

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE GEOGRAFIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE AMBIENTAL E DO
TRABALHADOR
SAÚDE AMBIENTAL

O USO DOMICILIAR DE QUIMIOTERÁPICOS ORAIS E OS DESAFIOS
NA SAÚDE AMBIENTAL

MARCO AURÉLIO SOARES FERREIRA

UBERLÂNDIA/MG

2021

MARCO AURÉLIO SOARES FERREIRA

O USO DOMICILIAR DE QUIMIOTERÁPICOS ORAIS E OS DESAFIOS NA SAÚDE AMBIENTAL

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Ambiental e do Trabalhador, da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Ambiental e do Trabalhador.

Área de concentração: Saúde Ambiental.

Orientadora: Profa. Dra. Marlene Terezinha de Muno Colesanti.

UBERLÂNDIA/MG
INSTITUTO DE GEOGRAFIA
2021

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

F383 2021	<p>Ferreira, Marco Aurélio Soares, 1980- O USO DOMICILIAR DE QUIMIOTERÁPICOS ORAIS E OS DESAFIOS NA SAÚDE AMBIENTAL [recurso eletrônico] / Marco Aurélio Soares Ferreira. - 2021.</p> <p>Orientadora: Marlene Terezinha de Muno Colesanti. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.219 Inclui bibliografia.</p> <p>1. Geografia médica. I. Colesanti, Marlene Terezinha de Muno, 1948-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. III. Título.</p> <p>CDU: 910.1:61</p>
--------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Elivelton da Silva Fonseca, Usuário Externo**, em 05/07/2021, às 15:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Samuel do Carmo Lima, Usuário Externo**, em 05/07/2021, às 20:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marlene Teresinha de Muno Colesanti, Professor(a) Substituto(a) do Magistério Superior**, em 07/07/2021, às 09:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2883634** e o código CRC **FC7D2E05**.

Referência: Processo nº 23117.043723/2021-24

SEI nº 2883634

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Marco Aurélio Soares Ferreira

O Uso Domiciliar de Quimioterápicos Orais e os Desafios na Saúde Ambiental

Data: 29/06/2021

Resultado: Aprovado

Dedico essa dissertação a todos os estudantes brasileiros que trabalham e lutam por melhorias para suas famílias e para nossa nação.

“O Senhor eleva os humildes, e abate os ímpios até a terra.”

Salmos 147.6

AGRADECIMENTOS

Em meio a tantas pessoas a quem quero agradecer por esta conquista, prefiro iniciar agradecendo a Deus, que deve ser o Grande responsável não apenas por eu ter conseguido realizar esse meu objetivo, mas, principalmente, por eu ter tido a coragem de ir buscá-lo, trilhando um caminho novo que só tem me dado alegrias e realizações.

Em segundo lugar, agradeço à minha esposa Raquel, meus filhos Miguel e Gabriela, que tiveram muita paciência comigo, afinal, foram vários finais de semana focado no trabalho; também à minha mãe e minha irmã Luciene, que sempre estão torcendo por mim, mesmo de longe.

À Profa. Marlene, a quem tive a enorme sorte de conhecer e fazer parte da sua equipe à qual agradeço pelas direções oferecidas, pelos ensinamentos, pelas oportunidades de desenvolvimento propiciadas e, principalmente, pelo exemplo de pessoa e profissional que certamente me guiará nesta nova etapa da minha vida de trabalho.

A todos professores, e em especial a: Joao Carlos, Paulo César, Samuel e Eivelton, pelas excelentes aulas, as quais me inspiraram muito, e pelo apoio nas bancas de apresentação do projeto e qualificação.

Agradeço aos colegas alunos e toda a equipe do departamento PPGAT que me apoiaram em momentos difíceis, como minha mudança para Aracaju e quando me acidentei.

RESUMO

Introdução: Os quimioterápicos orais estão cada vez mais presentes no tratamento do câncer, nesse contexto, questões de farmacovigilância se tornam muito importantes. Autoridades sanitárias devem atentar-se ao risco de intoxicação que essas drogas oferecem ao paciente e aos familiares, principalmente as crianças, já que, na forma farmacêutica oral, as drogas antineoplásicas estão mais disponíveis em ambiente domiciliar. Outra questão é sobre o risco ambiental, uma vez que foi identificado que os resíduos dessas substâncias são contaminantes emergentes e seus efeitos no ecossistema ainda são pouco conhecidos. **Objetivo:** Investigar os possíveis riscos de toxicidade que o uso de quimioterapia oral em ambiente domiciliar pode ocasionar ao meio ambiente e população. **Métodos:** Este estudo consiste em uma pesquisa exploratória / descritiva e de natureza quantitativa. Realizou-se um levantamento bibliográfico, descritivo, tipo revisão integrativa, levantamento documental nos bulários e aplicação de questionário. **Resultados:** Foram identificadas 15 substâncias com caráter desregulador endócrino ambiental, além de outras 11 com alto potencial tóxico em nível domiciliar; já a revisão integrativa apontou que são poucos os estudos e grandes os desafios sobre a segurança coletiva da população brasileira e mundial. Com o questionário, sustentou-se que falta orientação para os pacientes quanto aos perigos que os quimioterápicos podem ocasionar. **Conclusão:** Denota-se que parte das drogas estudadas têm grande potencial tóxico e desregulador endócrino, logo, podem interferir na fauna e mananciais, alterando o comportamento de peixes e demais organismos que vivem nesse ecossistema e podendo provocar acidentes. Assim, para confirmação deve-se incentivar a realização de estudos de ecotoxicidade, isolados e específicos de cada substância.

Palavras-chave: Quimioterapia Oral; Contaminantes Emergentes; Farmacêuticos Oncológicos; Intoxicação.

ABSTRACT

Introduction: Oral chemotherapy drugs are increasingly present in the treatment of cancer, in this context, pharmacovigilance issues become very important. Health authorities should be aware of the risk of intoxication that these drugs offer to patients and family members, especially children, since in the oral pharmaceutical form, antineoplastic drugs are more available in the home environment. Another issue is about environmental risk, since it has been identified that the residues of these substances are emerging contaminants and their effects on the ecosystem are still poorly known. **Objective:** To investigate the possible toxicity risks that the use of oral chemotherapy in the home environment may cause to the environment and population. **Methods:** The study is an exploratory / descriptive and quantitative research. A bibliographic, descriptive, and integrative review type survey was carried out, as well as a documentary survey in the bularia and questionnaire application. **Results:** 15 substances with an endocrine-disrupting environmental character were identified, in addition to 11 others with a high toxic potential at the household level; whereas the integrative review pointed out that there are few studies and great challenges on the collective security of the Brazilian and worldwide population. With the questionnaire, it was argued that there is a lack of guidance for patients as to the dangers that chemotherapy can cause. **Conclusion:** It is noted that part of the drugs studied has great toxic and endocrine disrupting potential, so they can interfere in fauna and springs, altering the behavior of fish and other organisms living in this ecosystem and causing accidents. Thus, for confirmation purposes, ecotoxicity studies, isolated and specific to each substance, should be encouraged.

Keywords: Oral Chemotherapy; Emerging Contaminants; Oncological Pharmacists; Intoxication.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos segundo o <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>	28
Figura 2. Os dez estados com maior concentração de farmacêuticos participantes em oncologia.....	30
Figura 3. Percentual de farmacêuticos que trabalham com quimioterapia oral.....	30
Figura 4. Cálculo de amostra online.....	31
Figura 5. Evolução do Consumo e Qualificação dos Contaminantes Emergentes no Brasil.....	47
Figura 6. Medicamentos encontrados em área de manguezal no Brasil.....	47
Figura 7. Possíveis Rotas de Fármacos no Meio Ambiente.....	48
Figura 8. Quimioterápicos orais com alto potencial de serem contaminantes ambientais interferentes endócrinos.....	64
Figura 9. Drogas quimioterápicas orais com alto potencial de toxicidade.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descritores utilizados em idioma inglês e suas traduções em português e espanhol.....	26
Tabela 2. Descritores pesquisados com os termos booleanos AND e OR e seus resultados de pesquisa. Uberlândia (MG), Brasil (2020).....	27
Tabela 3. Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa.....	35
Tabela 4. Riscos relacionados ao uso e manejo inadequado de quimioterapia oral em ambiente domiciliar.....	41
Tabela 5. Fármacos detectados em águas europeias destinadas ao consumo humano.....	45
Tabela 6. Dados de toxicidade relativos a fármacos.....	53
Tabela 7. Efeitos Colaterais da Quimioterapia.....	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Análise da toxicidade das principais drogas quimioterápicas orais.....	55
Quadro 2. Orientações farmacêuticas sobre o risco e perigo da quimioterapia oral ao paciente e ao meio ambiente.....	72
Quadro 3. Comparação entre as orientações prestadas pelas farmácias oncológicas.	74
Quadro 4. Comparação quanto ao recebimento de resíduos de quimioterápicos orais entre Instituições públicas e Privadas.....	75

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Porcentagem de farmacêuticos que orientam os pacientes quanto à questão de toxicidade e perigo ambiental, no ato da dispensação de quimioterápicos orais.....	70
Gráfico 2. Porcentagem de dispensação de quimioterápicos orais realizados nas farmácias e por transportadoras/delivery.....	71
Gráfico 3. Análise da dispensação Terceirizada de Quimioterápicos Orais.....	71
Gráfico 4. Frequência de coleta de resíduos de quimioterápicos orais por farmacêuticos em suas instituições.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABES	Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental
ARA	Avaliação de Risco Ambiental
BHS	<i>Brasil Health Service</i>
CAM	Concentração Ambiental Prevista
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CP	Ciclofosfamida
CPNE	Cálculo da Concentração Prestada de Não Efeito
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CRF	Conselho Regional de Farmácia
DECS	Descritor em Ciências da Saúde
DOAJ	<i>Directory of Open Access Journals</i>
ES	Espírito Santo
ETARS	Estação de Tratamento de Águas Residuais
EUA	Estados Unidos da América
FPEN	Fator de Penetração no Mercado
FS	Fator de Segurança
ISO	Organização Internacional de Padronização
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEC	Concentração Máxima Detectável
MG	Minas Gerais
	MOPP Protocolo de quimioterapia com: Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
NOEC	Concentração de Efeito não Observado
OECD	Organização Europeia para Cooperação e Desenvolvimento
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONCOGUIA	Instituto pró pacientes com câncer
PGRS	Plano de Gerenciamento de Resíduos Sólidos
PNRS	Política Nacional de Resíduos Sólidos
PUBMED/ MEDLINE	Serviço da U. S. <i>National Library of Medicine</i>

PL	Projeto de Lei
QR	Quociente de Risco
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Regulador Endócrino
RJ	Rio de Janeiro
RN	Resolução Normativa
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SCOPUS	Nome de um Banco de dados de resumos e citações
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de notificação
SINTOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SOBRAFO	Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia
SP	São Paulo
TBT	<i>Anti-incrustante tributiltin</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFS	Universidade Federal de Sergipe
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
USEPA	<i>United States Environmental Protection</i>
USES	<i>United States Geological Survey</i>
5-SFU	5-fluorouracil

LISTA DE SÍMBOLOS

- ® Marca registrada
- μ Letra grega Mi, denota fator de 10^{-6}

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	OBJETIVO GERAL.....	25
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
2	METODOLOGIA	26
2.1	SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	29
2.2	CÁLCULO DA AMOSTRA.....	30
2.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	31
2.4	CRITÉRIO DE EXCLUSÃO.....	32
2.5	ELABORAÇÃO DO QUESTIONÁRIO.....	32
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
3.1	CAPÍTULO TEMÁTICO 1: REVISÃO INTEGRATIVA.....	34
3.1.1	A questão da segurança ao uso de quimioterapia oral pelos pacientes, familiares e demais pessoas que estejam próximas ao paciente.....	38
3.1.2	Os riscos ao meio ambiente devido ao uso e manejo de quimioterápicos orais.....	41
3.2	CAPÍTULO TEMÁTICO 2.....	44
3.2.1	Definições.....	44
3.2.2	Avaliação do Risco Ambiental (ARA).....	50
3.2.3	Diretriz para a Avaliação de Risco Ambiental de Medicamentos para Uso Humano.....	51
3.2.4	Concentração Prevista de Não-Efeito (CPNE).....	52
3.2.5	Concentrações Ambientais Medidas (CAM).....	53
3.3	CAPÍTULO TEMÁTICO 3.....	54
3.3.1	Resultado do Levantamento – Bulário Profissional.....	55
3.3.2	Análises e Discussões sobre o levantamento.....	63
3.3.3	Análise Ambiental.....	64
3.3.4	Avaliação dos efeitos toxicológicos.....	65
3.3.5	Recomendações e orientações sobre os efeitos colaterais e adversos mais comuns.....	67
3.4	ENTREVISTA COM PROFISSIONAL DE SAÚDE EM ONCOLOGIA: FARMACÊUTICO.....	68

3.4.1	Resultados e discussão sobre o questionário:	68
3.4.2	A Conscientização Ambiental dos Profissionais	68
3.4.3	O Impacto na Farmácia Clínica	69
3.4.4	A Dispensação Terceirizada	70
3.4.5	Processo de Logística Reversa de Medicamentos	72
3.4.6	O Atendimento na rede privada e pública	74
4	CONCLUSÃO	76
	REFERENCIAL TEÓRICO	79
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	89
	ANEXO B – DADOS DO PROJETO DE PESQUISA	90
	ANEXO C – DOCUMENTOS RELACIONADOS AO PARECER	94
	ANEXO D – PERGUNTAS DO QUESTIONÁRIO	95

1 INTRODUÇÃO

A quimioterapia antineoplásica, sendo ela oral ou endovenosa, é amplamente utilizada no tratamento do câncer no Brasil. No passado, usavam-se exclusivamente esses medicamentos na via de administração endovenosa, porém, com o aumento da tecnologia e investimento da indústria farmacêutica, esse cenário está em processo de mudança.

Atualmente, os quimioterápicos de uso via subcutânea e, principalmente, de via oral estão em alta. Além dos comprimidos, também estão sendo utilizados nos tratamentos formas orais líquidas como: xaropes, suspensões entre outros.

No mercado, existe uma série dessas drogas, que podem ser utilizadas de maneira isolada ou em combinação. A indústria farmacêutica vem desenvolvendo drogas com efeitos tóxicos menos agressivos, que geralmente são de vias orais, porém, o risco de intoxicação oferecido por esses compostos, se administrados em quantidade superior ao estabelecido, permanecem elevados (PAULO, 2006)

Dentre as vantagens desse tipo de tratamento estão a eliminação da necessidade do acesso venoso, menos tempo fora de casa e do trabalho, aumento da independência em virtude da autoadministração, e ainda, alguns medicamentos são associados a menos efeitos colaterais e menos internações, quando comparado com os tratamentos endovenosos (PAULO, 2006).

Destacam-se como desvantagens a falta de adesão do paciente, riscos de acidentes com superdosagem, necessidade do autocuidado e o manejo dos efeitos colaterais, além de problemas na variação na absorção e o custo dos medicamentos (BEDELL, 2003).

Como as vantagens se sobressaem, o tratamento passa atualmente por uma transição em seus protocolos, sendo cada vez mais utilizadas essas drogas em forma de comprimidos. Assim, o paciente passa a se tratar em casa, em vez de ficar horas em ambiente hospitalar para se tratar da maneira habitual (RIEDER *et al.*, 2015).

Nesse contexto há dois pontos importantes a observar: os prováveis riscos de intoxicação ao paciente e familiares pelo manuseio e utilização inadequados, e a contaminação ambiental. Isso porque esses produtos (quimioterápicos orais) agora estão cada vez mais presentes em ambiente domiciliar, considerando que a maioria

é tóxica, pois possui uma janela terapêutica estreita, ou seja, a dose terapêutica é muito próxima da dose tóxica.

No Brasil, vários agentes causam a contaminação ambiental. Um deles é o descarte do esgoto não tratado nos rios e mares. Cerca de 40% das residências brasileiras não têm acesso a saneamento básico, e em boa parte dos casos em que o esgoto é coletado, não há tratamento (BILA; DEZOTTI, 2003).

O risco de intoxicação do paciente e familiares se deve ao fato de esse tratamento ser utilizado em doses o mais próximo possível das doses máximas individuais toleradas, e por serem administrados com uma maior frequência, isso para desestimular o novo crescimento do tumor.

Estudo sobre a contaminação ambiental mostram que os fármacos quimioterápicos e seus metabólitos são pertencentes a uma subclasse de contaminantes orgânicos de caráter emergente que vem sendo constantemente inserida no ambiente aquático por meio da disposição inadequada de resíduos oriundos de indústrias farmacêuticas e hospitais, efluentes hospitalares não tratados e através da excreção dos fármacos (MOURA; SILVA, 2019; BESSE; LATOUR; GARRIC, 2012).

Na atualidade, além dessas drogas estarem sendo utilizadas na terapêutica de doenças malignas, acontece um aumento do uso com intuitos profiláticos (terapêutica adjuvante), e em tratamento de patologias benignas (doenças autoimunes, doenças inflamatórias crônicas do foro gastroenterológico ou reumatológico, entre outras), por exemplo: artrite reumatoide (metotrexato e ciclofosfamida), doença de Crohn (6-mercaptopurina), transplante de órgãos (metotrexato e azatioprina), anemia falciforme (hidroxiureia), psoríase (metotrexato) e outras condições patológicas não oncológicas (INCA, 2018).

Essas drogas têm em comum o fato de poderem lesar o genoma celular (efeito genotóxico). Idealmente, deveriam afetar apenas as células neoplásicas; os fármacos disponíveis, no entanto, embora afetem preferencialmente as células malignas, são relativamente inespecíficos, afetando simultaneamente o genoma das células normais, condicionando assim efeitos adversos para a saúde, quer dos doentes tratados quer dos profissionais de saúde a eles expostos (SUSPIRO; PRISTA, 2012)

As intoxicações estão muito presentes no tratamento quimioterápico, elas são

definidas como um conjunto de sinais e sintomas tóxicos ou apenas bioquímicos provocados pela interação de um agente químico com o sistema biológico, ou seja, um desequilíbrio orgânico ou estado patológico resultante da exposição a substâncias químicas encontradas no ambiente – plantas, animais peçonhentos ou venenosos, agrotóxicos, medicamentos, produtos de uso industrial, e produtos de uso domiciliar (TAVARES *et al.*, 2013).

Entre essas intoxicações, as de caráter não intencionais constituem uma das principais causas de atendimentos em unidades de emergência, sendo mais comuns na faixa etária de zero a 12 anos (TAVARES *et al.*, 2013).

A quimioterapia atua sistemicamente, ou seja, os medicamentos administrados ao paciente durante o tratamento agirão de modo indiscriminado nas células, sejam elas normais ou cancerosas, podendo ocasionar, por esse motivo, efeitos colaterais desagradáveis, podendo debilitar o paciente, colocando-o em risco. Espera-se que esses indivíduos se tornem propensos a significativas modificações resultantes da toxicidade da droga, com impacto direto em sua qualidade de vida (CRUZ; ROSSATO, 2015).

Entre as toxicidades comumente associadas à quimioterapia, as mais comuns são: a supressão da medula óssea; a alopecia; a imunossupressão; as náuseas e os vômitos; a mucosite, bem como as mudanças sociais e emocionais como depressão, estresse, vergonha, isolamento social, entre outras (GOMES *et al.*, 2018).

Todos esses aspectos podem impactar negativamente no estado geral do paciente durante o tratamento, podendo, inclusive, resultar na interrupção provisória do tratamento, e na morte do paciente (TERRA *et al.*, 2013).

De acordo com o INCA (2018), os efeitos adversos mais perigosos podem ser divididos em dois grupos, sendo eles: o grupo composto pelos efeitos agudos, em que se tem as erupções cutâneas como principal exemplo, e o grupo composto pelos efeitos crônicos, exemplo: infertilidade, abortos espontâneos, malformações congênitas e leucemia mieloide aguda.

As principais drogas envolvidas em efeitos crônicos são: bussulfano, clorambucila, ciclofosfamida, melfalano, lomustina, treossulfano, MOPP – combinação das seguintes drogas: mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona, etoposídeo em associação com cisplatina e bleomicina); câncer de

bexiga comum com o uso de ciclofosfamida. Além desses, é comum o câncer de pulmão ao uso da associação MOPP (INCA, 2018).

Outra questão muito importante sobre a segurança desse tratamento é a responsabilidade do descarte correto, ao término do tratamento ou quando o medicamento for suspenso ou trocado, pois pesquisas mostram que o descarte de medicamentos consiste em uma preocupação considerável para a saúde pública.

Dependendo da intensidade da toxicidade, esses produtos podem provocar contaminação do meio ambiente, por esse motivo, não podem ter a mesma destinação final de resíduos comuns (VAZ; FREITAS; CIRQUEIRA, 2011). Além disso, com a escassez de recursos como a água potável e o aumento da população, a previsão é de que problemas dessa natureza se intensifiquem nos próximos anos (FLORIO, 2012).

Pesquisas têm detectado a presença de diversos tipos de fármacos, cosméticos e produtos de higiene pessoal em águas superficiais, subterrâneas, água para consumo humano, e até mesmo em solos sujeitos à aplicação de lodo de esgoto (CARVALHO *et al.*, 2009).

Esses compostos, quando em presença no solo e a água, podem provocar contaminação, que mesmo em uma rede de tratamento de esgoto, não é removida completamente (PINTO *et al.*, 2014).

Esses resíduos, quando sujeitos às condições adversas de umidade, temperatura e luz, podem transformar-se em compostos tóxicos e provocar o desequilíbrio ao meio ambiente, modificando ciclos biogeoquímicos e alterando as teias e cadeias alimentares (PINTO *et al.*, 2014).

Os fármacos são feitos para serem persistentes, preservando sua natureza química o suficiente para servir a um propósito terapêutico. Assim, cerca de 50% a 90% de uma dosagem do fármaco é eliminada de forma inalterada e persiste no meio ambiente (BILA; DEZOTTI, 2003).

Descartar de modo incorreto esses resíduos, como jogá-los em aterros comuns ou despachá-los pela rede de esgoto, pode promover a contaminação de solo, lençóis freáticos, lagos, rios e represas, afetando também a fauna e flora que fazem parte do ciclo de vida da região contaminada. É um problema desprezado pela população e muito pouco noticiado por órgãos de imprensa, governamentais ou entidades de terceiro setor (UEDA *et al.*, 2009).

De acordo com a literatura, observa-se que os destinos mais comuns de descarte de medicamentos vencidos são o lixo comum e o vaso sanitário. Outras maneiras de descarte incorreto foram por meio da pia e do tanque de lavar roupa (VAZ; FREITAS; CIRQUEIRA, 2011).

Como a quimioterapia oral tende a crescer cada vez mais no Brasil, seguindo a tendência dos grandes países desenvolvidos, logo será possível observar um aumento de casos de intoxicação e contaminação ambiental por esses produtos.

Analisando a política pública, foram poucos os avanços ao acesso a esses medicamentos, as conquistas são apenas para os usuários da Saúde Complementar. Em 2014, foi publicado no Diário Oficial da União, a RN 349, que altera a Resolução Normativa – RN 338, de 21 de outubro de 2013, que dispõe sobre o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde no âmbito da Saúde Suplementar, para regulamentar o tratamento antineoplásico de uso oral. Os pontos mais importantes são:

[...] Fornecimento de medicamentos para tratamento domiciliar, isto é, aqueles prescritos pelo médico assistente para administração em ambiente externo ao de unidade de saúde.

Cobertura de medicamentos antineoplásicos orais para uso domiciliar, assim como medicamentos para o controle de efeitos adversos e adjuvantes de uso domiciliar relacionados ao tratamento antineoplásico oral e/ou venoso.

Fica incluído o item “Medicamentos para o controle de efeitos adversos e adjuvantes relacionados a tratamentos antineoplásicos” e alterada a segmentação do item “Terapia antineoplásica oral para o tratamento de câncer” do Anexo I da RN nº 338, com a inclusão das segmentações hospitalar com ou sem obstetria, conforme Anexo I da RN 349[...]. (BRASIL, 2013,on-line; DIÁRIO OFICIAL, 2014, on- line).

Em 2020, foi proposto um novo projeto de lei, o PL 6330/19, que prevê a ampliação do “acesso a tratamentos antineoplásicos domiciliares de uso oral aos usuários de planos de assistência à saúde”. Segundo o projeto, os antineoplásicos devem ser automaticamente oferecidos pelos planos de saúde, assim como já é feito com os medicamentos de aplicação intravenosa. Em vários casos, por não ter um substituto intravenoso, essas substâncias apresentam maiores chances de cura, de sobrevida, de controle da doença e dos seus sintomas e de melhora da qualidade de vida (MALUF, 2020).

Alguns desses medicamentos já vêm sendo fornecidos pelos convênios médicos no Brasil desde 2016 e, em muitos casos, estão sendo entregues por *delivery*, o que vem aumentando a partir de 2019, e segue aumentando devido à

pandemia do novo coronavírus. Assim, tem-se uma entrega sem orientação farmacêutica presencial, logo, os riscos são potenciais e devem ser avaliados pelas autoridades públicas, pois esse é um tratamento complexo tanto quanto a injetável, e deve ser acompanhada de modo responsável, tanto por ser de alto risco, quanto por se tratar, na grande maioria, de valores financeiros altíssimos, para os sistemas de saúde ou para o próprio paciente (COLLADO-BORRELL *et al.*, 2016).

Um avanço para a saúde pública foi a publicação do decreto que instituiu a Logística Reversa de Medicamentos Domiciliares Vencidos ou em Desuso, de Uso Humano, Industrializados e Manipulados, e de suas Embalagens após o Descarte pelos Consumidores (Decreto Nº 10.388, de 5 de junho de 2020). Ele representou um avanço no campo normativo justificado pela necessidade de um tratamento mais adequado desses resíduos que têm potencial de periculosidade.

Dessa forma, de acordo com o Decreto, os comerciantes devem definir os pontos em que os consumidores podem fazer o descarte de medicamentos e onde será o armazenamento primário desses resíduos. Os distribuidores, por sua vez, são responsáveis por custear a coleta nos pontos de armazenamento primário e transporte até os pontos de armazenamento secundário. O mesmo decreto diz que o descarte deve ser realizado preferencialmente onde ocorre a dispensação.

O processo de dispensação se torna importantíssimo nesse contexto, desde o recebimento da receita médica até a finalização do tratamento, deve ser bem estruturado, pois quando realizado com segurança e qualidade, constitui apenas uma parte para garantir a adesão adequada ao tratamento quimioterápico domiciliar (MOKIOU; HANSON, 2015).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO), em seu primeiro consenso publicado em 2014, os farmacêuticos inovaram muito acerca da assistência prestada a pacientes oncológicos, em meados da década de 80, poucos eram os serviços que dispunham de farmacêuticos designados para atuar em oncologia, e aqueles que iniciaram as atividades praticamente atuavam no controle de suprimento sem nenhuma atividade clínica.

No Brasil a profissão não é muito valorizada e reconhecida, mas com a evolução dos serviços e, principalmente, com as creditações nacionais e internacionais, o trabalho do farmacêutico se aprimorou e hoje é parte integrante da equipe multiprofissional, atuando de forma clínica (SOBRAFO, 2014)

Segundo Otoni (2020, p. 6):

O profissional farmacêutico vem se destacando, expandindo os seus conhecimentos além das atividades administrativas, desenvolvendo e ganhando experiências para atender a crescente demanda do sistema de saúde no cuidado ao paciente oncológico. A criação de centrais de manipulações de quimioterápicos e validação da prescrição oncológica foram uma das primeiras contribuições do farmacêutico na busca de diminuir erros e aumentar a segurança dos medicamentos

Integrante essencial da equipe multiprofissional em oncologia, o farmacêutico atua na manipulação e gerenciamento dos medicamentos utilizados em suas diferentes etapas, garantindo que os procedimentos sejam realizados da maneira adequada, conforme indicação e posologia (SOBRAFO, 2014).

Ainda de acordo com a SOBRAFO, as atribuições dos farmacêuticos permeiam todo o ciclo da assistência farmacêutica, da seleção dos medicamentos e produtos para a saúde ao pós-uso, como por exemplo o atendimento clínico para acompanhar os efeitos desejados e indesejados na quimioterapia oral, passando também pela pesquisa clínica e pela docência.

Dentre as atividades do profissional farmacêutico oncológico estão a avaliação farmacêutica da prescrição médica, em que são analisados todos os aspectos farmacológicos, como: indicação, dose, via de administração, frequência, horário da administração, compatibilidade, possíveis reações adversas e interações droga x nutriente e droga x droga (OTONI, 2020).

Simons *et al.* (2011) demonstraram o potencial da intensificação da prestação de cuidados farmacêuticos para melhorar o resultado do tratamento da quimioterapia oral. A intervenção farmacêutica resultou em melhora significativa da adesão do paciente. Além disso, os pacientes que receberam atenção farmacêutica intensificada foram mantidos por mais tempo no regime de capecitabina e mostraram melhor regularidade em relação aos intervalos de ingestão do medicamento.

Outro estudo no Brasil realizado por Souza et al. (2016) evidenciou que o profissional farmacêutico se apresenta como elemento essencial ao tratamento farmacoterapêutico em oncologia. Sua atuação é importante em várias etapas da terapia antineoplásica, competindo a esse profissional a seleção dos medicamentos e materiais por meio da verificação do cumprimento das exigências legais pelo fornecedor e da avaliação técnica dos produtos, sendo ainda responsável pela notificação de desvios de qualidade e notificações junto aos órgãos reguladores. Evidencia-se que o tratamento do paciente oncológico é multidisciplinar e cada profissional envolvido tem sua importância no prognóstico de vida do paciente. Comumente, o paciente tem contato com médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos entre outros.

Caprara e Rodrigues (2004) descrevem que o médico oncologista é o profissional de saúde que tem um maior contato com o paciente, por outro lado, a maioria das queixas dos pacientes a esses profissionais faz referência às dificuldades comunicacionais e não à sua competência clínica, apontando que um bom relacionamento aumenta a satisfação do paciente e a qualidade do serviço de saúde, além de influenciar positivamente o estado de saúde do paciente.

Sob a perspectiva da oncologia, nota-se que essa relação carrega peculiaridades que lhes são próprias. Por se tratar de uma doença percebida como traumatizante perante o imaginário pessoal e coletivo, sua abordagem torna-se especialmente difícil. Angústias, medos e sofrimentos apresentam-se na vida dos pacientes e de suas famílias, necessitando estabelecer um vínculo com o profissional como coadjuvante terapêutico.

Logo, fica evidente que esse profissional é essencial para a prevenção de intoxicação pelo paciente, familiares e meio ambiente, no que se diz respeito aos quimioterápicos orais, sendo necessário um engajamento de todos os profissionais de saúde, como médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, fisioterapeutas, radiologistas entre outros, para que se criem recomendações sustentáveis e de impacto para prevenção de danos relacionados à falta de orientação. Espera-se que as autoridades possam fiscalizar mais e garantir a saúde ambiental no país.

A importância do farmacêutico na oncologia se confirma por ser ele o último profissional da saúde em contato com o paciente antes da administração dos

medicamentos orais. Em alguns países, o farmacêutico também prescreve medicamentos junto com o diagnóstico realizado pelo médico.

1.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os possíveis riscos de toxicidade que o uso de quimioterapia oral em ambiente domiciliar pode ocasionar ao meio ambiente e à população.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar, mediante revisão integrativa na literatura nacional e internacional, as recomendações e os prováveis riscos de toxicidade a familiares e ao meio ambiente acarretadas pela utilização dos fármacos quimioterápicos orais;
- Correlacionar a toxicidade ambiental com as drogas antineoplásicas orais mais utilizadas pela população brasileira;
- Analisar o contexto da “dispensação farmacêutica brasileira” quanto ao uso de quimioterapia oral domiciliar no Brasil no período de 2019-2020 por meio de questionário direcionado aos profissionais farmacêuticos que atuam em oncologia.

2 METODOLOGIA

Este estudo constitui uma pesquisa de objetivo exploratório/descritivo e de natureza quantitativa que se dividiu em três partes.

A primeira trata-se de um levantamento bibliográfico, descritivo, tipo revisão integrativa, composta por seis etapas: 1ª: elaboração da pergunta norteadora; 2ª: busca ou amostragem na literatura; 3ª: coleta de dados; 4ª: análise crítica dos estudos incluídos; 5ª: discussão dos resultados da revisão; e 6ª: apresentação da revisão integrativa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008), para esclarecer a questão norteadora: o que a literatura científica recomenda e alerta sobre a segurança do paciente, familiares e meio ambiente sobre o uso domiciliar de agentes quimioterápicos orais?

Foram realizadas buscas online no Portal da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) logado pela Comunidade Acadêmica Federada, pela assinatura da UFS (Universidade Federal de Sergipe). Por meio dessa Plataforma, foram selecionadas na pesquisa as seguintes bases de acesso a conteúdos científicos: Scopus(Elsevier), Pubmed Central, MEDLINE, *Directory of Open Access Journals* (DOAJ), *Science Citation Index Expanded (web of Science)*, LILACS e Google Acadêmico. Foram selecionados os seguintes descritores: “*accidental poisoning*”, “*emerging contaminant*” e “*endocrine deregulator*”, e foi feito o cruzamento de dados junto com os termos registrados no DECS - Descritores em Ciências da Saúde: “*Oral chemotherapy*” e “*environmental risks*”, conforme mostrado nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Descritores utilizados em idioma inglês e suas traduções em português e espanhol.

Descritores em Inglês	Descritores em Português	Descritores em Espanhol
<i>Oral Chemotherapy</i>	Quimioterapia Oral	<i>Quimioterapia oral</i>
<i>Environmental Risk</i>	Risco Ambiental	<i>Riesgo Ambiental</i>
<i>Accidental Poisoning</i>	Intoxicação acidental	<i>Envenenamiento Accidental</i>
<i>Emerging Contaminant</i>	Contaminantes Emergentes	<i>Contaminante Emergente</i>
<i>Endocrine Deregulator</i>	Desreguladores Endócrinos	<i>Desregulador Endocrino</i>

Fonte: Autor (2021).

Tabela 2. Descritores pesquisados com os termos booleanos AND e OR e seus resultados de pesquisa. Uberlândia (MG), Brasil (2020).

Descritores	
("oral chemotherapy" AND "environmental risk") OR ("accidental poisoning" AND "oral chemotherapy") OR ("oral chemotherapy" AND "emerging contaminant") AND ("oral chemotherapy" AND "endocrine deregulator")	
Scopus (Elsevier)	8
MEDLINE/PubMed (NLM)	10
<i>Directory of Open Access Journals</i> (DOAJ)	22
<i>Science Citation Index Expanded</i> (Web of Science)	8
LILACS	9
Google Acadêmico	45
Total	102

Fonte: Autor (2021).

Foram adotados como critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra, completos e com revisão por pares, nos idiomas português, espanhol e inglês, e que foram publicados no período de 2008 a 2020, porque trazem informações atuais e condizentes ao tema. Os critérios de exclusão foram artigos repetidos nas diferentes bases de pesquisa, incompletos, cartas, tese, livros, resenhas e artigos que não atendessem à questão norteadora da pesquisa.

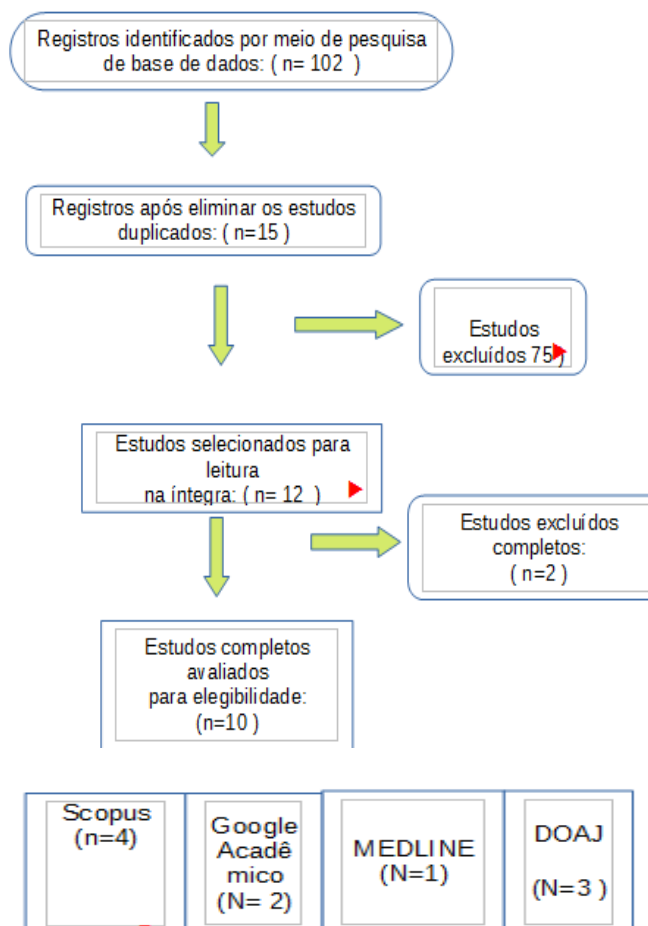
Foram encontrados, inicialmente, 102 publicações, dessas, 15 eram publicações repetidas, e após o refino com os critérios de exclusão e inclusão, restaram 16 artigos. Foram lidos os resumos, com o objetivo de refinar ainda mais a amostra, selecionando-se 12 artigos. Excluíram-se, após a leitura aprofundada dos textos, dois artigos que não respondiam à questão norteadora. Compôs-se, assim, a amostra final por dez estudos, os quais permitiram construir grupos em que emergiram duas categorias para discussão: a) A questão da segurança ao uso de quimioterapia oral pelos pacientes, familiares e demais pessoas que estejam mais próximas ao paciente; b) Os riscos a que o meio ambiente está sujeito pelo descarte incorreto de resíduos de quimioterápicos orais.

Ressalta-se, com relação ao nível de evidência (NE), que os dados foram apresentados em sete níveis sendo: Nível 1: evidências provenientes de uma revisão sistemática; Nível 2: evidências obtidas de ensaio clínico; Nível 3: evidências de estudos controlado com randomização; Nível 4: evidências provenientes de estudo de caso-controle ou coorte; Nível 5: evidências provenientes de uma revisão sistemática de estudos qualitativos e descritivo; Nível 6: evidências de um único

estudo descritivo ou qualitativo; Nível 7: evidências provenientes de opinião de autoridades ou relatórios de comissões (STILLWELL *et al.*, 2010).

Armazenaram-se os artigos, uma vez definida a amostra, em bancos de dados virtuais. Apresenta-se, de acordo com a Figura 1, o fluxograma da coleta de dados e seleção dos estudos que compõem a amostra contendo os cruzamentos de descritores utilizados, o desenvolvimento da coleta de dados, assim como o número de artigos encontrados e o respectivo número de artigos incluídos e excluídos que compuseram a amostra deste estudo.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos segundo o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.



Fonte: MOHER *et al.*, 2009.

A Segunda parte consistiu em realizar um levantamento documental por meio de bulas profissionais de medicamentos antineoplásicos orais sobre os principais efeitos toxicológicos dessas drogas, para posterior montagem de um quadro em que serão apontados os principais riscos toxicológicos para o meio ambiente e para a

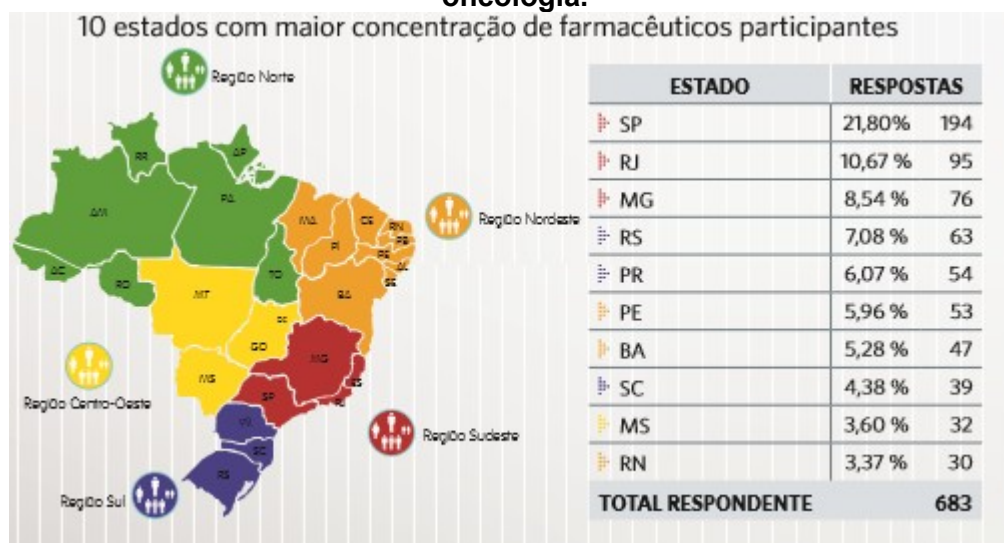
população exposta. Foram selecionadas as principais drogas quimioterápicas orais prescritas no Brasil, mediante pesquisa em publicações de associações e entidades oncológicas como: SBOC, ONCOGUIA e SOBRAFO, pesquisa realizada entre julho e dezembro de 2019. Após um estudo detalhado das bulas profissionais dessas substâncias, um total de 42, foram selecionadas as com maiores evidências detalhadas,

A Terceira parte refere-se à coleta de informações por meio de aplicação de questionário eletrônico enviado a um público-alvo específico: Farmacêuticos atuantes em Farmácia Oncológica no ano de 2020, que trabalham nos estados da região Sudeste do Brasil, para verificar se estão sendo realizadas recomendações de segurança na dispensação de quimioterapia oral. A região sudeste foi escolhida por ser segundo o CFF a região onde se tem o maior número de profissionais atuantes nessa área no Brasil. O profissional farmacêutico foi escolhido por ser o último profissional de saúde a ter contato com o paciente antes da administração do quimioterápico oral. O questionário foi construído utilizando a ferramenta *on line* do *Google Forms*, sendo composto de 17 perguntas, sendo 16 objetivas e uma subjetiva. A aplicação foi realizada após aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), disponível no Anexo 1, e da aceitação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos participantes, o qual está disponível no Anexo 2.

2.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Segundo o Conselho Federal de Farmácia, em seu último levantamento no ano 2017, o número de profissionais farmacêuticos que trabalham em oncologia na região sudeste é o maior e representa 41% do total, conforme a Figura 2. O número de profissionais pesquisados (86) é representativo e foi calculado para dar evidências:

Figura 2. Os dez estados com maior concentração de farmacêuticos participantes em oncologia.



Fonte: SOBRAFO, 2017.

Figura 3. Percentual de farmacêuticos que trabalham com quimioterapia oral.



Fonte: SOBRAFO, 2017.

2.2 CÁLCULO DA AMOSTRA

Para Calcular a Amostra, foi utilizada a seguinte fórmula (baseado em Santos, “Calculo amostral.vai.la”, <http://www.calculoamostral.vai.la>):

$$n = N \frac{Z^2 p (1-p)}{e^2 + Z^2 p (1-p)}$$

Em que n é o tamanho da amostra que se deseja calcular (amostragem), N é tamanho do universo (ou seja, a população), Z é o desvio do valor médio que é aceito para alcançar o nível de confiança que se deseja, e é a margem de erro máximo que se admite e p é a proporção que se espera encontrar.

Figura 4. Cálculo de amostra online.

Erro amostral 10 %

Nível de confiança:

90% Utilize este nível para ciências sociais

95% Utilize esta nível para ciências da saúde

99% Utilize este nível para ciências exatas

População 365

Percentual máximo %

Percentual mínimo %

Calcular

Amostra calculada 77

FONTE: Cálculo amostral (2021).

O erro amostral foi 10% e representa a estimativa máxima de erro, já o nível de confiança foi de 95%, e o número N ou P (população) utilizado foi 365, tendo sido obtido pela soma do total de farmacêuticos nos estados de Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro, 76, 194 e 95 respectivamente, apresentados na Tabela 7. Utilizando-se a fórmula, o resultado foi da amostra calculada foi de 77 profissionais, portanto, o número mínimo de profissionais a serem entrevistados. A pesquisa contou com a participação de 86 farmacêuticos.

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Quanto ao recrutamento dos profissionais, os critérios foram: ser farmacêutico com registro ativo no Conselho Regional de Farmácia (CRF) e trabalhar em farmácia hospitalar oncológica. Nesse sentido, foram incluídos na pesquisa os profissionais que:

- Fazem parte do público-alvo desta pesquisa, consentirem em participar da pesquisa e a fornecerem informações pelo método descrito;
- Assinarem o TerTCLE - VERSÃO ONLINE,
- Terem 18 anos ou mais;

- Estiverem desenvolvendo suas atividades laborais no período de coleta de dados.

2.4 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

- Os que não se interessarem em participar da pesquisa;
- Aqueles que se recusarem a assinar o TCLE; Aqueles que não estiverem de acordo com os critérios de inclusão.

2.5 ELABORAÇÃO DO QUESTIONÁRIO

Para a elaboração do instrumento de coleta de dados, optou-se por buscar associações pelas questões norteadoras da pesquisa e o papel desenvolvido pelo profissional farmacêutico em farmácias oncológicas.

Assim, o desfecho primário foi elaborar perguntas que buscassem descobrir a realidade de como está sendo feita a dispensação da quimioterapia oral no Brasil, mais precisamente na região sudeste, se estão orientando ou não os pacientes, se os fármacos são entregues por *delivery*, se é entregue uma cartilha aos familiares, se é feita uma consulta farmacêutica de orientação e qual o impacto de tais ações para evitar os riscos de intoxicação ao paciente, familiares e meio ambiente, além de outros problemas como a falta de aderência ao tratamento.

Os testes foram realizados por meio da disponibilidade do questionário aos entrevistados em meio eletrônico (e-mail). Durante a elaboração do questionário, optou-se pela escala de análise de itens e, nesse caso especificamente, pela forma denominada por escala do tipo Likert, porém ajustada a cinco níveis de concordância para escolha, sendo as opções 1 e 5 os extremos, representando respectivamente as respostas "discordo totalmente e concordo totalmente".

As escalas Likert são populares, de fácil construção e fornecem maior quantidade de dados, quando comparadas a outras escalas. São escalas que permitem mensurar o quanto a pessoa concorda ou discorda com um item que está sendo avaliado (COOPER; SCHINDLER, 2003). A versão do questionário de pesquisa foi constituída de 16 itens, baseados na Escala Likert, utilizados para

mensuração direta dos atributos pesquisados e um item subjetivo, complementados por dados de qualificação a serem fornecidos pelos próprios respondentes.

A aplicação do questionário foi realizada no período compreendido entre os meses de abril a junho de 2020, sendo que o projeto foi aceito pelo CEP da UFU em setembro de 2019.

Foram recolhidos um total de 86 questionários preenchidos eletronicamente, dos quais, cinco profissionais responderam que estavam atuando em outros estados fora da região sudeste e foram excluídos. A lista com o endereço dos e-mails dos farmacêuticos que trabalham na oncologia foi adquirida através de grupos do Facebook e LinkedIn voltados aos profissionais farmacêuticos oncológicos.

Foram enviadas cartas convites e, quando respondidas positivamente, o pesquisador enviou o link para a participação. O questionário foi desenvolvido mediante a plataforma gratuita *Google Forms*, que é um software de criação de questionários online.

A amostra se concentrou no Estado de São Paulo, devido à sua representatividade, mas proporcionalmente ao número total de farmacêuticos em cada estado, foi obtida uma participação homogênea, caracterizando-se, dessa forma, pela heterogeneidade em função da distribuição geográfica dos participantes pela região sudeste.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o intuito de fundamentar o conhecimento teórico e a metodologia específica deste estudo, valorizar os resultados e discussão da problemática, optou-se por dividi-lo em três capítulos temáticos.

3.1 CAPÍTULO TEMÁTICO 1: REVISÃO INTEGRATIVA

Na presente revisão integrativa, foram selecionados dez artigos que atenderam os critérios de inclusão metodológica, sendo apresentados em inglês, espanhol e português. Na Tabela 3, estão apresentados os achados desta pesquisa, organizados em ordem de código de estudo, iniciando em um e finalizando em dez, sendo contempladas também na tabela as seguintes informações: Autor/ano; Título do artigo; Periódico em que foi publicado; Objetivos do estudo; Metodologia adotada; Nível de evidência da pesquisa e trecho narrativo.

Tabela 3. Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa.

(continua)

Nº	Autor/Ano	Título	Periódico	Objetivos	Metodologia	Nível	Trecho Narrativo
1	CAPOOR; BHOWMIK, 2017	Dispersão de drogas citotóxicas, segurança citotóxica e gerenciamento de resíduos citotóxicos: práticas e diretrizes específicas propostas na Índia	Indian journal of medical and paediatric oncology: Official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology, [S. l.], v. 38, n. 2, p. 190-197, abr./jun. 2017	Este artigo busca mostrar as práticas relacionadas a resíduos citotóxicos, segurança citotóxica e gerenciamento de resíduos citotóxicos e fazer recomendações para tentativas de diretrizes específicas de descarte na Índia	Revisão Sistemática	V	A instituição deve ter um processo claro para tratar a questão dos resíduos citotóxicos dos pacientes em suas residências, em conformidade com as normas nacionais de resíduos biomédicos
2	JOHNSON <i>et al.</i> , 2008	Os medicamentos quimioterápicos citotóxicos lançados nos rios representam um risco ao meio ambiente e à saúde humana? Uma visão geral e um estudo de caso no Reino Unido	Journal of Hydrology, [S. l.], v. 348, n. 1-2, p. 167-175, jan. 2008	Mostrar os prováveis impactos da contaminação ambiental por medicamentos quimioterápicos que chegam até a população através da água.	Estudo de Caso	IV	A exposição de grávidas, a medicamentos por meio da água potável deve ser minimizada. A tecnologia atual de purificação de água potável dá motivos para otimismo quanto à remoção desses compostos, mas ainda não existem dados apropriados.
3	GIVEN; SPO-ELSTRA; GRANT, 2011	O desafio do tratamento com agentes antineoplásicos orais.	Seminars in oncology nursing, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 93-103, maio 2011	Dado o uso crescente de agentes antineoplásicos orais no tratamento do câncer, a adesão do paciente é crítica para o sucesso do tratamento. Este artigo revisa o escopo do problema e as questões de adesão aos antineoplásicos orais.	Revisão Sistemática	V	A adesão subótima aos agentes antineoplásicos orais é um problema clínico significativo que pode resultar em doença ou complicações do tratamento, ajuste no regime de tratamento, progressão da doença e morte prematura.
4	RIEDER <i>et al.</i> , 2015	Adesão a agentes antineoplásicos orais: avaliação de um programa de treinamento multicêntrico e multidisciplinar para médicos e enfermeiras	European Journal of Cancer, [S. l.], v. 51, n. 3, p. S236, set. 2015	Fornecer conhecimento e habilidades para aos médicos e enfermeiras para atender às necessidades crescentes de informação e suporte para os pacientes com tumor que tomam medicamentos via oral contra o câncer.	Estudo de caso	IV	A autoavaliação das habilidades recém-adquiridas melhorou após o primeiro ano de implementação do treinamento para adesão aos quimioterápicos orais. Todos os pacientes participantes se beneficiam da consulta estruturada e ficam satisfeitos com a qualidade.

Tabela 3. Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa.

(continua)

Nº	Autor/Ano	Título	Periódico	Objetivos	Metodologia	Nível	Trecho Narrativo
5	PRIETO; ROCHA, 2019	Competencias familiar para cuidar de um ente que recebe quimioterapia	Revista Ciencia y Cuidado, Cúcuta, v. 16, n. 2, p. 95-107, maio/ago. 2019	Associar as condições sociodemográficas e o nível de competências que os cuidadores familiares possuem para o cuidado no domicílio de pacientes em quimioterapia	Descritivo Correlacional	VI	As condições sociodemográficas e a funcionalidade familiar estão associadas às dimensões que compõem as habilidades de cuidado e as habilidades de cuidado globais.
6	RUDNITZKI et al., 2015	Agentes orais para câncer: desafios e recomendações de segurança	Clinical journal of oncology nursing, Pittsburgho, v. 19, n. 3, p. 41, jun. 2015	Fornecer informações sobre o estado atual de conhecimento e recomendações na literatura sobre questões de segurança com OACs e estratégias para redução de risco.	Revisão Integrativa	V	Como o número de drogas quimioterápicas orais continua a aumentar, os padrões existentes relacionados a erros de medicação e segurança exigirão uma revisão contínua para diminuir os riscos e perigos para pacientes, cuidadores e profissionais de saúde.
7	MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017	Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios	Química Nova, São Paulo, v. 40, n. 9, p. 1094-1110, 2017	Fornecer uma boa visão dos níveis particulares de contaminação, de vários tipos de desreguladores endócrinos para fornecer dados que podem ser usados tanto para pesquisas futuras quanto para tomadas de decisão na área de regulamentação de políticas públicas.	Revisão Integrativa	V	Os fármacos pertencem a uma das classes de contaminantes emergentes mais estudadas em todo o mundo (sendo a segunda mais estudada no Brasil), pois são constantemente lançados no ambiente em grandes quantidades
8	WALSH et al., 2013	Avaliação de risco através dos pais de crianças que utilizam quimioterapia oral em diferentes localidades, para reduzir erros.	Journal of oncology practice, [S. l.], v. 9, n. 1, p. e1-e7, 2013	Envolver os pais de crianças com câncer em um estudo multisistêmico usando métodos proativos de avaliação de risco para identificar como os erros ocorrem em casa e propor estratégias de redução de risco.	Estudo caso Controle	IV	Dentre os erros os de falha com alta prioridade estão a falha de comunicação ao receber instruções do médico (causada por instruções conflitantes ou lapso parental) e tratamento de quimioterapia não segura.

Tabela 3. Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa.

(conclusão)

Nº	Autor/Ano	Título	Periódico	Objetivos	Metodologia	Nível	Trecho Narrativo
9	YUKI; ISHIDA; SEKINI, 2015	Exposição secundária de membros da família com ciclofosfamida após quimioterapia, um estudo piloto.	Oncology Nursing Forum, [S. l.], v. 42, n. 6, p. 665-671, nov. 2015	Quantificação de ciclofosfamida (CPA) excretada na urina dos pacientes com câncer e seus familiares conviventes sete dias após a administração para avaliar seus riscos.	Ensaio Clínico	II	Essas descobertas indicam que os membros da família em contato próximo com pacientes que recebem CPA estão em alto risco para exposição ao medicamento até sete dias após o tratamento.
10	MARIE <i>et al.</i> , 2017	Monitoramento ambiental por amostragem de superfície para citotóxicos: uma revisão	Environmental monitoring and assessment, [S. l.], v. 189, n. 2, p. 52, 06 jan. 2017	Comparar várias técnicas e resultados de amostragem de superfície analisando a contaminação por citotóxicos	Revisão Bibliográfica	V	Técnicas de dosagem devem ser usadas rotineiramente em todos os locais onde haja suspeita de exposição citotóxica.

Fonte: Autor (2021).

Apresentam-se os resultados, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, concentrando-se os achados quanto à base de dados, ao ano de publicação e número de estudos, sendo que quatro (40%) foram encontrados na SCOPUS- ELSEVIER; um (10%) na MEDLINE/PUBMED; três (30%) no *Directory of Open Access Journals* (DOAJ); e dois (20%) no GOOGLE ACADÊMICO. No que se refere ao ano em que foram publicados os artigos, 2015 e 2017 foram destaque, com o maior número de publicações, totalizando seis (60%); as demais publicações foram nos anos de 2008, 2013, 2014 e 2019, contendo uma publicação em cada ano.

Identificaram-se, quanto ao delineamento, maior prevalência do tipo quanti-qualitativo. Os demais estudos foram delineamento e pesquisa documental.

Agruparam-se os resultados dessa análise em duas categorias discutidas a seguir.

3.1.1 A questão da segurança ao uso de quimioterapia oral pelos pacientes, familiares e demais pessoas que estejam próximas ao paciente.

Encontram-se, nesta categoria, os artigos representados na Tabela 3 por: 3, 4, 5, 6, 8 e 9.

Observa-se que problemas com a adesão ao tratamento constituem o fator de risco mais estudado no que concerne à quimioterapia oral. Existe um grande corpo de evidências empíricas sobre os fatores que contribuem para a adesão à medicação em geral, visto que os pesquisadores tentaram identificar os preditores de não adesão para desenvolver intervenções, no entanto, a relação entre esses fatores e a adesão tem sido inconsistente; e a maioria dos estudos encontrou associações fracas ($<0,15 r$) com a não adesão (GIVEN; SPOELSTRA; GRANT, 2011).

Verifica-se, no estudo de Given, Spoelstra e Grant (2011, p. 4), que dentre os motivos para a não adesão, constam: o descuido ao tomar medicamentos, sendo este o maior entre os fatores; e o esquecimento de tomar medicamento, doses omitidas propositalmente, doses tardias, preocupações com os efeitos, medo da complexidade do tratamento, entre outros. Assim, esses estudos fornecem uma compreensão geral das razões para a não adesão e apontam a necessidade de os pacientes terem lembretes ao tomar antineoplásicos orais.

Ressalta-se, ainda, conforme alguns estudos selecionados nesta categoria (GIVEN; SPOELSTRA; GRANT, 2011; RIEDER *et al.*, 2015), que as consequências da não adesão são várias, destacando-se: o comprometimento da comunicação do profissional de saúde, dificultando a relação paciente-provedor; o aumento dos efeitos

colaterais e/ou eventos adversos causados por toxicidades, isso significa que o uso de doses maiores ou com mais frequência do que o prescrito, ou na hora errada do dia, podem apresentar níveis maiores de toxicidade; e todas essas consequências ocasionam em trazer um aumento do uso de recursos de saúde e na redução da sobrevivência do paciente.

Observa-se, nos estudos de Prieto e Rocha (2019), e de Yuki, Ishida e Sekini (2015), um outro tipo de risco que a quimioterapia oral pode ocasionar: os perigos da exposição de familiares e cuidadores. Esses estudos alertam para o perigo até de pessoas que não lidam diretamente com os medicamentos. Os cuidadores e familiares que administram a medicação correm um risco maior de exposição indireta a drogas, porque geralmente não usam equipamento de proteção individual. Vale ressaltar que níveis de drogas foram detectados na cama e no suor dos pacientes, sendo citados estudos que apontam contaminação de trabalhadores de lavanderias, profissionais de limpeza que trabalham em casas de apoio e lares de idosos. Esses achados sugerem que familiares e demais pessoas que convivem com pacientes com câncer também estão potencialmente em risco de exposição a drogas antineoplásicas.

Conforme destacam os autores do estudo sobre a exposição secundária de familiares à ciclofosfamida (YUKI; ISHIDA; SEKINI, 2015, p. 3, tradução nossa), de acordo com as diretrizes de segurança atuais para o manuseio de medicamentos perigosos, deve-se tomar cuidado ao manusear fluidos corporais durante as primeiras 48 horas após o tratamento, porque a maioria dos medicamentos é excretada durante esse período, já que os estudos foram limitados a esse período. Tal fato alerta ainda mais sobre esse risco.

Mostrou-se, no estudo de Yuki, Ishida e Sekini (2015, p. 11, tradução nossa) uma importante questão:

Os resultados deste estudo levantam uma importante questão de saúde pública. Como a quimioterapia anticâncer em pacientes ambulatoriais é mais comumente praticada, os membros da família podem estar expostos a altas doses de drogas antineoplásicas por até cinco dias após o tratamento. Portanto, existe uma necessidade urgente para o desenvolvimento de diretrizes de segurança adaptadas ao ambiente doméstico para evitar a exposição secundária de membros da família que coabitem com o paciente em tratamento.

Um estudo realizado em 2019 correlaciona as competências necessárias dos familiares e cuidadores para que possam amenizar os riscos do paciente quanto ao uso da medicação quimioterápica, amenizando riscos de intoxicação. Dentre as competências

necessárias estão: a capacidade de seguir as orientações dos profissionais de saúde, habilidade de organização de recursos necessários, busca por conhecimentos sobre o tratamento, capacidade de manter bom relacionamento e gestão de riscos. Logo, fica a indagação: será que o perfil brasileiro dessas pessoas atende a tais competências? Os níveis de escolaridade e a distribuição de renda brasileira, tão baixas e desiguais, levam a acreditar que a população não se encontra apta nesse quesito (PRIETO; ROCHA, 2019).

Outro estudo importante realizado em 2013 também afirma a existência de riscos de familiares à exposição de quimioterápicos os quais estão ligados ao risco mútuo ao paciente. O estudo avaliou as competências dos pais ao cuidar de pacientes oncológicos pediátricos em tratamento com quimioterapia oral. Verificou-se que a organização em procedimentos de administração é essencial para amenizar os riscos de intoxicação e adesão, exemplo: escrever a nova dose no rótulo do frasco, uso de pasta ou agenda para anotações sobre o tratamento, passar informações para outros membros da família ou cuidadores, descarte correto, armazenamento em local seguro, ter boa comunicação com o médico e outros profissionais de saúde. Esses pais propuseram o uso de materiais escritos para ancorar a discussão verbal sobre o uso de medicamentos e para evitar conflitos ou comunicação verbal incorreta na clínica ou em casa, e concluiu-se que os pais representam um importante recurso inexplorado, que pode fornecer informações para melhorar a qualidade do atendimento oncológico que não poderiam ser obtidas em pesquisas observacionais (WALSH *et al.*, 2013).

Enfatiza-se que as mesmas precauções que os profissionais de saúde praticam ao manusear medicamentos parenterais perigosos devem ser tomadas durante o manuseio de quimioterápicos orais. As políticas e procedimentos de medicamentos perigosos das agências de saúde devem incluir esse tipo de medicação e que devem ser consistentes com os padrões profissionais e regulatórios definidos. Mas, como muitos tratamentos recentes estão sendo introduzidos à população, surge a questão de saber se eles precisam ser tratados da mesma maneira que outros. Deve-se saber se esses novos quimioterápicos orais não causam danos colaterais às células saudáveis, da mesma forma que a terapia citotóxica convencional causa, porém, existem poucos estudos nessa área, e, até que mais dados relacionados ao manuseio desses tipos de drogas estejam disponíveis, muitas instituições de saúde estão sendo conservadoras e continuando a tratá-los como outras drogas quaisquer (RUDNITZKI *et al.*, 2015).

Os pesquisadores Rudnitzki *et al.* (2015) defendem que devem existir mecanismos de segurança ao acompanhamento do paciente, e os provedores devem estar disponíveis

para situações urgentes, bem como para o manejo eficaz dos sintomas. Uma boa ação é o desenvolvimento de políticas relevantes e procedimentos operacionais padrão relativos à redução de preocupações de segurança relacionadas ao uso de agentes orais para o câncer. Dentre elas estão:

Educar os pacientes, cuidadores informais e outros profissionais de saúde sobre vários problemas relacionados aos quimioterápicos orais, bem como estratégias para redução de risco e implementar mecanismos para o acompanhamento do paciente, acesso aos provedores em situações urgentes e gerenciamento eficaz dos sintomas (RUDNITZKI *et al.*, 2015).

Tabela 4. Riscos relacionados ao uso e manejo inadequado de quimioterapia oral em ambiente domiciliar.

Riscos	Alvo
Intoxicação e efeitos indesejados	Paciente, familiares e cuidadores e animais domésticos.
Diminuição da sobrevida	Paciente
Desenvolvimento tardio de neoplasias	Paciente, familiares e cuidadores
Problemas psicossociais	Pacientes, familiares e cuidadores

Fonte: Autor (2021).

3.1.2 Os riscos ao meio ambiente devido ao uso e manejo de quimioterápicos orais.

Encontram-se, nesta categoria, os artigos representados na Tabela 3 por: 1, 2, 7 e 10.

No estudo de Capoor e Bhowmik (2017), destaca-se que qualquer descarga de resíduos citotóxico no meio ambiente tem consequências ecológicas desastrosas na forma de poluição persistente da terra, do ar e da água. Quantidades variáveis de agentes antineoplásicos e seus metabólitos são excretados na urina, fezes, suor e outros fluidos corporais de pacientes que recebem essas drogas, além disso, tem-se o problema dos resíduos gerados do seu uso e manejo.

Recomenda-se que resíduos citotóxicos devem, primeiro, ser minimizados por meio de segregação cuidadosa, compras em quantidades ideais de medicamentos, uso de procedimentos adequados de acondicionamento, limpeza e descarte, além de sempre que possível, ser feita a substituição de medicamentos ambientalmente persistentes por medicamentos degradáveis (química verde e aquisição verde) (CAPOOR; BHOWMIK, 2017).

Para se ter um controle desse risco eminente, deve-se fazer o monitoramento ambiental, o qual é geralmente realizado por amostragem de superfície e serve para

detectar e quantificar nesse caso a presença de drogas citotóxicas após sua reconstituição e administração. Essa técnica revela as origens da contaminação residual e é um componente importante para proteger o meio ambiente e toda a população, como os trabalhadores de saúde, paciente e familiares que estão com risco potencial de exposição a essas substâncias (MARIE *et al.*, 2017).

Para realizar uma avaliação de risco ambiental, dois parâmetros precisam ser examinados: a concentração da droga no meio ambiente e a menor concentração da droga que causa efeitos adversos na vida selvagem. Em uma avaliação de risco inicial, ambos podem ser previstos (JOHNSON *et al.*, 2008).

O grande perigo das drogas citotóxicas no meio ambiente é que são geralmente muito solúveis, isso significa que a maioria delas tem a excreção da molécula original inalterada, na proporção em torno de 10–20%, logo, são pouco biodegradáveis, e muitas podem ser tóxicas para as bactérias presentes no meio. Por outro lado, do ponto de vista médico, é claramente desejável que tais drogas sejam hidrossolúveis, já que, assim, os medicamentos exercem seu efeito e, em seguida, são rapidamente removidos do corpo por excreção (auxiliada por suas propriedades hidrofílicas) ou pelo metabolismo (PRUIJN; DEWITTE, 2004).

Em seu estudo, Jhonson *et al.* (2008) se apoiaram nos estudos de Allwood, Stanley e Wright (2002) e Pruijn e DeWitte (2004). Eles realizaram um levantamento da contaminação ambiental por 5FU (fluorouracil), CP (ciclofosfamida) e epirrubicina/doxorubicina, substâncias quimioterápicas muito utilizadas no tratamento do câncer. Vale ressaltar que a ciclofosfamida é comercializada em apresentação oral. Esse estudo evidenciou dois grandes riscos: problemas de saúde humana quanto à exposição à água potável e à exposição a concentrações previstas sem efeito, e outro problema prevendo um impacto na fauna aquática.

Demonstrou-se que existem riscos prevendo impacto na fauna aquática, como exemplo, peixes que sofreram mutações em suas células devido à ação tóxica das drogas quimioterápicas e, em relação aos procaríotos, foi relatada ação mutagênica para *Salmonella typhimurium*, mas não para *Escherichia coli*. Embora uma série de outros produtos químicos também tenham propriedades teratogênicas, permanece a possibilidade de que os medicamentos citotóxicos possam contribuir nesse sentido. No entanto, atualmente não está claro a que concentrações na água dessas drogas citotóxicas elas causarão dano nuclear em peixes e outros organismos aquáticos (JOHNSON *et al.*, 2008)

No estudo de Johnson *et al.* (2008), é relatado que podem ocorrer vários distúrbios (mutagênicos e teratogênicos) no organismo humano que esteja em contato com certa frequência com determinados quimioterápicos, mesmo que em doses baixas, como a que podem estar presentes nas águas destinadas a consumo. Para resolver tal problema, experimentos mostram que há uma grande probabilidade de que a ozonização, e talvez também a cloração, possam remover muitos citotóxicos. No entanto, ainda não existem dados definitivos para confirmar isso. Novas tecnologias de purificação de água, como nanofiltração e osmose reversa, também são provavelmente muito eficazes na remoção de tais contaminantes microorgânicos.

No Brasil, as pesquisas relacionadas a esses compostos iniciaram-se em 1995, com os trabalhos de Lanchote e colaboradores em Ribeirão Preto (SP). As maiores preocupações são com os fármacos de origem hormonal, e vários estudos mostram que tais substâncias têm alterado a fauna aquática, dado seu potencial de interferência endócrina; vale ressaltar que várias drogas quimioterápicas orais são inibidores hormonais (MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017)

O estudo de Montagner, Vidal e Acayba (2017) relata que, no Brasil, não há registros de programas oficiais voltados para a problemática dos contaminantes emergentes, muito embora as discussões nos diferentes setores da sociedade tenham aumentado significativamente nos últimos anos e as pesquisas acadêmicas tenham contribuído expressivamente, fornecendo inúmeros subsídios para tomadas de decisões, o que tem despertado o interesse de reguladores, empresas de saneamento, órgãos governamentais e a população em geral.

A Câmara Técnica de Saúde Pública da Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental (ABES) publicou, em 2012, o Guia de potabilidade para substâncias químicas, no qual apresentou critérios de potabilidade para 72 compostos considerados prioritários para o Estado de São Paulo com base em uso e ocorrência. Os critérios derivados estabeleceram valores apenas para água destinada ao consumo humano. Conseqüentemente, esses critérios não consideram os efeitos relacionados à exposição de organismos aquáticos não alvos expostos cronicamente a esses contaminantes. Assim, a preservação da vida aquática e a qualidade da água para fins de dessedentação, irrigação e recreação, não necessariamente estão assegurados por esses valores. Além disso, várias substâncias citotóxicas importantes não estão na lista (MONTAGNER; VIDAL; ACAYABA, 2017)

3.2 CAPÍTULO TEMÁTICO 2

Neste capítulo, serão abordadas as principais definições relativas a contaminantes emergentes e endócrinos, de acordo com a visão de diversos autores, sendo relevantes devido ao fato de a maioria dos quimioterápicos orais se enquadrarem nesses grupos de contaminantes ambientais. Além disso, será feita uma busca por fatores de ecotoxicidade, evidenciando seus impactos ao meio ambiente e à saúde humana e não humana.

3.2.1 Definições

A Agência de Pesquisa Geológica dos Estados Unidos (USGS, do inglês *United States Geological Survey*) define contaminantes emergentes como:

(...) substâncias químicas, de ocorrência natural ou antrópica, ou qualquer microrganismo que não é normalmente controlado no ambiente, mas que tem potencial para entrar no ambiente e causar efeitos adversos ecológicos e/ou sobre a saúde humana, sendo estes efeitos desconhecidos ou suspeitos (USGS, 2021, n.p.).

Para a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA, do inglês *United States Environmental Protection Agency*), os contaminantes emergentes são:

(...) poluentes (bióticos e abióticos) que, atualmente, não são incluídos em programas de monitoramento e que podem se tornar candidatos para legislações futuras dependendo de pesquisas sobre ecotoxicidade, efeitos sobre a saúde, percepção pelo público e dados sobre sua ocorrência em vários compartimentos ambientais (USEPA, 2011, n.p.).

Os interferentes endócrinos são um tipo de contaminantes emergentes, definidos pela USEPA como:

um agente exógeno que interfere na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação dos hormônios naturais no corpo que são responsáveis pela manutenção da homeostase, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento (USEPA, 1997, n.p.).

Mulroy (2001) situa que um percentual em torno de 50 e 90% de uma dosagem de um fármaco é excretado inalterado e persiste no ambiente, sendo que nem todos são passíveis de serem degradados química ou biologicamente. Contribui também para a presença de fármacos nos dejetos domésticos o descarte indevido na rede de coleta de

medicamentos não utilizados, prática igualmente passível de ocorrer em unidades hospitalares e industriais. Conforme mostra a Tabela 5, no Reino Unido, em 2016, foram encontrados fármacos quimioterápicos na água. No Brasil, não há publicado esse tipo de trabalho para que possam ser feitas comparações.

Tabela 5. Fármacos detectados em águas europeias destinadas ao consumo humano.
(continua)

Classe Terapêutica	Fármaco	Concentração máxima detectada (ng/L)	País
Antibióticos	Eritromicina	4,9	EUA
	Sulfametoxazol	22	Holanda
		3	EUA
	Tilosina	1,7	Itália
Anti-convulsivantes	Carbamazepina	140;258	EUA
		43	França
		60	Alemanha
	Fenitoína	1,3	EUA
Antidepressores, ansiolíticos	Amitriptilina	1,4	França
	Diazepam	23,5	Itália
	Fluoxetina	0,82	EUA
		10	Holanda
	Meprobamato	5,9	EUA
Anti-hipertensores	Atenolol	26	EUA
	Metoprolol	26	Holanda
Meios de contraste radiológico	Diatrizoato	1200	Alemanha
	Iopromida	<50	Alemanha
Citotóxicos	Bleomicina	13	Reino Unido

Tabela 5. Fármacos Detectados em Águas Europeias para Consumo Humano.

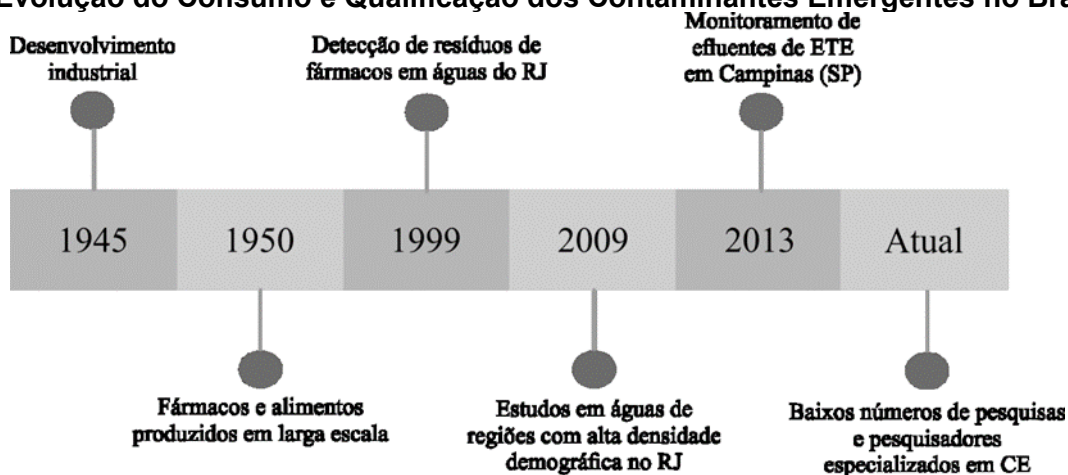
(conclusão)

Classe Terapêutica	Fármaco	Concentração máxima detectada (ng/L)	País
Reguladores lípidicos	Bezafibrato	27	Alemanha
	Ácido clofíbrico	50-270	Alemanha
		5,3	Itália
	Gemfibrozil	70	Canadá
Anti-inflamatórios/ Analgésicos	Acetaminofeno	210	França
	Diclofenac	6-35	Alemanha
		2,5	França
	Ibuprofeno	3	Alemanha
		0,6	França
		8,5	Finlândia
		1350	EUA
	Cetoprofeno	8	Finlândia
		3	França
	Fenazona	250-400	Alemanha
	Propifenazona	80-240	Alemanha

Fonte: GAFFNEY, 2014 *apud* SILVA, 2016.

Há cerca de 20 anos, no Brasil, iniciaram-se algumas pesquisas acerca de contaminantes emergentes, por exemplo, um estudo feito no estado do Rio de Janeiro, que avaliou a presença de resíduos farmacêuticos na água potável, rios de captação e em amostras de água fornecidas para o abastecimento público (TERNES *et al.*, 1999). Dez anos depois, foi feito um estudo para determinar os níveis de estrogênios, progestagênios e fitoestrogênios em águas de regiões com alta densidade demográfica no estado do Rio de Janeiro. Então, obteve-se uma visão primária desse tipo de contaminação, pois não havia nenhum relatório anterior sobre as concentrações de contaminantes emergentes em tais regiões (KUSTER *et al.*, 2008).

Figura 5. Evolução do Consumo e Qualificação dos Contaminantes Emergentes no Brasil.



Fonte: VIEIRA, 2017.

Figura 6. Medicamentos encontrados em área de manguezal no Brasil.



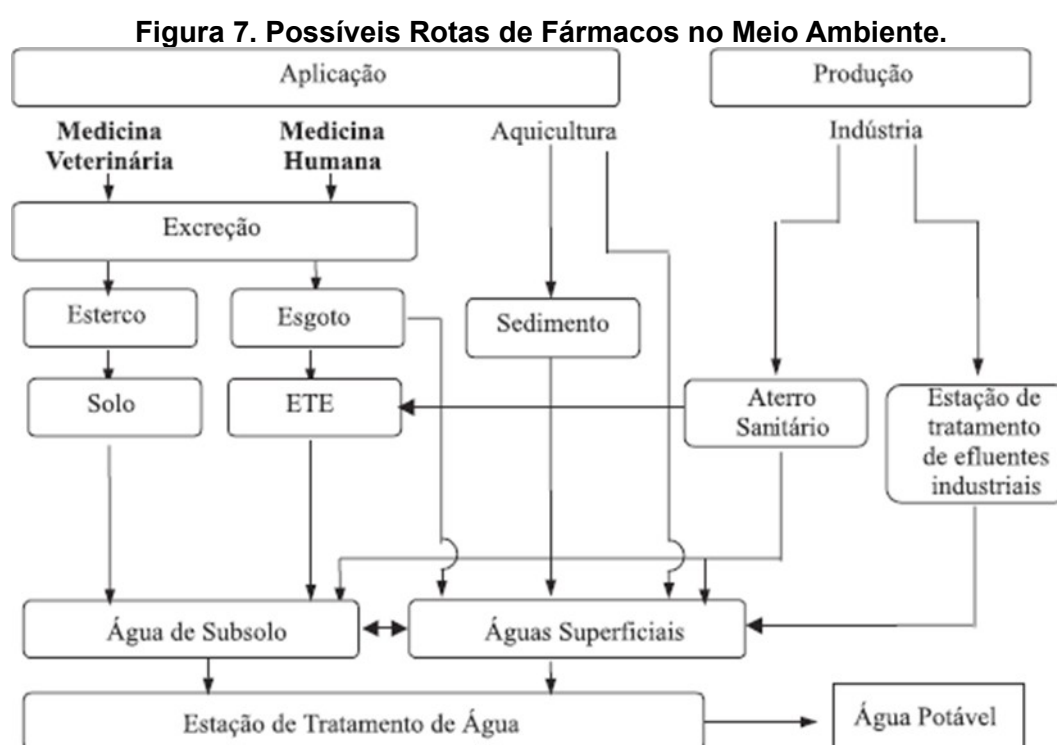
Fonte: ICTQ, 2019

A Figura 6 mostra, de forma bem clara, um grande problema encontrado nos manguezais brasileiros, os quais sofrem com a descarga de esgotos domésticos e industriais, assim como descarte de lixo. Os danos causados à saúde das comunidades que dependem dos manguezais para pesca e recreação também geram alerta, uma vez que a deposição de lixo causa a proliferação de animais transmissores de doenças e, no caso dos medicamentos, pode causar intoxicação.

Como é notável, esse ecossistema de florestas marítimas é de extrema importância para o equilíbrio ecológico, assim como para o desenvolvimento da humanidade e, conforme mostra a Figura 5 no Brasil precisa-se de maior investimento em pesquisas para que possam ser feitas políticas eficazes de controle ambiental.

Segundo o CRF SP, por meio de dados da *Brasil Health Service* (BHS), cada quilo de medicamento descartado de forma inadequada pode contaminar até 450 mil litros de água. Estima-se que, de 2014 a 2018, as cidades brasileiras foram capazes de gerar até 5,8 mil toneladas de resíduos de fármacos. Com esses dados, estima-se que 6% da população brasileira está consumindo água contaminada por medicamentos todos os dias.

A contaminação do solo gera a contaminação da água conforme mostra a Figura 7 a seguir:



Fonte: BILA; DEZOTTI, 2003 apud SILVA, 2016.

Conforme mostra a Figura 7, a contaminação da água pelos medicamentos está susceptível de ocorrer por duas vias: a via da aplicação e a via da produção. A via de aplicação é aquela derivada do uso humano e ocorre com o descarte desses produtos diretamente no meio ambiente ou no esgoto. Já a via de produção é aquela gerada pelas indústrias que erroneamente descartam resíduos em grandes escalas em efluentes, causando contaminação da água e do subsolo.

Outro problema que tem grande ressalva quanto à contaminação ambiental são as interferências de alguns desses fármacos nos sistemas reprodutores femininos e masculinos, tanto nos animais quanto nos seres humanos.

Segundo a OMS, a puberdade feminina precoce, a menopausa em períodos anormais e a baixa fertilidade vêm sendo apontadas por serem geradas não somente por questões genéticas, mas também por influências externas, como a contaminação de água por fármacos.

Acredita-se que os fatores ambientais que interferem no trato hormonal do organismo possam afetar o circuito neural que ativa as gônadas, o que implica em efeitos de ativação precoce ou tardia da puberdade. Outra possibilidade é afetar diretamente as funções sexuais, seja como hormônio agonista, imitando o hormônio natural e manifestando mais ou menos intensamente efeitos similares, ou como hormônio antagonista, inibindo o hormônio natural e reduzindo sua atividade e seus efeitos (OMS, 2013)

Para Andersson *et al.* (2007) e Trivison *et al.* (2007), o decréscimo do nível de testosterona e o sêmen masculino de baixa qualidade na população podem ser também indícios da contaminação da água por alguns fármacos, principalmente os interferentes endócrinos, porém, esses fatores isoladamente não são suficientes para explicar sozinhos os resultados de diferenças entre as gerações. Além disso, a OMS (2013) alerta sobre possíveis riscos de câncer de testículos também estarem envolvidos com esse fator.

Já para os animais, alguns estudos apontam riscos eminentes como:

- Masculinização de caracóis fêmeas expostas ao anti-incrustante tributiltin (TBT), resultando em crescente esterilidade na população afetada e conseqüente declínio populacional (GALANTE-OLIVEIRA *et al.*, 2011);
- Feminização de peixes macho vivendo a jusante de estações de tratamento de esgoto. Evidência frequente em muitas localidades do mundo, como Canadá e Suécia, o fenômeno inclui redução de níveis de testosterona, inutilização da genitália externa e dificuldades extremas de reprodução (CHEEK, 2006);
- Relações entre intensa carga de disruptores endócrinos e níveis de testosterona reduzidos em ovos de pássaros selvagens. A espécie em que tal efeito foi constatado é a gaivota hiperbórea (*Larus hyperboreus*), natural de regiões árticas como a Islândia, a Noruega e a Sibéria russa (VERBOVEN *et al.* 2008);
- Traços de tecidos ovarianos em testículos de pássaros machos. Observado em uma colônia de andorinhas (*Sterna hirundo*) de *Bird Island*, Massachussets (EUA), essa condição nítida de intersexo ou hermafroditismo foi associada à exposição de ovos em desenvolvimento a organoclorados e dioxinas (HART *et al.*, 1998).

3.2.2 Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

A Avaliação do Risco Ambiental (ARA, do inglês, *Environmental Risk Assessment*) é uma das indicações previstas para todos os Estados-Membros da União Europeia, estabelecida pela diretiva de 2001/83/EC, passando a ser obrigatória. O termo risco ambiental é utilizado em situações de risco ao ambiente, em seu sentido amplo – seja o ambiente natural, seja o construído pelo homem (social e tecnológico).

Esse estudo é solicitado quando da submissão de novos pedidos de registro de medicamentos, mediante um procedimento centralizado, procedimento descentralizado ou de reconhecimento mútuo, isso sempre que haja um aumento da exposição ambiental do medicamento, quer por introdução de uma nova indicação ou alteração na posologia, dentre outras questões. Como tal, é realizado um relatório da ARA relativo ao medicamento, acompanhado, sempre que necessário, das medidas propostas para limitação de riscos, a ser apresentado com as informações pormenorizadas e descritas nas diretrizes, na secção 1.6 do módulo 1 (CHMP, 2006). Essa diretriz tem como objetivo a avaliação dos potenciais riscos ambientais de Medicamentos de Uso Humano, especificando a base jurídica e as bases legais para a avaliação, descrevendo as considerações gerais e o procedimento por passos da avaliação recomendada. Deve ser apresentado um esboço do relatório da ARA quando os riscos não podem ser excluídos. As diretrizes também incluem considerações sobre potenciais medidas de precaução e segurança a serem tomadas, assim como outras recomendações.

Os Estados Unidos exigem uma avaliação prévia dos riscos ambientais para o registro de medicamentos, com o objetivo de seu descarte seguro nas vias sanitárias. No Brasil, a avaliação de impacto ambiental é restrita às instalações das unidades fabris farmacêuticas, mas não há aplicação dessa ferramenta no ciclo de vida dos medicamentos. O uso da avaliação de impacto ambiental como ferramenta de gestão não é uma realidade brasileira (OLIVEIRA, 2019).

3.2.3 Diretriz para a Avaliação de Risco Ambiental de Medicamentos para Uso Humano

A avaliação do risco ambiental de um medicamento de uso humano divide-se, segundo a “Diretriz Europeia”, em duas fases. A primeira fase estima a exposição do meio ambiente a um determinado fármaco, independentemente de sua via de administração, forma farmacêutica, metabolismo e excreção. Dependendo da sua concentração encontrada no meio ambiente e do limite de ação imposto, a avaliação pode avançar para uma segunda fase ou pode dar-se como finalizada. O avanço para a segunda fase também dependerá de algumas características do próprio fármaco. Nela, avalia-se o impacto do fármaco e dos seus respectivos metabólitos no meio ambiente, bem como os seus destinos possíveis. Essa fase processa-se em dois níveis (nível A e nível B), sendo que só se passa para o nível B quando o nível A não cumpre os requisitos necessários. Na primeira fase, faz-se a estimativa da exposição, ou seja, estima-se a Concentração Ambiental Prevista (CAP, do inglês, *Predicted Environmental Concentration*), em $\mu\text{g/L}$ (CHMP, 2006, p. 344).

O cálculo da CAP restringe-se ao compartimento aquático, nomeadamente às águas superficiais, considerando vários aspetos:

1. A penetração geral do mercado (fator de penetração no mercado: F_{pen});
2. A quantidade prevista utilizada por ano, que se distribui uniformemente ao longo do ano e em toda a área geográfica abrangida;
3. A principal via de entrada do fármaco nas águas superficiais que são as águas residuais - verifica-se se não há biodegradação ou retenção do fármaco nas estações de tratamento de águas residuais (ETARs) (CHMP, 2006, p. 654).

Avalia-se o valor da CAP: se for menor que $0,01 \mu\text{g/L}$, e não havendo indícios de que mesmo baixas concentrações de determinado medicamento apresentem risco para o meio ambiente, assume-se que não há necessidade de seguir para monitorização e avaliação de risco ambiental; se for igual ou maior a $0,01 \mu\text{g/L}$, prossegue-se para a fase II; no caso de fármacos que podem afetar a reprodução de animais vertebrados ou animais de pequeno porte, mesmo em concentrações inferiores a $0,01 \mu\text{g/L}$, o limite de ação não é aplicável, passando-se, nesses casos, diretamente para a segunda fase (CHMP, 2006, p. 554)

O Cálculo Concentração Prevista de Não-Efeito (CPNE) pode ser definido como a concentração abaixo da qual a exposição a uma determinada substância não causa

efeitos adversos, sendo determinada por meio dos dados de toxicidade existentes (CARLSSON *et al.*, 2006).

Quando da realização desse nível, deverão ser fornecidos todos os dados relevantes do fármaco e, se for o caso, dos seus respectivos metabolitos. Esses dados devem compreender as propriedades físico-químicas, a farmacodinâmica primária e secundária, a toxicologia, o metabolismo, a excreção, a degradação e a persistência. Adicionalmente, os testes experimentais necessários deverão ser realizados conforme as diretrizes da Comissão Europeia, Organização para a Cooperação e Desenvolvimento (OECD) e Organização Internacional de Padronização (ISO), obtendo-se dados previsíveis do risco ambiental que o fármaco e/ou metabolitos poderão representar (CHMP, 2006, p. 133)

Quando há indicação de que o fármaco tem potencial risco ambiental, são necessários testes adicionais para refinar os valores de CAP e PNE. Como tal, deve-se realizar uma análise do destino e estudos de efeitos. Por seguinte, avalia-se o fármaco com a criação de um quociente de risco (QR) e avalia-se a relação entre a CAP e o CPNE; quando o QR é inferior a 1, não é esperado risco para o meio aquático (CHMP, 2006, p. 24).

3.2.4 Concentração Prevista de Não-Efeito (CPNE)

Preferencialmente, o cálculo da CPNE baseia-se em dados de toxicidade crônica, principalmente no concernente a *No observed effect concentration* (NOEC). Para a obtenção da CPNE, utilizam-se fatores de segurança (FSs) que podem variar consoante ao tipo de dados de toxicidade disponíveis. Expressam o grau de incerteza na extrapolação dos dados de toxicidade para o meio ambiente real.

Quando se realiza o cálculo de CPNEs em organismos não-alvo, aplica-se um FS de dez para os valores de toxicidade crônica de (NOEC) e para a concentração de efeito observado mais baixo (LOEC). Esse valor de FS tem em conta os seguintes aspectos: variações de diferenças de sensibilidade interespecies; variabilidade intra-espécies; e dados de laboratório para extrapolação de impacto de campo (CHMP, 2006, p. 554)

Quando não existem valores de toxicidade crônica disponíveis na literatura, são aplicados os valores de FSs de 50 e 1000 para os valores de toxicidade aguda de LOEC e concentração letal (efetiva) para 50% da população (L(E)C50), respetivamente. Estudos de efeitos aquáticos foram estipulados para obtenção de dados de toxicidade a longo

prazo, de maneira a se determinar a concentração prevista sem efeito no meio aquático (CPNE).

As indicações das diretrizes estipuladas indicam a realização de testes experimentais em algas, daphnids (invertebrados) e peixes, resultando em CPNEs que abrangem os três níveis tróficos. Esses níveis tróficos são sensíveis a uma ampla gama de poluentes aquáticos e permitem abordar os efeitos biológicos de produtos químicos em diferentes estruturas organizacionais (OLIVEIRA, 2019).

3.2.5 Concentrações Ambientais Medidas (CAM)

Usualmente, consegue-se avaliar a exposição a um fármaco e/ou seus metabolitos no meio ambiente, resultando numa vária gama de Concentrações Ambientais Medidas (CAM) (do inglês, *Measured Environmental Concentrations*), dentre as quais se seleciona a concentração mais elevada encontrada para estabelecer o pior cenário possível. A determinação dessa concentração é realizada por meio da análise dos vários estudos de monitorização publicados (OLIVEIRA, 2019, p. 3).

A metodologia analítica mais comum é a extração em fase sólida, seguida de cromatografia líquida, com detecção por espectrometria de massa. A grande diferença que reside entre a CAM e a CAP é o fato de que a CAM é possível de ser determinada apenas após o consumo do medicamento, ou seja, quando já existe contaminação do meio ambiente aquático (OLIVEIRA, 2019, p. 3).

Tabela 6. Dados de toxicidade relativos a fármacos.

	Nível trópico- Alga			REF.	Nível trópico- Invertebrado			REF.
	Toxicidade aguda		Toxicidade crônica		Toxicidade aguda		Toxicidade crônica	
	LOEC (mg/L)	L(E)C50 (mg/L)	NOEC (mg/L)		LOEC (mg/L)	L(E)C50 (mg/L)	NOEC (mg/L)	
Ciclofosfamida	s.d.	>100	>100	³²	>100	n.a.	56	³²
Cisplatina	0,98	1,52	0,50	³³	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.
	0,31	0,67	0,10	³³				
5- fluorouracilo	0,02	0,13	0,01	³³	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.
	0,39	1,20	0,12	³³				
Etopósido	34,26	30,43	10,74	³³	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.
	n.d.	n.d.	351,05	³³				
Epirrubicina	s.d.	s.d.	s.d.		s.d.	s.d.	s.d.	s.d.
Imatinib	1,19	2,29	0,38	³³	s.d.	s.d.	s.d.	
	4,00	5,36	3,84	³³				

s.d. - sem dados

n.d não detetável

Fonte: CHMP, 2006.

Na Tabela 6, os testes experimentais de ecotoxicidade analisados em literatura científica abordam dois níveis trópicos: as algas e os invertebrados. Perante os resultados obtidos, a CP apresenta uma NOEC de 56mg/L e >100mg/L, em invertebrados e algas, respetivamente.

A Ciclofosfamida, dentre os citotóxicos descritos, é a que apresenta maior quantidade de dados de ocorrência no meio aquático e concentrações mais elevadas. Esses fatos talvez se expliquem devido à antiguidade desse fármaco, uma vez que foi um dos primeiros citotóxicos a ser comercializado (GRUNG, 2008, p. 2).

A concentração mais elevada para esse fármaco foi de 22100ng/L, valor encontrado numa água residual hospitalar. A Cisplatina e o 5-FU apresentam concentrações que variam entre 23ng/L - 352ng/L e 2,1ng/L - 6,9ng/L, respetivamente. As suas CAMs foram registadas em águas residuais hospitalares.

O Etopósido é frequentemente detectado pelas metodologias analíticas utilizadas, registando-se a sua ocorrência em vários compartimentos aquáticos. No entanto, os limites de quantificação destas metodologias analíticas são muito elevados para quantificar esse fármaco em águas de superfície. A sua quantificação foi possível em águas residuais hospitalares, sendo a sua MEC de 406ng/L.

A Epirrubicina exibe uma concentração máxima detetável de 24800ng/L. O Imatinib foi detetado em águas residuais municipais. As suas concentrações eram abaixo do limite

de quantificação do método (de 36ng/L), assumindo-se, nesse caso, a sua concentração pela metade deste limite (18ng/L). Após essa análise, verifica-se que os fármacos citotóxicos selecionados são detectados frequentemente no meio aquático, e em sua maioria, em águas residuais hospitalares.

A possível justificativa para essa ocorrência é o aumento de tratamentos com quimioterapia à base de medicamentos citotóxicos e a quimioterapia oral, bem como métodos de eliminação ineficazes nas ETARs hospitalares e municipais (CHMP, 2006, p. 233).

3.3 CAPÍTULO TEMÁTICO 3

Neste capítulo, serão mostrados os resultados e discussão da parte quantitativa da pesquisa: levantamento de informações sobre toxicidade e perigos ambientais através de bulas profissionais de drogas quimioterápicas orais, bem como o resultado do questionário aplicado aos profissionais farmacêuticos, interligando assim os dados encontrados.

3.3.1 Resultado do Levantamento – Bulário Profissional

Quadro 1. Análise da toxicidade das principais drogas quimioterápicas orais.

(continua)

RAÇÕES GICO	PRINCIPAIS REAÇÕES TOXICOLÓGICAS E ADVERSAS	ANÁLISE PELO AUTOR DOS INDÍCIOS DE RISCOS AMBIENTAIS
enzima gênios glândulas diminui ZYTIGA®, mônios, os	O uso acidental e até mesmo por indicação pode provocar aumento da pressão arterial sanguínea ou insuficiência do coração ou diminuição dos níveis de potássio no sangue ou piorar estas condições clínicas preexistentes, pode também causar inchaço nas pernas e pés, infecção urinária, aumentos nos níveis das transaminases do fígado, indigestão, fraturas ósseas, níveis altos de gordura no sangue, dor no peito, distúrbios no batimento do coração, insuficiência do coração, batimento rápido do coração e problemas nas glândulas suprarrenais (ZYTIGA®, [s.d.]).	A supressão hormonal sexual nos animais determina caráter de alto potencial para efeito contaminante desregulador endócrino.
cer inibindo de forma vel aos p. 2).	Infecção de urina, desidratação, diminuição do potássio no sangue, diminuição da sensibilidade do paladar, conjuntivite, olho seco, secreção nasal, inflamação da pele na junção entre os lábios superior e inferior, indigestão, aumento de enzimas do fígado (alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase), lesões dolorosas nas palmas das mãos e plantas dos pés, contrações musculares, diminuição do funcionamento dos rins, febre, redução de peso e aumento de uma enzima do pâncreas (amilase) (AFATINIBE®, [s.d.]).	Indícios mostram moderado potencial para ser contaminante emergente citotóxico.
chamados ância que s femininos, a redução que produz menopausa MIMIDEX®.	Ocorrem em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento: ondas de calor, astenia (fraqueza), artralgia (dor nas articulações) e enrijecimento articular, artrite (inflamação das articulações), dor de cabeça, náusea e vômitos na pele com vermelhidão. Alopecia, reações alérgicas, diarreia, vômitos, sonolência, síndrome do túnel do carpo, aumento das enzimas do fígado e da bile, secura e sangramento vaginal, anorexia, hipercolesterolemia, dor nos ossos, dor muscular, distúrbios sensoriais como parestesia, perda e alteração do paladar (ARIMIDEX®, [s.d.]).	Estudos mostram que inibidores da aromatase causam supressão hormonal sexual nos animais (ARIMIDEX®, [s.d.]), tendo potencial alto para ser um moderado contaminante desregulador endócrino.
ou seja, a nplio, a tes- dos tumo- d.], p. 3).	Medicamento pode alterar atenção ou diminuir o reflexo ao dirigir veículos ou operar máquinas. Outro fator perigoso é que a potenciação dos efeitos de anticoagulantes cumarínicos que podem aumentar o risco de sangramento. Reações que ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento: anemia, diminuição do apetite, diminuição da libido, depressão, tontura, sonolência, ondas de calor, dor abdominal, constipação, dispepsia (indigestão), flatulência, náusea, hepatotoxicidade, icterícia, aiopécia, hirsutismo, crescimento de cabelo, pele seca, prurido, hematúria, disfunção erétil, dor no peito, edema e aumento de peso (BICALUTAMIDA®, [s.d.], p. 3).	Foi observado um comprometimento reversível da fertilidade masculina em estudos com animais (BICALUTAMIDA®, [s.d.]), um indicio de que seja um moderado contaminante desregulador endócrino.
exerce ati- o do DNA e ção funcio- ente sobre ula óssea tilular, ativo , [s.d.]).	Alerta que a dose convencional tem mínima toxicidade, porém, em doses maiores, pode provocar crises epilépticas tônico-clônicas que podem ocorrer até 24 horas após a última dose. Outro perigo é que pode ocasionar hepatotoxicidade (MYLERAN®, [s.d.]).	Poucos indícios mostram um caráter moderado da ação contaminante emergente citotóxico.
ompe o cerígenas o fluoro- 4).	A capecitabina tem influência moderada na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas, tontura, cansaço e/ou náusea durante o tratamento com capecitabina. Pode causar desidratação. Diminuição do apetite, distúrbios do sistema nervoso, dormência ou sensações de formigamento, alteração do paladar, dor de cabeça, tontura (sem vertigem), aumento do lacrimejamento, Conjuntivite, dentre outros (CAPECITABINA®, [s.d.]).	Com base em evidências de estudos em animais, capecitabina pode prejudicar a fertilidade em fêmeas e machos com potencial reprodutivo (XELODA®, [s.d.]), alto potencial de ser desregulador endócrino.

PRINCÍPIO ATIVO	MECANISMO DE AÇÃO E CONSEQUÊNCIAS SOBRE O EFEITO FARMACOLÓGICO
Abiraterona	"Essa droga inibe seletivamente a conversão de testosterona em diidrotestosterona (DHT) necessária para a produção de hormônios sexuais) pelos testículos (hormônios sexuais) pelos testículos suprarrenais e tumores da próstata. A inibição da produção de DHT consideravelmente reduz os níveis de hormônios sexuais, o que pode levar a uma regressão da doença em alguns casos (MYLER, [s.d.], p. 2).
Afatatinibe	"Essa droga age sobre as células do tumor, inibindo o crescimento ou progressão do tumor através da ligação irreversível aos receptores ErbB" (GIOTRIF®; [s.d.]).
Anastrozol	Pertence a uma classe de medicamentos de inibidores da aromatase, uma enzima que converte os andrógenos em estrogênios. Afeta o nível de certos hormônios sexuais, tais como os estrógenos. Sabe-se que a redução dos níveis de estrogênio no sangue pode ser benéfica em mulheres com câncer de mama que apresentam câncer de mama (s.d.).
Bicalutamida	Essa droga inibe o estímulo androgênico da ação de hormônios andrógenos, por exemplo, a testosterona, resultando assim na regressão de tumores prostáticos" (BICALUTAMIDA®; [s.d.]).
Bussulfano	Droga tem bastante potencial tóxico devido à sua capacidade de interferir na replicação e na transcrição do RNA, causando danos aos ácidos nucleicos. Atua principalmente nos precursores dos granulócitos na medula óssea. Agente não específico de fase do ciclo celular, mas mais ativo em todas as fases deste (MYLER, [s.d.]).
Capecitabina	"É um potente medicamento que interfere no crescimento das células tumorais ao converter-se em uracil (5-FU)" (XELODA®; [s.d.]).

Quadro 1. Análise da toxicidade das principais drogas quimioterápicas orais.
(continua)

PRINCÍPIO ATIVO	MECANISMO DE AÇÃO E CONSIDERAÇÕES SOBRE O EFEITO FARMACOLÓGICO	PRINCIPAIS REAÇÕES TOXICOLÓGICAS E ADVERSAS	ANÁLISE PELO AUTOR DOS INDÍCIOS DE RISCOS AMBIENTAIS
<p>Ciclofosfamida</p>	<p>É um medicamento antineoplásico, que atua se ligando ao DNA das células tumorais após a ativação pelo fígado. É agente ciclo celular não específico, que permanece ativo em todas as fases de divisão celular (BAXTER®, [s.d.]).</p>	<p>Leucopenia é um efeito esperado e é normalmente usado como guia para a terapia. Trombocitopenia e/ou anemia podem ocorrer em alguns pacientes. Supressão gônada pode resultar em amenorréia ou azoospermia e Fibrose do ovário. Em poucos casos com altas doses de ciclofosfamida, ocorreu insuficiência cardíaca congestiva severa e algumas vezes fatal. Há relatos de retenção inapropriada de água, resultando em hiponatremia, convulsão, e morte (GENUXAL®, [s.d.], p. 6). Supercarga aguda causa náuseas, vômitos e prostração, depressão de células brancas do sangue, alopecia e ocasionalmente cistite. Devido à imunossupressão, podem ocorrer infecções secundárias. A trombocitopenia pode levar a uma predisposição para hemorragias (BAXTER®, [s.d.]).</p>	<p>Possui alto potencial de ser contaminante emergente citotóxico de suprensão gonadal.</p>
<p>Clorambucila</p>	<p>Essa droga é um agente alquilante, seu mecanismo de ação é fazer ligações cruzadas com o DNA, resultando em inibição da síntese e função do DNA. É agente não específico de fase do ciclo celular, ativo em todas as fases deste (LEUKERAN®, [s.d.]).</p>	<p>Leucemia; leucopenia; mielossupressão; neutropenia; pancitopenia. Hepatotoxicidade, neuropatia periférica, convulsão; alucinação. Reprodutiva: infertilidade reversível ou permanente. Respiratória: pneumonite aguda Além disso este medicamento pode causar uma neoplasia maligna secundária, ou seja, tem caráter muito tóxico.</p>	<p>Potencial cancerígeno em espécies animais, torna-o um provável contaminante emergente citotóxico severo.</p>
<p>Crizotinibe</p>	<p>É uma droga indicada para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPCNP) avançado positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK). Inibe o crescimento do tumor que apresenta alterações moleculares no receptor de tirosina quinase ALK e ROS1 (XALKORI®, [s.d.]).</p>	<p>O Medicamento pode causar inflamação nos pulmões e arritmia cardíaca. Pode haver comprometimento da fertilidade masculina e feminina pelo tratamento. Muito perigoso na gravidez, pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida, embora isso não tenha acontecido em estudos realizados em animais e nem tenham sido realizados estudos em mulheres grávidas (XALKORI®, [s.d.]).</p>	<p>Potencial risco à fertilidade masculina e feminina, além de danos fetais a animais são um grande indicio de que pode ser um potente contaminante desregulador endócrino.</p>
<p>Dasatinibe</p>	<p>É uma droga que, em concentrações nanomolares, inibe as quinases BCR-ABL, família SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2 e PDGFRβ, previsivelmente, liga-se a conformações múltiplas da quinase ABL (SPRYCEL®, [s.d.]).</p>	<p>Hipertensão Arterial Pulmonar é o principal efeito toxicológico, geralmente ocorre em reações adversas "Retenção de fluido corporal (21 a 42% dos pacientes em uso), hipocalcemia grau 3 ou 4 (2 a 15%), 18%), diarreia (3 a 31%), dor musculoesquelética (8 a 19%), cefaleia (10 a 33%). Respiratória: dispneia (3 a 24%), fadiga (8 a 24%), febre (1 a 18%) (SPRYCEL®, [s.d.]).</p>	<p>Indícios mostram baixo potencial para contaminante emergente citotóxico.</p>
<p>Dabrafenibe</p>	<p>É um inibidor de alguns tipos de enzimas BRAF. As mutações oncogênicas em BRAF levam à estimulação do crescimento das células tumorais e têm sido identificadas em uma alta frequência em cânceres específicos, incluindo aproximadamente 50% dos melanomas. O dabrafenibe inibe o crescimento celular de melanoma mutante BRAF V600 in vitro e in vivo (TAFINLAR™, [s.d.]).</p>	<p>Ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento: nasofaringite, carcinoma de células escamosas cutâneo, protuberâncias pardas/marrons (queratose seborreica), hipofosfatemia, hiperglicemia, efeitos de pele, incluindo manchas asperas e descamativas, espinheamento amarelado/amarronzado da pele, marcas na pele, pele seca e vermelhidão na pele (queratose actínica, lesão cutânea, pele seca, eritema, coceira), fotossensibilização, doença semelhante à gripe, inflamações nos olhos (uveíte) (TAFINLAR™, [s.d.]).</p>	<p>Indícios mostram um baixo potencial para ser contaminante emergente citotóxico.</p>
<p>Enzalutamida</p>	<p>É um inibidor da via de sinalização do receptor de andrógenos. Acredita-se que, com isso, seja capaz de diminuir a proliferação e induzir a morte das células de câncer de próstata, com consequente redução do volume do tumor (XTANDI®, [s.d.]).</p>	<p>Muito comuns (podem afetar mais de uma em dez pessoas): fadiga, iraturas, ondas de calor, fraqueza (astenia), pressão arterial alta. Comuns (podem afetar até uma em dez pessoas): dor de cabeça, quedas, ansiedade, pele seca, coceira (prurido), perda de memória, aumento das mamas em homens (ginecomastia), sintomas da síndrome das pernas inquietas (uma necessidade incontrolável de mover uma parte do corpo, geralmente a perna), diminuição da concentração, esquecimento (XTANDI®, [s.d.]).</p>	<p>Possui evidências de ter moderado efeito contaminante desregulador endócrino.</p>

Quadro 1. Análise da toxicidade das principais drogas quimioterápicas orais.

(continua)

PRINCÍPIO ATIVO	MECANISMO DE AÇÃO E CONSIDERAÇÕES SOBRE O EFEITO FARMACOLÓGICO	PRINCIPAIS REAÇÕES TOXICOLÓGICAS E ADVERSAS	ANÁLISE PELO AUTOR DOS INDÍCIOS DE RISCOS AMBIENTAIS
<p>Dietilstilbestrol</p>	<p>É um hormônio sintético usado no tratamento de carcinomas metastáticos da mama e da próstata em pacientes adequadamente selecionados (HOOVER et al., 2011).</p>	<p>Estudos mostram riscos às mulheres expostas ao hormônio, quando comparados aos daquelas que não foram expostas, destacam-se os seguintes: para infertilidade, 33,3% versus 15,5% (taxa de risco, 2,37); aborto espontâneo, 50,3% versus 38,6% (taxa de risco, 1,64); parto prematuro, 53,3% versus 17,8% (taxa de risco, 4,68); perda do bebê no segundo trimestre da gravidez, 16,4% versus 1,7% (taxa de risco, 3,77); gravidez ectópica, 14,6% versus 2,9% (taxa de risco, 3,72); pré-eclâmpsia, 26,4% versus 13,7% (taxa de risco 1,42); parto de natimorto, 8,9% versus 2,6% (taxa de risco, 2,45); menopausa precoce, 5,1% versus 1,7% (taxa de risco, 2,35); neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 ou mais alto, 6,9% versus 3,4% (taxa de risco, 2,28); e câncer de mama aos 40 anos de idade ou mais, 3,9% versus 2,2% (taxa de risco, 1,82). Para a maior parte dos resultados, o risco entre mulheres expostas foi mais alto para aquelas com alterações epiteliais vaginais do que para as que não apresentavam tais alterações [...] (HOOVER et al., 2011, n.p.)</p>	<p>Riscos à fertilidade de espécies animais femininas sendo um provável desregulador endócrino.</p>
<p>Erlotinibe</p>	<p>Utilizado na forma de cloridrato, é um fármaco utilizado no tratamento de câncer de pulmão. Trata-se de um inibidor de tirosina quinase/anti-EGFR (TARCEVA®, [s.d.], p. 4). É um inibidor da via de sinalização do receptor de andrógenos. Acredita-se que com isso, é capaz de diminuir a proliferação e induzir a morte das células de câncer de próstata, com consequente redução do volume do tumor (XTANDI®, [s.d.]).</p>	<p>Edema (37% dos pacientes em uso), alopecia (14%); prurido (13 a 16%), erupção cutânea (60 a 85%); diminuição de peso (39%), doenças infecciosas (24 a 39%), dispnéia (41 a 45%) (TARCEVA®, [s.d.]). Muito comuns (podem afetar mais de um dez pessoas): fadiga, fraturas, ondas de calor, fraqueza (astenia), pressão arterial alta. Comuns (podem afetar até um em dez pessoas): dor de cabeça, quedas, ansiedade, pele seca, coceira (prurido), perda de memória, aumento das mamas em homens (ginecomastia), sintomas da síndrome das pernas inquietas (uma necessidade incontrolável de mover uma parte do corpo, geralmente a perna), diminuição da concentração, esquecimento (XTANDI®, [s.d.]).</p>	<p>Indícios de baixo potencial para contaminante emergente citotóxico. Possui evidências de ser ter moderado efeito contaminante desregulador endócrino.</p>
<p>Etoposídeo</p>	<p>*É uma droga que atua em certos tipos de tumores que tem efeito macromolecular predominante provável de induzir ruptura da alça dupla do DNA em virtude de uma interação com a DNA-topoisomerase II ou a formação de radicais livres* (VEPESID®, [s.d.], p. 3).</p>	<p>Podem ocorrer mielodepressão grave resultando em infecção ou hemorragia. Foi relatada mielodepressão fatal após administração de etoposídeo. Pode também causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Náuseas e vômitos são as toxicidades gastrointestinais mais importantes (VEPESID®, [s.d.]).</p>	<p>Riscos de dano fetal às espécies animais o coloca com um grande potencial contaminante emergente citotóxico.</p>
<p>Everolimus</p>	<p>[...] É um inibidor seletivo de mTOR (alvo da rapamicina de mamíferos), com alvo específico no complexo de transdução do sinal de mTOR-ruptor (mTORC1). O mTOR é a principal serina-treonina quinase na cascata de sinalização PI3K/AKT, uma via conhecida por ser desregulada na maioria dos cânceres humanos (AFINITOR®, [s.d.], p. 31).</p>	<p>O Everolimus apresentou um baixo potencial tóxico agudo, o efeito mais comum é sinais de infecção com aumento da temperatura ou calafrios (AFINITOR®, [s.d.]).</p>	<p>Indícios no bulário mostra um baixo potencial para contaminantes emergentes citotóxicos.</p>
<p>Exemestano</p>	<p>É uma substância indicada para o tratamento de câncer de mama avançado, age como um inativador irreversível da aromatase esteroide, relacionado estruturalmente com o substrato natural androstenediona (AROMASIN®, [s.d.]).</p>	<p>As reações adversas mais comuns são: depressão, insônia, cefaleia, dor, edema periférico, foi observada letalidade após a administração de doses orais únicas equivalentes, respectivamente, as doses 2.000 e 4.000 vezes mais elevadas que a dose humana recomendada, com base na dose em mg/m² (AROMASIN®, [s.d.]).</p>	<p>Em estudos de reprodução animal em ratos e coelhos, o Exemestano foi embriotóxico, fetotóxico e abortivo, sendo um potencial contaminante desregulador endócrino.</p>

Quadro 1. Análise da toxicidade das principais drogas quimioterápicas orais.

(continua)

PRINCÍPIO ATIVO	MECANISMO DE AÇÃO E CONSIDERAÇÕES SOBRE O EFEITO FARMACOLÓGICO	PRINCIPAIS REAÇÕES TOXICOLÓGICAS E ADVERSAS	ANÁLISE PELO AUTOR DOS INDÍCIOS DE RISCOS AMBIENTAIS
Everolimus	[...] É um inibidor seletivo de mTOR (alvo da rapamicina de mamíferos), com alvo específico no complexo de transdução do sinal de mTOR-ruptor (mTORC1). O mTOR é a principal serina-treonina quinase na cascata de sinalização PI3K/AKT, uma via conhecida por ser desregulada na maioria dos cânceres humanos (AFINITOR®, [s.d.], p. 31).	O Everolimus apresentou um baixo potencial tóxico agudo, o efeito mais comum é sinais de infecção como aumento da temperatura ou calafrios (AFINITOR®, [s.d.]). As reações adversas mais comuns são: depressão, insônia, cefaleia, dor, edema periférico, foi observada letalidade após a administração de doses orais únicas equivalentes, respectivamente, as doses 2.000 e 4.000 vezes mais elevadas que a dose humana recomendada, com base na dose em mg/m ² (AROMASIN®, [s.d.]).	Indícios no bulário mostra um baixo potencial para contaminantes emergentes citotóxicos. Em estudos de reprodução animal em ratos e coelhos, o Exemestano foi embriotóxico, fetotóxico e abortivo, sendo um potencial contaminante desregulador endócrino.
Exemestano	É uma substância indicada para o tratamento de câncer de mama avançado, age como um inativador irreversível da aromatase esteroideal, relacionado estruturalmente com o substrato natural androstenediona (AROMASIN®, [s.d.]).	*Anorexia (até 34%), náusea (1 a 5%), vômito. Neurologias: astenia (9 a 65%); parestesia (4 a 12%). Respiratória: tosse (6 a 44%), tremores (11 a 19%). Hematológicas: nível de hemoglobina diminuído (14 a 60%); anemia hemolítica; neutropenia (37 a 59%); pancitopenia; trombocitopenia (17 a 55%). Neurologias: neurotoxicidade; leucoencefalopatia multifocal progressiva. Respiratória: toxicidade pulmonar (FLUDARA®, [s.d.], p. 2).	Alto potencial tóxico e para ser um poluente emergente citotóxico.
Fludarabina	É um antineoplásico antimetabólito/análogo de purina, um nucleotídeo fluorado análogo ao agente antiviral vidarabina. Esse metabólito mostrou inibir a ribonucleotídeo redutase, a DNA polimerase alfa/delta e epsilon, a DNA primase e a DNA ligase, inibindo assim a síntese de DNA. Além disso, ocorre inibição parcial da RNA polimerase II e consequente redução na síntese de proteína (FLUDARA®, [s.d.]).	Ginecomastia e/ou sensibilidade mamária aumentada, galactorreia, diarreia, náuseas, vômitos, hiperfagia, insônia, cansaço, distúrbios hepáticos e hepatite (FLUTAMIDA®, [s.d.], p. 4).	Apesar de ser um inibidor hormonal os indícios mostram baixo potencial tóxico para poluente desregulador endócrino.
Flutamida	"Utilizado no tratamento do câncer de próstata é uma substância não-hormonal de uso oral, que inibe a ação dos hormônios masculinos (androgênio) mediante inibição da captação e/ou inibição da ligação do androgênio, no núcleo das células dos tecidos-alvos" (FLUTAMIDA®, [s.d.], p. 1).	As reações adversas mais frequentemente relacionadas, ocorrendo em mais de 20% dos pacientes, são diarreia e alterações na pele (incluindo rash, acne, pele seca e prurido). As reações adversas normalmente ocorrem nos primeiros meses do tratamento e são, geralmente, reversíveis. Aproximadamente 10% dos pacientes tiveram reações adversas graves (critérios comuns de toxicidade (CTC) graus 3 ou 4). Aproximadamente 3% dos pacientes tiveram que interromper o tratamento devido à reação adversa. Não existe tratamento específico para o caso de superdose. As reações adversas associadas a superdose devem ser tratadas sintomaticamente, em particular diarreia grave deve ser tratada como clinicamente indicado. Nos estudos clínicos de fase I, um número limitado de pacientes foi tratado com doses diárias de até 1000 mg.	Baixo potencial para poluentes emergentes citotóxicos.
Gefitinibe	É um inibidor seletivo da tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR = <i>epidermal growth factor receptor</i>), comumente expresso em tumores sólidos humanos de origem epitelial" (IRESSA®, [s.d.], p. 4).	Foi observado aumento da frequência e gravidade de algumas reações adversas, principalmente diarreia e rash cutâneo (IRESSA®, [s.d.], p. 10-12).	Baixo potencial para poluentes emergentes citotóxicos.
Ibrutinibe	Funciona bloqueando uma proteína no corpo que ajuda as células do câncer a viver e crescer. Esta proteína é chamada de tirosina quinase de Bruton, pode ajudar a matar e reduzir o número de células cancerosas e pode também retardar a disseminação do câncer (IMBRUVICA®, [s.d.], p. 3).	Houve relatos de eventos hemorrágicos em pacientes tratados com Imbruvica®, com e sem trombocitopenia, além disso o uso de agentes anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários concomitantemente com essa substância aumenta o risco de hemorragia grave. Foram observados efeitos toxicológicos como: arritmias cardíacas, doença pulmonar intersticial, citopenias e reativação viral (IMBRUVICA®, [s.d.]).	Muito baixo potencial para contaminantes emergentes citotóxicos.

Quadro 1. Análise da toxicidade das principais drogas quimioterápicas orais.

(continua)

PRINCÍPIO ATIVO	MECANISMO DE AÇÃO E CONSIDERAÇÕES SOBRE O EFEITO FARMACOLÓGICO	PRINCIPAIS REAÇÕES TOXICOLÓGICAS E ADVERSAS	ANÁLISE PELO AUTOR DOS INDÍCIOS DE RISCOS AMBIENTAIS
Imatinibe	<p>É uma pequena molécula inibidora da proteína tirosinquinase que inibe fortemente a atividade da tirosinquinase (TK) Bcr-Abl, bem como em diversos receptores TKs: KIT[...]. pode inibir eventos celulares mediados pela ativação desses receptores quinases (GLIMATIN®, [s.d.], p. 12).</p>	<p>Os estudos mostram efeitos adversos e toxicológicos como: hipotireoidismo, hepatotoxicidade, retenção de líquidos, hemorragia gastrointestinal, síndrome da lise tumoral, dificuldades para dirigir veículos e operar máquinas e muitas interações medicamentosas (GLIMATIN®, [s.d.]).</p>	<p>Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva com moderado potencial contaminante emergente citotóxico.</p>
Hidroxiuréia	<p>O mecanismo de ação exato pelo qual a Hidroxiuréia produz seus efeitos antineoplásicos não é conhecido, o que é fator para mais cuidado ao uso. O mecanismo provável é que ela provoca uma inibição imediata da síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), agindo como um inibidor da ribonucleotídeo redutase, sem interferir na síntese do ácido ribonucleico ou da proteína (HYDREA®, [s.d.]).</p>	<p>Anormalidades eritrocíticas: eritropoiese megaloblástica, que é autolimitante, é frequentemente observada no início do tratamento com HYDREA. A alteração morfológica assemelha-se à encontrada na anemia perniciososa, porém não está relacionada à deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico. A macrocitose pode mascarar o desenvolvimento acidental da deficiência de ácido fólico; determinações regulares do ácido fólico sérico são recomendadas. A Hidroxiuréia também pode retardar a depuração de ferro plasmático e reduzir a proporção de ferro utilizada pelos eritrócitos, porém não parece alterar o tempo de sobrevivência dos glóbulos vermelhos. Toxicidades cutâneas vasculíticas incluindo ulcerações vasculíticas e gangrena, ocorreram em pacientes com desordens mieloproliferativas durante a terapia com Hidroxiuréia. Estas vasculites cutâneas foram relatadas mais frequentemente nos pacientes com um histórico de, ou recebendo terapia concomitantemente com interferon. Devido aos resultados clínicos potencialmente graves das ulcerações decorrentes da vasculite cutânea relacionadas em pacientes com doença mieloproliferativa, Hidroxiuréia deve ser descontinuada se estas ulcerações se desenvolverem e agentes citoredutores alternativos devem ser iniciados conforme indicados. [...]</p> <p>A Hidroxiuréia é inequivocadamente genotóxica e um carcinógeno presumível que implica risco de carcinogenicidade para humanos (HYDREA®, [s.d.], p. 7-9).</p>	<p>Por ser solúvel em água, torna-se mais perigosa. A Hidroxiuréia é mutagênica in vitro para bactérias, fungos, protozoários e células de mamíferos. A Hidroxiuréia é clastogênica in vitro (células de hamster, linfoblastos humanos) e in vivo (ensaio SCE em roedores, ensaio em micronúcleos de camundongos). A Hidroxiuréia causa a transformação de células embrionárias de roedores em um fenótipo tumorigênico [...] (HYDREA®, [s.d.], p. 7-9). Logo, apresenta alto potencial para contaminante emergente citotóxico.</p>
Lapatinibe	<p>É um novo inibidor da quinase 4-anilinoquinazolinona (TYBERG®, [s.d.]).</p>	<p>Associa-se a relatos de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a hepatotoxicidade (TYBERG®, [s.d.]).</p>	<p>Substância com grande potencial carcinogênico para contaminantes emergentes citotóxicos.</p>
Letrozol	<p>"Inibidor não-esteroidal da aromatase (inibidor da biossíntese de estrógenos)" (LETROZOL®, [s.d.], p. 9).</p>	<p>Podem causar <i>doping</i> e os relatos de reações adversas mais frequentes nos estudos clínicos foram: ondas de calor, arraia, náuseas e fadiga. Muitas reações adversas podem ser atribuídas às consequências farmacológicas normais da privação de estrógeno (por ex. ondas de calor, alopecia e sangramento vaginal) (LETROZOL®, [s.d.]).</p>	<p>Por reduzir o estrógeno, pode desencadear problemas endócrinos em caráter moderado</p> <p>O letrozol pode causar dano fetal</p> <p>estudos de reprodução em ratos mostraram embriotoxicidade e fetotoxicidade em doses de letrozol ≥ 0,003mg/kg, além de efeitos adversos na fertilidade masculina e feminina (LETROZOL®, [s.d.]).</p>
Megestrol	<p>É um medicamento progestagênico sintético para administração oral. Produz seus efeitos antineoplásicos contra o carcinoma de mama, os quais são desconhecidos (FEMIGESTROL®, [s.d.], p. 2).</p>	<p>O aumento de peso e fenômenos tromboembólicos são reações toxicológicas e colaterais frequente do acetato de megestrol. Além de desordens respiratórias, endócrinas e do metabolismo (FEMIGESTROL®, [s.d.]).</p>	<p>Estudos de fertilidade e reprodução com altas doses de acetato de megestrol mostraram um efeito feminilizante reversível em alguns fetos de ratos machos. A administração de acetato de megestrol por até sete anos em cadeias foi associada a um aumento na incidência de tumores benignos e malignos da mama. Alto potencial para poluente desregulador endócrino.</p>

Quadro 1. Análise da toxicidade das principais drogas quimioterápicas orais.
(continua)

PRINCÍPIO ATIVO	MECANISMO DE AÇÃO E CONSIDERAÇÕES SOBRE O EFEITO FARMACOLÓGICO	PRINCIPAIS REAÇÕES TOXICOLÓGICAS E ADVERSAS	ANÁLISE PELO AUTOR DOS INDÍCIOS DE RISCOS AMBIENTAIS
Melfalano	"É um agente alquilante bifuncional. A formação de intermediários de carbono de cada um dos dois grupos bis-2- cloroetil propicia a alquilação através de ligação covalente com o 7-nitrogênio de guanina no DNA, ligando, cruzado em duas cadeias de DNA[...]" (ALKERAN®, [s.d.], p. 9).	Foram observadas aberrações cromossômicas em pacientes sob tratamento com a droga: houve relatos de que a substância, do mesmo modo que com outros agentes alquilantes, pode ser leucemogênico. O potencial teratogênico não foi estudado e os efeitos imediatos de uma superdosagem são náuseas e vômitos. Após superdosagem, também podem ocorrer danos na mucosa gastrointestinal e diarreia (às vezes hemorrágica). O principal efeito tóxico é aplasia da medula óssea, a qual leva a neutropenia, trombocitopenia e anemia (ALKERAN®, [s.d.]).	Moderado potencial para contaminante emergente citotóxico.
Mercaptopurina	"É um análogo sulfidrido da base purínica hipoxantina, agindo assim como antimetabólito citotóxico [...]" (PURINETHOL®, [s.d.], p. 3).	O tratamento com mercaptopurina causa supressão da medula óssea, a qual leva a leucopenia, a trombocitopenia e, com menor frequência, a anemia; um aumento do número de aberrações cromossômicas foi observado nos linfócitos periféricos em pacientes leucêmicos e em um paciente com hipernefrosia, o qual recebeu uma dose não declarada de mercaptopurina. Os estudos realizados em animais têm demonstrado a existência de toxicidade na reprodução e o principal efeito tóxico é sobre a medula óssea resultando em mielosupressão. É provável que a toxicidade hematológica seja mais severa em casos de superdose crônica do que com a ingestão de dose única. Podem ocorrer disfunção hepática e gastroenterite. O risco de superdosagem é aumentado quando é administrado concomitantemente com allopurinol (PURINETHOL®, [s.d.]).	Moderado potencial para contaminante emergente citotóxico.
Metotrexato	O metotrexato é um antimetabólito que se liga com alta afinidade e inativa a enzima diidrofolato redutase. Ele diminui a síntese de DNA, interferindo com a cinética das células epiteliais e induz apoptose de queratinócitos (METREXATO®, [s.d.]).	Alto potencial hepatotóxico e de interação medicamentosa. As reações adversas relacionadas com mais frequência incluem estomatite ulcerativa, leucopenia, náusea e desconforto abdominal e sudorese (METREXATO®, [s.d.]).	Metotrexato foi avaliado em alguns estudos animais quanto ao potencial carcinogênico com resultados inconclusivos. Porém, tem confirmada sua embriotoxicidade com prejuízo à fertilidade (METREXATO®, [s.d.]), sendo um potente contaminante desregulador endócrino e citotóxico.
Mitotano	"Pode ser melhor descrito como agente citotóxico da glândula adrenal, embora possa provocar inibição da adrenal, aparentemente sem destruição celular. Seu mecanismo bioquímico de ação é desconhecido [...]" (LISODREN®, [s.d.], p. 3).	Pode levar a danos cerebrais e comprometimento da função cerebral, o que pode ser reversível após a interrupção, o uso pode gerar insuficiência renal, aumento o tempo de sangramento, tem menor potencial carcinogênico, gravidez anormais têm sido relatados em pacientes, a segurança e efetividade em pacientes pediátricos não foram estabelecidas, além disso a superdosagem pode levar à depressão grave do sistema nervoso central (LISODREN®, [s.d.]).	Moderado potencial de ser poluente emergente citotóxico e desregulador endócrino.
Nilotinibe	"É um potente e seletivo inibidor da atividade-tirosinoquinase-ABL da oncoproteína BCR-ABL em linhagens celulares e principalmente em células leucêmicas cromossomo Philadelphia positivo [...]" (TASIGNA®, [s.d.], p. 10).	Nas funções respiratórias, tem potencial fototóxico e está frequentemente associado à trombocitopenia, neutropenia e anemia (TASIGNA®, [s.d.]).	Baixo potencial para contaminante emergente citotóxico. Estudos de genotoxicidade em sistemas bacterianos <i>in vitro</i> e em sistemas de mamíferos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , com e sem ativação metabólica, não revelaram nenhuma evidência de um potencial mutagênico para o Nilotinibe (TASIGNA®, [s.d.]).
Pazopanibe	"É um potente inibidor multiativo da tirosinoquinase (TKI) de receptores dos fatores de crescimento endotelial vascular 1, 2 e 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), dos fatores de crescimento derivados de plaquetas [...]" (VOTRIENT®, [s.d.], p. 5).	Pode diminuir a fertilidade em homens e, em mulheres, pode provocar Síndrome de encefalopatia posterior reversível / Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, provocar inflamação nos pulmões, causar eventos de disfunções cardíacas, aumentar o caso de infecções severas entre outras reações (VOTRIENT®, [s.d.]).	Foi registrada toxicidade em animais juvenis onde pode afetar o crescimento e amadurecimento de órgãos durante desenvolvimento após o nascimento precoce (VOTRIENT®, [s.d.]). Mostra-se um provável potente contaminante emergencial citotóxicos.

Quadro 1. Análise da toxicidade das principais drogas quimioterápicas orais.

(continua)

PRINCIPIO ATIVO	MECANISMO DE AÇÃO E CONSIDERAÇÕES SOBRE O EFEITO FARMACOLÓGICO	PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS	ANÁLISE PELO AUTOR DOS INDÍCIOS DE RISCOS AMBIENTAIS
Ruxolitinibe	É um inibidor seletivo das Janus Quinases Associadas (JAKs) JAK1 e JAK2 (JAKAVI [®] , [s. d.]).	Pode causar reações adversas hematológicas, incluindo trombocitopenia, anemia e neutropenia, aumenta o risco de infecções, pode provocar Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva e câncer de pele não melanoma (JAKAVI [®] , [s. d.]).	Em animais, o Ruxolitinibe foi embriotóxico e fetotóxico, isso em testes com ratos (JAKAVI [®] , [s. d.]). Indícios mostram um moderado caráter para ser contaminante emergente citotóxico.
Sorafenibe	*O sorafenibe é um inibidor da multiquinase, que reduz a proliferação celular tumoral <i>in vitro</i> * (NEXAVAR [®] , [s. d.], p. 1).	Muito frequente – eritema, aumento da lipase e da amilase, hemorragia (incluindo gastrintestinal* e trato respiratório* e casos pouco frequentes de hemorragia cerebral*), astenia, dor (incluindo dor bucal, tumoral e dor nos ossos), leucopenia, linfopenia, artralgia, mialgia, distúrbio erétil, depressão (NEXAVAR [®] , [s. d.]).	O sorafenibe demonstrou ser teratogênico e embriotóxico em animais e alterar a fertilidade masculina e feminina (NEXAVAR [®] , [s. d.]). Indícios mostram um alto caráter para ser poluente desregulador endócrino.
Sunitinibe	*O sunitinibe inibe múltiplos receptores de tirosina quinase (RTKs) que implicam no crescimento	Polipioidia (aberrações cromossômicas numéricas) foi observada <i>in vitro</i> em linfócitos de sangue periférico humano. Hepatotoxicidade foi observada em pacientes tratados com sunitinibe. Com base nas observações não	O potencial genotóxico de sunitinibe foi avaliado <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , foram observados carcinoma e hiperplasia de glândulas de Brunner do duodeno na dose mais elevada testada (SUTENT [®] [s. d.]). Tais indícios mostram um alto caráter de ser poluente contaminante citotóxico.
Vemurafenibe	É um inibidor alostérico altamente seletivo disponível por via oral que bloqueia a MEK1/2 (proteína quinase), indicado para o tratamento de pacientes com melanoma, câncer altamente incidente no Brasil (COTELLIC [®] , [s. d.]).	Nos estudos de toxicologia, foram observadas alterações degenerativas em tecidos reprodutivos, que incluem aumento de apoptose / necrose de corpo lúteo e vesícula seminal, epidídimo e células do epitélio vaginal. Outro efeito adverso grave é a retinopatia serosa (acúmulo de líquido entre as camadas da retina), observada em pacientes tratados com o medicamento (COTELLIC [®] , [s. d.]).	Estudos padrão de genotoxicidade com cobimetinibe foram todos negativos. Quando administrado a ratas prenhes, cobimetinibe causou embriotoxicidade e malformações fetais dos grandes vasos e do crânio (COTELLIC [®] , [s. d.]). Alto potencial de ser um forte contaminante desregulador endócrino e citotóxico.
Vinorelbina	É um agente citotóxico antineoplásico da família dos alcaloides da vinca, atua no equilíbrio dinâmico da tubulina dentro do conjunto de microtúbulo da célula. Inibe a polimerização da tubulina e liga-se preferencialmente aos microtúbulos mitóticos (NAVELBINE [®] , [s. d.]).	Superdoses agudas em seres humanos podem causar hipoplasia da medula óssea, por vezes associada a infecção, febre e ileo paralítico. Neutropenia, Anemia náuseas e vômitos foram as reações mais comuns. Outro ponto importante é a neurotoxicidade (NAVELBINE [®] , [s. d.]).	Substância, com grande potencial tóxico e para ser um provável contaminante emergente citotóxico.
	(monometil-triaceno-imidazol-carboxamida) [...] (TEMODAL [®] , [s. d.], p. 10).	predominantemente trombocitopenia, foi o evento adverso limitante da dose e ocorreu em 9% do total de pacientes (TEMODAL [®] , [s. d.]).	que tem baixo potencial contaminante emergente citotóxico.
Tioguanina	É um análogo sulfidrílico da guanina e comporta-se como um antimetabólito da purina. Os metabólitos da tioguanina inibem a síntese de novo de purina e das interconversões do nucleotídeo da purina, também é incorporada em ácidos nucleicos o que contribui para a citotoxicidade do agente (LANVIS [®] , [s. d.]).	É usualmente uma das drogas, de quimioterapia combinada e consequentemente não é possível atribuir reações adversas inequívocas para esta droga isoladamente. O principal efeito tóxico é sobre a medula óssea e é provável que a toxicidade hematológica seja mais profunda com uma superdose crônica do que com uma ingestão única (LANVIS [®] , [s. d.]).	Indícios mostram que tem baixo potencial para ser um contaminante emergente citotóxico
Topotecana	É uma droga que tem ação antitumoral em que ela inibe a topoisomerase I, enzima que atenua a tensão da torção antes do início da forquilha de replicação, quebrando os filamentos únicos de DNA.	Pode causar mielossupressão grave, que pode levar a sepse e a morte. Reportou-se morte causada por coite neutropênica em alguns estudos e problemas pulmonares como a doença pulmonar intersticial. Além de várias reações adversas comuns como: Diarreia, vômitos e dores (HYCAMTIN [®] , [s. d.]).	Indícios mostra que tem moderado caráter de ser um poluente contaminante emergente citotóxico.

Fonte: Adaptado de bulas de medicamentos.

3.3.2 Análises e Discussões sobre o levantamento

Para se ter maior evidências do risco que esses produtos podem causar ao meio ambiente e população, é importante analisar alguns dados epidemiológicos sobre o assunto no Brasil, que como outros países em desenvolvimento, ainda está implantando políticas de logística reversa para vários setores.

Entre os anos de 2010 e 2017, foram notificados 565.271 casos de intoxicação no Brasil. Desses, 298.976 tiveram o medicamento como agente tóxico mais frequente, correspondendo a 52,8% do total das ocorrências. As informações foram obtidas a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Os medicamentos intoxicaram mais do que drogas de abuso, agrotóxicos agrícola e raticida, responsáveis por 88.686 (15,6%), 37.950 (6,71%), 34.027 (6,01%) dos casos respectivamente. A pesquisa reforça o alerta sobre o uso indiscriminado de medicamentos no país.

A predominância de intoxicação por agente medicamentoso ocasionado de forma acidental equivale a 42.968 (36,3%) casos. A automedicação motivou 17.923 dos casos de intoxicação (15,15%). Os demais casos decorreram do uso terapêutico (13.084 ou 11,06%), uso corriqueiro (10.750 ou 9,1%), abuso (7.451 ou 6,3%) e erro de administração (6.888 ou 5,82%). Os anos de 2016 e 2017 foram os que mais tiveram incidência de casos, correspondendo a 22.573 e 17.422, respectivamente (ANDRADE *et al.*, 2020).

Segundo Andrade *et al.* (2020), o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), em 2015, registrou 24.549 casos de intoxicações por agentes farmacológicos, sendo estes a primeira causa dos envenenamentos no Brasil, representando 33,86% dos casos.

É relevante que a evolução da cura sem danos de intoxicação por medicamentos representa a maioria de casos 249.372 (84,9%). Em 2010, eram apenas 15.459; em 2011, o número de casos chegou a 20.918; no ano de 2012, 26.596 casos de cura sem danos por intoxicação foram notificados

Analisando os dados do SINITOX observa-se que o crescimento equivalente da notificação de agente tóxico por ano tem aumentado. No ano de 2013, os casos chegaram a 31.606; já em 2014, foram 34.379; em 2015, mais 34.300 casos foram relatados; 2016 chegou à marca de 36.455 casos, e 2017 contabilizou 49.659 casos.

3.3.3 Análise Ambiental

Figura 8. Quimioterápicos orais com alto potencial de serem contaminantes ambientais interferentes endócrinos.



Fonte: Autor (2021)

A Figura 8 traz, em síntese, os principais quimioterápicos orais utilizados no Brasil que podem gerar riscos ambientais, segundo análise do autor.

Obtiveram-se, após análise dos bulários, 15 substâncias com indícios de serem poluentes desreguladores endócrinos, ou seja, elas podem alterar as vias hormonais de várias espécies, sendo elas: Abiraterona, Anastrozol, Bicalutamida, Capecitabina, Crizotinibe, Dietiletilbestrol, Enzalutamida, Exemestano, Flutamida, Megestrol, Metotrexato, Mitotano, Sorafenibe, Tamoxifeno, Vemurafenibe.

Foram encontradas observações de estudos que mostram que essas substâncias podem produzir efeitos adversos no desenvolvimento, na reprodução e em funções neurológicas e imunológicas, tanto em seres humanos quanto em animais.

Onze substâncias foram identificadas por apresentarem um nível de toxicidade maior para quem for exposto a elas, mas não são especificamente desreguladores endócrinos, sendo elas: ciclofosfamida, etoposídeo, fludarabina, hidroxureia, lapatinibe, metotrexato, pazopanibe, sorafenibe, sunitinibe, verufamenibe e vinorelbina.

As substâncias quimioterápicas: Sorafenibe, Metotrexato e Verufamenibe possuem as duas características, toxicidade por ser RE e por outras formas como o potencial carcinogênico.

Denota-se, ainda, que, por elas apresentarem estas características, podem causar acidentes domiciliares, como intoxicação acidental, e podem interferir na fauna presente e mananciais, alterando o comportamento de peixes e demais organismos que vivem nesse ecossistema (TAVARES *et al.*, 2013).

Essas evidências encontradas nas bulas servem de apoio para futuros estudos complementares de ecotoxicidade, que são necessários a cada uma das substâncias. Tais informações são essenciais para embasar o pedido de apoio às autoridades públicas, para um serviço efetivo de controle dos riscos associados.

Por outro lado, como as concentrações desses contaminantes são muito baixas (estima-se que algo entre nanogramas a microgramas por litro de água), o risco de toxicidade aguda aos humanos é baixo. Entretanto, o impacto cumulativo para a saúde humana decorrente do consumo crônico de água contaminada com baixas concentrações de fármacos por um período prolongado é desconhecido, por isso, fica o alerta deste estudo.

3.3.4 Avaliação dos efeitos toxicológicos

Na análise dos principais efeitos colaterais e adversos encontrados, é importante ressaltar que esses podem ser precoces, tardios ou ultra-tardios, além disso, eles podem variar entre os diferentes organismos.

Como mostra a Figura 9, tem-se algumas substâncias com maior potencial toxicológico entre os quimioterápicos orais após análise do autor. Ou seja, essas substâncias são as que possuem maior chance de causar toxicidade entre as pessoas que estejam em contato.

Na Tabela 7, há um resumo dos diferentes tipos de reações. Verifica-se que podem ser grandes e severas as consequências pós-quimioterapia, podendo acarretar problemas no coração, fígado, pulmões e órgãos reprodutivos.

Figura 9. Drogas quimioterápicas orais com alto potencial de toxicidade.

Ciclofosfamida	Etoposídeo	Fludarabina	Hidroxiureia
Metotrexato	Pazopanibe	Sorafenibe	Sunitinibe
	Verumafenibe	Vinorelbina	

Fonte: Autor (2021).

Tabela 7. Efeitos Colaterais da Quimioterapia.

Precoces* (de 0 a 3 dias)	Imediatos (de 7 a 21 dias)	Tardios (meses)	Ultra-Tardios (meses ou anos)
<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Vômitos • Mal estar • Adinamia • Artralgias • Agitação • Exantemas • Flebites 	<ul style="list-style-type: none"> • Mielossupressão • granulocitopenia • plaquetopenia • anemia • Mucosites • Cistite hemorrágica devida à ciclofosfamida • Imunossupressão • Potencialização dos efeitos das radiações devida à actinomicina D, à adriamicina e ao 5-fluoruracil 	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardiopatia devida aos antracíclicos e outros • Hiperpigmentação e esclerodermia causadas pela bleomicina • Alopecia • Pneumonite devida à bleomicina • Imunossupressão • Neurotoxicidade causada pela vincristina, pela vimblastina e pela cisplatina • Nefrotoxicidade devida à cisplatina 	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilidade • Carcinogênese • Mutagênese • Distúrbio do crescimento em crianças • Seqüelas no sistema nervoso central • Fibrose/cirrose hepática devida ao metotrexato

Fonte: Inca, 2021.

A superdosagem ou uso prolongado sem acompanhamento podem trazer problemas ainda mais sérios, na Tabela 7, esses efeitos estão listados como “efeitos ultra-tardios” e devem ser sempre avaliados por um médico especialista em oncologia.

Dentre os efeitos indesejados mais comuns, destacam-se: queda de cabelo, prisão de ventre, diarreia, enjoo, feridas na boca, hiperpigmentação da pele, anemia, leucopenia e trombocitopenia. Por estes medicamentos terem uma faixa terapêutica muito curta, a dose farmacológica está muito perto da dose toxicológica. Logo, é muito importante fazer

um controle da administração desses fármacos para que sejam minimizados esses potenciais perigos.

3.3.5 Recomendações e orientações sobre os efeitos colaterais e adversos mais comuns

Segundo o Inca (2021):

Febre, náusea, vômito e diarreia: A febre pode ocorrer durante o tratamento e requer uma investigação imediata, pois pode ser sinal de uma infecção, resultado da queda de resistência. Já náuseas, vômitos e diarreia podem ser controlados com medicamentos específicos, conforme orientação médica.

Infecção: A infecção é uma complicação do tratamento que pode ocorrer devido à redução das barreiras de proteção do corpo (integridade da pele e das mucosas, por exemplo) e dos glóbulos brancos. Quando o tratamento atinge essas células, a queda de glóbulos brancos, por exemplo, leva à anemia e conseqüente o cansaço é muito comum nos pacientes; já com a queda das plaquetas, o risco maior é de sangramento.

Com menor número de leucócitos no sangue, o risco de invasão por agentes como vírus, bactérias, fungos e outros parasitas aumenta.

Por isso é essencial passar aos pacientes orientações para a prevenção de infecções, como por exemplo: cuidar da pele e das unhas, evitar locais fechados e aglomerados, evitar contato com animais e pessoas que estejam com doenças contagiosas.

Alopecia: é característica de apenas alguns medicamentos, que agem nas células que estão se multiplicando e crescendo. A célula do folículo piloso, que dá origem à estrutura do cabelo, quando sofre a ação da quimioterapia, se despresta e cai. Isso ocorre geralmente cerca de duas a três semanas após o início da quimioterapia e é completamente reversível após o término do tratamento.

A queda de cabelo pode ser bastante rápida e muito impactante do ponto de vista emocional. É importante que a pessoa já tenha preparado antecipadamente sua estratégia para o efeito colateral: peruca, lenço, chapéu, bonés e protetor solar para esta área sensível e antes não exposta ao sol.

Mucosite: As lesões na cavidade oral podem variar de uma leve vermelhidão até feridas graves. Um dos sintomas mais comuns é sentir a mucosa mais fina e sensível. Devem ser passadas orientações sobre uma higienização adequada, utilizando escova de dentes de cerdas macias, creme dental suave e enxaguantes bucais sem álcool, para diminuir a proporção de agentes patogênicos como fungos, vírus e bactérias, além de proteger mais a mucosa.

Infertilidade: Considerado um dos efeitos mais graves, a infertilidade não acomete necessariamente todos os pacientes, pois depende muito da medicação, no quadro foram identificados os quimioterápicos orais com maior probabilidade de causar esse problema: clorambucila e dietilestilbestrol. Na maioria das vezes, a infertilidade é reversível. Nos casos em que o risco é maior deve-se orientar os pacientes sobre a possibilidade de preservação de espermatozoides e óvulos.

Inapetência: O tratamento e intoxicação pode induzir à falta de apetite e pode causar perda de peso, conseqüência de uma nutrição inadequada. Ingerir líquidos vagarosamente e se alimentar várias vezes ao dia e em quantidades menores amenizam esse quadro. A orientação nutricional deve ser específica para cada

caso e supervisionada por um nutricionista especializado, pois alinhar as necessidades às preferências nutricionais do paciente é muito importante nesse contexto. (INCA, 2021, n.p.)

3.4 ENTREVISTA COM PROFISSIONAL DE SAÚDE EM ONCOLOGIA: FARMACÊUTICO

3.4.1 Resultados e discussão sobre o questionário:

O questionário focou em cinco temáticas da atuação profissional farmacêutica que estão relacionadas à prevenção de riscos ao uso de medicamentos antineoplásicos orais, sendo elas abordadas seguir.

3.4.2 A Conscientização Ambiental dos Profissionais

Analisando o nível de consciência sobre a questão ambiental, 71% dos participantes responderam que têm conhecimento técnico quanto aos prováveis impactos ao meio ambiente que a quimioterapia oral pode ocasionar e quanto ao perigo da toxicidade que apresentam ao paciente e familiares. Com base na proposta de entender esse nível de consciência, esse estudo vai de encontro às grandes perspectivas que esta pode trazer.

Buscou-se analisar o nível de conhecimento toxicológico dos profissionais, mediante uma pergunta técnica sobre agentes carcinogênicos. A questão falava sobre o potencial carcinogênico de substâncias de ação direta. Tais substâncias agem diretamente no DNA da célula e podem causar disfunções como o câncer. A ciclofosfamida é um desses agentes, ou seja, ela trata o câncer mais também pode provocar a doença. Como resultado obtivemos 74% de acerto, isso mostra que os profissionais em sua maioria têm conhecimento e consciência de alguns perigos que esses medicamentos podem trazer ao paciente, familiares, profissionais e meio ambiente.

Na busca de conhecimento pelo assunto, vários são os caminhos, um deles é a busca de informação pelo Plano de Gerenciamento de Resíduos Sólidos (PGRS), o qual é um documento obrigatório em todas as farmácias, e deve ser elaborado e controlado pelo farmacêutico e outros profissionais da saúde. Entre profissionais pesquisados, os que afirmam ter consciência dos riscos ambientais referidos acima, 81% relatam que buscaram conhecimento lendo este plano. Dentre os tópicos mais importantes desse plano para a questão estão os seguintes tópicos: o qual identifica o tipo e a quantidade de resíduos sólidos gerados; e quais as práticas ambientalmente corretas adotadas pelas

empresas para a segregação, coleta, armazenamento, transporte, reciclagem, destinação e disposição final dos medicamentos. Sendo assim, ele torna-se essencial e deveria ter apoio de todos os profissionais de saúde.

Nesse contexto, outra fonte importante de conhecimento técnico são os treinamentos corporativos que várias instituições propõem, incluem-se aí as palestras, reuniões, cursos entre outros. Mas sabe-se que, muitas vezes, eles não são oferecidos e ou vistos com desinteresse e subestimação. Dos entrevistados, apenas 57% passaram por treinamentos sobre essa temática ambiental, mostrando que há ainda uma grande lacuna a ser preenchida por essas instituições privadas e públicas de Saúde. Cabe ressaltar que esse o serviço impacta diretamente na vida das pessoas, de modo que, cada vez menos, toleram-se situações de não conformidade, erros ou imperícias na atuação dos profissionais envolvidos. Dessa maneira, torna-se imprescindível para as instituições garantir que seus colaboradores estejam todos e sempre atualizados não só pelo ponto de vista técnico-científico mas também envolvidos em questões de sustentabilidade ambiental.

3.4.3 O Impacto na Farmácia Clínica

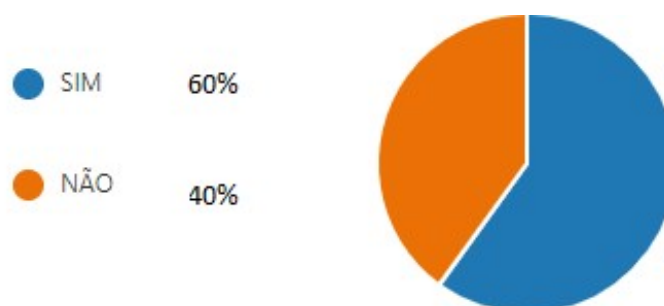
Para assegurar que população tenha assistência farmacêutica de qualidade existe uma especialização na área que vem ganhando espaço, a Sociedade Americana de Farmacêuticos Hospitalares (ASHP) caracteriza a farmácia clínica como uma especialização que tem como principal responsabilidade assegurar que o uso de medicamentos seja o mais apropriado para os enfermos. É um serviço em que o farmacêutico atua diretamente com o paciente e outros profissionais de saúde, controlando, analisando e muitas vezes interferindo na prescrição médica (FERRACINI; BORGES FILHO, 2012).

Dos entrevistados, 71% prestam esse serviço em suas farmácias, sendo um número bem expressivo e que pode ser visto como um avanço, mas apenas 51% responderam que passam orientações sobre a segurança e toxicidade dos produtos em suas consultas. Seria muito importante o farmacêutico clínico orientar o paciente quanto à toxicidade do produto e seus riscos, pois assim ele agiria na prevenção de um perigo eminente a toda população.

É fato que muitas vezes o profissional farmacêutico que atua em oncologia encontra-se sobrecarregado em múltiplas funções, como: manipulação, seleção e

compras de medicamentos, controle de almoxarifado, pesquisa clínica, participação na comissão de controle de infecção hospitalar entre outras. Logo, um material que o ajudasse na dispensação de quimioterapia oral seria ideal. Muitas empresas trabalham com cartilhas e *folders* explicativos, outras possuem aplicativos para acompanhar a aderência ao tratamento. Através do questionário aplicado, buscou-se investigar se o profissional acha esse tipo ferramenta importante e se a utiliza atualmente no momento da entrega do medicamento. 100% dos profissionais acham importante usar uma cartilha ou um aplicativo para passar tais informações, porém apenas 57% utilizam na prática. E 40% afirmaram que não passam nenhuma orientação sobre segurança e toxicidade aos pacientes, conforme mostra o gráfico que se segue.

Gráfico 1. Porcentagem de farmacêuticos que orientam os pacientes quanto à questão de toxicidade e perigo ambiental, no ato da dispensação de quimioterápicos orais.



Fonte: Autor (2020).

3.4.4 A Dispensação Terceirizada

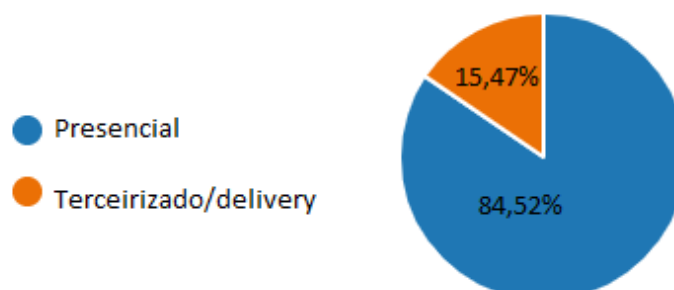
De acordo com a RDC nº 44 de 17 de agosto de 2009, que regulamenta a comercialização online de produtos e serviços farmacêuticos, apenas a venda de antibióticos, medicamentos tarja preta e vermelha com dizeres de controlado devem ser realizada em lojas físicas. O grande problema é que os medicamentos quimioterápicos orais não estão nessa classe, isso abre margem para que os quimioterápicos possam ser entregues por diferentes formas como: *delivery* de farmácias, transportadoras e correios.

Atualmente, no Brasil, esses medicamentos são classificados como tarjados vermelhos sem controle especial, ou seja, vendidos por prescrição médica, mas que não precisam de retenção de receita.

Nesta pesquisa, buscou-se entender o cenário atual dessas dispensações por *delivery* e seu impacto na segurança do paciente oncológico. Como resultado, foi obtido

15,47% de adesão a essa modalidade pelas instituições privadas em que os farmacêuticos entrevistados atuam, e com o aumento do número de medicamentos disponíveis, esse número só tende a crescer.

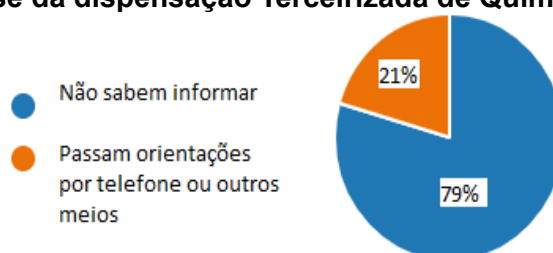
Gráfico 2. Porcentagem de dispensação de quimioterápicos orais realizados nas farmácias e por transportadoras/delivery.



Fonte: Autor (2020).

Dentre o total de profissionais que afirmaram que suas instituições terceirizam a entrega de quimioterápicos orais, apenas 21% afirmam que algum profissional entra em contato com o paciente por telefone ou outro meio eletrônico para prestar assistência farmacêutica remota. O mais preocupante é que 79% dos farmacêuticos que estão nas instituições que terceirizam a dispensação não sabem dizer como é feita a assistência e orientação pelos fornecedores. O grande problema desse tipo de entrega de medicamento é o afastamento do farmacêutico do paciente e prováveis problemas com a adesão e toxicidade.

Gráfico 3. Análise da dispensação Terceirizada de Quimioterápicos Orais.



Fonte: Autor (2020).

Assim, fica a inquietação de saber o porquê dos quimioterápicos orais, sendo em sua maioria produtos altamente tóxicos e em alguns casos teratogênicos, não apresentam em sua embalagem nenhuma tarja especial e nenhum controle diferenciado para sua venda?

Foi proposto aos participantes citarem recomendações que eles repassam aos pacientes quanto ao risco ou perigo da quimioterapia oral ao paciente e meio ambiente. O Quadro 2 mostra algumas dessas orientações mais relevantes:

Quadro 2. Orientações farmacêuticas sobre o risco e perigo da quimioterapia oral ao paciente e ao meio ambiente.

Orientações sobre toxicidade	Orientação sobre contaminação ambiental
Esse medicamento pode causar mutações, use corretamente para que ele tenha uma melhor eficácia no seu tratamento.	Não descarte no lixo comum, pois podem contaminar o solo
Este produto pode causar má formação ao feto, por isso, previna-se.	Se vencer ou for substituído, traga para a farmácia, pois pode contaminar os rios e solo
Evite tomar em horários errados e em quantidades erradas, se esqueceu se tomou ou não é preferível não ingerir outro.	Não descarte no lixo comum, pois podem intoxicar os animais
Guarde em local seguro das crianças e outras pessoas	O descarte incorreto pode contaminar o ambiente e pessoas expostas.
Este produto pode ser perigoso se ingerido por outras pessoas, por exemplo ele pode causar: Anemia, alopecia e vômito	Se descartado incorretamente, pode provocar mutação gênica em várias espécies

Fonte: Autor (2020).

As orientações dispostas no Quadro 2 trazem uma reflexão e exemplificam questão da importância de se fazer a educação em saúde. Precisa-se buscar sempre o contato do profissional ao paciente, e verifica-se que as vendas online de medicamentos e atendimento remoto pelos profissionais afastam esse contato e diminuem as interações multiprofissionais. Será que a população brasileira está preparada para essa mudança de comportamento? E quais serão os riscos ao meio ambiente de médio e longo prazo?

3.4.5 Processo de Logística Reversa de Medicamentos

A logística reversa é, segundo o art. 13 do Decreto nº 7.404, de 23 de dezembro de 2010, que regulamenta a PNRS:

Instrumento de desenvolvimento econômico e social caracterizado pelo conjunto de ações, procedimentos e meios destinados a viabilizar a coleta e a restituição dos resíduos sólidos ao setor empresarial, para reaproveitamento, em seu ciclo ou em outros ciclos produtivos, ou outra destinação final ambientalmente adequada [independentemente do serviço público de limpeza urbana e de manejo dos resíduos sólidos (n.p.).

No caso de vencimento ou suspensão do tratamento quimioterápico geralmente esses medicamentos são descartados em lixo comum. No Brasil, em 2021, ainda não está em prática este quesito da Política Nacional de Gerenciamento de Resíduos Sólidos, poucas farmácias e laboratórios realizam coleta reversa de resíduos de medicamentos. Ao que se refere à atitude a nível federal, é nítida a falta de integração na articulação entre os setores de gestões da saúde e do meio ambiente.

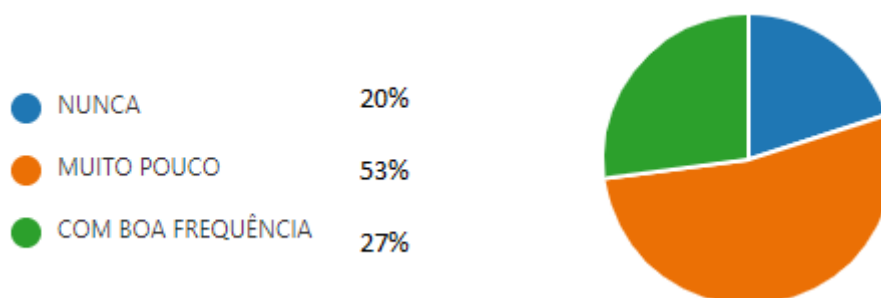
Um avanço no setor foi o Decreto nº 10.388/2020, o qual estabelece em prática que seja feita a logística reversa no Brasil. Ela institui que, em 2021, já seja criado um plano de comunicação e a instalação de pontos de recebimento de medicamentos em drogarias e farmácias. A previsão é que em até cinco anos a política já esteja presente em todas as capitais e cidades com população até 100.000 habitantes. Para que seja implantada com sucesso, deve-se investir em educação em saúde e orientação em massa, assim, pode-se esperar uma melhora no impacto ambiental desses produtos.

Nas farmácias de instituições que trabalham com quimioterapia oral, existem três tipos de medicamentos inservíveis que podem ser coletados: os vencidos, os substituídos e os descontinuados por motivos diversos, como óbito e cura.

Conforme o gráfico apresentado no Gráfico 4, 20% dos entrevistados responderam que nunca coletaram resíduos de quimioterápicos, 53% afirmaram que a coleta é feita mas ocorre muito pouca frequência e 27% afirmam que recebem os resíduos com uma boa frequência. O critério utilizado para a afirmação de ser com “muito pouca frequência” foi o seguinte: número de devolução de quimioterápicos orais inservíveis no mês é inferior à metade do dispensado; e quanto ao “com uma boa frequência”, significa que o número de devolução de medicamentos quimioterápicos inservíveis é igual ou maior do que a metade dispensada mensalmente.

Evidencia-se, mediante a análise dos dados da pesquisa, que a diferença na coleta está envolvida com a questão da orientação farmacêutica e o nível de conscientização da população, já que, dos 27% dos profissionais que afirmaram realizar o recebimento dos resíduos com bastante frequência, 98% deles realizam consultas farmacêuticas ou farmácia clínica.

Gráfico 4. Frequência de coleta de resíduos de quimioterápicos orais por farmacêuticos em suas instituições.



Fonte: Autor (2020).

3.4.6 O Atendimento na rede privada e pública

Por meio da pesquisa, foram evidenciadas algumas diferenças na realidade do atendimento prestado pelos profissionais farmacêuticos que atuam em oncologia na rede privada e pública. Dentre os entrevistados, 72% atuam em clínicas e hospitais particulares, e 28% atuam em hospitais públicos.

A entrevista mostrou que a grande diferença é que 100% da dispensação dos quimioterápicos orais na rede pública é realizada presencialmente e com orientação farmacêutica. Mas o serviço de farmácia clínica não é realidade em todos os hospitais públicos assim como nos privados, correspondendo a aproximadamente 78% nos dois casos.

Quadro 3. Comparação entre as orientações prestadas pelas farmácias oncológicas.

Instituições Públicas		Instituições Privadas	
Consultas de Orientação	Participantes	Consulta de Orientação	Participantes
Realizam	10 → 41%	Realizam	21 → 35%
Não Realizam	14 → 58%	Não Realizam	41 → 66%
Total	24 → 100%	Total	62 → 100%

Fonte: Autor (2021).

Quadro 4. Comparação quanto ao recebimento de resíduos de quimioterápicos orais entre Instituições públicas e Privadas.

Farmácias Públicas		Farmácias Privadas	
Logística Reversa	Participantes	Logística Reserva	Participantes
Não realizam	2→8,33%	Não realizam	15→24,19%
Realizam com baixa frequência	17→70%	Realizam com baixa frequência	29→46,77
Realizam com boa frequência	5→20,83%	Realizam com boa frequência	18→29,03%
Total	24→100%	Total	62→100%

Fonte: Autor (2021).

Esperava-se, devido à dispensação ser completamente presencial na rede pública, que fossem encontrados números melhores de coleta de resíduos e de informações sobre a toxicidade. Conforme demonstrado no Quadro 4, realmente há pontos favoráveis, porém, com pouca diferença, se comparados aos dados da rede privada. Isso mostra que não basta ter uma dispensação presencial de quimioterápicos orais para a obtenção de um melhor resultado, na política reversa e controle da intoxicação, devem-se avaliar mais fatores como: envolvimento da equipe multidisciplinar, políticas públicas, educação em saúde entre outros a serem estudados.

4 CONCLUSÃO

Os dados demonstrados no presente trabalho visaram avaliar os prováveis riscos que o uso da quimioterapia oral pode ocasionar ao meio ambiente, além de expor alguns dos problemas de intoxicação e contaminação ao paciente, familiares e pessoas próximas. Buscou-se conhecer as reais condições e contexto da orientação prestada aos pacientes, conferindo as informações presentes nas bulas e verificando as informações disponíveis na literatura mundial.

Nesse sentido, a pesquisa demonstrou algumas observações importantes sobre esse tema que envolve os quimioterápicos orais no aspecto da saúde ambiental e que podem ser melhor explicados divididos em três subáreas, as quais foram desmembradas pela metodologia desta dissertação, sendo elas: a questão dos contaminantes ambientais, a intoxicação causada pelo uso e manejo inadequados e as medidas preventivas que podem ser utilizadas para evitar os possíveis riscos.

Na revisão sistemática realizada, verificou-se que existem poucos dados referentes às três subáreas estudadas, porém, evidenciou-se que os países desenvolvidos estão cada vez mais engajados em produzir conhecimentos que possam garantir uma prevenção a longo prazo dos perigos ocasionados pela contaminação ambiental.

O interesse dos pesquisadores e entidades internacionais pelo tema é relativamente atual, pois quanto ao ano dos artigos publicados, a sua maioria foi entre 2015 e 2017, totalizando (60%), contendo uma publicação em cada ano, segundo os critérios de inclusão e exclusão da revisão sistemática.

Observou-se que problemas com a adesão do tratamento constituem o fator de risco mais estudado quando se fala em quimioterapia oral, faltando mais estudos sobre a intoxicação e efeitos a longo prazo da contaminação ambiental.

Os estudos selecionados fornecem uma compreensão geral das razões para a não adesão e apontam a necessidade dos pacientes se conscientizarem pelo seu tratamento.

Dentre os poucos estudos sobre intoxicação que mostram os efeitos colaterais e / ou eventos adversos causados por toxicidades, esses confirmam que sim, há riscos aos pacientes e aos familiares expostos aos quimioterápicos orais.

Quanto às medidas preventivas, algumas informações importantes foram encontradas, como: “as mesmas precauções que os profissionais de saúde praticam ao manusear medicamentos parenterais perigosos devem ser tomadas ao manusear os

quimioterápicos orais que devam existir mecanismos de segurança ao acompanhamento do paciente”.

Sobre a questão ambiental, a revisão sistemática traz duas recomendações muito importantes, sendo elas: Os resíduos citotóxicos devem ser primeiro minimizados por meio de segregação, e que é fundamental fazer o monitoramento ambiental. Isso porque o grande perigo das drogas citotóxicas no meio ambiente é devido ao fato de serem, em grande parte, moléculas muito solúveis e, assim, espalham-se facilmente pela água e solo.

O levantamento realizado nas bulas dos medicamentos complementou a falta de informações sobre toxicidade dos produtos aos indivíduos expostos e ao meio ambiente encontradas na literatura. Dentre as informações mais importantes, destacam-se as substâncias: Abiraterona, Anastrozol, Bicalutamida, Capecitabina, Crizotinibe, Dietilelbestrol, Enzalutamida, Exemestano, Flutamida, Megestrol, Metotrexato, Mitotano, Sorafenibe, Tamoxifeno, e Vemurafenibe. Outra informação importante é que elas podem produzir efeitos adversos no desenvolvimento, na reprodução e em funções neurológicas e imunológicas, tanto em seres humanos quanto em animais.

Sorafenibe, Metotrexato e Verufenibe possuem características toxicológicas por serem desreguladores endócrinos e por terem potencial carcinogênico). O risco de toxicidade aguda em humanos é baixo. Entretanto, o impacto cumulativo para a saúde humana decorrente do consumo crônico de água contaminada com baixas concentrações de fármacos por um período prolongado é desconhecido.

Quanto ao questionário farmacêutico, conclui-se que as orientações prestadas ao paciente oncológico sobre toxicologia estão precárias, sendo o manejo de política reversa dos resíduos em grande parte inexistente e ineficaz.

Devido às orientações trazidas nos bulários serem, em sua maioria, insuficientes, e as poucas que as têm estarem em linguagem de difícil compreensão, fica comprovada a importância de se prestar uma boa orientação farmacêutica no período da dispensação de quimioterápicos.

Um dado altamente preocupante confirmado nesta pesquisa é que as embalagens e caixas dos produtos quimioterápicos orais não apresentam orientações de segurança em sua totalidade.

Além disso, não existe uma classificação de tarja específica para as embalagens desses produtos, no intuito de diferenciá-los dos demais, como acontece com os

medicamentos psicotrópicos, o que pode facilitar a intoxicação por crianças, bem como por pessoas leigas e/ou não orientadas.

Verifica-se também um despreparo das instituições públicas e privadas quanto à dispensação destes medicamentos, além de faltar uma política reversa para evitar a contaminação ambiental. Além disso, a entrega por *delivery* já é uma realidade no Brasil, o que dificulta ainda mais o acesso a informações pela população e a fiscalização sanitária.

Dessa forma, pode-se concluir que os dados revelados por meio deste estudo remetem ao conhecimento sobre tais fatores de risco que comprometem a saúde humana e ambiental, fatores esses resultantes da falta de manejo adequado, e que devem ser encarados como política de prevenção e manutenção da saúde.

REFERÊNCIAL TEÓRICO

Afinitor. [Bula]. São Paulo: Novartis Biociências S.A.; [s.d.]. Responsável Técnico Flavia Regina Pegorer.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução-RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 ago. 2009. Seção 1, p. 78-80. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0044_17_08_2009.html. Acesso em: 29 abr. 2021.

ÁGUA potável e saneamento. **Nações Unidas Brasil** – [Brasil.un.org](http://brasil.un.org), [S. /], c2021. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/pos2015/ods6/>. Acesso em: 28 jul. 2020.

Alkeran. [Bula]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda; [s.d.]. Responsável Técnico Edinilson da Silva Oliveira.

ALLWOOD, M.; STANLEY, A.; WRIGHT, P. **The Cytotoxics Handbook**. Abingdon: Radcliffe Medical Press, 2002.

ANDERSSON, A. M. *et al.* Secular decline in male testosterone and sex hormone binding globulin serum levels in Danish population surveys. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S. /], v. 92, n. 12, p. 4696-4705, 01 dez. 2007. DOI: 10.1210/jc.2006-2633. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/12/4696/2597312?login=true>. Acesso em: 26 abr. 2021.
DOI: 10.1210/jc.2006-2633

ANVISA aprova enzalutamida para tratamento de câncer de próstata resistente à castração não metastático (CPRC), **Cision PR Newswire**, [S. /], 06 ago. 2018. Disponível em: <https://www.prnewswire.com/news-releases/anvisa-aprova-enzalutamida-para-tratamento-de-c%C3%A2ncer-de-pr%C3%B3stata-resistente-%C3%A0-castra%C3%A7%C3%A3o-n%C3%A3o-metast%C3%A1tico-cprc--803128782.html>. Acesso em: 01 maio 2021.

Arimidex. [Bula]. Cotia: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; [s.d.]. Responsável Técnico Dra. Gisele H. V. C. Teixeira

Aromasin. [Bula]. Guarulhos: Pfizer; [s.d.]. Responsável Técnico José Francisco Bomfim.

BEDELL, C. A changing paradigm for cancer treatment: the advent of new oral chemotherapy agents. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, [S. /], v. 7, p. 5-9, nov./dez. 2003.
DOI: 10.1188/03.CJON.S6.5-9

BESSE, J. P.; LATOUR, J. F.; GARRIC, J. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs?. **Environment international**, [S. /], v. 39, n. 1, p. 73-86, fev.

2012. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412011002479>. Acesso em: 26 abr. 2021.
DOI: 10.1016/j.envint.2011.10.002.

Bicalutamida. [Bula]. Itapevi: Eurofarma; [s.d.]. Responsável Técnico Dra. Maria Benedita Pereira.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química nova**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 523-530, jul./ago. 2003. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422003000400015&script=sci_arttext. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.1590/S0100-40422003000400015.

BRASIL. **Decreto nº. 10.388, de 5 de junho de 2020**. Regulamenta o § 1º do caput do art. 33 da Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010, e institui o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, de uso humano, industrializados e manipulados, e de suas embalagens após o descarte pelos consumidores. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 05 jun. 2020. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=DEC&numero=10388&ano=2020&ato=65ag3Y65EMZpWT04c>. Acesso em: 29 abr. 2021.

BRASIL. **Lei nº. 12.305, de 02 de ago. de 2010**. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei no 9.605, de 12 de fevereiro de 1998; e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 02 ago. 2010. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm. Acesso em: 26 abr. 2021.

BRASIL. **Lei nº. 12.305, de 2 de agosto de 2010**. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 03 ago. 2010. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm. Acesso em: 18 abr. 2021.

BRASIL. **Lei nº. 12.880, de 12 de nov. de 2013**. Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que “dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde”, para incluir tratamentos entre as coberturas obrigatórias. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 nov. 2013. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/lei/l12880.htm. Acesso em: 23 jul. 2020.

BRASIL. **Lei nº. 14.026, de 15 de jul. de 2020**. Atualiza o marco legal do saneamento básico e altera a Lei nº 9.984, de 17 de julho de 2000. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 jul. 2020. Disponível em: <https://legis.senado.leg.br/norma/32462863>. Acesso em: 26 abr. 2021.

BRASIL. **Resolução Normativa - RN Nº 349, de 09 maio 2014**. Altera a Resolução Normativa - RN nº 338, de 21 de outubro de 2013, que dispõe sobre o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde no âmbito da Saúde Suplementar, para regulamentar o tratamento antineoplásico de uso oral, procedimentos radioterápicos para tratamento de câncer e hemoterapia de que trata a Lei nº 12.880, de 12 de novembro de 2013. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 maio 2014. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=270088>. Acesso em: 30 jul. 2020.

Capecitabina. [Bula]. Rio de Janeiro: Roche; [s.d.]. Responsável Técnico Tatiana Tsiomis Díaz.

CAPOOR, M. R.; BHOWMIK, K. T. Cytotoxic drug dispersal, cytotoxic safety, and cytotoxic waste management: Practices and proposed india-specific guidelines. **Indian journal of medical and paediatric oncology: Official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology**, [S. l.], v. 38, n. 2, p. 190-197, abr./jun. 2017. DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo_174_16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5582558/>. Acesso em: 26 abr. 2021.

CAPRARA, A.; RODRIGUES, J. A relação assimétrica médico-paciente: repensando o vínculo terapêutico. **Ciência & saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 1, p. 139-146, 2004. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232004000100014&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.1590/S1413-81232004000100014.

CARLSSON, C. *et al.* Are pharmaceuticals potent environmental pollutants?: Part I: Environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. **Science of the total environment**, [S. l.], v. 364, n. 1-3, p. 67-87, 01 jul. 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969705005516>. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2005.06.035.

CHEEK, A. O. Subtle sabotage: endocrine disruption in wild populations. **Revista de biologia tropical**, San José, v. 54, n. 1, p. 1-19, 07 nov. 2006. Disponível em: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/rbt/article/view/26824>. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.15517/RBT.V54I1.26824.

COLLADO-BORRELL, R. *et al.* Oral antineoplastic agent interactions with medicinal plants and food: an issue to take into account. **Journal of cancer research and clinical oncology**, [S. l.], v. 142, n. 11, p. 2319-2330, 17 jun. 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-016-2190-8>. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.1007/s00432-016-2190-8.

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE – CHMP. European Medicines Agency. **Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use**. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. Londres, 01 jun. 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 em: 26 abr. 2021.

CONSELHO colabora com projeto piloto para dar destinação correta às sobras de medicamentos. **CRFSP**, São Paulo, 26 out. 2012. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/noticias/3889-descarte-de-medicamentos.html>. Acesso em: 26 abr. 2021.

CONTAMINANTS of Emerging Concern in the Environment. **USGS science for a changing world**, [S. l.], 16 jun. 2017. Disponível em: <https://toxics.usgs.gov/investigations/cec/index.php>. Acesso em: 04 nov. 2020.

COOPER, D. R.; SCHINDLER, P. S. **Métodos de pesquisa em administração**. 7. ed. São Paulo: Bookman, 2003. ISBN: 85-363-0117-1.

Cotellic. [Bula]. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A; [s.d.]. Responsável Técnico Tatiana Tsiomis Díaz.

CRUZ, F. S.; ROSSATO, L. G. Cuidados com o Paciente Oncológico em Tratamento Quimioterápico: o Conhecimento dos Enfermeiros da Estratégia Saúde da Família. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 61, n. 4, p. 335-341, 2015. Disponível em: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/reufpi/article/view/1739/pdf>. Acesso em: 18 abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2015v61n4.212>.

DE ANDRADE, S. M. *et al.* Characterization of the profile of drug intoxications by self-medication in Brazil, from 2010 to 2017. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 7, p. e236973952-e236973952, 2020. DOI: [10.33448/rsd-v9i7.3952](https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.3952).

Femigestrol. [Bula]. Taboão da Serra: Bergamo; [s.d.]. Responsável Técnico Geisa Acetto Cavalari.

FERRACINI, F. T.; BORGES FILHO, W. M. **Farmácia Clínica - Segurança na prática hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2012.

FLORIO, V. B. Principais contaminantes ambientais presentes em medicamentos e seus grupos farmacológicos. Campinas: UNICAMP, 2012. Disponível em: https://www.ib.unicamp.br/site/dep_biotologia_animal/sites/www.ib.unicamp.br.site.dep_biol. Acesso em: 07 jan. 2021.

Fludara. [Bula]. São Paulo: Genzyme do Brasil Ltda; [s.d.]. Responsável Técnico Aline Moreno Pereira.

Flutamida. [Bula]. Cotia: Blau Farmacêutica S.A.; [s.d.]. Responsável Técnico Eliza Yukie Saito.

GALANTE-OLIVEIRA, S. *et al.* Nucella lapillus L. imposex levels after legislation prohibiting TBT antifoulants: temporal trends from 2003 to 2008 along the Portuguese coast. **Journal of Environmental Monitoring**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 304-312, 2011. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2011/em/c0em00140f/unauth#!divAbstract>. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: [10.1039/C0EM00140F](https://doi.org/10.1039/C0EM00140F).

Genuxal. [Bula]. São Paulo: Baxter; [s.d.]. Responsável Técnico Luiz Gustavo Tancsik.

Giotrif. [Bula]. Itapeverica da Serra: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co; [s.d.]. Responsável Técnico Dímitra Apostolopoulou.

GIVEN, B. A.; SPOELSTRA, S. L.; GRANT, M. The challenges of oral agents as antineoplastic treatments. **Seminars in oncology nursing**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 93-103, maio 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749208111000064>. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: [10.1016/j.soncn.2011.02.003](https://doi.org/10.1016/j.soncn.2011.02.003).

Glimatin. [Bula]. Hortolândia: EMS S/A, [s.d.]. Responsável Técnico: Dr. Ronoel Caza de Dio.

GOMES, R. A. *et al.* Avaliação da qualidade de vida de pacientes com doença oncohematológica em quimioterapia. **Revista de enfermagem UFPE online**, [S. l.], v. 12, n. 5, p. 1200-1206, 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-980402>. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.5205/1981-8963-v12i5a231413p1200-1205-2018.

GRUNG, M. *et al.* Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. **Ecotoxicology and environmental safety**, [S. l.], v. 71, n. 2, 2007. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Svetlana-Skurtveit/publication/5780570_Environmental_Assessment_of_Norwegian_Priority_Pharmaceuticals_Based_on_the_EMEA_Guideline/links/5d248651a6fdcc2462ce3b5d/Environmental-Assessment-of-Norwegian-Priority-Pharmaceuticals-Based-on-the-EMEA-Guideline.pdf. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2007.10.015.

HART, C. A. *et al.* Feminization in common terns (*Sterna hirundo*): relationship to dioxin equivalents and estrogenic compounds. **Marine Environmental Research**, [S. l.], v. 1, n. 46, p. 174-175, 1998. Disponível em: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-9c82d21a-e205-34f4-8722-b4db568f605a>. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.1016/S0141-1136(98)00046-4

HOOVER, R. N. *et al.* Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 365, n. 14, p. 1304-1314, 06 out. 2011. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1013961>. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa1013961.

Hycamtin. **[Bula]**. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda; [s.d.]. Responsável Técnico Edinilson da Silva Oliveira.

Hydrea. **[Bula]**. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA; [s.d.]. Responsável Técnico Dra. Elizabeth M. Oliveira.

Imbruvica. **[Bula]**. São Paulo: Janssen-Cilag; [s.d.]. Responsável Técnico Marcos R. Pereira.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. 3. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-3-edicao.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2020.

Iressa. **[Bula]**. Cotia: AstraZeneca do Brasil Ltda; [s.d.]. Responsável Técnico Dra. Daniela M. Castanho.

Jakavi. **[Bula]**. São Paulo: Novartis Biociências S.A; [s.d.]. Responsável Técnico Flávia Regina Pegorer.

JOHNSON, A. C. *et al.* Do cytotoxic chemotherapy drugs discharged into rivers pose a risk to the environment and human health? An overview and UK case study. **Journal of Hydrology**, [S. l.], v. 348, n. 1-2, p. 167-175, jan. 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022169407005549>. Acesso em: 26

abr.
DOI: 10.1016/j.jhydrol.2007.09.054.

KUSTER, M. *et al.* Analysis of 17 polar to semi-polar pesticides in the Ebro river delta during the main growing season of rice by automated on-line solid-phase extraction-liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Talanta**, [S. l.], v. 75, n. 2, p. 390-401, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914007007989>. Acesso em: 26 abr. 2021.
DOI: 10.1016/j.talanta.2007.11.027

Lanvis. [**Bula**]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda; [s.d.]. Responsável Técnico Milton de Oliveira.

Letrozol. [**Bula**]. Itapevi: Eurofarma; [s.d.]. Responsável Técnico Dra. Maria Benedita Pereira.

Leukeran. [**Bula**]. Serra: Aspen; [s.d.]. Responsável Técnico Dra. Viviane L. Santiago Ferreira.

Lisodren. [**Bula**]. São Paulo: Bristol; [s.d.]. Responsável Técnico Dra. Elizabeth M. Oliveira.

MALUF, F. Lei da quimioterapia oral protegeria pacientes oncológicos. **Terra Notícias**, [S. l.], 20 abr. 2020. Disponível em: <https://www.terra.com.br/vida-e-estilo/saude/lei-da-quimioterapia-oral-protegeria-pacientes-oncologicos,5422edefeae302d03ef1ab435fbac4245wfy6wp3.html>. Acesso em: 28 jul. 2020.

MARIE, P. *et al.* Environmental monitoring by surface sampling for cytotoxics: a review. **Environmental monitoring and assessment**, [S. l.], v. 189, n. 2, p. 52, 06 jan. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10661-016-5762-9.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2021.
DOI: 10.1007/s10661-016-5762-9.

Metrexato. [**Bula**]. Cotia: Blau Farmacêutica S.A; [s.d.]. Responsável Técnico: Eliza Yukie Saito.

MOKIOU, S.; HANSON, K. A. Measuring Risk Factors for Non-Adherence Using Patient-Reported Outcomes In Studies Evaluating Adherence With Oral Antineoplastic Agents: A 10-Year Review. **Value in Health**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. A208, maio 2015. Disponível em: <https://ur.booksc.org/dl/44960691/ce6704>. Acesso em: 26 abr. 2021.
DOI: 10.1016/j.jval.2015.03.1204.

MONTAGNER, C. C.; VIDAL, C.; ACAYABA, R. D. Emerging contaminants in aquatic matrices from Brazil: current scenario and analytical, ecotoxicological and legislative aspects. **Química Nova**, São Paulo, v. 40, n. 9, p. 1094-1110, 2017.
DOI: 10.6084/m9.figshare.5634559.

OTONI, K. M. Desafios e perspectivas da atuação do farmacêutico oncologista no Brasil. **Revista Expressão Católica Saúde**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 5-9, 2020.
DOI: 10.25191/recsv5i2.4374.

MOURA, L. L.; SILVA, R. F. Medicamentos Antineoplásicos No Meio Ambiente: A Contribuição De Um Hospital Universitário De Alta Complexidade. **Journal of Chemical Information and Modeling**, [S. l.], v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2019. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004.

MULROY, A. Monitoring and analysis of water and wastes. **Water Environmental Technology**, Alexandria, v. 13, n. 2, p. 32 36, 2001.

Myleran. [Bula]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline; [s.d.]. Responsável Técnico Edinilson da Silva Oliveira.

Navelbine. [Bula]. Rio de Janeiro: Pierre Fabre do Brasil Ltda; [s.d.]. Responsável Técnico: Juliana Weilemann Amorim.

Nexavar. [Bula]. São Paulo: Bayer S.A.; [s.d.]. Responsável Técnico Dr. Braulio Lordêllo.

Nolvadex. [Bula]. Cotia: AstraZeneca; [s.d.]. Responsável Técnico: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira.

OLIVEIRA, N. R. *et al.* Revisão dos dispositivos legais e normativos internacionais e nacionais sobre gestão de medicamentos e de seus resíduos. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 24, p. 2939-2950, 05 ago. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2019.v24n8/2939-2950/>. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.1590/1413-81232018248.05712017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Combating Waterbone Disease at the Household Level**. Genebra: OMS, 2007. ISBN: 978 92 4 159522 3. 36 p. Disponível em: https://www.who.int/household_water/advocacy/combating_disease.pdf. Acesso em: 26 abr. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Guidelines for Drinking Water Quality**. 4. ed. Genebra: OMS, 2011. ISBN: 978 92 4 154815 1. 564 p. Disponível em: <https://apublica.org/wp-content/uploads/2014/03/Guidelines-OMS-2011.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Investing in water and sanitation: increasing access reducing inequalities**. Genebra: OMS, 2014. 16 p. Disponível em: https://www.who.int/water_sanitation_health/glaas/2013/14063_SWA_GLAAS_Highlights.pdf. Acesso em: 26 abr. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **State of the science of endocrine disrupting chemicals**. Genebra: OMS, 2013. ISBN: 978 92 4 150503 1. 296 p. Disponível em: . Acesso em: 26 abr. 2021. Disponível em: https://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 26 abr. 2021.

PERFIL farmacêutico em oncologia 2017. **SOBRAFO**, São Paulo, v. 1, n. 1, 2017. Disponível em: sobrafo.org.br/?s=perfil+farmaceutico. Acesso em: 03 abr. 2020.

PRIETO, A. M.; ROCHA, H. F. Competencias del cuidador familiar para cuidar a su familiar que recibe quimioterapia. **Revista Ciencia y Cuidado**, Cúcuta, v. 16, n. 2, p. 95-107, maio/ago. 2019. Disponível em: <https://revistas.ufps.edu.co/index.php/cienciaycuidado/article/download/1612/1506>.

Acesso em: 13 mar. 2021.
DOI: 10.22463/17949831.1612.

PRUIJN, F. B.; DEWITTE, R. S. A practical approach to improving drug transport in tumors. **Current Drug Discovery**, [S. l.], p. 29-32, set. 2004.

Purinethol. [Bula]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda; [s.d.]. Responsável Técnico: Milton de Oliveira.

RIEDER, E. C. *et al.* 1594 Adherence to oral antineoplastic agents: Evaluation of a multi-centre, multidisciplinary training program for doctors and nurses. **European Journal of Cancer**, [S. l.], v. 51, n. 3, p. S236, set. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804916306839>. Acesso em: 26 abr. 2021.
DOI: 10.1016/S0959-8049(16)30683-9.

RUDNITZKI, M. S. T. *et al.* Oral agents for cancer: safety challenges and recommendations. **Clinical journal of oncology nursing**, Pittsburgho, v. 19, n. 3, p. 41, jun. 2015. Disponível em: <https://search.proquest.com/openview/e9edeb3ca6206a1c012b9660bc545edd/1?cbl=33118&pq-origsite=gscholar>. Acesso em: 13 mar. 2021.
DOI: 10.1188/15.S1.CJON.41-46.

SANTOS, G. E. O. **Cálculo amostral**: calculadora on-line. Disponível em: <http://www.calculoamostral.vai.la>. Acesso em: 02 jan. 2021.

SILVA, P. P. C. **Contaminantes Químicos Emergentes**. 2016. 47 f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso de Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2016. Disponível em: <http://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/20294/3/ContaminantesPriorit%3a1riosEmergentes.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2021.

SIMONS, S. *et al.* Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. **Supportive Care in Cancer**, [S. l.], v. 19, n. 7, p. 1009-1018, 2011. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-010-0927-5>. Acesso em: 26 abr. 2021.
DOI: 10.1007/s00520-010-0927-5.

SOUZA, M. *et al.* Atuação do farmacêutico hospitalar na oncologia. **Boletim Informativo Geum**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 54, 2016. Disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/geum/article/view/4018>. Acesso em: 26 abr. 2021.

SPRYCEL® (dasatinibe): risco de hipertensão arterial pulmonar. **ANVISA**, [S. l.], 23 ago. 2011. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_groupId=33868&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_urlTitle=informe-snvs-anvisa-navig-gfarm-n-05-de-23-de-agosto-de-2011&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_assetEntryId=401620&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_type=content. Acesso em: 1 ago. 2020.

Sprycel. [Bula]. Santo Amaro: Bristol Myers Squibb Company; [s.d.]. Responsável Técnico Dra. Elizabeth M. Oliveira.

SUSPIRO, A.; PRISTA, J. Exposição ocupacional a citostáticos e efeitos sobre a saúde. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 76-88, jan./jun. 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S087090251200003X>. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.1016/j.rpsp.2011.12.002.

Sutent. [Bula]. São Paulo: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda; [s.d.]. Responsável Técnico Liliana R. S. Bersan.

Tarceva. [Bula]. Rio de Janeiro: Roche; [s.d.]. Responsável técnico Tatiana Tsiomis Díaz.

Tasigna. [Bula]. São Paulo: Novartis Pharma; [s.d.]. Responsável Técnico Flavia Regina Pegorer.

TAVARES, É. O. *et al.* Fatores associados à intoxicação infantil. **Escola Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 31-37, jan./mar. 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-81452013000100005&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.1590/S1414-81452013000100005.

Tayberg. [Bula]. São Paulo: Novartis; [s.d.]. Responsável Técnico Flavia Regina Pegorer.

Temodal. [Bula]. São Paulo: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda; [s.d.]. Responsável Técnico Cristina Matushima.

TERAPIAS orais. **Oncoguia**, [S. l.], 07 jul. 2015. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia-oral/7869/14/>. Acesso em: 31 jul. 2020.

TERNES, T. A. *et al.* Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants—I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. **Science of the Total Environment**, [S. l.], v. 225, n. 1-2, p. 81-90, jan. 1999. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969798003349>. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.1016/S0048-9697(98)00334-9.

TERRA, F. S. *et al.* Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. **Revista Brasileira Clínica Médica**, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 112-7, abr./jun. 2013. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2013/v11n2/a3564.pdf>. Acesso em: 25 maio 2020.

TRAVISON, T. G. *et al.* A population-level decline in serum testosterone levels in American men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S. l.], v. 92, n. 1, p. 196-202, 01 jan. 2007. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/1/196/2598434?login=true>. Acesso em: 26 abr. 2021. DOI: 10.1210/jc.2006-1375.

UEDA, J. *et al.* Impacto ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema. **Revista ciências do ambiente on-line**, Campinas, v. 5, n. 1, 2009. Disponível em: <http://sistemas.ib.unicamp.br/be310/nova/index.php/be310/article/download/176/129>. Acesso em: 26 abr. 2021.

VAZ, K. V.; FREITAS, M. M.; CIRQUEIRA, J. Z. Investigação sobre a forma de descarte de medicamentos vencidos. **Cenarium Farmacêutico**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 1-25, maio/nov. 2011. Disponível em: http://www.unieuro.edu.br/sitenovo/downloads/cenarium_04_14.pdf 07/01/2016 Acesso em: 10 jan. 2020.

Vepesid. **[Bula]**. Santo Amaro: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A,[s.d.]. Responsável Técnico Dra. Elizabeth M. Oliveira.

VERBOVEN, N. *et al.* Maternally derived testosterone and 17 β -estradiol in the eggs of Arctic-breeding glaucous gulls in relation to persistent organic pollutants. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, [S. l.], v. 148, n. 2, p. 143-151, ago. 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532045608000744>. Acesso em: 26 abr. 2021.
DOI: 10.1016/j.cbpc.2008.04.010.

Votrient. **[Bula]**. São Paulo: Novartis Biociências S.A.; [s.d.]. Responsável Técnico Flavia Regina Pegorer.

WALSH, K. E. *et al.* Multisite parent-centered risk assessment to reduce pediatric oral chemotherapy errors. **Journal of oncology practice**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. e1–e7, 2013. Disponível em: <http://search-ebscobhost-com.ez20.periodicos.capes.gov.br/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=23633976&lang=pt-br&site=ehost-live>. Acesso em: 14 mar. 2021.
DOI: 10.1200/JOP.2012.000601.

Xalkori. **[Bula]**. Itapevi: Wyeth Indústria Farmacêutica; [s.d.]. Responsável Técnico Liliana R. S. Bersan.

Xtandi. **[Bula]**. São Paulo: Catalent Pharma Solutions; [s.d.]. Responsável Técnico Sandra Winarski.

YUKI, M.; ISHIDA, T.; SEKINE, S. Secondary exposure of family members to cyclophosphamide after chemotherapy of outpatients with cancer: a pilot study. **Oncology Nursing Forum**, [S. l.], v. 42, n. 6, p. 665-671, nov. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26488834/>. Acesso em: 26 abr. 2021.
DOI:10.1188/15.ONF.42-06AP.

ZYTIGA. **[Bula]**. São José dos Campos: Janssen-Cilag; [s.d.]. Responsável Técnico Marcos R. Pereira.

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO MODELO

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO ORAL EM UMA ABORDAGEM DE SAÚDE AMBIENTAL sob a responsabilidade dos pesquisadores: Marlene Teresinha de Muno Colesanti, docente dos cursos de graduação e pós graduação do Instituto de Geografia da Universidade Federal de Uberlândia e Marco Aurélio Soares Ferreira, discente do curso de pós graduação : Mestrado profissional em Saúde Ambiental e do Trabalhador, da Universidade Federal de Uberlândia).

Nesta pesquisa nós estamos buscando verificar se há medidas cautelares e /ou preventivas em uso para dispensação segura dos quimioterápicos orais, caso positivo conferir sua eficácia, propondo melhorias e novas ideias sobre o assunto.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Marlene teresinha de Muno Colesanti, antes do início do questionário on -line enviado para o e-mail do participante, sendo imprescindível sua aceitação para dar continuidade ao processo da pesquisa, o participante tem um tempo para decidir se quer participar ou não da pesquisa científica conf. item IV da Resol. CNS 466/12 ou Cap. III da Resol. 510/2016 quando for pesquisa em Ciências Humanas e Sociais .

Na sua participação, você irá responder um questionário rápido que foi desenvolvido sobre sua rotina de trabalho como Farmacêutico Hospitalar Oncológico, com isso busca-se propor um protocolo de dispensação dos quimioterápicos orais, garantindo melhor aderência e menos riscos ambientais causados por esses produtos.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto nem ganho financeiro por participar na pesquisa.

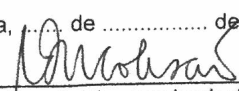
Os riscos de possível identificação do participante e, em alguns casos, o de o participante se sentir constrangido, seram controlados no sentido de utilização de plataforma digital certificada e criptografada – Google Forms . O CEP também esclarece que incidentes decorrentes da pesquisa não poderão onerar o SUS, cabendo aos pesquisadores prever possíveis riscos médicos e/ou psicológicos, bem como os encaminhamentos que serão oferecidos gratuitamente ao participante. Os benefícios serão no sentido de estabelecer uma dispensação segura e informativa ao paciente que utiliza quimioterápicos orais. O CEP esclarece que benefícios diretos ao participante, se comprovados pela pesquisa e passíveis de serem estendidos para além dela, deverão ser garantidos por tempo indeterminado ao participante.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa.

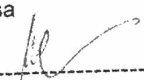
Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Marlene Teresinha de Muno Colesanti através do telefone profissional 34 -32396302 ou 34-32396304 ou pelo endereço: Av João Naves de Ávila 2121, no bairro Santa Mônica, Uberlândia MG, Instituto de Geografia da Universidade Federal de Uberlândia. Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, campus Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, de de 20.....


Assinatura do(s) pesquisador(es)
Universidade Federal de Uberlândia

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.


Assinatura do participante da pesquisa

Rubrica do Participante da pesquisa

Rubrica do Pesquisador

ANEXO B – DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO ORAL EM UMA ABORDAGEM DE SAÚDE AMBIENTAL

Pesquisador: Marlene Teresinha de Muno Colesanti

ÁREA TEMÁTICA

Versão: 1

CAAE: 20807219.0.0000.5152

Instituição Proponente: Instituto de Geografia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.607.366

APRESENTAÇÃO DO PROJETO

Trata-se de uma pesquisa qualitativa/quantitativa, descritiva quanto aos objetivos e bibliográfica e de campo quanto aos procedimentos.

A pesquisa iniciará, por meio de levantamento bibliográfico sobre o assunto. Posteriormente será aplicado um questionário com vários profissionais farmacêuticos que atuam na região sudeste do Brasil. A partir das informações coletadas será traçado um estudo e possível protocolo de dispensação. Os farmacêuticos colaboradores serão abordados pelo pesquisador através da Carta Convite on line enviadas por e-mail. A lista com o endereço dos e-mails dos farmacêuticos que trabalham na oncologia, foi adquirida através de grupos do Facebook voltados aos profissionais e contatos adquiridos pelo pesquisador por network, o total de contatos conseguidos foi um total de 180(o numero de participantes será de 120). Essa carta faz um convite para a participação da pesquisa, assim como para que os indivíduos se manifestem em um campo destinado à sugestões e propõe à realização da coleta de dados por meio de aplicação do questionário. Caso a resposta da carta seja positiva à aceitação da pesquisa, o pesquisador enviará o link para a realização do mesmo. O mesmo foi desenvolvido através da plataforma gratuita: Google Forms, que é um software de criação de questionários online. Espera-se dessa pesquisa colher informações quanto ao descarte dos medicamentos vencidos ou que foram

suspensos e também sobre a orientação prestada pelo profissional farmacêutico sobre o descarte correto dos medicamentos quimioterápicos orais. Através da análise dos dados e observações a serem realizadas, deseja-se traçar um perfil momentâneo dessa provável problemática na cidade de Uberlândia e também na região Sudeste do Brasil. Também a busca por informações bibliográficas buscará informações que podem ser repassadas a toda população no intuito de traçar um manejo correto das drogas citotóxicas orais ajudando na prevenção de contaminação de pessoas e todo meio ambiente como: bactérias, animais, árvores, peixes que podem sofrer mutações provocadas pelos produtos químicos.

- Critério de Inclusão:

Quanto ao recrutamento dos profissionais, o critério foi: ser farmacêutico com registro ativo no CRF(Conselho Regional de Farmácia) e trabalhar em farmácia hospitalar oncológica. Nesse sentido, serão incluídos na pesquisa os que: Fazem parte do público alvo dessa pesquisa, consentirem em participar da pesquisa e a fornecer informações pelo método descrito; Assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)-VERSÃO ON LINE, Terem 18 anos ou mais; Está desenvolvendo suas atividades laborais no período de coleta de dados.

- Critério de Exclusão:

Os que não se interessarem em participar da pesquisa; Aqueles que se recusarem a assinar o TCLE.

- Objetivo da Pesquisa:

- Objetivo Primário:

Medir o conhecimento dos profissionais Farmacêuticos e suas ações realizadas na dispensação de medicamentos citotóxicos orais aos pacientes com câncer que visam orientar os pacientes no intuito de minimizar o impacto ambiental dos produtos tóxicos que estão utilizando em ambiente domiciliar.

- Objetivo Secundário:

a) Avaliar o nível e numerar os riscos à saúde ambiental possíveis pela utilização de quimioterápicos orais em ambiente domiciliar.

b) Verificar se há medidas cautelares e /ou preventivas em uso, caso positivo conferir sua eficácia, propondo melhorias e novas ideias, sobre o assunto, como por exemplo um protocolo de dispensação

Continuação do Parecer: 3.607.366

- Avaliação dos riscos e benefícios:

Segundo os pesquisadores:

- Riscos:

Os riscos de possível divulgação dos dados pessoais dos participantes serão controlados com medidas de rigorosas de privacidade e uso de softwares seguros e criptografados: Google Forms, World, Excel. Mantendo o anonimato, a pesquisa confere a privacidade das respostas obtidas com os questionários. Assim não serão ofertados desconfortos ou riscos, podendo o participante desistir de participar da pesquisa em qualquer momento dela, sem prejuízos ou danos a ele. O TCLE é uma maneira de garantir aos participantes a cientificidade da pesquisa, esclarecer o objetivo geral, demonstrar a relevância da participação e, sobretudo, garantir aos participantes uma participação sigilosa e sem quaisquer prejuízos morais.

- Benefícios:

Os participantes colaborarão para uma possível confecção de um protocolo para dispensação de medicamentos quimioterápicos orais, beneficiando assim os pacientes, familiares e o meio ambiente.

- Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações" adiante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

São apresentados.

- Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PENDÊNCIA:

1) Considerando o TCLE um documento oficial que será assinado pelo participante e pelo pesquisador principal, realizar uma revisão ortográfica no TCLE, visto que é o documento que será aplicado/entregue aos participantes.

=====

Responder às pendências em um documento (WORD[.doc] ou .pdf) anexo e alterar no corpo do projeto os tópicos que forem diretamente impactados pelas respostas às pendências. Colocar os

Textos alterados em destaque (outra cor, por exemplo).

CASO O PESQUISADOR NÃO ANEXE ESTE DOCUMENTO COM O DETALHAMENTO DAS RESPOSTAS ÀS PENDÊNCIAS, O PROTOCOLO SERÁ DEVOLVIDO AO PESQUISADOR SEM TER SIDO ANALISADO PELO CEP E PERMANECERÁ COM PENDÊNCIAS.

Todas as alterações feitas em qualquer documento, por conta de resposta às pendências, deverão ser destacadas (ex. cor diferente) no referido documento.

O pesquisador tem prazo de 30 dias para responder à(s) pendência(s). Após este prazo o mesmo deverá submeter Novo PROTOCOLO de pesquisa para avaliação pelo sistema CEP/CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

OBS: o CEP/UFU informa que a recorrência de uma mesma pendência por três vezes acarretará "NÃO APROVAÇÃO" do protocolo de pesquisa.

ANEXO C – DOCUMENTOS RELACIONADOS AO PARECER

Tabela 1 - C. Documentos do Parecer.

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	14/09/2019		Aceito
do Projeto	ROJETO_1429213.pdf	10:10:01		
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	cep3.odt	14/09/2019	Marlene Teresinha de Muno Colesanti	Aceito
Outros	CEP2.odt	14/09/2019	Marlene Teresinha de Muno Colesanti	Aceito
Outros	QUESTIONARIO.odt	14/09/2019	Marlene Teresinha de Muno Colesanti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	trabalhocep.odt	14/09/2019	Marlene Teresinha de Muno Colesanti	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	14/09/2019	Marlene Teresinha de Muno Colesanti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	equipeassinada.pdf	11/09/2019	Marlene Teresinha de Muno Colesanti	Aceito

Situação do Parecer:

Continuação do Parecer: 3.607.366

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLANDIA, 29 de Setembro de 2019

Assinado por:

Karine Rezende de Oliveira (Coordenador(a))

ANEXO D – PERGUNTAS DO QUESTIONÁRIO

1. VOCÊ TRABALHA EM INSTITUIÇÃO PÚBLICA OU PRIVADA?

Pública []

Privada []

2. A DISPENSAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA ORAL ONDE VOCÊ TRABALHA É FEITA NA FARMÁCIA OU POR DELIVERY?

NA FARMÁCIA HOSPITALAR DA INSTITUIÇÃO []

ENTREGA POR DELIVERY (CORREIOS OU DISTRIBUIDORA) []

3. SE FOR POR DELIVERY VOCÊ SABE SE É PASSADA ALGUMA ORIENTAÇÃO QUANTO À TOXICIDADE DO PRODUTO?

NÃO SEI []

ELES INFORMAM POR TELEFONE OU OUTROS MEIOS []

4. VOCÊ REALIZA CONSULTA DE ORIENTAÇÕES?

SIM []

NÃO []

5. NA SUA INSTITUIÇÃO POSSUI O SERVIÇO DE FARMÁCIA CLÍNICA?

SIM []

NÃO []

6. VOCÊ JÁ LEU O PNGRS DE SUA INSTIUIÇÃO ?

SIM []

NÃO []

7. VOCÊ JÁ RECEBEU ALGUM TREINAMENTO SOBRE A TOXICIDADE DA QUIMIOTERAPIA ORAL E SOBRE O SEU DESCARTE CORRETO?

SIM []

NÃO []

8. TEM CONHECIMENTO DOS IMPACTOS AO MEIO AMBIENTE POR MEDICAMENTOS INSERVÍVEIS E DISPOSTOS INADEQUADAMENTE?

SIM []

NÃO []

9. VOCÊ UTILIZA ALGUMA CARTILHA OU OUTRO MATERIAL EXPLICATIVO PARA ORIENTAR O PACIENTE SOBRE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO QUE ELE UTILIZA?

SIM []

NÃO []

10. VOCÊ ACHA IMPORTANTE O USO DE MATERIAL IMPRESSO OU DIGITAL EXPLICATIVO SOBRE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO, PARA SER ENTREGUE AO PACIENTE?

SIM []

NÃO []

11. ONDE TRABALHA VOCÊS RECEBEM OS RESÍDUOS DE QUIMIOTERAPIA A ORAL (VENCIDOS E SUSPENSOS)?

NUNCA []

MUITO POUCO []

COM BOA FREQUÊNCIA []

12. DENTRE AS OPÇÕES ABAIXO QUAL É UM AGENTE CARCINOGENÉTICO DE AÇÃO DIRETA?

CICLOFOSFAMIDA []

BENZOPIRENO []

HIDROCARBONETOS POLICÍCLICOS []

13. CITE ALGUM RISCO OU PERIGO DA QUIMIOTERAPIA ORAL, PARA O PACIENTE OU MEIO AMBIENTE: