



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO  
CIENTÍFICA – PIBIC

**ESTUDOS ECOTOXICOLÓGICOS DE FÁRMACO PARA  
ORGANISMOS AQUÁTICOS**

**Estudos ecotoxicológicos de fármacos para os organismos-teste  
*Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii***

Área do conhecimento: Engenharias

Subárea do conhecimento: Qualidade do ar, das águas e do solo

Especialidade do conhecimento: Ecotoxicologia aquática

Relatório Final

Período da bolsa: de (09/2022) a (08/2023)

Este projeto é desenvolvido com bolsa de iniciação científica

PIBIC/COPES

Orientadora: Profa. Dra. Andréa Novelli

Autora: Farlene Antunes Amaral



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>3</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>6</b>
2.1. Objetivo geral .....	6
2.2. Objetivo específico .....	6
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>7</b>
3.1. Estudos ecotoxicológicos .....	7
3.1.1. Cultivo e manutenção dos organismos .....	7
3.1.2. Raphidocele subcaptata.....	7
3.1.3. Ceriodaphnia silvestrii e <i>Daphnia similis</i> .....	7
3.2. Bioensaios.....	8
3.2.1. Testes de sensibilidade (carta controle).....	8
3.2.2. Fármaco e Solução-teste .....	9
3.2.3. Teste de toxicidade aguda com <i>C. silvestrii</i> e <i>D. Similis</i> .....	9
3.2.4. Tratamento estatístico e análise dos resultados .....	9
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>10</b>
4.1. Testes de sensibilidade .....	10
4.2. Testes de toxicidade aguda com o fármaco .....	11
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>6. PERSPECTIVAS DE FUTUROS TRABALHOS .....</b>	<b>14</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>15</b>



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

## 1. INTRODUÇÃO

Com o crescimento populacional e o desenvolvimento tecnológico, a exploração dos recursos naturais está cada vez mais necessária e, com isso o lançamento de efluentes e resíduos no meio ambiente aumentou consideravelmente nos últimos anos, gerando assim, grande degradação ambiental (Almeida, 2021). Segundo Montagner *et al.*, (2017), os contaminantes emergentes são compostos químicos encontrados em diversas esferas ambientais como no solo, água e ar, sendo em sua maioria de origem antrópica, sobretudo de águas residuárias, que não passam por processo de remoção desses antes do lançamento.

No Brasil, a CONAMA 430/2011 dispõe sobre as condições e padrões para o lançamento de efluentes, entretanto não há legislação vigente para a regularização e monitoramento das concentrações de fármacos em corpos d'água (Colaço, Zamora e Gomes, 2014), enquanto países desenvolvidos como Austrália, Canadá, Estados Unidos e países Europeus estão desenvolvendo a gestão de medicamentos e monitorando os impactos ambientais, tornando mais rígidos os padrões de descarte e lançamento de fármacos (Oliveira *et al*, 2019).

De acordo com dados sobre os índices de esgotamento sanitário disponibilizados pelo Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (Brasil, 2022), apenas 56,0% do total do esgoto doméstico gerado é coletado, e deste, somente 52,2% recebe tratamento convencional de efluentes antes de voltar aos mananciais. Portanto, em virtude da ineficiência do serviço de saneamento básico, muitos contaminantes emergentes estão presentes nos corpos hídricos, conferindo má qualidade da água, prejudicando a saúde pública e dos ecossistemas.

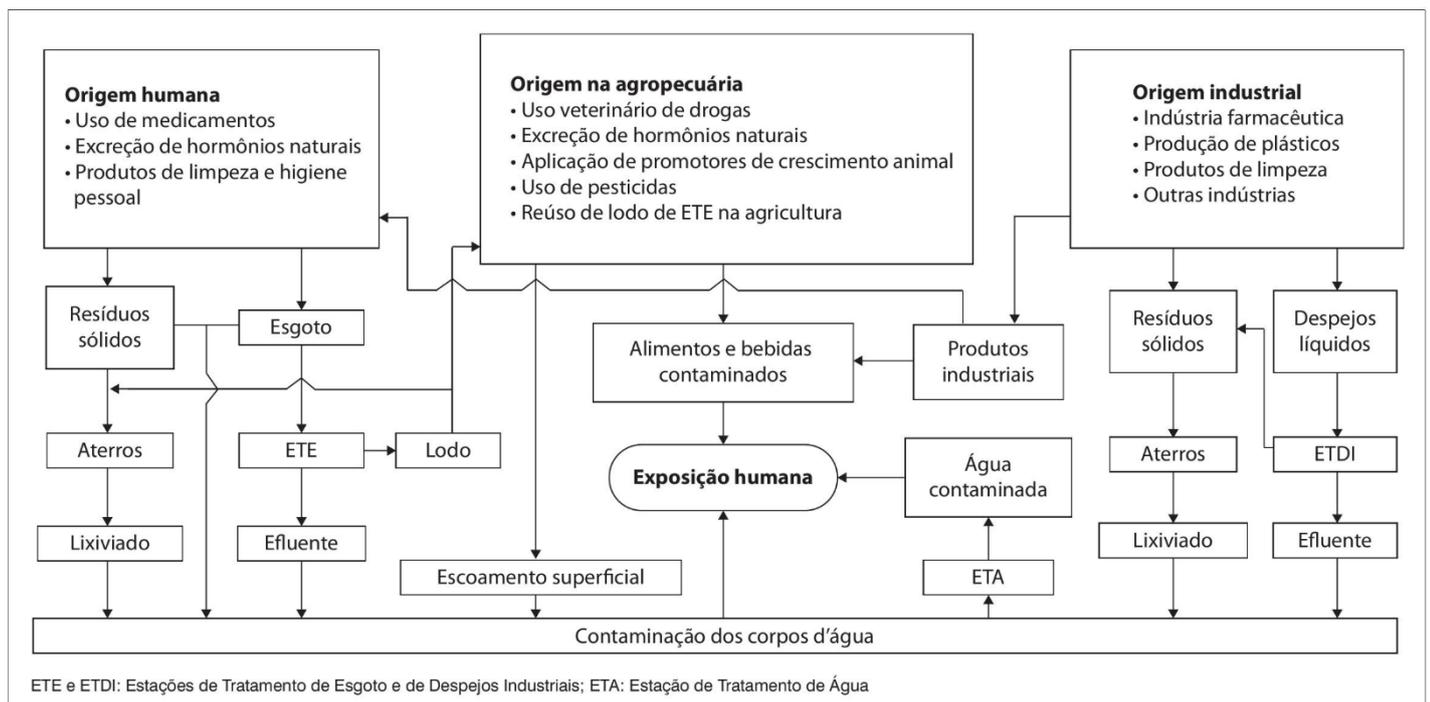
A existência de contaminantes emergentes nas águas residuárias do tratamento de esgoto se devem pela baixa eficiência de remoção dos mesmos pelo tratamento convencional nas Estações de Tratamento de Esgoto, em que a ação microbiana não é capaz de biodegradar estruturas químicas complexas



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

como a dos fármacos (Melo *et al*, 2009; Aquino, Brandt e Chernicharo, 2013). A Figura 1 a seguir apresenta as rotas de dispersão dos fármacos.

**Figura 1:** Rota dos fármacos no meio ambiente.



**Fonte:** Aquino, Brandt e Chernicharo, 2013.

Os fármacos estão entre os diversos tipos de contaminantes emergentes facilmente encontrados e disseminados, já que uma porcentagem do que é ingerido é eliminado pelas fezes, urina, suor e mucosas, onde o receptor final são os corpos d'água, o que gera impactos ambientais, seja na alteração da fisiologia ou na reprodução dos organismos aquáticos, por exemplo. Nesse sentido, surge a ecotoxicologia como um mecanismo de biomonitoramento e avaliação dos efeitos agudos e crônicos de substâncias, sejam elas naturais ou sintéticas, sobre os organismos, além de ser considerada uma importante ferramenta para o desenvolvimento de soluções para a problemática ambiental (Magalhães e Filho, 2008).

Os testes ecotoxicológicos podem ser utilizados tanto para avaliar o



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

potencial tóxico de uma substância, quanto para a determinação dos impactos que esta pode causar aos organismos e ao ambiente, bem como ser instrumento de controle ambiental, estabelecendo limites e critérios para o lançamento de agentes tóxicos (Magalhães; Filho, 2008). Os microcrustáceos, sobretudo os cladóceros, são vastamente utilizados como bioindicadores em testes ecotoxicológicos devido a suas características tais como: baixo limite de tolerância ecológica; alteração fisiológica, morfológica ou comportamental quando expostos a agentes contaminantes ou poluentes; facilidade de cultivo em laboratório; hábitos alimentares conhecidos; uniformidade populacional; entre outras (Magalhães; Filho, 2008).

De acordo com o Ministério da Saúde (Brasil, 2023), a hipertensão é uma doença crônica e genética causada pelo aumento da pressão sanguínea nas artérias, sendo este um dos fatores que podem desencadear acidente vascular cerebral, aneurisma, infarto, insuficiência renal e cardíaca, além de causar cerca de 388 mortes por dia. Para o tratamento da hipertensão, o maleato de enalapril é um dos medicamentos mais vendidos no Brasil, estando na décima oitava posição, com cerca de 50 milhões de vendas em 2022 (SCMED, 2023), além de ser disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através da farmácia popular.

O maleato de enalapril faz parte da classe dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), sendo responsável pela transformação da angiotensina I em angiotensina II, que ao ser metabolizada no organismo, promove a dilatação dos vasos sanguíneos e aumenta a produção de hormônios que regulam o sódio e potássio do sangue e hormônios antidiuréticos (Souza, 2011). O banco de dados Pubchem, da *National Center for Biotechnology Information* (NCBI, 2023), traz o valor da solubilidade do maleato em enalapril de 25 mg/L, sendo esta a forma comercializada por ser mais solúvel em água do que na forma de enalapril.

Diante deste contexto, este estudo teve como objetivo principal avaliar os efeitos letais utilizando dois organismos-teste (Figura 2) de água doce, a *Daphnia*



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

*similis* e *Ceriodaphnia silvestrii* ao fármaco maleato de enalapril.

**Figura 2** - Organismos-teste *Ceriodaphnia silvestrii* e *Daphnia similis*, respectivamente.



Fonte: ABNT, NBR 13373/2022 e NBR 12713/2022, respectivamente.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo geral

Analisar a sensibilidade dos organismos-teste *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii* expostas ao fármaco maleato de enalapril por meio de ensaios de toxicidade aguda.

### 2.2. Objetivo específico

- Determinar o valor da CE<sub>50</sub> (24h) e (48h) “concentração efetiva média” para os organismos-teste *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii* expostos ao maleato de enalapril, através dos testes de toxicidade aguda.
- Determinar a faixa de sensibilidade do organismo-teste *Daphnia similis* ao cloreto de sódio (carta controle), por meio de testes de toxicidade aguda.
- Determinar a faixa de sensibilidade do organismo-teste *Ceriodaphnia silvestrii* ao cloreto de sódio (carta controle), por meio de testes de toxicidade aguda.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Estudos ecotoxicológicos

##### 3.1.1. Cultivo e manutenção dos organismos

Os exemplares iniciais dos organismos-teste *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii*, assim como os da alga *Raphidocelis subcapitata*, foram obtidos do Laboratório de Ecotoxicologia e Ecofisiologia de Organismos Aquáticos do Centro de Recursos Hídricos e Ecologia Aplicada, da Universidade de São Paulo (CHREA-USP). As culturas de *R. subcapitata*, *D. similis* e *C. silvestrii* foram mantidas rotineiramente no laboratório do Grupo de Estudos de Ecossistemas Aquáticos: com Ênfase em Ecotoxicologia Aplicada (GEEA), da Universidade Federal de Sergipe - UFS, Brasil (Sisgen nº. A9B14C8; nº ACBB97A).

##### 3.1.2. *Raphidocelis subcapitata*

O cultivo da alga *R. subcapitata* foi realizado de acordo com a norma ABNT NBR 12648/2023, onde após o preparo da solução em condições assépticas, o meio L.C. Oligo foi autoclavado a 121 °C durante 15 minutos. O inóculo líquido da *R. subcapitata* foi adicionado ao meio de cultivo, sendo incubado durante sete dias até atingir a fase exponencial de crescimento nas seguintes condições: temperatura de  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ ; sob agitação por aeração constante; e luminosidade de 4500 lux contínua.

##### 3.1.3. *Ceriodaphnia silvestrii* e *Daphnia similis*

Os organismos-teste *C. silvestrii* e *D. similis* foram mantidos em salas climatizadas e de acordo com as normas da ABNT, NBR 13373/2022 e NBR 12713/2022, respectivamente, foram mantidas e monitoradas as seguintes condições: água reconstituída com dureza entre 40 e 48 mg/L de CaCO<sub>3</sub>, pH de 7,0 a 7,6; temperatura de  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ ; fotoperíodo de 12 horas de claro/escuro. As trocas da água de manutenção das culturas foram realizadas três vezes por



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

semana, em dias alternados, de forma que para *C. silvestrii* foram dispostos 70 indivíduos por litro de água no cristalizador, enquanto para *D.similis* foram mantidas em recipientes com capacidade de 2,0 L com média de 40 indivíduos.

Para a alimentação das culturas, foi utilizado a alga *R. subcaptata*, na fase de crescimento exponencial, partindo-se da concentração de 1 a  $5 \cdot 10^5$  células por organismo. Além disso, também foi adicionado 1 ml de Vitormônio® para cada litro de água de manutenção, tal alimento é um composto preparado misturando-se 5 g de ração de peixe em 1000 ml de água processada, e mantido em aeração constante por 7 dias. São adicionadas duas gotas por litro da vitamina Fishtamim®. Tanto a alga, quanto os alimentos complementares são administrados três vezes por semana em dias alternados.

### 3.2. Bioensaios

#### 3.2.1. Testes de sensibilidade (carta controle)

Os testes de sensibilidades foram realizados com o objetivo de avaliar as condições fisiológicas dos organismos, isto é, verificar se estes estavam adequados, para serem utilizados nos testes toxicológicos. O teste foi realizado mensalmente, com a substância de referência cloreto de sódio (NaCl) de acordo com o seguinte procedimento: prepara-se a solução estoque a partir da diluição de 10g de NaCl dissolvida em 1L de água destilada e a partir dessa solução, faz-se diluições seriadas com a água de cultivo dos organismos, chegando assim em cinco concentrações variando de 200 mg/L a 2200 mg/L de NaCl para *C. silvestrii* e de 500 mg/L a 8000 mg/L de NaCl para *D.similis*. Foram adicionados vinte neonatos de cada organismo, com idade entre 6h e 24h, distribuídos em quatro réplicas contendo 10 mL de cada concentração, além do controle. A contagem dos indivíduos imóveis ou mortos deu-se após 48h do início do teste. O valor da  $CE_{50}48h$  foi determinado pelo método estatístico Trimmed Spearman-Kärber (Hamilton *et al.*, 1977). Todos os procedimentos seguiram as normas da ABNT, NBR 13373/2022 para *C. silvestrii* e NBR 12713/2022 para *D.similis*.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

*3.2.2. Fármaco e Solução-teste*

O maleato de enalapril utilizado foi obtido comercialmente em farmácia de manipulação (CAS número 76095-16-4, pureza  $\geq 99\%$ ). Para o preparo da solução estoque foi pesado em balança analítica a massa de 200 mg do maleato de enalapril e dissolvido em 100 mL de água destilada, ficando com uma concentração de 2000 mg/L. Todas as soluções-teste partiram de diluições seriadas da solução estoque, resultando nas concentrações finais de 100, 150, 200, 250 e 300 mg/L. No total, foram realizados três testes definitivos de toxicidade aguda com cada organismo, onde em todos a preparação da solução estoque, da solução-teste e os valores das concentrações nominais foram mantidas como descritas acima.

*3.2.3. Teste de toxicidade aguda com *C. silvestrii* e *D. Similis**

Para determinar a Concentração Efetiva Média ( $CE_{50,24h}$ ) e ( $CE_{50,48h}$ ) do fármaco em questão, que causa letalidade aos organismos-teste *C. silvestrii* e *D. similis*, foram realizados testes de toxicidade aguda, seguindo a metodologia descrita nas normas ABNT NBR 12713/2022. Foram realizados três testes para cada organismo, nas condições de temperatura de  $24 \pm 2$  °C, em fotoperíodo de 12 horas claro/escuro. Utilizou-se neonatos com idade entre 6h e 24h, advindos de culturas entre 8 e 21 dias de vida. Com o auxílio de uma pipeta de *Pasteur*, cinco neonatos foram adicionados em cada copo plástico atóxico contendo 10 mL da solução-teste de maleato de enalapril, havendo quatro réplicas para cada concentração, bem como para o controle (apenas água de cultivo), totalizando assim 20 neonatos por concentração e 120 neonatos por teste. A duração dos testes foi de 24h e 48h, sendo feita a contagem dos indivíduos sem mobilidade ou mortos em cada copo após esses períodos.

*3.2.4. Tratamento estatístico e análise dos resultados*

Os valores para a  $CE_{50,24h}$  e  $CE$  e  $CE_{50,48h}$  foram definidos através do método estatístico de Trimmed Spearman-Kärber (Hamilton *et al.*, 1977), e os



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

valores de  $CE_{50}$ 48h classificados de acordo com a *Passino e Smith Classification* (PSC), (Passino; Smith, 1987), como na Tabela 1 a seguir:

**Tabela 1.** Método de classificação para os valores de  $CE_{50}$ , (48h).

<b>Classificação PSC para <math>CE_{50}</math>48h</b>	
$CE_{50} < 0,1$ mg/L	Extremamente tóxico
$0,1 < CE_{50} < 1$ mg/L	Altamente tóxico
$1 < CE_{50} < 10$ mg/L	Moderadamente tóxico
$10 < CE_{50} < 100$ mg/L	Levemente tóxico
$100 < CE_{50} < 1000$ mg/L	Praticamente inofensivo
$CE_{50} > 1000$ mg/L	Relativamente inofensivo

**Fonte:** Adaptação de Passino; Smith, 1987.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

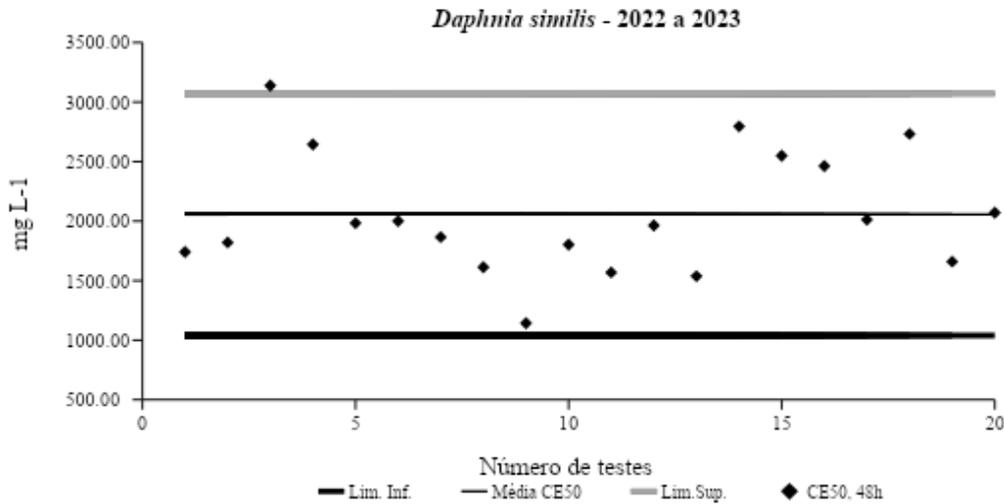
### 4.1. Testes de sensibilidade

A partir dos testes de sensibilidade com exposição à substância de referência cloreto de sódio, determinou-se a faixa de sensibilidade dos organismos *D. similis* e *C. silvestrii*, como disposto nas Figuras 3 e 4, respectivamente, abaixo. O valor médio da  $CE_{50}$ 48h para *C. silvestrii* calculado foi de 1008,9 mg/L com limite inferior de 644,31 mg/L e limite superior de 1373,54 mg/l. Para *D. similis*, valor médio da  $CE_{50}$ 48h foi de 2055,1 mg/L com limite inferior de 1039,75 mg/L e limite superior de 3070,38 mg/L. Os resultados indicam que ambos os organismos-teste estavam em condições fisiológicas adequadas para serem utilizados nos testes de toxicidade aguda.



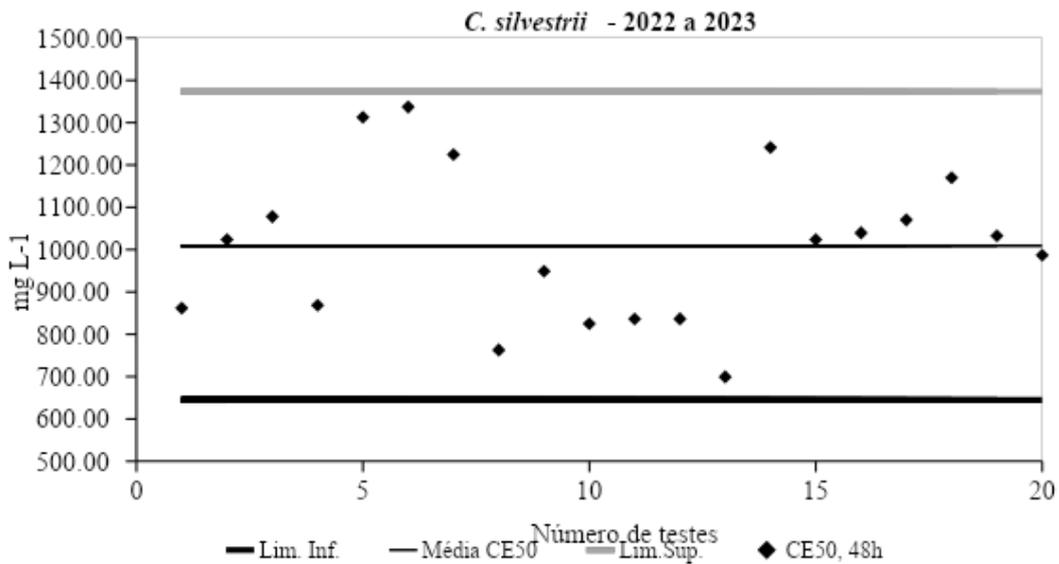
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

Figura 3. Resultado dos testes de sensibilidade para *Daphnia similis* ao NaCl.



Fonte: a autora, 2023.

Figura 4. Resultado dos testes de sensibilidade para *Ceriodaphnia silvestrii* ao NaCl.



Fonte: a autora, 2023.

#### 4.2. Testes de toxicidade aguda com o fármaco

O Quadro 1 a seguir descreve o percentual médio de organismo imóveis



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

ou mortos ao longo dos três testes de toxicidade aguda, expostos às diferentes concentrações de maleato de enalapril em 24 e 48h.

**Quadro 1.** Percentual médio de imobilidade/mortalidade dos organismos expostos ao Maleato de Enalapril obtidos de três testes realizados.

Concentração nominal (mg/L)	Percentual médio de imobilidade/mortalidade em 24h (%)		Percentual médio de imobilidade/mortalidade em 48h (%)	
	<i>C. silvestrii</i>	<i>D. similis</i>	<i>C. silvestrii</i>	<i>D. similis</i>
Controle	0	0	2	0
100	2	5	13	18
150	5	17	25	63
200	63	93	75	100
250	100	100	100	100
300	100	100	100	100

**Fonte:** a autora, 2023.

Como é possível observar no Quadro 1, a partir da concentração de 200mg/L, mais de 50% dos organismos sofreram os efeitos de imobilidade ou mortalidade causados pelo fármaco, indicando que o valor da  $CE_{50}$  ficará próximo a esse valor. As concentrações de 250 e 300 mg/L foram nocivas à ambos.

A tabela 3 a seguir, apresenta o resultado para os valores de  $CE_{50}$  em 24 e 48 horas, juntamente com a faixa de sensibilidade, o coeficiente de variação e o desvio padrão, para os organismos-teste.

**Tabela 2.** Resultado da  $CE_{50}$  em 24 e 48 horas e faixa de sensibilidade da *C. silvestrii* e *D. similis* expostos ao maleato de enalapril.

Organismo-teste	Duração (H)	$CE_{50}$ (mg/L)	Coeficiente de Variação (CV)
	Concentração mínima e máxima (mg/L)	Faixa de sensibilidade (mg/L)	Desvio Padrão (DP)
<i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	24	187,22	5,45%
	100 - 300	166,81 - 207,63	10,2



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

	48	<b>170,15</b>	7,26%
	100 - 300	145,45 - 194,33	12,3
	24	<b>167,39</b>	3,22%
<b><i>Daphnia similis</i></b>	100 - 300	156,60 - 178,18	5,4
	48	<b>126,71</b>	18,31%
	100 - 300	80,31 - 173,11	23,2

Fonte: a autora, 2023.

O organismo *D. similis* apresentou maior sensibilidade ao fármaco com uma  $CE_{5048}$  de 126,71 mg/l, e com o maior coeficiente de variação, de 18,31%, enquanto o  $CE_{5048h}$  da *C. silvestrii* foi de 170,15 mg/L com um CV de 7,26%. Os resultados obtidos para  $CE_{5048}$  foram entre 100 e 200 mg/L para ambos os organismos-teste, onde conforme a categorização estabelecida pela PSC na Tabela 2, os valores situados na faixa de 100 a 1000 mg/L são associados a uma toxicidade essencialmente inofensiva.

Buscas na literatura demonstram que o maleato de enalapril não é facilmente encontrado em estações de tratamento de esgoto (Caminada *et al*, 2023; Alves *et al*, 2022; Souza *et al*, 2020; Floripes *et al*, 2018; Lima *et al*, 2017), estando provavelmente em baixas concentrações de difícil detecção. Entretanto, impactos ambientais aos organismos aquáticos podem estar associados ao fármaco de maneira crônica, isto é, exposição a baixas concentrações que podem causar efeitos deletérios quanto a reprodução, dimorfismo sexual, comportamento e fisiologia, bem como participação em formação de subprodutos quando em contato com outros compostos.

Considerando a escassez de informações, sendo este trabalho pioneiro quanto a toxicidade do maleato de enalapril, faz-se necessário a realização de novos testes com outras espécies para determinar uma possível relação dos resultados com o mecanismo de ação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA).

Testes de toxicidade aguda com o maleato de enalapril para o organismos-teste *Chironomus sancticaroli* também foram realizados no mesmo



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

laboratório da presente pesquisa, obtendo o valor da  $CL_{50}96h$  de 132,2 mg/L com faixa de sensibilidade de 108,99 mg/L a 155,45 mg/L, semelhante aos organismos-teste cladóceros.

## 5. CONCLUSÃO

A faixa de sensibilidade registrada nos testes agudos classifica o maleato de enalapril como praticamente inofensivo aos organismos-teste avaliados. Entretanto, a possibilidade de o fármaco gerar impactos negativos aos organismos aquáticos e ao meio ambiente não pode ser descartada já que não há informações sobre a toxicidade em baixas concentrações ou quanto a sua contribuição para a formação de subprodutos. Sendo, portanto, necessário a continuação do desenvolvimento de pesquisas acerca do tema.

Considerando os objetivos propostos, conclui-se que foi determinada a concentração efetiva do maleato de enalapril para os organismos-teste, bem como a sua faixa de sensibilidade e a classificação da toxicidade. Destaca-se a relevância do presente estudo como pioneiro para a determinação da toxicidade do objeto de estudo, bem como para a determinação dos impactos dos fármacos aos ecossistemas aquáticos.

## 6. PERSPECTIVAS DE FUTUROS TRABALHOS

Para estudos futuros, tendo em vista uma melhor compreensão dos efeitos ecológicos do maleato de enalapril para os organismos, faz-se necessário alguns aprofundamentos, como: a análise cromatográfica do maleato de enalapril para obtenção do tempo de degradação do composto; testes crônicos para identificação dos efeitos aos organismos em baixas concentrações em um longo período de exposição; bioensaios com fármacos com o mesmo mecanismo de ação para identificar possível relação; e testes agudos e crônicos com a junção do maleato de enalapril com outros fármacos para analisar a combinação de compostos e a formação de subprodutos. A metodologia utilizada para o



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

maleato de enalapril, bem como os bioensaios citados acima, pode ser aplicada a outros fármacos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AQUINO, S. F.; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 18, n. 3, p. 187–204, jul. 2013.

ALMEIDA, J. E. D. **Estudo ecotoxicológico e avaliação do risco ambiental do fármaco losartana em ambientes marinhos**. Trabalho de conclusão de curso. Santos: Universidade Federal de São Paulo, 2021.

ALVES, T. C.; ROZZA, G.; PINHEIRO, A. Evaluation of concerning emergent compounds characteristics and simultaneous biosorption through multivariate technique. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 27, n. 2, p. 403–412, mar. 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (NBR 12648). **Ecotoxicologia- Toxicidade crônica- Método de ensaios com algas (Chlorophyceae)**. 5ª ed., 02 ago. 2023. Disponível em: [https://www.gedweb.com.br/aplicacao/usuario/asp/resultado\\_avancado.asp](https://www.gedweb.com.br/aplicacao/usuario/asp/resultado_avancado.asp).

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (NBR 12713). **Ecotoxicologia aquática- Toxicidade aguda- Método de ensaios com algas com *Daphnia* ssp (Crustácea, Cladóceros)**. 5ª ed., 26 jan. 2022. Disponível em: [https://www.gedweb.com.br/aplicacao/usuario/asp/resultado\\_avancado.asp](https://www.gedweb.com.br/aplicacao/usuario/asp/resultado_avancado.asp).

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (NBR 13373). **Ecotoxicologia aquática- Toxicidade crônica- Método de ensaios com algas com *Ceriodaphnia* ssp (Crustácea, Cladóceros)**. 6ª ed., 08 set. 2022. Disponível em: [https://www.gedweb.com.br/aplicacao/usuario/asp/resultado\\_avancado.asp](https://www.gedweb.com.br/aplicacao/usuario/asp/resultado_avancado.asp).

BRASIL. **CONAMA 430/2011**, 2011. Disponível em: [https://www.gedweb.com.br/aplicacao/usuario/asp/resultado\\_avancado.asp](https://www.gedweb.com.br/aplicacao/usuario/asp/resultado_avancado.asp).

BRASIL. **Diagnóstico SNIS 2022**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/cidades/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/saneamento/snis/painel/es>.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Hipertensão (pressão alta), 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hipertensao>.

CAMINADA, S. M. L.; BOCCHIGLIERI, M. M.; VELINI, E. D.; PAGANINI, W. S. Avaliação da presença de fármacos em lodo de estação de tratamento de esgotos, antes e após processo de biorremediação por compostagem. **Saúde e Sociedade**. São Paulo, v. 32, n. 2, p. e220535pt, 2023.

COLAÇO, R.; PETALTA-ZAMORA, P. G.; GOMES, E. C. Revisão dos dispositivos legais e normativos internacionais e nacionais sobre gestão de medicamentos e de seus resíduos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, v. 35, n.4, p. 239-248, 2014.

FLORIPES, T. C.; AQUINO, S. F.; QUARESMA, A. V.; AFONSO, R. J. C. F.; CHERNICHARO, C. A. L.; SOUZA, C. L. Ocorrência de fármacos e desreguladores endócrinos em esgoto bruto e tratado na cidade de Belo Horizonte (MG). **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 23, n. 6, p. 1199–1211, nov. 2018.

HAMILTON, M. A.; RUSSO, R. C.; THURSTON, R. V. **Trimmed Spearman-Kärber method for estimating median lethal concentrations in toxicity bioassays**. Environmental Science & Technology, Easton, v.11, n.7, p.714-719, 1977.

LIMA, D. R. S.; TONUCCI, M. C.; LIBÂNIO, M.; AQUINO, S. F. Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 22, n. 6, p. 1043–1054, nov. 2017.

MAGALHÃES, D. P.; FILHO, A. S. F. A ecotoxicologia como ferramenta no monitoramento de ecossistemas aquáticos. **Oecologia Brasilensis**. Rio de Janeiro, n. 12, v. 3, p. 355-381, 2008.

MONTAGNER, C. C.; VIDAL, C.; ACAYABA, R. D. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. **Química Nova**. São Paulo, n. 9, v. 40, p. 1094-1110, 2017.

NCBI, National Center For Biotechnology Information. **PubChem** Compound Summary for CID 5388961, Enalapril maleate, 2023. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5388961#section=Structures>

OLIVEIRA, N. R.; LACERDA, P. S. B.; KLIGERMAN, D. C.; OLIVEIRA, J. L. M. Revisão dos dispositivos legais e normativos internacionais e nacionais sobre gestão de medicamentos e de seus resíduos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

24, n. 8, p. 2939-2950, 2019.

PASSINO, D. R. M.; SMITH, S. B. Acute bioassays and hazard evaluation of representative contaminants detected in great-lakes fish. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v.6, p. 901–907, 1987.

SCMED. **Anuário estatístico do Mercado Farmacêutico**, Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-divulga-dados-do-anuario-sobre-a-industria-farmaceutica-no-brasil>.

SOUZA, C. C.; AQUINO, F. A.; SILVA, S. Q. Estudo ecotoxicológico aplicados à análise de águas contaminadas por fármacos. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 25, n. 2, p. 217-228, 2020.

SOUZA, M. C. **Síntese e caracterização estrutural de complexos envolvendo os fármacos maleato de enalapril, hidroclorotiazida e clortalidona**. Dissertação de mestrado. Programa de pós-graduação em química. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora, 2011.