIN; LÜDERS, UWE.**Trace enrichment, chromatographic separation and biodegradation of cytostatic compounds in surfacewater.** J Anal Chem 361,185–191;1998.

- 11-LENZ, K.; KOELLENSPERGERA, GUNDA; HANN, STEPHAN; WEISSENBACHER, N.; MAHNIK, S.N. AND FUERHACKER, M.. **Fate of cancerostatic platinum compounds in biological wastewater treatment of hospital effluents.** Chemosphere, Lenz, K.; Mahnik, S.N.; Weissenbacher, N.; Mader, R.M.; Krenn, S.; Hann, Stephan; Koellenspergera, Gunda; Uhl, M.; Knasmüller, S.; Ferk, F.; Bursch, W. and Fuerhacker, M.. **Monitoring, removal and risk assessment of cytostatic drugs in hospital wastewater.** Water Science and Technology WST 56, 12, 141-149; 2007.
- 12-LENZ, K.; KOELLENSPERGERA, GUNDA; HANN, STEPHAN; WEISSENBACHER, N.; MAHNIK, S.N. AND FUERHACKER, M.. **Fate of cancerostatic platinum compounds in biological wastewater treatment of hospital effluents.** Chemosphere, Volume 69, Issue 11, 1765-1774; November 2007.
- 13-LENZ, K.; MAHNIK, S.N.; WEISSENBACHER, N.; MADER, R.M.; KRENN, S.; HANN, STEPHAN; KOELLENSPERGERA, GUNDA; UHL, M.; KNASMULLER, S.; FERK, F.; BURSCH, W. AND FUERHACKER, M.. **Monitoring, removal and risk assessment of cytostatic drugs in hospital wastewater.** Water Science and Technology WST 56, 12, 141-149; 2007.
- 14-LENZ, KATHARINA; HANNA, STEPHAN; KOELLENSPERGERA, GUNDA; STEFANKA, ZSOLT; STINGEDER, GERHARD; WEISSENBACHER, NORBERT; MAHNIK, SUSANNE N.; FUERHACKER, MARIA. **Presence of cancerostatic platinum compounds in hospital wastewater and possible elimination by adsorption to activated sludge.** Science of the Total Environment 345, 141– 152; 2005.
- 15-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 Volume 66, Issue 1, 30–37; January 2007.
- 16-MAHNIK, SUSANNE N.; RIZOVSKI, BLANKA; FUERHACKER, MARIA; MADER, ROBERT M. **Development of an analytical method for the determination of anthracyclines in hospital effluents.** Chemosphere 65, 1419–1425; 2006.
- 17-MEDSCAPE- disponível em <<http://www.medscape.com>>, acesso em 31/10/2012.
- 18-MICOLI, GIUSEPPINA; TURCI, ROBERTA; ARPELLINI, MARTA; MINOIA, CLAUDIO. **Determination of 5-fluorouracil in environmental samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection.** Journal of Chromatography B, 750, 25–32; 2001.

- 19-MULLOT, J.-U; KAROLAK, S.; FONTOVA,A; HUART,B.& LEVI, Y..
Development and validation of a sensitive and selective method using GC/MS-MS for quantification of 5-fluorouracil in hospital wastewater. *Analyt. Bioanal. Chem.*, 394, 2203-2212, 2009.
- 20-MULLOT, J.-U; KAROLAK,S.; FONTOVA, A; LEVI, Y..
Modeling of hospital waste water pollution by pharmaceuticals: first results of Mediflux study carried out in three French hospitals. *Water Science & Technology – WST* 62, 12; 2010.
- 21-PAUWELS, B. AND VERSTRAETE, W.
The treatment of hospital wastewater: an appraisal. *Journal of Water and Health* 04,4; 2006.
- 22-STEGER-HARTMANN, THOMAS; KIIMMERER, KLAUS; SCHECKER, JAM.
Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 726, 179-184; 1996.
- 23-STEGER-HARTMANN, THOMAS; KIIMMERER, KLAUS; SCHECKER, JAM.
Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 726, 179-184; 1996.
- 24-TAUXE-WUERSCH, ANNICK; DE ALENCASTRO, LUIS FELIPPE; GRANDJEAN, DOMINIQUE AND TARRADELLAS, JOSEPH.
Trace determination of tamoxifen and 5-fluorouracil in hospital and urban wastewaters. *Intern. J. Environ. Anal. Chem.* Vol. 86, No. 7, 15, 473–485; June 2006.
- 25-TORRES, NH.
Monitoração de resíduos dos hormônios 17 α -etinilestradiol, 17 β -estradiol e estriol em águas de abastecimento urbano da cidade de Piracicaba, SP. 83f. Dissertação (Mestrado em Ciências – Química na Agricultura e no Ambiente) Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.
- 26-VERLICCHI, PAOLA; GALLETTI, ALESSIO AND MASOTTI, LUIGI.
Management of hospital wastewaters: the case of the effluent of a large hospital situated in a small town. *Water Science & Technology – WST*. 61, 10; 2010.
- 27-WEISSBRODT, DAVID; KOVALOVA, LUBOMIRA; ORT, CHRISTOPH; PAZHEPURACKEL, VINITHA; MOSER, RUEDI; HOLLENDER, JULIANE; SIEGRIST, HANSRUEDI AND MCARDELL, CHRISTA S..
Mass Flows of X-ray Contrast Media and Cytostatics in Hospital Wastewater. *Environ. Sci. Technol.* 43, 4810-4817; 2009.
- 28-YIN, JIE; SHAO, BING; ZHANG, JING; LI, KEJIA
Preliminary Study on the Occurrence of Cytostatic Drugs in Hospital Effluents in Beijing, China. *Bull Environ Contam Toxicol* 84, 39–45; 2010.

- 29-ZOUNKOVA, RADKA; ODRASKA, PAVEL; DOLEZALOVA, LENKA; HILSCHEROVA, KLARA; MARSALEK, BLAHOSLAV AND BLAHA, LUDEK. **Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytostatic pharmaceuticals.** Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. 26, No. 10, 2208–2214; 2007.