



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA AMBIENTAL**

JULIANE CERQUEIRA FREITAS

**Avaliação ecotoxicológica dos anti-histamínicos
cetirizina e loratadina para zooplânctônicos**

**São Cristóvão - SE
2017**

JULIANE CERQUEIRA FREITAS

**Avaliação ecotoxicológica dos anti-histamínicos
cetirizina e loratadina para zooplânctônicos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Engenharia Ambiental da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Engenharia Ambiental e Sanitária.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Andréa Novelli.

São Cristóvão - SE
2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por me permitir chegar ao final, pois sei que não teria alcançado essa graça sem a sua ajuda divina;

Aos meus queridos pais (Gonçalo e Everilde), pelo amor, dedicação, apoio e incentivo, pois tudo o que sou e o que conquistei, devo a vocês;

Ao meu noivo Jalber por todo amor, carinho e paciência, sempre me apoiando nessa jornada;

Aos meus irmãos Wanderson e Filipe, pelo carinho e por sempre acreditarem na minha capacidade de chegar até aqui;

À minha orientadora Prof^ª Dr^ª Andréa Novelli, pela oportunidade, paciência e todos os ensinamentos passados durante esses anos;

Às amigas maravilhosas que a graduação me presenteou. Aline, Carol, Camila e Sha, obrigada por todo companheirismo, incentivos, ensinamentos e apoio durante os momentos difíceis;

Aos amigos que fiz durante a jornada de pesquisas no Grupo de Estudos em Ecossistemas Aquáticos GEEA/UFS, Carlos, Mari, Fernanda, Nathália, Vanessa, Larissa e Carol, sou grata por toda ajuda nos experimentos e pelas conversas descontraídas no laboratório;

Aos professores do Departamento de Engenharia Ambiental, pela dedicação em compartilhar o conhecimento acadêmico durante as aulas;

À FAPITEC e a COPES pelo auxílio à pesquisa;

E a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para que esse sonho se realizasse, serei eternamente grata a todas.

RESUMO

Os produtos farmacêuticos fazem parte do grupo de substâncias químicas denominadas “contaminantes emergentes”, que atualmente vêm despertando preocupação na comunidade científica devido a sua capacidade de persistência no meio, bem como os efeitos tóxicos que estes produtos podem ocasionar na biota aquática. Após a ingestão humana uma quantidade significativa dessas substâncias, tanto na forma ativa, quanto sob a forma metabolizada, pode ser excretada pela urina ou fezes e, por essa razão, serem encontradas no esgoto doméstico. Desta forma, tais contaminantes, além de atingir o ambiente, também podem atingir os seres humanos via água de abastecimento. A cetirizina e a loratadina são fármacos muito utilizados como princípio-ativo em medicamentos anti-histamínicos devido a sua ação descongestionante e broncodilatadora. Nos últimos anos com o desenvolvimento de novas técnicas na química analítica, foi possível quantificar esses compostos nos corpos hídricos em escala da ordem de ng/L a µg/L. No entanto, pouco ainda se sabe sobre os efeitos adversos que esses compostos podem ocasionar nos ecossistemas aquáticos. Diante desse contexto, o objetivo geral desse trabalho foi avaliar os efeitos tóxicos da loratadina e cetirizina, isolados, para os organismos aquáticos *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii*. De acordo com os resultados obtidos, o valor médio da CE_{50,48h} para *D. similis* à cetirizina e loratadina foi de 90.130 e 340 µg/L, respectivamente. Já em relação a *C. silvestrii*, foram obtidos valores médios da CE_{50,48h} de 106.650 e 560 µg/L para cetirizina e loratadina, respectivamente. Esses resultados, demonstraram que a loratadina provocou toxicidade aguda em concentrações muito mais baixas em relação a cetirizina. Quanto aos efeitos subletais, foi possível perceber que ambas substâncias apresentaram toxicidade crônica para a *C. silvestrii*, em concentrações ainda mais baixas, sendo o valor crônico de 4500 µg/L para cetirizina e 1,2 µg/L para loratadina, o que interferiram significativamente na reprodução dos organismos-teste. Desta forma, os resultados encontrados são de considerável importância, pois proporcionam entendimento dos possíveis efeitos letais e subletais destes contaminantes nos corpos hídricos. Contudo, existe a necessidade de se ampliar os estudos de exposições prolongadas, bem como os da mistura desses contaminantes, para os organismos de diferentes níveis tróficos, visto que a contribuição é intermitente no ambiente. E assim, contribuir para o estabelecimento de parâmetros legais, visando a conservação e a proteção dos ecossistemas aquáticos.

Palavras-chave: Ecotoxicologia, fármacos, *Ceriodaphnia silvestrii*, *Daphnia similis*.

ABSTRACT

Pharmaceuticals are among the group of chemical substances known as "emerging contaminants", which are currently causing concern in the scientific community due to their persistence in the environment, as well as the toxic effects that these products can cause on aquatic biota. Following human ingestion, a significant amount of these substances, either in active form or metabolised form, can be excreted in the urine or faeces and, for this reason, can be found in the domestic sewage. In this way, such contaminants, in addition to reaching the environment, can also reach humans through water supply. Cetirizine and loratadine are drugs widely used as an active principle in antihistaminic drugs due to its decongestant and bronchodilator action. In recent years with the development of new techniques in analytical chemistry, it has been possible to quantify these compounds in water bodies in the range of ng/L to µg/L. However, little is known about the adverse effects these compounds can have on aquatic ecosystems. In this context, the general objective of this study was to evaluate the toxic effects of loratadine and cetirizine, isolated, on aquatic organisms *Daphnia similis* and *Ceriodaphnia silvestrii*. According to the results obtained, the mean EC_{50, 48h} for *D. similis* to cetirizine and loratadine was 90.130 and 340 µg/L, respectively. Regarding *C. silvestrii*, mean values of EC_{50, 48h} of 106.650 and 560 µg L were obtained for cetirizine and loratadine, respectively. These results demonstrated that loratadine caused acute toxicity at much lower concentrations than cetirizine. Regarding the sublethal effects, it was possible to notice that both substances presented chronic toxicity to *C. silvestrii*, at even lower concentrations, with a chronic value of 4500 µg/L for cetirizine and 1,2 µg/L for loratadine, interfered significantly in the reproduction of test organisms. In this way, the results are of considerable importance, since they provide an understanding of the possible lethal and sublethal effects of these contaminants in the water bodies. However, there is a need to extend the studies of prolonged exposure as well as the mixing of these contaminants to organisms of different trophic levels since the contribution is intermittent in the environment. And thus, contribute to the establishment of legal parameters, aiming at the conservation and protection of aquatic ecosystems.

Keywords: Ecotoxicology, drugs, *Ceriodaphnia silvestrii*, *Daphnia similis*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fontes e rotas de fármacos no ciclo da água usada nas atividades antrópicas. Fonte: Adaptado de ELLIS (2006).	16
Figura 2 - Visão geral do organismo-teste <i>Daphnia similis</i> . Fonte: COSTA (2007). ...	29
Figura 3 - Vista geral do organismo-teste <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> . Fonte: LUCCA (2016).	29
Figura 4 - Resultados dos testes de sensibilidade para <i>Daphnia similis</i> ao cloreto de sódio como substância de referência (Carta-controle).	39
Figura 5 - Resultados dos testes de sensibilidade para <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> ao cloreto de sódio como substância de referência (Carta-controle).	39
Figura 6 - Resultado do teste de toxicidade aguda com o organismo-teste <i>Daphnia similis</i> exposto ao fármaco cetirizina.	41
Figura 7 - Resultado dos testes de toxicidade aguda com o organismo-teste <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> exposto ao fármaco cetirizina.	42
Figura 8 - Resultado do teste de toxicidade aguda com o organismo-teste <i>Daphnia similis</i> exposto ao fármaco loratadina.	43
Figura 9 - Resultado do teste de toxicidade aguda com o organismo-teste <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> exposto ao fármaco loratadina.	44
Figura 10 - Resultado do teste de toxicidade crônica com o organismo-teste <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> exposto ao fármaco cetirizina.	47
Figura 11 - Resultado do teste de toxicidade crônica com o organismo-teste <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> exposto ao fármaco loratadina.	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais classes de Contaminantes Emergentes.....	13
Quadro 2 - Detecção e quantificação de Fármacos em compartimentos ambientais de diferentes países	19
Quadro 3 - Propriedades físico-químicas da cetirizina e loratadina.....	24
Quadro 4 - Toxicidade da cetirizina e loratadina para diferentes organismos aquáticos.	45
Quadro 5 - Concentrações de cetirizina e loratadina encontradas no ambiente.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Apresentação das concentrações-teste utilizadas nos bioensaios de toxicidade aguda da cetirizina e loratadina para <i>Daphnia similis</i>	36
Tabela 2 - Apresentação das concentrações-teste utilizadas nos bioensaios de toxicidade aguda da cetirizina e loratadina para <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	36
Tabela 3 - Valores médios da CE _{50,48h} dos testes de sensibilidade para <i>Daphnia similis</i> e <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> ao cloreto de sódio obtidos em outros laboratórios, bem como do presente estudo.	40
Tabela 4 - Resultados obtidos dos testes de toxicidade aguda com o organismo-teste <i>Daphnia similis</i> , expostos ao fármaco cetirizina, durante o período de estudo.....	41
Tabela 5 - Resultados obtidos dos testes de toxicidade aguda com o organismo-teste <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> , expostos ao fármaco cetirizina, durante o período de estudo. .	42
Tabela 6 - Resultados obtidos dos testes de toxicidade aguda com o organismo-teste <i>Daphnia similis</i> , expostos ao fármaco loratadina, durante o período de estudo.	43
Tabela 7 - Resultados obtidos dos testes de toxicidade aguda com o organismo-teste <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> , expostos ao fármaco loratadina, durante o período de estudo.	44
Tabela 8 - Resultados obtidos com os testes de toxicidade crônica com os fármacos cetirizina e loratadina para o organismo-teste <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	48

SUMÁRIO

RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1. Fármacos como contaminantes emergentes	12
2.2. Origem, destino e comportamento dos fármacos no ambiente.....	15
2.3. Regulamentação Ambiental.....	22
2.4. Anti-histamínicos Cetirizina e Loratadina.....	23
2.5. Ecotoxicologia.....	26
2.5.1. Uso da <i>Daphnia similis</i> e <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> como organismos-teste..	28
2.5.2. Teste de sensibilidade	31
3. OBJETIVOS	32
3.1. Objetivo Geral	32
3.2. Objetivos Específicos	32
4. METODOLOGIA	33
4.1. Cultivo e alimentação dos organismos-teste	33
4.2. Teste de Sensibilidade	34
4.3. Estudos ecotoxicológicos	35
4.3.1. Bioensaios de toxicidade aguda.....	35
4.3.2. Bioensaios de toxicidade crônica	37
4.4. Análise dos dados	38
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1. Teste de sensibilidade.....	39
5.2. Estudos ecotoxicológicos	40
5.2.1. Bioensaios de toxicidade aguda.....	40
5.2.2. Bioensaios de toxicidade crônica	46
6. CONCLUSÕES	52
REFERÊNCIAS	54

1. INTRODUÇÃO

A contaminação dos ecossistemas aquáticos através do lançamento direto dos efluentes domésticos e industriais é um exemplo preocupante da interferência negativa do homem no meio ambiente. Segundo Lameira (2012), os ecossistemas aquáticos recebem diariamente quantidades de substâncias químicas superiores à sua capacidade de autodepuração e dentre essas diversas substâncias produzidas pelo homem, um grupo novo, denominado contaminantes emergentes tem sido detectado nos corpos d'água em quantidades relevantes, este fato se deve, principalmente, às mudanças tecnológicas e socioeconômicas das últimas décadas (OLIVEIRA, 2014).

Dentre os contaminantes emergentes, os produtos farmacêuticos são considerados ambientalmente mais relevantes, pelo fato de sua produção e utilização ocorrerem em grande escala no comércio mundial e devido suas moléculas serem biologicamente ativas. Segundo Gomes (2013), esses compostos farmacológicos foram desenvolvidos de forma a exercer uma atividade biológica específica, ou seja, são moléculas capazes de superar barreiras fisiológicas, e além disso, a grande maioria destas substâncias possui resistência aos processos convencionais de tratamento de água e de esgoto e frequentemente apresentam baixa degradabilidade no ambiente. Estas propriedades intrínsecas apresentam grande potencial para a bioacumulação e persistência no ambiente e devem ser levadas em consideração quando se avalia o seu impacto ecológico (CHRISTENSEN, 1998; BOTTONI, 2010).

De acordo com Lameira (2012), os fármacos podem ser introduzidos nos ecossistemas aquáticos via excreção humana, descarte inadequado em pias e vasos sanitários, por usos diversos na medicina veterinária, descarte de efluentes hospitalares, dentre outros. Ainda segundo o autor, os sistemas de tratamento de esgoto convencionais não são eficazes na remoção completa destes fármacos, podendo ser introduzidos continuamente nos ecossistemas aquáticos.

Dentre as classes de fármacos produzidas atualmente, os anti-histamínicos estão entre os mais utilizados pela população mundial, pois são geralmente utilizados para aliviar alergias em humanos, e já foram detectados em concentrações que variam de 1 a 10 ng/L em ecossistemas aquáticos que recebem águas residuais (JONSSON, 2014).

E apesar da presença e do crescente aumento destes compostos nos corpos hídricos, bem como da sua toxicidade à biota aquática já terem sido comprovados por diversos estudos, não existem leis que regulamentem a concentração destas substâncias

nos ecossistemas aquáticos. Há, contudo, as resoluções CONAMA (Conselho Nacional do Meio Ambiente) nº 357/2005 e nº 430/20011 que dispõem sobre condições e alguns padrões de lançamento de efluentes, bem como estabelecem os critérios de toxicidade dos mesmos. Essas resoluções, tem o objetivo de controlar emissões de cargas poluidoras com efeitos tóxicos significativos aos organismos aquáticos. No entanto, visto que o lançamento dessa nova classe de contaminantes torna-se cada vez mais relevante, isso potencializa a importância do desenvolvimento de estudos ecotoxicológicos e regulamentações mais específicos (OLIVEIRA, 2014).

Nesse contexto, a ecotoxicologia surge como uma ferramenta necessária para avaliar a toxicidade destes à comunidade aquática. Segundo Adams & Rowland (2003), a ecotoxicologia é definida como o estudo dos efeitos tóxicos nos organismos, sendo que esta ampla definição inclui o estudo dos efeitos tóxicos em níveis celular, individual, populacional e de comunidade. Assim, percebe-se que a implementação dos testes ecotoxicológicos são responsáveis pela geração do conhecimento que subsidiará a formulação segura para o estabelecimento de padrões de qualidade da água, do lançamento de efluentes líquidos, do monitoramento da qualidade das águas e da avaliação de nível de periculosidade e de risco de substâncias químicas no ambiente, (ZAGATTO & BERTOLETTI, 2008).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Fármacos como contaminantes emergentes

O aumento populacional e os avanços tecnológicos no setor industrial, têm proporcionado cada vez mais o surgimento de novos produtos químicos, os quais, são lançados no mercado para atender a demanda da sociedade moderna. Tais produtos têm em sua composição diferentes substâncias químicas que, na maioria das vezes, não passaram por estudos prévios que avaliassem suas consequências no meio ambiente. Sendo assim, a principal desvantagem dessa larga produção e utilização, está nos resíduos gerados, sejam eles provenientes do processo produtivo ou após o consumo pela sociedade, pois, uma vez que chegam aos compartimentos ambientais, podem impactar de forma negativa o meio ambiente e a saúde das populações (SILVA & COLLINS, 2011; IDE, 2014; SOUZA *et al.*, 2014).

Recentemente um grupo específico de produtos químicos denominado contaminantes emergentes, vem sendo um dos principais temas abordados pelas comunidades científicas. E embora existam diversas definições para esse grupo de contaminantes, eles são, na maioria das vezes, definidos como uma substância ou microrganismo cuja ocorrência ou relevância no ambiente foi constatada nas últimas décadas, porém seus efeitos adversos são ainda pouco conhecidos (SANTANA, 2013).

Na realidade, um contaminante emergente não necessariamente resulta em uma substância recentemente produzida, segundo Moreira & Gonçalves (2013), o termo “emergente” é relacionado à preocupação que estas substâncias têm trazido a respeito dos novos conhecimentos adquiridos sobre os seus potenciais impactos à saúde humana e ambiental. Ou seja, compreende tanto substâncias que já vêm sendo utilizadas há tempos, como também novas substâncias decorrentes dos avanços tecnológicos.

Dentre os contaminantes emergentes existem diversas classes de substância, as quais, foram divididas com o objetivo de orientar no desenvolvimento de estudos e na tomada de decisões. Algumas das classes investigadas são os fármacos, os produtos de higiene pessoal, os plastificantes e os agrotóxicos (MATAMOROS *et al.*, 2012). De acordo com pesquisas recentes, muitas dessas substâncias já foram encontradas no ambiente em concentrações que variaram na ordem de ng/L a µg/L, devido aos avanços da química analítica nas últimas décadas. No entanto, outra gama de substâncias ainda não foi quantificada, o que causa certa preocupação, pois existem indicativos de que esses contaminantes provoquem efeitos nocivos a organismos mesmo quando presentes em

baixas concentrações (GHISELLI & JARDIM, 2007; RICHARDSON & TERNES, 2014).

No Quadro 1, são apresentadas algumas das principais classes de contaminantes emergentes com os respectivos exemplos das substâncias químicas.

Quadro 1 - Principais classes de Contaminantes Emergentes.

Classes de compostos	Exemplos
Fármacos	
Antibióticos humanos e animais	Trimetoprim, Sulfametoxazol, Tetraciclina, Ciprofloxacina
Anti-histamínicos	Loratadina, Cetirizina, ranitidina e famotidina, difenidramina
Analgésicos e anti-inflamatórios	Ibuprofeno, Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco, Fenoprofeno
Drogas psiquiátricas	Carbamazepina, Diazepam, Fluoxetina, Lorazepam
Reguladores lipídicos	Bezafibrato, Ácido Clofíbrico, Ácido Fenofíbrico
β -Bloqueadores	Atenolol, Metoprolol, Propranolol,
Interferentes Endócrinos	
Estrógenos e compostos conjugados	Estradiol, Estrona, Estriol, Dietilestilbestrol
Antimicrobianos	Triclosan, Triclocarban, Benzilparabeno,
Plastificantes	Bisfenol-a, Ftalatos
Aditivos de gasolina	Éteres dialquil, Éter metil-terc-butílico (MTBE)
Drogas Ilícitas e seus metabólitos	Cocaína e seus metabólitos: Benzoilecgonina, Cocaetileno
Produtos de uso pessoal	
Fragâncias	Nitro, Almíscares macro cíclicos e policíclicos (Galoxolida, Tonalida)
Agentes de proteção solar	Benzofenona-3, 2,4 dihidroxibenzofenona
Repelentes	N,N-dietiltoluamida
Nanomateriais	Nano partículas de TiO ₂ , Nanoprata, Nanotubos de Carbono

Fonte: Adaptado de GONÇALVES (2012).

Analisando o Quadro 1 pode-se perceber que para cada classe de contaminantes emergentes, existe uma gama de substâncias relacionada, das quais, podem estar sendo introduzidas continuamente nos corpos hídricos e desta forma, interferir de maneira distinta no ambiente. E a classe dos produtos farmacêuticos, em especial, vem ganhando destaque nas pesquisas sobre risco ambiental, por se tratar de substâncias com propriedades biologicamente ativas, alta capacidade de persistência no ambiente e pouco conhecimento sobre as consequências da exposição (KÜMMERER, 2010; MIZUKAWA *et al.*, 2015).

Segundo Migowska *et al.* (2012), a indústria farmacêutica é uma das que mais crescem no setor industrial. Esse fato se deve ao aumento significativo do consumo de medicamentos nas últimas décadas, principalmente daqueles vendidos sem prescrição médica. E tal consumo está relacionado aos inúmeros benefícios trazidos à sociedade pelo desenvolvimento de produtos que proporcionam, de certo modo, uma qualidade de vida e seu prolongamento (GONÇALVES, 2012).

De acordo com Arrais (2004), o consumo de medicamentos é influenciado por diversos fatores, mas os principais deles são a oferta de produtos no mercado (em relação a quantidade, variedade e qualidade), bem como a regulação vigente e o preço. No entanto, o acesso aos serviços de saúde, cultura médica e a facilidade de aquisição do medicamento também são fatores de grande importância. Todos esses aspectos são influenciados pelo *marketing* direto e indireto da indústria farmacêutica, que induz comportamentos, necessidades e os mais variados interesses.

Um exemplo desse consumo, pode ser visto na União Europeia onde aproximadamente 3000 diferentes substâncias são usadas em medicamentos para consumo humano (PETROVIC *et al.*, 2014).

O Brasil também se encontra entre os maiores consumidores de medicamentos do mundo, segundo dados do IMS *Health*, passou de décimo maior mercado em 2010, para sétimo em 2015, e com expectativa de ser o quinto maior mercado farmacêutico em 2020. Isso representa, hoje, um faturamento anual em torno de R\$87 bilhões (BERMUDEZ, 2017).

Segundo Togola & Budzinski (2007), após a administração, cerca de 80% dos fármacos ingeridos podem não ser assimilados pelo organismo. E de acordo com Kümmeler (2010), após serem consumidos, esses produtos também sofrem mudanças dentro do organismo humano ou animal através dos processos metabólicos, gerando assim subprodutos, denominados metabólitos, que podem apresentar propriedades ainda

mais bioativas do que a substância original. Sendo assim, após o consumo dessas substâncias, são excretados através da urina e fezes uma mistura contendo o fármaco que não foi metabolizado pelo organismo e seus metabólitos.

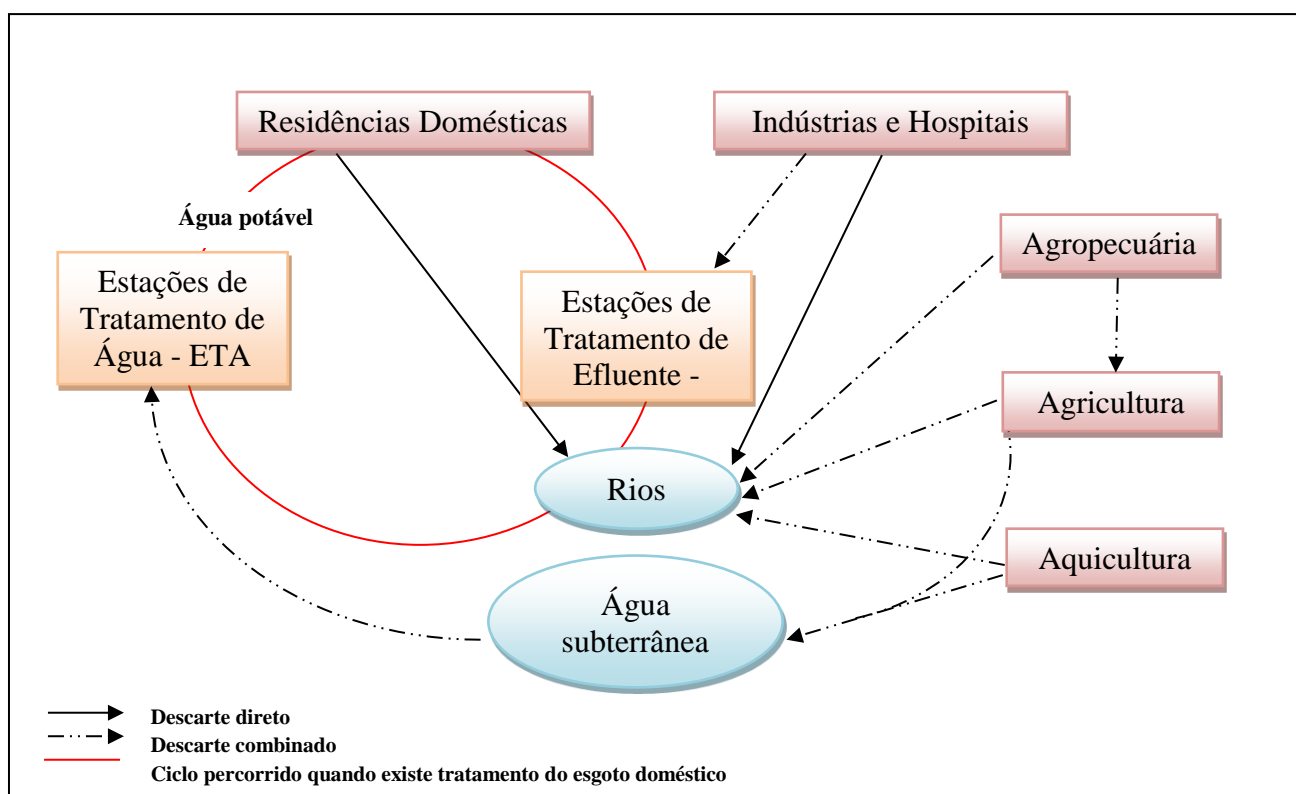
Diante desse contexto, é importante destacar que os produtos farmacêuticos possuem características distintas de outros compostos químicos, por exemplo, além da bioatividade, possuem estrutura química mais complexa e possibilidade de sofrer ionização em diferentes sítios da molécula. Essas propriedades, estão relacionadas devido tais produtos serem sintetizados com a finalidade de exercer efeitos específicos no organismo vivo. Sendo assim, a preocupação se dá principalmente, porque a entrada no ambiente, de certa forma, acontece de maneira contínua, já que muitos medicamentos são utilizados em grande parte da vida do usuário. Logo, uma vez que essas substâncias alcancem os compartimentos ambientais, podem ocasionar efeitos tóxicos aos organismos não-alvo, desencadeando possíveis impactos no ambiente (TOGOLA & BUDZINSKI, 2007; KÜMMERER, 2010; GONÇALVES, 2012).

2.2. Origem, destino e comportamento dos fármacos no ambiente

Muitas atividades contribuem para o surgimento contínuo de fármacos no ambiente, mas os processos de produção, uso, excreção e o descarte inadequado de medicamentos não utilizados ou com validade vencida, são as principais fontes de origem dessas substâncias. Dessa forma, sua disposição através do esgoto doméstico lançado *in natura*, ou por meio do remanescente de estações de tratamento de efluentes, ou ainda através do processo de lixiviação, se dá principalmente nos ambientes aquáticos, caracterizando assim, os recursos hídricos como o compartimento ambiental mais vulnerável a esse tipo de contaminação (DAUGHTON & TERNES, 1999; YANG *et al.*, 2008; GONÇALVES, 2012; LAMEIRA, 2012).

A Figura 1 esquematiza algumas das principais rotas de entrada dos fármacos no ambiente aquático e através dela é possível observar que a entrada dos fármacos no ambiente aquático ocorre principalmente pelo lançamento de efluentes.

Figura 1 - Fontes e rotas de fármacos no ciclo da água usada nas atividades antrópicas.



Fonte: Adaptado de ELLIS (2006).

De acordo com o esquema da Figura 1, têm-se em destaque os efluentes gerados nas residências domésticas, que por sua vez, podem ser consideradas fontes relevantes de entrada contínua desses contaminantes nos ecossistemas aquáticos, devido a relação do consumo e processo de excreção dos fármacos pelos usuários. É importante enfatizar sobre o lançamento de esgoto *in natura* nos corpos hídricos, uma vez que, essa situação é muito comum em alguns países como o Brasil (MOREIRA & GONÇALVES, 2013).

No Brasil por exemplo, apenas 50,3 % do esgoto é coletado e, deste total, 42,7 % é tratado. Apesar desses valores terem sido maiores que os correspondentes ao ano de 2014 (SNIS, 2015), percebe-se que tais resultados ainda não são considerados satisfatórios à luz do desenvolvimento no saneamento básico, posto que, metade da população brasileira não é atendida com sistema de coleta de efluentes, enquanto uma outra porcentagem maior, não possui sistema de tratamento dos efluentes domésticos, sendo assim, possivelmente grande quantidade destes efluentes está sendo lançada continuamente nos corpos hídricos sem nenhum tipo de tratamento prévio.

Desse modo, acredita-se que problemas associados à ocorrência de muitos contaminantes nos corpos hídricos sejam bastante relevantes em comparação a países ou

regiões que mantêm índices elevados de coleta e tratamento dos efluentes domésticos (SANTANA, 2013).

Outra questão a ser destacada é em relação aos processos de tratamento usados nas Estações de Tratamento de Efluentes Domésticos (ETE's). Essas estações, geralmente, não dispõem de configurações operacionais adequadas para a remoção dos compostos de estruturas complexas (por exemplo os fármacos), em razão de que são projetadas com o principal objetivo de remover consideravelmente, compostos biodegradáveis de carbono, nitrogênio e fósforo (principais nutrientes responsáveis pelo processo de eutrofização dos corpos d'água) e organismos microbiológicos (VERLICCHI *et al.*, 2012; KOSMA *et al.*, 2014).

A maior parte das estações de tratamento adotam o sistema convencional, o qual, possui o seguinte mecanismos de remoção de compostos orgânicos: Tratamento primário: remoção de sólidos grosseiros (materiais de maiores dimensões e sólidos suspensos decantáveis como areia); Tratamento secundário: degradação da matéria orgânica através de reatores biológicos com organismos aeróbicos (lodos ativados ou filtros biológicos) ou anaeróbicos (UASB), essa etapa também pode remover parte dos nutrientes (OLIVEIRA, 2006; RAIMUNDO, 2011).

Existem ainda os sistemas de Tratamento terciário, onde geralmente são constituídos de sistemas de tratamento físico-químico que têm como objetivo a retirada de poluentes específicos não biodegradáveis, a remoção complementar da matéria orgânica e dos nutrientes. No entanto, esse sistema de tratamento raramente é utilizado nas ETE's do Brasil (KARASEK, 2011).

Sendo assim, uma possível alternativa para remoção de produtos farmacêuticos dos efluentes, seria o uso de tratamentos terciários em ETE's, tais como ozonização, radiação ultravioleta, membranas de filtração e carvão ativado. A eficiência de remoção desses processos avançados já foi comprovada em estudos realizados por pesquisadores (RAIMUNDO, 2011). No entanto, é importante destacar que a escolha do tratamento a ser aplicado dependerá não só do tipo de tratamento utilizado, mas principalmente das características do composto (por exemplo a solubilidade, volatilidade, adsorbilidade, biodegradabilidade, polaridade e estabilidade), bem como da sua concentração presente no efluente (VERLICCHI *et al.*, 2012), uma vez que, a eliminação dos contaminantes envolvem processos de volatilização, sorção aos sólidos, e transformações biológicas e químicas (GONÇALVES, 2012).

Nesse contexto, pode-se afirmar que os processos de tratamento convencionais, adotados pelas ETE's, não são eficientes para a remoção de fármacos presentes nos efluentes domésticos. E de acordo com estudo realizado por Tambosi *et al.* (2010), foi observado que os fármacos, em especial, podem permanecer praticamente intactos ao tratamento de esgoto convencional. Dessa forma, tais contaminantes podem frequentemente ser encontrados nos remanescentes das estações de tratamento, bem como nos seus corpos hídricos receptores.

A ocorrência desses contaminantes nos recursos hídricos levanta um questionamento importante a respeito da possível existência de compostos farmacêuticos, também, nas plantas das Estações de Tratamento de Água (ETA), bem como, na água tratada que chega nas residências através do sistema de abastecimento público. De acordo com Wang *et al.* (2011), o tratamento convencional de água (que são adotados por muitos países inclusive o Brasil), utiliza processos físico-químicos para tornar a água potável, são eles: unidades de clarificação (coaguladores, floculadores, decantadores e filtros), de desinfecção e de polimento (correção de pH e fluoretação). Dessa maneira, os processos convencionais de tratamento nas ETA's, assim como nas ETE's, não são eficientes para a remoção de muitos desses contaminantes, devido as características intrínsecas deles. Portanto, tais contaminantes, além de atingir o ambiente, também podem atingir os seres humanos via água de abastecimento (JARDIM *et al.*, 2012; ABREU & BRANDÃO, 2013).

Sendo assim, os compostos farmacêuticos podem estar sendo introduzidos continuamente no ambiente aquático por mais de 30 anos. No entanto, como esses compostos estão disponíveis em concentrações predominantemente pequenas (na ordem de ng/L a µg/L), só em meados dos anos 90 com os avanços na área da química analítica, os níveis de fármacos no ambiente começaram a ser quantificados e foram reconhecidos como potencialmente perigosos a medida que as concentrações detectadas e a variedade desses micropoluentes aumentavam nos ecossistemas aquáticos (DAUGHTON e TERNES, 1999; KOLPIN *et al.*, 2002; FENT *et al.*, 2006).

As principais metodologias analíticas utilizadas para tal detecção, são a Cromatografia Líquida (LC) ou a Gás (GC) acopladas a Espectrometria de Massa (MS). A escolha entre LC ou GC é baseada nas propriedades físico-químicas dos compostos, embora as duas sejam muito utilizadas para a determinação de vários contaminantes emergente (RADJENOVIC *et al.*, 2007; PETROVIC *et al.*, 2014).

Segundo Petrovick *et al.* (2010), o acoplamento das técnicas LC-MS, teve grandes avanços em termos de sensibilidade, especificidade e confiabilidade do método analítico. Assim, a detecção de concentrações de ppt (partes por trilhão) vem se tornando frequente para muitos contaminantes orgânicos em matrizes ambientais, sobretudo, com alta qualidade dos dados produzidos (GONÇALVES, 2012).

Diante desses fatos, muitos estudos científicos foram desenvolvidos nas últimas décadas com objetivo de identificar e quantificar esses resíduos farmacêuticos no ambiente. E diversos autores, têm comprovado a ocorrência de elevados níveis de contaminação por resíduos farmacêuticos em estações de tratamento de efluentes (ETE's), em águas superficiais, águas subterrâneas, oceanos e água potável (BARNES *et al.*, 2008; BENOTTI *et al.*, 2009; VULLIET & CREN-OLIVÉ, 2011; FANG *et al.*, 2012; YUAN *et al.*, 2013;). Alguns desses dados estão demonstrados no Quadro 2.

Quadro 2 - Detecção e quantificação de fármacos em compartimentos ambientais em diferentes países.

Composto	Compartimento ambiental / Local	Concentração máxima (ng/L)	Referência
Estrogênio			
17 β -estradiol	Água de abastecimento humano (Jaboticabal-SP/Brasil)	6,8	Lopes <i>et al.</i> (2010)
Analgésico e anti-inflamatório			
Diclofenaco	Reservatório Billings (São Paulo/Brasil)	394,5	Almeida & Weber (2005)
	ETE (Índia)	980	Subedi <i>et al.</i> (2017)
Ibuprofeno	Reservatório Billings (São Paulo/Brasil)	78,2	Almeida & Weber (2005)
	Rio Iguazu (Brasil)	6733	Brehm <i>et al.</i> (2015)
Paracetamol	Rio Iguazu (Brasil)	4248	Brehm <i>et al.</i> (2015)
Ácido Mefenâmico (antiinflamatório)	Estuário de Tamagawa (Japão)	65,1	Nakada <i>et al.</i> (2008)
Ácido Acetil Salicílico	Rio Llobregat (Catalunha/Espanha)	50	Kuster <i>et al.</i> (2008)
	Ribeirões Anhumas (Campinas, SP/ Brasil)	20960	Raimundo (2007)
	ETE (Grécia)	11920	Papageorgiou <i>et al.</i> (2016)
Ácido Salicílico	Canal de drenagem (Cidade do México/México)	29060	Gibson <i>et al.</i> (2007)

Fonte: Autor.

Quadro 2 – Detecção e quantificação de fármacos em compartimentos ambientais em diferentes países (continuação).

Composto	Compartimento ambiental / Local	Concentração máxima (ng/L)	Referência
Antibiótico			
Sulfametaxazol	Água Subterrânea (Montana/ EUA)	450	Godfrey <i>et al.</i> (2007)
	Efluentes Hospitalar (Rio Grande do Sul/Brasil)	37300	Brenner (2009)
11300			
Trimetropina			
Ciprofloxacino	ETE (Índia)	11670	Archana <i>et al.</i> (2016)
Anti-séptico			
Triclosan	Rio Llobregat (Catalunha/ Espanha)	45	Kuster <i>et al.</i> (2008)
	Água tratada de torneira (China)	14,5	Li <i>et al.</i> (2010)
	ETE (Índia)	3500	Archana <i>et al.</i> (2016)
Estimulante			
Cafeína	Rio Barigui (Curitiba/Brasil)	753500	Froehner <i>et al.</i> (2010)
	Rio Atibaia (Campinas/ Brasil)	127092	Montagner & Jardim (2011)
	ETE (Índia)	61000	Subedi <i>et al.</i> (2017)
Anti-histamínico			
Cetirizina	ETE (Finlândia)	220	Kosonen & Kronberg (2009)
	ETE (Índia)	2.100.000	Fick <i>et al.</i> (2009)
	ETE's (Berlim/Alemanha)	510	Bahlmann <i>et al.</i> (2012)
	Corpos d'água superficiais (Berlim/Alemanha)	720	
	ETE (Grécia)	816	Papageorgiou <i>et al.</i> (2016)
Loratadina	ETE (Espanha)	200	Gros <i>et al.</i> (2010)
Difenidramina	ETE (Índia)	35	Subedi <i>et al.</i> (2017)
Sedativos-hipnóticos-ansiolíticos			
Carbamazepina	Corpos d'água superficiais e ETE's (Berlim/Alemanha)	4500	Bahlmann <i>et al.</i> (2012)
	ETE (Índia)	580	Subedi <i>et al.</i> (2017)

Fonte: Autor.

Recentemente, alguns estudos têm relatado sobre as variações das concentrações de produtos farmacêuticos detectadas nos compartimentos ambientais, e tais diferenças são atribuídas principalmente, as variações sazonais as quais o ambiente está submetido. Um caso a ser citado, é o aumento do consumo de um dado grupo farmacêutico através de estações climáticas específicas, por exemplo os anti-histamínicos, em que existe maior procura durante o inverno devido as complicações alérgicas características dessa época.

Por outro lado, Lacey *et al.* (2012) discutem sobre os fatores de diluição ocasionado pelo aumento das chuvas nessa época, que pode levar a baixas concentrações de outros compostos.

Ainda segundo estudo realizado por Papageorgiou *et al.* (2016), a eficiência dos mecanismos de sorção e biodegradação nesses compostos, depende de fatores físico-químicos do meio (por exemplo a temperatura), os quais também podem ser alterados pelas variações sazonais. Sendo assim, o processo de sorção aumenta com a diminuição da temperatura, enquanto que a biodegradação diminui em temperaturas mais baixas. Por outro lado, os pesquisadores observaram ainda, que fármacos de uso padrão, que são administrados diariamente pelo público consumidor, podem ser encontrados no ambiente sem, no entanto, qualquer variação sazonal.

Dessa maneira, a entrada de diversos grupos farmacêuticos no ecossistema aquático é considerada contínua, e talvez a sua principal fonte de ocorrência seja as ETE's, ou ainda através do lançamento de esgoto *in natura*. Visto que, problemas envolvendo a ausência de sistema de esgotamento sanitário adequado e a eficiência dos tratamentos convencionais, contribuem para tal poluição hídrica (MOREIRA & GONÇALVES, 2013; PAPAGEORGIOU *et al.*, 2016).

Nesse aspecto, muitos estudiosos vêm discutindo sobre o risco ambiental associado a presença desses compostos no ecossistema aquático. E salientam a respeito das poucas informações existentes sobre os seus possíveis efeitos ecotoxicológicos. Uma vez que, um número ainda restrito de fármaco foi submetido à avaliação de risco, através de testes para determinação dos valores de segurança (VERLICCHI *et al.*, 2012).

Fent *et al.* (2006), evidenciam sobre a importância de se desenvolver estudos que avaliem o risco ambiental de produtos farmacêuticos no ecossistema aquático. Segundo ele, os fármacos são desenvolvidos para atingir órgãos ou rotas metabólicas específicas e quando introduzidos no ambiente, podem atingir os organismos pelas mesmas rotas e afetar órgãos, tecidos, células ou biomoléculas com funções semelhantes aos dos humanos. Os autores reconhecem ainda, que para muitos fármacos, o efeito específico ou modo de ação não são bem conhecidos e em muitos casos, uma mesma substância pode ter diferentes modos de ações. Sendo assim, ressaltam sobre a importância de se conhecer os efeitos desses compostos quando introduzidos no ambiente.

2.3. Regulamentação Ambiental

A presença de fármacos no ambiente é uma das principais preocupações da comunidade científica e regulatória, uma vez que a poluição das águas traz adversidade tanto para o meio ambiente, como para o para o homem. Contudo o lançamento desses contaminantes ainda não possui leis ou regulamentos, mas atualmente algumas agências ambientais de diversos países estão dando enfoque a esse problema e criando programas de monitoramento para que essas substâncias se tornem candidatas à legislações futuras.

A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA, do inglês *United States Environmental Protection Agency*), criou uma Lista de Candidatos a Contaminantes (*Contaminant Candidate List - CCL*) contendo substâncias que ainda não foram regulamentadas e que requerem maior conhecimento em relação aos efeitos adversos e assim detectar as concentrações em água potável que podem ocasionar danos à saúde. Em novembro de 2016, ocorreu uma última atualização da CCL número 4, a qual inclui os hormônios 17 β -estradiol, estriol, estrona e etinilestradiol (USEPA, 2016).

Na Europa a Diretiva 2008/105/CE de 2008, que define as normas de qualidade ambiental no domínio da política da água, foi atualizada em março de 2015, através da Decisão de Execução (UE) 2015/495, a qual estabelece uma lista de vigilância das substâncias para o monitoramento no ambiente aquático, esta inclui como substâncias prioritárias o fármaco diclofenaco, com limite máximo de detecção de 10 ng/L, o 17-alfa-etinilestradiol (EE2), 17-beta-estradiol (E2), Estrona (E1), com limites máximo de detecção de 0,035 ng/L, 0,4 ng/L e 0,4 ng/L, respectivamente, bem como, os antibióticos da família dos macrólidos, como a eritromicina, claritromicina, azitromicina com valor de 90 ng/L para ambos, além de outros fármacos.

No Brasil, os padrões de qualidade dos recursos hídricos são definidos pela Resolução CONAMA nº 357 de 2005, que “dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes” (BRASIL, 2005). Esta por sua vez, não apresenta nenhuma atualização sobre a presença de contaminantes emergentes, assim como, a Portaria nº 2914 de 2011, a qual “dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade”. As demais legislações pertinentes ao assunto, também não apresentaram avanços sobre o tema até o momento.

Tendo em vista que na legislação brasileira ainda não há leis ou regulamentos para estes contaminantes no ambiente aquático, é de grande importância investir em avanços

nesta área ambiental, a fim de se obter resposta sobre os efeitos que estes contaminantes podem causar tanto a saúde humana como ao ecossistema aquático.

2.4. Anti-histamínicos Cetirizina e Loratadina

Os anti-histamínicos é um grupo de fármacos introduzidos no mercado no início do ano de 1940, atualmente dispõe de mais de 40 tipos de substâncias disponíveis para o comércio, são indicados para o tratamento de variadas doenças, mas principalmente para o tratamento de rinite e outras manifestações alérgicas. Estes fármacos, agem como inibidores competitivos das ações da histamina, a qual exerce diversas funções, tais como controle neuroendócrino, termoregulação, dentre outras, e estão amplamente distribuídos entre todos os seres vivos (SILVA, 2010). Neste grupo estão a cetirizina e a loratadina, as quais, são utilizadas no tratamento de urticárias e doenças respiratórias como asma, resfriados, congestão nasal e rinites. As formulações comerciais comumente vendidas no Brasil são, por exemplo: Histadin®, Clarilerg®, Claritin®, Zetaler®, Zyrtec®, dentre outras.

A cetirizina e a loratadina são anti-histamínicos de segunda geração, introduzidos no mercado nos últimos 30 anos, representam um avanço na indústria farmacêutica por possuírem elevada potência, longa duração de ação e poucos efeitos adversos quando comparados com os anti-histamínicos de primeira geração, os quais possuíam grandes efeitos neuropsicológicos, anticolinérgicos, antidopaminérgicos e antisserotonérgicos (PASTORINO, 2010).

A cetirizina é um dos medicamentos mais utilizados atualmente, sua comercialização foi aprovada nos Estados Unidos em 1995 e em 2007 esse fármaco tornou-se disponível à população sem a necessidade de prescrição médica (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2015). Já a loratadina foi introduzida no mercado mundial na Bélgica em 1988, e nos Estados Unidos em 1993 para o tratamento de rinites alérgicas. No Canadá em 1990, a loratadina passou a ser comercializada pela primeira vez sem prescrição médica, para o tratamento de doenças alérgicas (FDA, 2002).

Estes dois fármacos estão entre os mais utilizados pela sociedade, devido suas propriedades farmacológicas e por apresentarem fácil aquisição, uma vez que são vendidos sem prescrição médica. E sabe-se também que, cerca de 80% da dose média diária desses fármacos ingerida por uma pessoa, não é metabolizada pelo organismo, sendo excretada pelo corpo através da urina ou fezes (MEAD *et al.*, 2014). Assim, devido

ao alto consumo, ao descarte inadequado em pias e vasos sanitários e a aplicação na medicina veterinária, efluentes hospitalares, dentre outros, fica evidente a possível presença destes nas ETE's e nos corpos hídricos, visto que os sistemas atuais de tratamento convencionais ainda não são eficazes na remoção completa desses fármacos dos efluentes (LAMEIRA, 2012).

Isso pode ser constatado em estudo realizado por Kosonen (2009) na Finlândia, onde foi registrado concentrações de cetirizina variando de 80 a 220 ng/L em amostras de águas residuais. Na Índia, também foi relatado por Fick *et al.* (2009), uma concentração de 2100 µg/L para cetirizina em estações de tratamento de efluente. Enquanto a loratadina, foi detectada em estações de tratamento de efluente no norte da Espanha em concentrações que variaram de 10 ng/L a 200 ng/L (GROS *et al.*, 2010).

A presença destes compostos no ambiente aquático está sujeita a várias transformações que podem alterar o comportamento destas substâncias, e o conhecimento das propriedades físicas e químicas de tais compostos é de grande importância para adquirir melhor compreensão das interações que podem ocorrer uma vez quando elas entram no ambiente. Sendo assim, o Quadro 3 mostra algumas propriedades físico-químicas dos compostos estudados.

Quadro 3 - Propriedades físico-químicas da cetirizina e loratadina.

Fármaco	Cetirizina	Loratadina
Número CAS	83881-52-1	79794-75-5
Fórmula química	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₃	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₂
Peso molecular	461,79 g/mol	383,88 g/mol
Ponto de fusão	110-115°C	134-136°C
Solubilidade em água	69600 mg/L	0,00001 mg/L

Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>; <http://www.chemspider.com/chemical-structure.2577>.

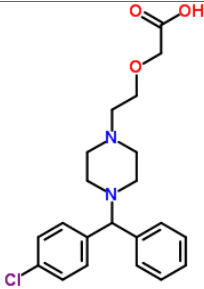
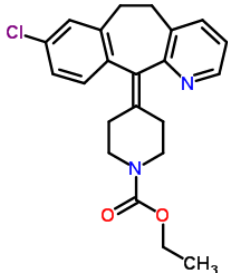
^aKHAN *et al.* (2004).

^bLoratadine. <https://webs.anokaramsey.edu/chemistry/msds/loratadine.pdf>.

^cCHEN (2008).

^dMEAD, *et al.* (2014).

Quadro 3 - Propriedades físico-químicas da cetirizina e loratadina (continuação).

Fármaco	Cetirizina	Loratadina
pK _a	2,70 – 7,56	6,00 ^a
K _{ow}	1,5 ^c	12,1 ^b
t _{1/2}	30 horas ^d	10,8 – 13,6 dias ^b
Uso terapêutico	Anti-histamínico	Anti-histamínico
Estrutura química		

Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>; <http://www.chemspider.com/chemical-structure.2577>.

^aKHAN *et al.* (2004).

^bLoratadine. <https://webs.anokaramsey.edu/chemistry/msds/loratadine.pdf>.

^cCHEN (2008).

^dMEAD, *et al.* (2014).

Dentre as propriedades físicas e químicas apresentadas no Quadro 3 estão, a solubilidade em água, a qual torna os contaminantes mais facilmente transportados pelos corpos d'água; o processo de adsorção, que é caracterizado pela constante de dissociação pK_a, a qual, relaciona as interações eletrostáticas e a tendência da substância de se dissociar no meio aquoso; e o coeficiente de partição octanol/água (K_{ow}), que pode determinar a sorção efetiva e a afinidade dessas substâncias pela matéria orgânica.

Já o destino dos fármacos no ambiente aquático, depende das seguintes formas de comportamento: primeiro quando ele atua como compostos não-iônicos, ou seja, o log K_{ow} apresenta um valor abaixo de 3,0 na fase aquosa, fazendo com que o fármaco possa sofrer dispersão, degradação ou fotodegradação e segundo, quando esse coeficiente apresenta valor acima de 3,0, neste caso, o fármaco irá se comportar como um composto lipofílico, podendo ser atraídos pelas partículas lipídicas, ou serem transportados pelo

meio aquático e depositados nos sedimentos. (GONÇALVES, 2012; ROBINSON E HELLOW, 2009).

Tendo em vista que pouco ainda se conhece sobre os possíveis efeitos adversos que essas substâncias podem ocasionar aos ecossistemas aquáticos, é de extrema necessidade que os estudos de tais compostos, sejam realizados a nível de matrizes ambientais, haja vista, que há uma grande dúvida em relação às rotas e aos riscos associado a eles. (SANTANA, 2013). Vale ressaltar ainda, que de acordo com Kümmerer (2010) essa contaminação ambiental, está caminhando para se tornar cada vez mais frequente com o passar dos anos, pois atualmente a expectativa de vida aumenta, e, conseqüentemente, com o aumento populacional, ocorre maior consumo de produtos farmacêuticos. Logo, existe um maior interesse científico na compreensão dos efeitos tóxicos dos fármacos, em geral, para os ecossistemas aquáticos, uma vez que, o lançamento desses contaminantes, principalmente no Brasil, ainda não é controlado por leis ou regulamentos.

2.5. Ecotoxicologia

Diante da contaminação dos recursos hídricos por contaminantes emergentes, a ecotoxicologia aquática surge como uma ferramenta necessária para avaliar a toxicidade destes à comunidade aquática. Segundo Adams & Rowland (2003), a ecotoxicologia é definida como o estudo dos efeitos tóxicos nos organismos, sendo que esta ampla definição inclui o estudo dos efeitos tóxicos em níveis celular, individual, populacional e de comunidade.

Os testes de toxicidade permitem avaliar a contaminação ambiental por diversas fontes poluidoras. Além dos experimentos com contaminantes emergentes também são realizados estudos com agrotóxicos, elementos-traço, efluentes industriais, amostras ambientais de água e sedimentos e várias outras substâncias. Portanto, a ecotoxicologia aquática, pode ser utilizada no estabelecimento de padrões de qualidade da água por meio da determinação dos limites para a emissão de substâncias químicas no ambiente aquático e de medidas de mitigação adequadas (RAND & PETROCELLI, 1985; BUSS *et al.*, 2008; NEWMAN & CLEMENTS, 2008).

Como organismos-teste são utilizados algas, bactérias, invertebrados aquáticos zooplânctônicos e bentônicos e os peixes, entre outros. Nesses estudos são considerados desde os parâmetros dos testes de toxicidade padronizados, como sobrevivência ou

mortalidade, crescimento e taxa de fecundidade, até parâmetros bioquímicos, fisiológicos, histológicos, comportamentais, entre outros (RAND & PETROCELLI, 1995; NEWMAN & CLEMENTS, 2008). A exposição a um agente tóxico pode ser aguda, quando a concentração letal do agente tóxico é liberada em um único evento e rapidamente absorvida, ou crônica, quando o agente tóxico é liberado em eventos periodicamente repetidos em concentrações subletais, durante um longo período de tempo (MAGALHÃES & FILHO, 2008).

Sendo assim, nos ensaios de toxicidade aguda medem-se os efeitos, em geral severos e rápidos, sofrido pelos organismos-teste expostos ao agente químico, em curto período de tempo, geralmente de 48 a 96 horas. O resultado pode ser expresso em concentração efetiva ou letal mediana (CE_{50} ou CL_{50}) que se referem a concentração nominal da substância no início do teste, que causa toxicidade aguda a 50% dos organismos-teste, em determinado tempo de exposição. E usualmente os critérios de avaliação são a mortalidade e a imobilidade dos organismos-teste. Em geral, observam-se mortalidade para peixes (expresso em CL_{50}) e imobilidade para invertebrados (expresso em CE_{50}) (ABNT, 2004; ZAGATTO & BERTOLETTI, 2008; OLIVEIRA, 2010).

Já em relação aos ensaios de toxicidade crônica, são avaliados os efeitos subletais causados ao organismo-teste, por exemplo os efeitos adversos na reprodução, crescimento, desenvolvimento de ovos, mutações, dentre outros. O período de exposição à substância é geralmente de 7 dias, e compreende parte ou todo o ciclo de vida dos organismos. O resultado pode ser expresso principalmente em concentração de efeito não observado (CENO) e/ou concentração de efeito observado (CEO) que se referem, respectivamente, à maior concentração nominal do agente químico que não causa efeitos deletérios ao organismo e à menor concentração nominal do agente químico que causa efeitos deletérios (ABNT, 2004; OGA *et. al.*, 2008; ZAGATTO & BERTOLETTI, 2008).

Atualmente, a ecotoxicologia cresce a cada ano e os testes de toxicidade aquática são desenvolvidos por várias instituições de pesquisa e órgãos de monitoramento ambiental. Diversos órgãos e associações internacionais, como *Environment Canada*, *United States Environmental Protection Agency* (U.S. EPA), *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD) e a *International Organization for Standardization* (ISO) desenvolveram métodos padronizados para a realização de testes de toxicidade. No Brasil os testes de toxicidade aquática ganharam impulso a partir do final da década de 70, com a implantação do laboratório de bioensaios da CETESB, São

Paulo. No entanto, a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) também elabora testes de toxicidade padronizados (BURATINI-MENDES, 2002; JARDIM, 2004; COSTA & OLIVI, 2008; NIKINMAA, 2014).

A ecotoxicologia, portanto é a ciência responsável pela geração do conhecimento que subsidiará a formulação segura de dispositivos legais, normas, programas e diretrizes gerenciais para enfrentar questões de risco ecotoxicológico potencial e real, geradas pela introdução de agentes químicos no ambiente (BURATINI-MENDES, 2002).

2.5.1. Uso da *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii* como organismos-teste

Para a realização de ensaios ecotoxicológicos, são utilizados organismos-testes, ditos como organismos indicadores, tal fato se deve, devido a necessidade de apresentarem pequeno limite de tolerância ecológica a determinadas substâncias químicas, o que pode levar a alguma alteração fisiológica, morfológica ou comportamental, quando expostos a determinados poluentes. E para uma espécie ser selecionada dentro da classe de organismos indicadores, precisa atender alguns critérios básicos como: elevada disponibilidade ao longo do ano, alta distribuição geográfica, sensibilidade constante, estabilidade genética, representatividade dentro de um grupo ecológico em termos de nível trófico, fácil cultivo e manutenção em laboratório e características genéticas e fisiológicas conhecidas, proporcionando assim, representatividade nos resultados obtidos (ZAGATTO & BERTOLETTI, 2008; CARVALHO, 2011).

Os microcrustáceos *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii* são organismos planctônicos filtradores de água doce pertencentes a família Daphnidae e ordem Cladocera. Estes organismos têm sido largamente utilizados para a avaliação da toxicidade de substâncias químicas, efluentes líquidos, amostras ambientais e no estabelecimento de critérios de qualidade de água. Essa frequente utilização é devido tal grupo preencher a maioria dos critérios necessários para ensaios ecotoxicológicos (RAND & PETROCELLI, 1985; ZAGATTO, 1988; PEREIRA *et al.*, 1999). Logo, segundo RAND & PETROCELLI (1985), os cladóceros, especialmente os dafnídeos, têm se destacado como um dos principais grupos para realização de testes de toxicidade padronizados.

A *Daphnia similis* (Figura 2) é a espécie mais utilizada para realização de testes de toxicidade aguda no Brasil (ABNT, 2004). E apesar de ter maior ocorrência em águas

do hemisfério norte, ela passou a ser utilizada como organismo-teste, devido a sua boa adaptabilidade em águas de baixa dureza (ARAGÃO *et al.*, 2003).

Figura 2 - Visão geral do organismo-teste *Daphnia similis*.



Fonte: COSTA (2007).

Já as espécies do gênero *Ceriodaphnia*, como por exemplo a *C. silvestrii* (Figura 3), são morfologicamente semelhantes às do gênero *Daphnia*, só que menores e com o ciclo de vida mais curto, o que permite maior rapidez na resposta dos ensaios de toxicidade crônica (7 dias). Além disso, a *C. silvestrii*, por ser uma espécie tropical nativa com ampla distribuição geográfica em toda a América do Sul, vem sendo utilizada em testes crônicos padronizados pela ABNT (FONSECA & ROCHA, 2004).

Figura 3 - Visão geral do organismo-teste *Ceriodaphnia silvestrii*.



Fonte: LUCCA (2016).

De acordo com Costa *et al.* (2008), os testes com microcrustáceos são bastante utilizados porque estas espécies apresentam alta taxa de distribuição nos corpos d'água doce, representatividade no seu nível trófico, exercem importante função na cadeia alimentar, por serem consumidores primários e uma considerável fonte de alimento para os peixes (o que contribui com o fluxo de energia entre os níveis tróficos), possuem um ciclo de vida relativamente curto, são facilmente cultivados em laboratório, são sensíveis a vários contaminantes do ambiente aquático, e principalmente, devido ao sistema de reprodução assexuada desses organismos, por partenogênese, pois, tal fato garante a produção de organismos geneticamente idênticos, permitindo assim, a obtenção de organismos-teste com sensibilidade constante.

No Brasil, os testes ecotoxicológicos com microcrustáceos foram padronizados inicialmente com espécies exóticas como a *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia dubia*, atualmente, entretanto, também tem sido utilizada a espécie nativa *C. silvestrii* (Figura 3) (MAGALHÃES & FILHO, 2008). A utilização de espécies nativas para avaliação da toxicidade vem se tornando uma prática em diversos Centros de Pesquisas, pois possibilita maior representatividade quando se extrapolam os dados de ensaios em laboratório às condições de campo, aumentando a eficiência e confiabilidade das avaliações ecotoxicológicas, e promovem o conhecimento da sensibilidade de nossa biota a agentes tóxicos, permitindo a definição de critérios mais realistas para a legislação ambiental local (RODRIGUEZ, 2011).

Vários estudos têm demonstrado a eficácia do uso da *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii* como organismos-teste em ensaios ecotoxicológicos. Lameira (2012) avaliou os efeitos dos fármacos dipirona sódica e paracetamol, concluindo que esses fármacos induziram má-formação nos neonatos de *D. similis* e os valores da CE₅₀ obtidos foram 21,1 e 94,0 mg/L, respectivamente. Castro *et al.* (2014) observaram que os fármacos 17 α - ethinylestradiol, fluoxetina, ibuprofeno e diclofenaco interferiram na sensibilidade da *D. similis* e evidenciou a necessidade do desenvolvimento de outros estudos para avaliar o potencial tóxico desses contaminantes no ecossistema aquático. Oliveira *et al.* (2014) também analisaram a sensibilidade do organismo aquático *D. similis*, e determinaram uma concentração efetiva média (CE_{50,48h}) relacionada à imobilidade do microcrustáceo equivalente a 77,5 mg/L para o composto sulfametazina.

Rosa (2008) analisou o efeito agudo e crônico da substância propranolol para o organismo-teste *C. silvestrii*, observando efeito crônico, com valores de CENO e CEO em uma faixa de 0,62-1,25 mg/L e 1,25-2,50 mg/L, respectivamente, ele ainda percebeu

que os ensaios populacionais foram 70% mais sensíveis que a exposição individual, e ressalta sobre a importante avaliação do potencial crônico de micropoluentes, como por exemplo, os fármacos, devido ao fato de muitas espécies aquáticas serem expostas a esses contaminantes por longo período de tempo, ou mesmo durante toda sua vida. Oliveira (2014), avaliou o efeito da toxicidade aguda dos compostos farmacêuticos acetaminofeno, diclofenaco sódico e propranolol sobre o organismo *C. silvestrii*, observando uma clara relação dose-resposta, ou seja, conforme as concentrações dos fármacos aumentavam, crescia a porcentagem de organismos imóveis. Desse modo considerou como importante a avaliação ecotoxicológica dos contaminantes emergentes, uma vez que, auxiliam para o estabelecimento de concentrações máximas permissíveis destes nos corpos de água.

2.5.2. Teste de sensibilidade

O teste de sensibilidade é uma prática recomendada para avaliar a “saúde” fisiológica dos organismos-teste utilizados nos testes ecotoxicológicos, frente à exposição a um elemento estressor previamente conhecidos. Uma vez que, a variação da sensibilidade intrínseca do organismo pode influenciar na variabilidade dos resultados obtidos pelos bioensaios (ZAGATTO & BERTOLETTI, 2008; CARVALHO, 2011).

Segundo recomendações da ABNT, NBR 12713/2004, os testes de sensibilidade devem ser realizados mensalmente, utilizando uma substância de referência, como cloreto de sódio (NaCl) e cloreto de potássio (KCl). A partir dos resultados dos testes de sensibilidade são calculados o valor médio, o desvio-padrão, os limites (máximo e mínimo) e o coeficiente de variação, utilizando os valores das CE_{50} ou CL_{50} . Os resultados são analisados a partir da elaboração da carta-controle, que corresponde à representação gráfica da faixa de sensibilidade aceitável (média \pm 2 desvios-padrão). Assim, os resultados de cada teste devem estar dentro de tal faixa para comprovar que os organismos-teste estão aptos a serem utilizados, garantindo assim a confiabilidade dos bioensaios de toxicidade.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Estudar os efeitos ecotoxicológicos de soluções contendo os fármacos cetirizina e loratadina, de forma isolada, através de bioensaios de toxicidade aguda e crônica para os organismos-teste *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii*.

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a sensibilidade dos organismos-teste *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii*, expostos à cetirizina e loratadina, determinando a concentração efetiva média (CE₅₀) por meio de testes de toxicidade aguda;
- Avaliar a sensibilidade do organismo-teste *Ceriodaphnia silvestrii*, expostos à cetirizina e loratadina, por meio de testes de toxicidade crônica, a partir das faixas de sensibilidade obtidas nos testes de toxicidade aguda;
- Comparar a sensibilidade das diferentes espécies testadas à cetirizina e loratadina.

4. METODOLOGIA

4.1. Cultivo e alimentação dos organismos-teste

Os exemplares iniciais para o cultivo de *Daphnia similis*, *Ceriodaphnia silvestrii* e *Raphidocelis subcapitata* foram obtidas no Laboratório de Ecotoxicologia e Ecofisiologia de Organismos Aquáticos do Centro de Recursos Hídricos e Ecologia Aplicada, da Escola de Engenharia de São Carlos, da Universidade de São Paulo (CHREA-USP). O cultivo dos organismos-teste vem sendo realizado no Laboratório do Grupo de Estudos de Ecossistemas Aquáticos (GEEA), na Universidade Federal de Sergipe. A manutenção destes organismos segue as recomendações descritas nas Normas ABNT, NBR 12713/2004 e 13373/2005, para *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii*, respectivamente.

A água utilizada tanto para a manutenção das culturas, quanto para a realização dos testes de toxicidade é preparada a partir da água mineral, tendo sido reconstituída por meio do ajuste da dureza (para 42 a 48 mg/L de CaCO₃), do pH (para 7,2 a 7,6) e da condutividade elétrica (próxima a 160 µS/cm).

Os organismos são mantidos em cristalizadores com capacidade de 2,0 L e 50 indivíduos por lote para *Daphnia similis*, e 1,0 L e 70 indivíduos por lote para *Ceriodaphnia silvestrii*. As trocas da água de manutenção das culturas são realizadas três vezes por semana, em dias alternados e com repicagem semanal dos indivíduos em torno de 24 horas de idade, buscando manter lotes de organismos com idades controladas. Os cristalizadores são mantidos em condições controladas de temperatura (23 ± 2°C) e fotoperíodo (com 12 horas de intensidade luminosa).

Como alimento para *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii* é utilizada a alga, *Raphidocelis subcapitata*, em fase exponencial de crescimento, e o alimento composto preparado com levedura e ração para peixe (Vitormônio®).

O preparo da solução algal de *R. subcapitata* é feito em meio de cultura L.C. Oligo, o qual é autoclavado a 121°C por 15 minutos, seguindo os procedimentos descritos na ABNT, NBR 12648/2005. Em seguida, uma porção do inoculo da cultura sólida de *R. subcapitata* é transferida para o frasco contendo o meio de cultura, quando então é encubada a 24± 2°C, com agitação e luminosidade contínua, por um período de 7 dias, atingindo a fase exponencial de crescimento (ABNT, 2005). Por fim, após o processo de decantação em meio refrigerado, o sobrenadante é descartado e a alga ressuspendida com a água de cultivo.

O alimento composto Vitormônio®, é preparado misturando-se partes iguais de ração para peixe e levedura. Para tanto, é adicionado 5 g de ração de peixe triturada em 1000 mL de água destilada sendo mantido sob aeração constante por uma semana. Após a aeração e a sedimentação da solução, o sobrenadante é filtrado em rede de plâncton de aproximadamente 30 µm e o material sedimentado é descartado. Posteriormente, distribuiu-se 25 mL da solução em recipientes plásticos atóxico, os quais são armazenados em *freezer* a -20°C e descongelado no momento da sua utilização. A levedura é preparada adicionando-se 0,25 g de fermento biológico seco em 25 mL de água destilada, sendo esta solução, adicionada aos 25 mL de alimento constituído de ração de peixe que foi anteriormente armazenado. O alimento composto é fornecido no momento das trocas das culturas na proporção de 1 mL/L de água de cultivo, juntamente, com a suspensão algal (10^6 células/mL por organismo).

4.2. Teste de Sensibilidade

Para avaliar a sensibilidade das culturas de *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii*, é realizado mensalmente testes de sensibilidade, utilizando o cloreto de sódio (NaCl) como substância de referência, e seguindo as recomendações das Normas ABNT, NBR 12713/2004 e NBR 13373/2005. Os organismos são expostos a diferentes concentrações dessa substância, preparadas por diluições seriadas a partir da solução-mãe de 10g/L de NaCl. Sendo assim, nos testes de sensibilidade de ambas espécies, foram introduzidos 5 neonatos (indivíduos com idade entre 6 a 24 horas), em 4 réplicas contendo 10 mL da solução-teste. O período de exposição foi de 48 horas, com temperatura controlada ($23 \pm 2^\circ\text{C}$), fotoperíodo de 12 horas de intensidade luminosa e sem fornecimento de alimento aos organismos. Além disso, parâmetros como pH, oxigênio dissolvido, condutividade elétrica e dureza foram medidos no início e no final dos testes de sensibilidade. Após o término do experimento foi observada a imobilidade em cada concentração e calculada a CE50;48h com o auxílio do programa Trimmed Spearman Karber (HAMILTON *et al.*, 1977). Por fim, foi elaborado a carta-controle, ou seja, a faixa de sensibilidade de cada organismo-teste, constituída pelo valor médio, desvio padrão e coeficiente de variação.

4.3. Estudos ecotoxicológicos

Para a avaliação ecotoxicológica das substâncias cetirizina e loratadina, foram realizados bioensaios de toxicidade aguda, utilizando os organismos-teste *D.similis* e *C. silvestrii*, e bioensaios de toxicidade crônica com o organismo-teste *C. silvestrii*. Os fármacos cetirizina e loratadina utilizados nesse trabalho, foram produzidos pelas Distribuidoras Químicas Pharmanostra® e Purifarma®, respectivamente, e adquiridos através de farmácia de manipulação sendo assim, o composto comercial. Tal estudo, consistiu em analisar os efeitos isolados de cada substância, frente à exposição dos organismos em soluções-teste preparadas através de diluições seriadas.

4.3.1. Bioensaios de toxicidade aguda

Os bioensaios de toxicidade aguda, foram iniciados com o preparo das soluções para cada fármaco isoladamente. Sendo assim, as substâncias foram pesadas e diluídas para a obtenção das soluções-mãe com concentração de 1g/L cada. O solvente utilizado para dissolver a cetirizina foi água destilada, enquanto que para loratadina foi usado acetona (grau analítico), visto que, tal substância tem pouca solubilidade em água. Para excluir a possibilidade do efeito tóxico do solvente utilizado nos testes com loratadina e assim, interferir nos resultados, foi montado um controle, com a maior concentração de acetona utilizada nas soluções-teste, não ultrapassando a concentração máxima de 100 µL/L.

Posteriormente, foram preparadas as soluções-estoque de cada fármaco e em seguida todas as soluções-teste foram preparadas por diluições seriadas da solução-estoque, diluídas em água reconstituída das culturas. Assim, na Tabela 1 e Tabela 2 são descritas as concentrações nominais usadas nos testes de toxicidade aguda com *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii*, respectivamente.

Tabela 1 - Apresentação das concentrações-teste utilizadas nos bioensaios de toxicidade aguda da cetirizina e loratadina para *Daphnia similis*.

Substância	Concentração (µg/L)
Cetirizina	5
	10
	20
	40
	80
	160
Loratadina	0,02
	0,04
	0,08
	0,16
	0,32
	0,64
	1,28
	2,56

Nota: Todos os valores estão multiplicados por 10³.

Tabela 2 - Apresentação das concentrações-teste utilizadas nos bioensaios de toxicidade aguda da cetirizina e loratadina para *Ceriodaphnia silvestrii*.

Substância	Concentração (µg/L)
Cetirizina	30
	50
	70
	70
	90
	110
	130
	150
Loratadina	0,2
	0,4
	0,6
	0,8
	1
	1,2

Nota: Todos os valores estão multiplicados por 10³.

Os testes de toxicidade aguda com *D. similis* e *C. silvestrii* expostas às soluções-teste de cada fármaco isolado, seguiram metodologia descrita na ABNT, NBR 12713/2004 e 13373/2005, respectivamente. Desse modo, foram montados utilizando-se 5 neonatos (organismos com idade entre 6 a 24 horas), em 4 réplicas, expostos em copos plásticos atóxico contendo 10 mL de cada solução-teste. É importante destacar, que foi utilizado um controle laboratorial constituído apenas de água de cultivo e com a mesma

quantidade de organismos, réplicas e volume de líquido usado para as soluções-teste. A duração dos testes foi de 48 horas, com temperatura controlada variando entre $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, fotoperíodo de 12 horas de intensidade luminosa e sem fornecimento de alimento aos organismos. No final dos testes foi efetuado a contagem dos organismos imóveis. Alguns parâmetros como pH, oxigênio, dureza e condutividade das soluções testada foram medidos no início e final dos testes. Ao todo foram realizados para cada organismo-teste 3 bioensaios definitivos de toxicidade aguda com cetirizina e loratadina, separadamente.

4.3.2. Bioensaios de toxicidade crônica

Os testes de toxicidade crônica com os fármacos cetirizina e loratadina foram realizados utilizando como organismo-teste a *Ceriodahnia silvestrii*, seguindo metodologia descrita na norma ABNT, NBR 13373/2005.

A partir dos resultados obtidos nos testes de toxicidade aguda com *C. silvestrii*, pôde-se estimar a toxicidade crônica expressa em CENO, sabendo-se que a relação entre CE_{50} e CENO é de 1/10. Assim, a CENO foi estimada de acordo com a Equação 1 (CETESB, 1992).

$$\text{CENO} \leq \frac{CE_{50}}{10} \quad \text{Eq. 1}$$

Conhecendo os valores estimados da CENO e, definindo concentrações acima e abaixo desse valor, foram estabelecidas as concentrações-teste para a realização dos testes de toxicidade crônica, para que posteriormente fossem determinadas a CENO e CEO experimentais. Logo, para a realização dos testes foi introduzido 1 neonato de *C. silvestrii* (entre 6 a 24 horas de idade) em copo plástico atóxico, contendo 15 mL das soluções-testes de cada fármaco isolado, em 10 réplicas. A cada dois dias, foram efetuadas trocas das soluções. A alimentação dos organismos durante o teste foi a mesma adotada à da manutenção, obedecendo às devidas proporções. Os testes tiveram duração entre sete e dez dias, período necessário para a produção da 3ª ninhada, sendo registrado o número de neonatos produzidos ao longo do experimento. Dados de longevidade foram obtidos acompanhando-se a mortalidade dos organismos introduzidos até o final do experimento. Os parâmetros pH, oxigênio, dureza, condutividade, temperatura e incidência luminosa também foram monitorados durante os experimentos. Além disso, como nos testes agudos, foram utilizados dois controles laboratoriais, um contendo apenas água de cultivo e outro com a concentração máxima de acetona usada no preparo das soluções-testes.

4.4. Análise dos dados

Os resultados dos testes de toxicidade aguda com *D. similis* e *C. silvestrii* foram analisados através do método estatístico Trimmed Spearman Karber, expressos em $CE_{50,48h}$ (HAMILTON *et al.*, 1977), determinando em seguida o valor médio das $CE_{50,48h}$. Foi analisado ainda, o coeficiente de variação (CV) entre os resultados obtidos, com a finalidade de verificar a qualidade dos dados, uma vez que, para um ensaio ecotoxicológico ser considerado adequado, ou seja, sem variações significativas entres os dados obtidos, o CV precisa ser inferior ou igual a 30%. Desse modo, utilizou-se o programa Excel para o cálculo da média, do desvio padrão e do coeficiente de variação, considerando os valores das $CE_{50,48h}$ de cada teste realizado.

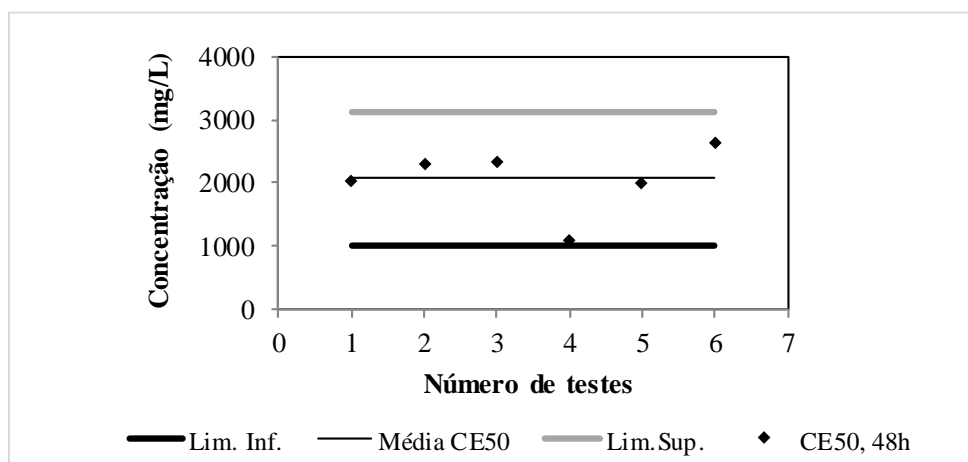
Já para a análise dos bioensaios de toxicidade crônica com *C. silvestrii*, os dados foram inicialmente submetidos à análise de normalidade (teste de Chi-Quadrado) e homogeneidade das variâncias (variâncias homogêneas ou heterogêneas - teste de Bartlett). Como os resultados apresentaram distribuição normal, ou seja, eram paramétricos, foram analisados através do teste de Dunnett, que consiste na comparação de cada concentração testada com o controle experimental, expressando o resultado como amostra “Tóxica” ou “Não tóxica”. O teste de Fisher também foi utilizado a fim de verificar a ocorrência ou não de diferença significativa na sobrevivência dos organismos-teste expostos as substâncias estudadas, com os respectivos controles. Os testes estatísticos foram realizados com o auxílio do programa computacional Toxstat 3.3 (GULLEY; BOELTER e BERGMAN, 1994).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Teste de sensibilidade

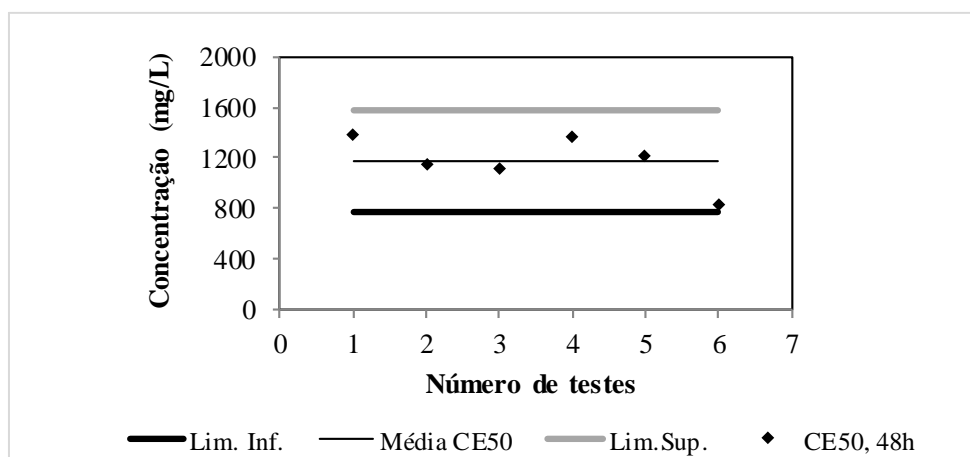
A Figura 4 mostra a faixa de sensibilidade para *Daphnia similis* ao cloreto de sódio durante o período de ensaios, a qual ficou estabelecida entre 989 e 3132 mg/L, com valor médio da $CE_{50,48h}$ de 2061 mg/L e coeficiente de variação (CV) de 25,9 %.

Figura 4 - Resultados dos testes de sensibilidade para *Daphnia similis* ao cloreto de sódio como substância de referência (Carta-control).



Já para *Ceriodaphnia silvestrii*, a faixa de sensibilidade ao cloreto de sódio situou-se entre 769 e 1583 mg/L, com valor médio da $CE_{50,48h}$ de 1176 mg/L e CV de 17,3% (Figura 5).

Figura 5 - Resultados dos testes de sensibilidade para *Ceriodaphnia silvestrii* ao cloreto de sódio como substância de referência (Carta-control).



Os resultados das cartas-controle para ambos os organismos-teste demonstraram que os lotes de *D.similis* e *C. silvestrii* se encontravam em condições fisiológicas adequadas para a utilização em testes ecotoxicológicos, uma vez que os valores da $CE_{50,48h}$ estavam dentro da faixa de sensibilidade durante o período de estudo, como também, os coeficientes de variação permaneceram abaixo do valor máximo permitido (30%), do qual garante boa representatividade entre os resultados. Além disso, os valores encontrados na literatura de outros laboratórios são similares aos do presente estudo, como pode ser observado na Tabela 3, validando, portanto, os resultados obtidos.

Tabela 3 - Valores médios da $CE_{50,48h}$ dos testes de sensibilidade para *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia silvestrii* ao cloreto de sódio obtidos em outros laboratórios, bem como do presente estudo.

Organismo-teste	Dureza (mg/L de CaCO ₃)	pH	$CE_{50,48h}$ (mg/L)	Fonte
<i>Daphnia similis</i>	42 - 48	7,2 – 7,6	1931	Presente estudo
	40 - 48	7,0	2030	Lameira (2008)
	40 – 48	7,2 – 7,6	1380	Nogueira (2010)
<i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	42 - 48	7,2 – 7,6	1176	Presente estudo
	40 – 48	7,2 – 7,6	1650	Rosa (2008)
	40 - 48	7,2 – 7,6	1740	Inafuku (2011)

5.2. Estudos ecotoxicológicos

5.2.1. Bioensaios de toxicidade aguda

➤ Análise da faixa de sensibilidade para Cetirizina

O valor médio da $CE_{50,48h}$ para *Daphnia similis* expostas à cetirizina, num total de 3 testes, foi de 90.130 µg/L, com limites inferior e superior de 71.387 a 108.872 µg/L,

respectivamente. Os resultados da CE_{50} ao longo do período apresentaram uma baixa variabilidade, sendo o coeficiente de variação (CV) de 10,4 %. Os resultados obtidos nos testes estão descritos na Figura 6 e Tabela 4.

Figura 6 - Resultado do teste de toxicidade aguda com o organismo-teste *Daphnia similis* exposto ao fármaco cetirizina.

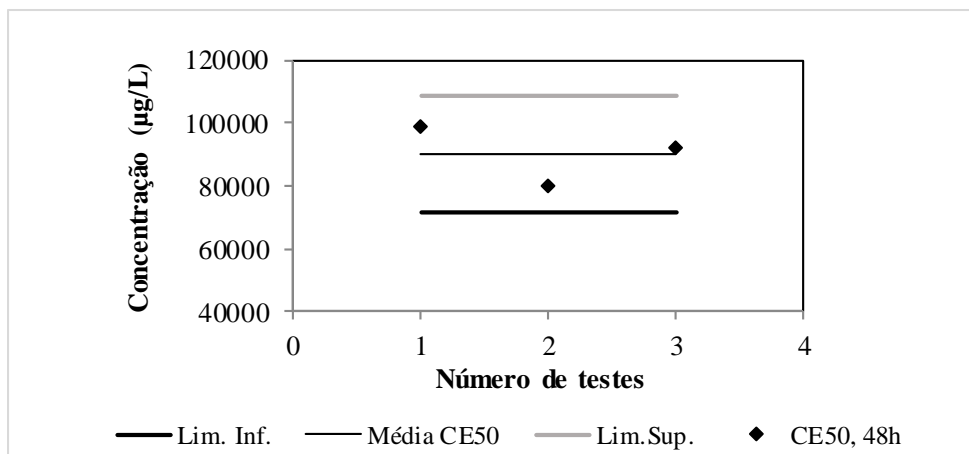


Tabela 4 - Resultados obtidos dos testes de toxicidade aguda com o organismo-teste *Daphnia similis*, expostos ao fármaco cetirizina, durante o período de estudo.

Teste	CE _{50,48h} (µg/L)	Intervalo de confiança 95%
1	98.490	86.200 – 11.2540
2	80.000	65.600 – 97.560
3	91.900	78.340 – 107.790
Duração	48h	
Concentração mínima e máxima	5000 – 160.000 µg/L	
Valor médio da CE_{50,48h}	90.130 µg/L	
Desvio padrão	9371 µg/L	
Faixa de sensibilidade	71.387 – 108.872 µg/L	
Coefficiente de variação	10,4%	

Já em relação aos resultados dos testes de toxicidade aguda para *Ceriodaphnia silvestrii* exposta à cetirizina, a faixa de sensibilidade encontrada foi de 83.740 a 129.552 µg/L, com valor médio da $CE_{50,48h}$ de 106.646 µg/L e coeficiente de variação de 10,7%, (Figura 7 e Tabela 5).

Figura 7 - Resultado dos testes de toxicidade aguda com o organismo-teste *Ceriodaphnia silvestrii* exposto ao fármaco cetirizina.

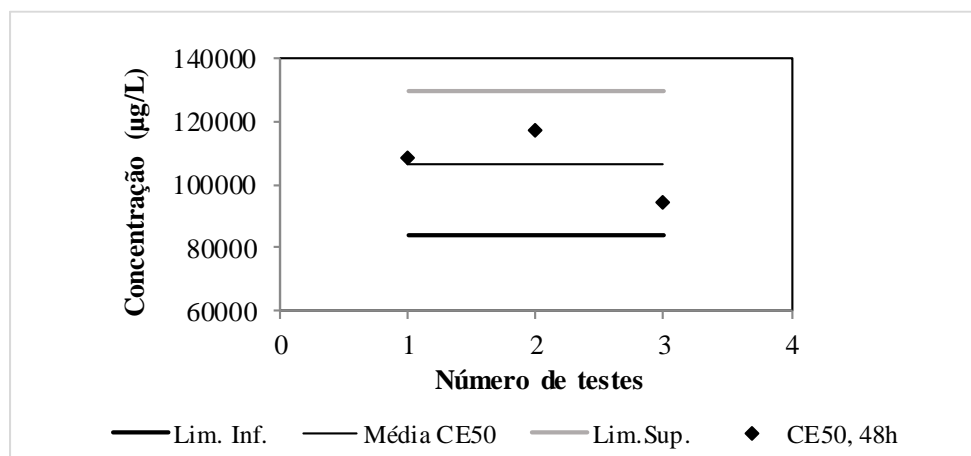


Tabela 5 - Resultados obtidos dos testes de toxicidade aguda com o organismo-teste *Ceriodaphnia silvestrii*, expostos ao fármaco cetirizina, durante o período de estudo.

Teste	CE _{50,48h} (µg/L)	Intervalo de confiança 95%
1	108.580	97.930 – 120.380
2	117.010	108.480 – 126.230
3	94.350	83.240 – 106.950
Duração	48h	
Concentração mínima e máxima	30.000 – 150.000 µg/L	
Valor médio da CE_{50,48h}	106.646 µg/L	
Desvio padrão	11.453 µg/L	
Faixa de sensibilidade	83.740 – 129.552 µg/L	
Coefficiente de variação	10,7%	

➤ **Análise da faixa de sensibilidade para Loratadina**

Para os testes de toxicidade aguda com *D. similis*, expostas às amostras de loratadina, o valor médio da CE_{50,48h} foi de 340 µg/L, com limites inferior e superior de 248 e 431 µg/L, respectivamente. Os resultados da CE₅₀ ao longo do período, também apresentaram uma baixa variabilidade, sendo o CV de 13,5%. Os resultados estão descritos na Figura 8 e Tabela 6.

Figura 8 - Resultado do teste de toxicidade aguda com o organismo-teste *Daphnia similis* exposto ao fármaco loratadina.

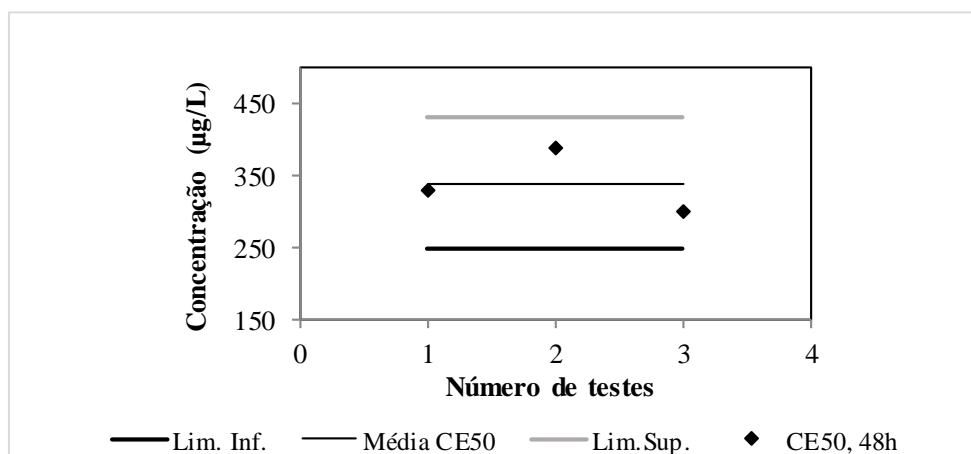


Tabela 6 - Resultados obtidos dos testes de toxicidade aguda com o organismo-teste *Daphnia similis*, expostos ao fármaco loratadina, durante o período de estudo.

Teste	CE _{50,48h} (µg/L)	Intervalo de confiança 95%
1	330	260 - 420
2	390	300 - 520
3	300	220 - 420
Duração	48h	
Concentração mínima e máxima	20 – 2.560 µg/L	
Valor médio da CE_{50,48h}	340 µg/L	
Desvio padrão	45 µg/L	
Faixa de sensibilidade	248 – 431 µg/L	
Coefficiente de variação	13,5%	

Em relação aos testes com *C. silvestrii*, o valor médio da CE_{50,48h} foi de 563 µg/L, com limites inferior e superior de 418 – 708 µg/L, respectivamente, e CV de 12,8%. Os resultados dos testes de toxicidade aguda com o organismos-teste *C. silvestrii* expostos à loratadina ao longo do período, estão apresentados na Figura 9 e Tabela 7. É importante destacar que os controles negativos (com o solvente acetona) utilizados nos bioensaios de toxicidade com loratadina, não apresentaram diferença significativa em relação ao controle de laboratório ($p > 0,05$).

Figura 9 - Resultado do teste de toxicidade aguda com o organismo-teste *Ceriodaphnia silvestrii* exposto ao fármaco loratadina.

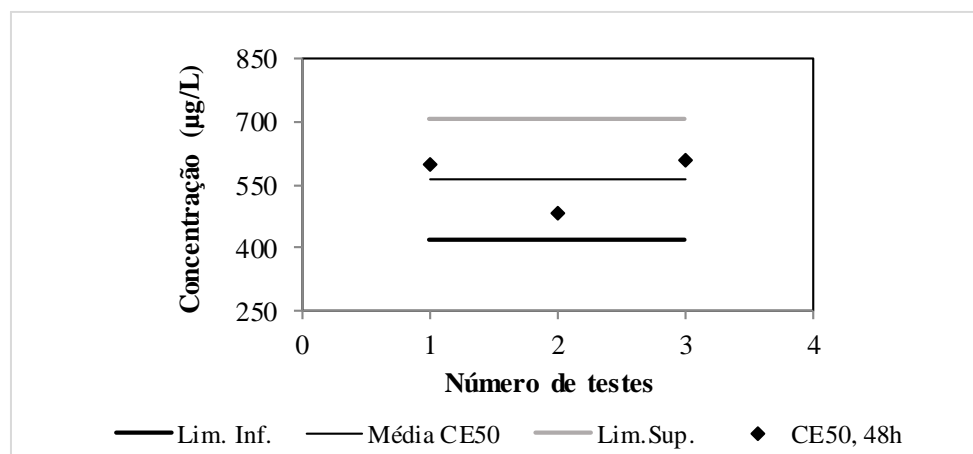


Tabela 7 - Resultados obtidos dos testes de toxicidade aguda com o organismo-teste *Ceriodaphnia silvestrii*, expostos ao fármaco loratadina, durante o período de estudo.

Teste	CE _{50,48h} (µg/L)	Intervalo de confiança 95%
1	600	520 - 690
2	480	420 - 540
3	610	520 - 720
Duração	48h	
Concentração mínima e máxima	200 – 1.200 µg/L	
Valor médio da CE_{50,48h}	563 µg/L	
Desvio padrão	72 µg/L	
Faixa de sensibilidade	418 – 708 µg/L	
Coefficiente de variação	12,8%	

Quando comparado os valores da CE₅₀ dos fármacos loratadina e cetirizina para os organismos zooplancônicos, observa-se que a loratadina foi mais tóxica, pois ocasionou efeitos deletérios para *D. similis* e *C. silvestrii* em concentrações inferiores à cetirizina. Resultando, dessa forma, numa toxicidade para *D. similis* e *C. silvestrii*, cerca de 260 e 190 vezes superior à cetirizina, respectivamente. Tal efeito também foi observado por outros autores através de bioensaios realizados com organismos aquáticos de diferentes níveis tróficos (Quadro 4). Esse resultado pode estar relacionado a diferença entre o mecanismo de ação de cada substância, bem como aos metabólitos que são gerados por cada uma delas, o que pode podem conferir efeito tóxico distintos (HOPPE *et al.*, 2012).

Quadro 4 - Toxicidade da cetirizina e loratadina para diferentes organismos aquáticos.

Substância	Organismo	Endpoint	Tempo de exposição (h)	Resultado (µg/L)	Referências
Alga					
Cetirizina	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CL ₅₀	96	96900	Pfizer (2007).
Loratadina	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	CL ₅₀	72	700	Fass Allmänhet – Startside (2000).
Crustáceos					
Cetirizina	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀	48	14000	Pfizer (2007).
	<i>Daphnia similis</i>	CE ₅₀	48	90130	Presente estudo
	<i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	CE ₅₀	48	106646	Presente estudo
Loratadina	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀	48	830	Fass Allmänhet – Startside (2000)
	<i>Daphnia similis</i>	CE ₅₀	CE ₅₀	340	Presente estudo
	<i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	CE ₅₀	48	563	Presente estudo
Peixes					
Cetirizina	<i>Pimephales promelas</i>	CL ₅₀	48	>100000	Pfizer (2007).
Loratadina	<i>Lepomis macrochirus</i>	CL ₅₀	96	820	Santa Cruz Biotechnology (2009).

Quando comparada a sensibilidade aos fármacos cetirizina e loratadina entre os organismos-teste, observa-se que *D. similis* foi mais sensível do que *C. silvestrii*. Além disso, comparando-se os valores da loratadina do presente estudo, com o resultado obtido pela indústria Fass Allmänhet – Startside (2000) para a *Daphnia magna*, observa-se também valores próximos (Tabela 6), no entanto a CE₅₀ de *D. similis* (340 µg/L) e de *C.*

silvestrii (563 µg/L) foram aproximadamente duas vezes menores do que a CE₅₀ de *D. magna* (830 µg/L).

Já em relação a cetirizina, os valores da CE₅₀ para *D. similis* e *C. silvestrii* encontrados no presente estudo de 90.130 µg/L e 106.646 µg/L, respectivamente, foram em média sete vezes superior ao apresentado pela indústria Pfizer (2007), com valor de 14.000 µg/L para o organismo-teste *D. magna*. No entanto, tais valores foram muito semelhantes aos resultados encontrados nos demais estudos apresentados no Quadro 4, realizados com os organismos *Raphidocelis subcapitata* (alga) e *Pimephales promelas* (peixe).

Apesar desses resultados terem a mesma ordem de grandeza, a variação na sensibilidade dos organismos-teste pode ser explicada pela diferença genética entre as espécies, pelos fatores bióticos utilizados (como por exemplo estágio do ciclo de vida ou disponibilidade alimentar), bem como, das condições de teste adotadas nos estudos (por exemplo temperatura, pH e dureza), todos esses parâmetros são de extrema importância para análise dos resultados e podem influenciar na sensibilidade dos organismos (CHAPMAN *et al.*, 1992).

O objetivo principal dos ensaios de toxicidade aguda do presente estudo foi o de conhecer a faixa de sensibilidade da cetirizina e loratadina para os microcrustáceos *D. similis* e *C. silvestrii*, a fim de se estimar os efeitos letais dessas substâncias em ambientes aquáticos. Assim, os valores obtidos demonstraram toxicidade aguda para ambos os organismo-teste em concentrações relativamente baixas.

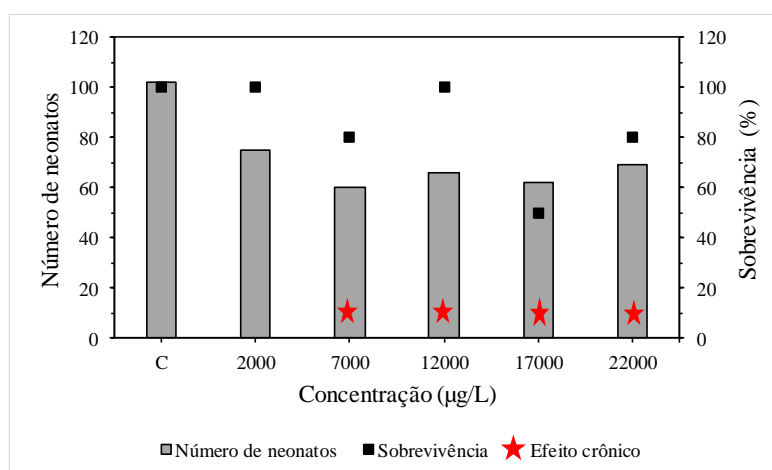
É importante destacar que os resultados obtidos com os bioensaios de toxicidade aguda, além de possuírem relevância na investigação dos efeitos de letalidade dessas substâncias, também são fundamentais para subsidiar testes que possibilitem o conhecimento dos efeitos subletais ocasionados por estas.

5.2.2. Bioensaios de toxicidade crônica

A partir dos resultados obtidos anteriormente nos testes de toxicidade aguda para cetirizina com *Ceriodaphnia silvestrii*, cujo valor médio da CE_{50,48h} foi de 106.646 µg/L, pode-se estimar o valor da CENO (concentração de efeito não observável) para cetirizina, a partir desse valor, de aproximadamente 10.665 µg/L foi estabelecido que a utilização da concentração nominal de efeito não observável seria igual a 12.000 µg/L (valor mais próximo do calculado pela equação, do qual teve a finalidade de determinar uma faixa

para os bioensaios com valores mais homogêneos e dessa forma favorecer o procedimento de diluição das soluções), logo em seguida foram estabelecidas as concentrações das soluções-teste para realização dos testes de toxicidade crônica para o organismo-teste *C. silvestrii*. Os resultados obtidos mostraram que a partir da solução-teste de 7000 µg/L, já foi constatado diferença significativa em relação ao controle ($p < 0,05$), verificando-se diminuição da fecundidade, e dessa forma, caracterizando efeito crônico em *C. silvestrii* (Figura 10). O menor valor de fecundidade registrado foi de 60 neonatos para a concentração de 7000 µg/L.

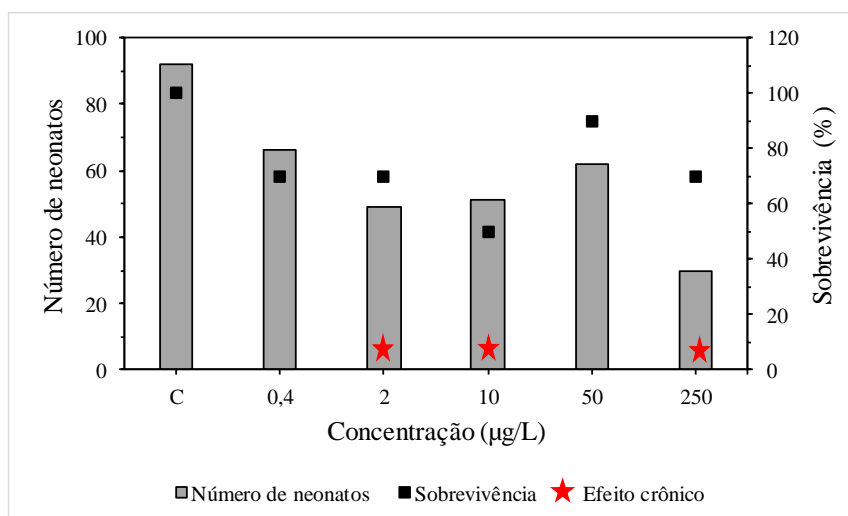
Figura 10 - Resultado do teste de toxicidade crônica com o organismo-teste *Ceriodaphnia silvestrii* exposto ao fármaco cetirizina.



A CENO experimental foi aproximadamente seis vezes menor da estimada pelos testes de toxicidade aguda, com um valor de 2000 µg/L. E como o valor da CEO (menor concentração de efeito observável) foi de 7000 µg/L, pode-se calcular, através da média dos mesmos, o valor crônico (VC) de 4500 µg/L (Tabela 8).

Da mesma maneira como descrito anteriormente para a cetirizina, foi utilizado o resultado obtido dos testes de toxicidade aguda com loratadina para estimar a CENO, que foi aproximadamente 50 µg/L, e dessa forma, estabelecidas as concentrações das soluções-teste para a realização dos bioensaios de toxicidade crônica com a loratadina. Contudo, os resultados obtidos demonstraram diferença significativa em relação ao controle, nas soluções-teste de 2, 10 e 250 µg/L, onde o menor valor registrado da fecundidade foi para a concentração de 250 µg/L com 30 neonatos (Figura 11).

Figura 11 - Resultado do teste de toxicidade crônica com o organismo-teste *Ceriodaphnia silvestrii* exposto ao fármaco loratadina.



Para a loratadina, o resultado da CENO experimental foi igual a 0,4 µg/L, sendo aproximadamente 125 vezes menor do que o valor estimado pelos testes de toxicidade aguda. A CEO foi de 2 µg/L e conseqüentemente, o valor crônico igual a 1,2 µg/L (Tabela 8). Esse resultado demonstra ainda, que a diferença da CENO experimental e estimada entre as duas substâncias estudadas, foi significativa, ou seja, enquanto que a cetirizina apresentou uma relação, entre os seus efeitos agudo e crônico, mais próximo da esperada (CETESB, 1992), os resultados com a loratadina demonstraram que os possíveis efeitos subletais ocorrem em concentração ainda mais baixas do que os efeitos letais, visto que a relação foi 125 vezes maior.

Tabela 8 - Resultados obtidos com os testes de toxicidade crônica com os fármacos cetirizina e loratadina para o organismo-teste *Ceriodaphnia silvestrii*.

Substância	CENO (µg/L) Estimada	CENO (µg/L) Experimental	CEO (µg/L)	VC (µg/L)
Cetirizina	12000	2000	7000	4500
Loratadina	50	0,4	2	1,2

Através dos bioensaios de toxicidade crônica, foi possível perceber que de maneira semelhante ao constatado nos testes de toxicidade aguda, a loratadina ocasionou efeito crônico em concentrações significativamente mais baixas do que a cetirizina, aproximadamente 3750 vezes menor. E vale destacar também, que apesar dos valores registrados para o efeito agudo terem sido de maior ordem de grandeza, os resultados dos testes de toxicidade crônica demonstraram que os efeitos subletais ocorrem em concentrações bem menores (cerca de 24 e 47 vezes para cetirizina e loratadina, respectivamente).

Segundo Hoppe *et al.* (2012), tais resultados podem sim, estarem associados ao mecanismo da substância no organismo, pois, os autores exploraram os efeitos subletais da cimetidina, um anti-histamínico, em invertebrados aquáticos e demonstraram que os efeitos fisiológicos conhecidos de anti-histamínicos, podem resultar em efeitos a nível de população em longo prazo, em concentrações que variaram de 0,7 a 70 µg/L. Berninger *et al.* (2011) nos experimentos com *Daphnia magna*, avaliaram a toxicidade do anti-histamínico difenidramina e também observaram efeito na reprodução da ordem de µg/L.

É importante ressaltar, que ambos os compostos têm sido detectados em estações de tratamento de efluentes e em corpos d'água receptores numa escala global (Quadro 5), e a presença destes nos ambientes aquáticos, reforça o fato de que os processos de tratamentos convencionais utilizados pelas estações de tratamento de efluentes, não são eficazes na remoção de tais substâncias do ambiente, tornando-se assim, a principal fonte de entrada nos corpos hídricos. Tal fato reforça ainda, a necessidade de se aplicar sistemas de tratamento avançado nas ETE's, como por exemplo, a ozonização, a radiação ultravioleta, membranas de filtração, dentre outros, dos quais, possibilitaram a remoção completa de tais compostos e assim inviabilizem os possíveis impactos negativos ao meio ambiente e à saúde da população.

Quadro 5 - Concentrações de cetirizina e loratadina encontradas no ambiente.

Substância	Concentração (ng/L)	Ambiente encontrado	Referências
Cetirizina	220	ETE e Corpo d'água superficial (Finlândia)	Kosonen e Kronberg (2009)
	510	ETE's e Corpo d'água superficial (Berlim/Alemanha)	Bahlmann <i>et al.</i> (2012)
	289	ETE (Grécia)	Papageorgiou <i>et al.</i> (2016)
Loratadina	10 a 100	ETE (Espanha)	Gros <i>et al.</i> (2010)

Comparando-se os resultados dos testes de toxicidade obtidos no presente estudo, com os valores detectados no ambiente, pode-se perceber que apesar da cetirizina e loratadina ocasionar efeito crônico aos organismos em concentrações bem mais próximas daquelas registradas no ambiente, do que em relação ao efeito agudo, tais resultados ainda estão relativamente acima das concentrações detectada. No entanto, de acordo com GONÇALVES (2012), embora as concentrações de alguns fármacos encontrados no ambiente sejam relativamente baixas, a sua combinação poderá ter efeitos pronunciados devido ao mecanismo de ação sinérgico e/ou até mesmo antagônicos. Ou seja, não se pode descartar a possibilidade de ocorrer efeitos deletérios significativos da combinação desses fármacos com outros compostos já presentes no ambiente.

Outra questão ainda a ser destacada, é que a entrada intermitente desses compostos, principalmente via águas residuais, pode potencializar outros efeitos subletais ao longo do ciclo de vida dos organismos aquáticos, uma vez que, são expostos continuamente no ambiente. Por exemplo, além da preocupação com as interferências na fecundidade dos organismos, tais substâncias podem produzir outros efeitos negativos como a interferência nas taxas de crescimento, alterações nos tecido e aumento da sensibilidade.

Nesse contexto, é importante evidenciar que durante a realização dos biosensaio de toxicidade crônica, foi observado que a medida em que os ensaios se aproximavam da data de encerramento, ou seja, próximo do sétimo dia, a porcentagem de neonatos mortos, em relação aos sobreviventes, aumentava. Constatando no final do teste, valores máximos de aproximadamente 13 e 14% para as últimas concentrações-teste de cetirizina e loratadina, respectivamente. Esse efeito, pode estar relacionado com alguma alteração fisiológica nos organismos-teste, que possivelmente tenha influenciando na capacidade de reproduzir organismos resistentes às condições de estresse impostas no teste, ou seja, estes organismos provavelmente nasciam com sensibilidade bem mais inferior do que o normal. No entanto, para obter informações fundamentadas, torna-se necessário a realização de estudos específicos, que possibilitassem a avaliação do sistema fisiológico desses organismos-teste, a fim de se verificar essas possíveis alterações.

Alguns estudos voltados para essas análises, vêm sendo realizados e ganhando espaço entre a comunidade acadêmica, como exemplo, pode-se citar os estudos desenvolvidos por Frenske *et al.* (2005), onde a exposição do *zebrafish* (peixe), durante todo o seu ciclo de vida, nas concentrações de 3 ng/L à 17 α -etinilestradiol, provocou a elevação da proteína vitelogenina (VTG), causando feminização em todos os peixes

expostos, inibindo assim a reprodução. Em outros estudos realizados para diclofenaco, demonstraram efeito crônico histopatológico em truta arco-íris após 28 dias de exposição (SCHWAIGER *et al.*, 2004).

Dessa maneira, Fent (2006) destaca que os fármacos apresentam facilidade de penetração nas barreiras biológicas e exercem ação farmacológica em pequenas quantidades, além de apresentarem capacidade de bioacumulação ou persistência, por tanto, apesar de serem detectados em baixas concentrações nos ecossistemas aquáticos, podem ocasionar efeitos de toxicidade crônica aos organismos ali presentes.

Assim, é importante que se busque mais informações sobre os efeitos deletérios, bem como sobre as interações destes contaminantes nos ecossistemas aquáticos, visto que os organismos não estão expostos apenas a um único contaminante, mas a uma mistura complexa de substâncias químicas com diferente potencial tóxico, podendo interferir em funções fisiológicas essenciais dos seres vivos, ou ainda potencializar os efeitos letais e subletais ao longo do ciclo de vida dos organismos (BARROSO, 2011). Sendo assim, o conhecimento e a previsão dos efeitos que podem ser provocados nos organismos pela exposição combinada de duas ou mais substâncias tóxicas são de grande importância para uma melhor avaliação dos impactos causados por essas substâncias ao ambiente aquático. Além de contribuir com o conhecimento científico para a elaboração de futuras leis, resoluções voltadas para o controle e proteção dos ecossistemas aquáticos à essa nova classe de contaminantes.

6. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos através dos testes de toxicidade aguda com cetirizina e loratadina, foi possível perceber que as substâncias ocasionaram efeito tóxico para a *Daphnia similis* com valor da $CE_{50,48h}$ de 90.130 e 340 $\mu\text{g/L}$, respectivamente. Já para o organismo-teste *Ceriodaphnia silvestrii*, o valor médio registrado da $CE_{50,48h}$ foi de 106.646 e 563 $\mu\text{g/L}$ para cetirizina e loratadina, respectivamente. Esses resultados demonstraram que os organismos-teste foram mais sensíveis à loratadina do que à cetirizina, ou seja, a loratadina provocou toxicidade aguda em concentrações mais baixas em relação a cetirizina. Tal efeito também foi observado em outros bioensaios realizados com outros organismos encontrados na literatura. Assim, os resultados obtidos são de considerável importância, pois proporcionam um maior entendimento dos efeitos letais desses contaminantes nos corpos hídricos.

Em relação aos bioensaios de toxicidade crônica para *C. silvestrii*, foi observado valor crônico de 4500 e 1,2 $\mu\text{g/L}$ para cetirizina e loratadina, respectivamente. Tais resultados, demonstraram que o efeito subletal ocasionado por essas substâncias, é cerca de 24 e 47 vezes menor, para cetirizina e loratadina, respectivamente, do que o efeito letal. Tais concentrações estão próximas daquelas registradas no ambiente, visto que esses contaminantes já foram detectados com valores da ordem de ng/L a $\mu\text{g/L}$.

Os resultados do presente estudo, contribuíram para ampliar o conhecimento sobre a toxicidade aguda e crônica destes contaminantes em organismos aquáticos, uma vez que ainda há poucos trabalhos que avaliam a toxicidade de anti-histamínicos nos ecossistemas aquáticos e, conseqüentemente, pouco ainda se sabe sobre as rotas e transformações destes compostos no ambiente. Por essa razão, os testes ecotoxicológicos são ferramentas de gestão ambiental imprescindíveis para o monitoramento e estabelecimento de parâmetros legais desses contaminantes nos ecossistemas aquáticos, e assim podendo contribuir para uma avaliação dos riscos ambientais mais robustos dos fármacos em ambientes aquáticos.

Outra questão ainda a ser destacada, é que a realização de testes de toxicidade é imprescindível para compreender as interferências não só dos anti-histamínicos do presente estudo, mas dos compostos farmacológicos em geral, uma vez que a ocorrência dessa nova classe de contaminantes nos ecossistemas aquáticos é considerada recente e pouco se conhece sobre os seus efeitos ecotoxicológicos.

Contudo, é importante destacar que o lançamento desses contaminantes no Brasil, assim como o de fármacos em geral, não é controlado por leis ou regulamentos. Por essa razão, existe a necessidade de se ampliar os estudos de exposições prolongadas para organismos de diferentes níveis de organização biológica, avaliação dos efeitos fisiológicos e de efeitos combinados de fármacos, a fim de se prever o potencial tóxico dessa nova classe de contaminantes e contribuir para o estabelecimento de padrões e ou de regulamentações que visem a proteção da biota aquática.

REFERÊNCIAS

ABREU, F.G.; BRANDÃO, J.L. B. Impactos e desafios futuros no monitoramento dos contaminantes emergentes. **Anais Simpósio Brasileiro de Recursos Hídricos - ABRH**, 2013.

ADAMS, W.J.; ROWLAND, C.D. Aquatic toxicology test methods. In: HOFFMAN, D.J.; RATTNER, B.A.; BURTON, A.Jr.; CAIRNS, J.Jr. **Handbook of ecotoxicology**. Boca Raton, **Lewis Publishers**, pp. 19-44, 2003.

ALMEIDA, G.A, WEBER, R.R. Fármacos na represa Billings. **Revista Saúde e Ambiente**, v. 6, p. 7-13, 2005.

ARRAIS, P. S. D. **Epidemiologia do consumo de medicamentos e eventos adversos no município de Fortaleza-CE**. Tese Doutorado. Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2004.

ARAGÃO, M.A.; BURATINI, S. V.; BERTOLETTI, E. Total hardness of surface waters in São Paulo State (Brazil). **Acta Limnologica Brasiliensia**, v. 15, n. 1, p. 15-18, 2003.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS – ABNT. **Ecotoxicologia aquática- Toxicidade aguda – Método de ensaio com *Daphnia* ssp (Cladocera, Crustacea)**. 21p., 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS – ABNT. **Ecotoxicologia aquática- Toxicidade crônica – Método de ensaio com algas (Chlorophyceae)**. 24p.; 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS – ABNT. **Ecotoxicologia aquática- Toxicidade crônica – Método de ensaio com *Ceriodaphnia* ssp (Crustacea, Cladocera)**. 15p., 2005.

ARCHANA, G., DHODAPAKAR, R., KUMAR, A. Offline solid-phase extraction for preconcentration of pharmaceuticals and personal care products in environmental water

and their simultaneous determination using the reversed phase highperformance liquid chromatography method. **Environmental Monitoring and Assessment**, v.188, p. 512–522, 2016.

BAHLMANN, A., CARVALHO, J.J., WELLER, M.G., PANNE, U., SCHNEIDER, R.J. Immunoassays as high-throughput tools: monitoring spatial and temporal variations of carbamazepine, caffeine and cetirizine in surface and wastewaters. **Chemosphere**, v. 89, p. 1278–1286, 2012

BARNES, K.K.; KOPLIN, D.W.; FURLONG, E.T.; ZAUGG, S.D.; MEYER, M.T.; BARBER, L.B. A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wasterwater contaminants in the United States-I-Groundwater. **The Science of the Total Environmental**, v. 402, 192-200, 2008.

BARROSO. M. F. S. **Efeitos ecotoxicológicos de pesticidas e factores abióticos em *Daphnia magna*** (Dissertação). Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2011.

BEATRICI, A. C. **Avaliação da fertilidade e sensibilidade de *Daphnia similis* e *Daphnia magna* (Crustácea, Cladocera) submetidas a diferentes tipos de dietas e meios de cultivos**. 2004. 38 f. Dissertação (Mestrado em Ecologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004.

BENOTTI, M.J.; TRENHOLIN, R.A.; VANDERFORD, B.J.; HOLADY, J.C.; STANFORD, B.D.; SNYDER, S.A. Parmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. **Environmental Science & Tecnology**, v. 43, p. 597-603, 2009.

BERNINGER, J. P., Du, B., CONNORS, K. A., EYTCHESON, S. A., KOLKMEIER, M. A., PROSSER, K. N., BROOKS, B. W. Effects of the antihistamine diphenhydramine on selected aquatic organisms. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 30(9), 2065–2072, 2011.

BERMUDEZ, J. **Indústria farmacêutica, marketing desenfreado e mercado em ascensão**. 2017. Disponível em: < <http://blog.saude.mg.gov.br/2017/08/31/opinia-o-industria-farmaceutica-marketing-desenfreado-e-mercado-em-ascensao/>>, acesso em: 20/06/2017.

BOOK, M. V & MACHADO NETO, J. G. **Estudos sobre a toxicidade aguda do oxiclureto de cobre para o peixe *Poecilia reticulata***, Boletim do Instituto de Pesca, São Paulo, v. 31(1): 29-35, 2005.

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

BRASIL. CONAMA. **Resolução n. 357**, de 17 de março de 2005. Diário Oficial da União: República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, n. 53, de 18 de março de 2005. Seção 1, p 58-63. Disponível em: <http://www.mma.gov.br>. Acesso em: 04/07/2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria 2914 de 12 de dezembro de 2011**. Brasília, DF, 2011.

BREHM, F. A.; FILIPPE, T. C.; AZEVEDO, J. C. R.; FERNANDES, C. V. S. Determinação de fármacos no Rio Iguaçu. **XXI Simpósio Brasileiro de Recursos Hídricos**. Brasília – DF. Brasil, 2015.

BRENNER, C. G. B. **Antimicrobianos sulfametoxazol e trimetoprina em efluente hospitalar: determinação, degradação através de eletrocoagulação e identificação de subprodutos e metabólitos**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria-RS, 2009.

BURATINI-MENDES, S. V. **Efeitos do meio de cultivo sobre a sobrevivência, reprodução e sensibilidade de *Ceriodaphnia dubia***. Dissertação de mestrado. Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, 90 p., 2002.

BUSS, D. F.; OLIVEIRA, R. B.; BATISTA, D. F. Monitoramento Biológico de Ecossistemas Aquáticos Continentais. **Oecologia Brasiliensis**, v. 12, p. 339-345, 2008.

CAIRNS; Jr, J; NIEDERLEHNER, B.R.; BIDWELL, J.R. Ecological toxicity testing. In: MEYRS, R.A. **Encyclopedia of environmental analysis and remediation**. New York: Ed. John Wiley e Sons, pp. 1482-1497, 1998.

CAMPAGNA, Aline Fernanda. **Toxicidade dos sedimentos da Bacia Hidrográfica do Rio Monjolinho (São Carlos – SP): ênfase nas substâncias cobre, aldrin e heptacloro**. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (USP). Pirassunga (SP), 2005.

CARVALHO, A. E. F. **Análise limnológica e ecotoxicológica de sistemas lóticos e lênticos da bacia hidrográfica dos rios Itaqueri e Lobo (Itirapina - SP)**. Trabalho de Monografia, Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo. São Carlos (SP), 2011.

CASTRO, F.J.; SANTOS, D.R.A.; BUONGERMINO, C.R.P.; CORTEZ, F.S.; PEREIRA, C.D.S.; CHOERI, R.B.; CESAR, A. Ecotoxicological assesement of four pharmaceuticals compounds through acute toxicity tests. **O Mundo da Saúde**, São Paulo. v. 35, 51-55, 2014.

CETIRIZINE. **PubChem – Cheimstry database**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cetirizine#section=Top>>, acesso em 16/09/2017.

CETIRIZINE AND LEVOCETIRIZINE. **U.S. National Library of Medicine**. Disponível em: <http://livertox.nih.gov/Cetirizine_Levocetirizine.htm>, acesso em 20/07/2017.

CHAPMAN, D. Waterquality assessments. **A guide to the use of biota, sediments and water in environmental monitoring**. 1ª Ed. Editora Chapman & Hall. 585 p. 1992.

CHEN, C. Physicochemical, Pharmacological and Pharmacokinetic Properties of the Zwitterionic Antihistamines Cetirizine and Levocetirizine. **Current Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 2173 - 2191, 2008.

CHRISTENSEN, F.M. Pharmaceuticals in the environmental – A human risk?. **Regulatory toxicology and pharmacology**, v. 28, 212-221, 1998.

COELHO, K. C. da. **Estudos ecotoxicológicos com ênfase na avaliação da toxicidade de surfactantes aniônicos aos Cladóceros *Daphnia similis*, *Ceriodaphnia dubia* e *Ceriodaphnia silvestrii***. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2008.

COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL – CETESB, **Procedimentos para utilização de testes de toxicidade no controle de efluentes líquidos**. Séries manuais-junho 92. São Paulo. 17 p. 1992.

COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL – CETESB, **Qualidade das águas superficiais do estado de São Paulo**. Série de Relatórios. São Paulo. 2009.

COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL – CETESB, **Qualidade das águas superficiais do estado de São Paulo**. Série de Relatórios. São Paulo. 307 p. 2004.

CORTEZ, F.S. **Avaliação da toxicidade do fármaco triclosan através de ensaios ecotoxicológicos empregando organismos marinhos em água e sedimento marcado (spiked)**. Dissertação de Mestrado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

COSTA, J. B. **Avaliação ecotoxicológica de efluente de tratamento secundário de esgoto sanitário após a desinfecção com ácido paracético, cloro, ozônio e radiação ultravioleta**. 178 f. Tese de Doutorado. Escola de Engenharia de São Carlos. Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.

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

CRIVELENTI, L.Z; GRILHERME, L. C.; MORELLI, S.; BORIN, S. Toxicidade do Inseticida Organofosforado Abate em alevinos de *Poecilia reticulata*. **Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology**, v. 6, n. 1, 2011.

DAUGHTON, C. G.; TERNES, T. A. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change?. **Environmental Health Perspectives**, v.107, p. 907-938, 1999.

DECISÃO DE EXECUÇÃO (UE) 2015/495 da Comissão, de 20 de março de 2015 - Estabelece uma lista de vigilância das substâncias para monitorização a nível da União no domínio da política da água nos termos da Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu. Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2015.078.01.0040.01.POR>. Acesso em: 20 julho de 2017.

DEZOTTI, M.; BILA, D.M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, v. 26, 523, 2003.

ELLIS, J. B. Pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in urban receiving waters. **Environmental Pollution, Inglaterra**, v. 144, p. 184-189, 2006.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Guideline on the Environmental Risk Assesment of Medicinal Products for Human Use. **European Chemical Agency**. Doc ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00, 2006.

FANG, T.-H.; NAN, F.-H.; CHIN, T.-S.; FENG, H.M. The occurrence and distribution of pharmaceuticals compounds in the effluents of major sewage treatment plant in Northern Taiwan and the receivingcoastal waters. **Marine Pollution Bulletin**, v. 64, p. 1435-1444, 2012.

FARRÉ, M.L. PÉREZ, S. KANTIANI, L. BARCELÓ, D. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 27, p.11, 2008.

FASS Vårdpersonal. **Loratadin Actavis**. Disponível em: <http://www.patientfass.nu/LIF/product;jsessionid=Rw_KqnOKlG0AEwHVV1b8My6nAtlYZzTD9LtEZDcJtzYKVyJIWJW!651987119?docType=78&specId&userType=0&nplId=20030221000200>, acesso em 08 de junho de 2017.

FENSKE, M. MAACK, G. SCHÂFERS, C. SEGNER, H. An environmentally relevant concentration of estrogen induces arrest of male gonad development in *zebrafish*, *Danio rerio*. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 24, p. 1088–1098, 2005.

FENT, K; WESTON, A. A; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, v. 76, p. 122–159, 2006.

FICK, J.; SÖDERSTRÖM, H.; LINDBERG, R.H.; PHAN, C.; TYSKLIND, M.; LARSSON, D.G. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. **Environmental Toxicology Chemistry**, v. 28, p. 2522-7, 2009.

FONSECA, A. L.; ROCHA, O. Laboratory cultures of the native species *Chironomus xantus* Rempel, 1939 (Diptera-Chironomidae). **Acta Limnologica Brasiliensis**, v. 16, p. 153-161, 2004.

FRACÁCIO, R. **Estudos limnológicos e ecotoxicológicos (laboratoriais e *in situ*), com ênfase na avaliação da toxicidade de metais e de pesticidas organoclorados em peixes (*Danio rerio* e *Poecilia reticulata*) – Sub-bacia do rio Monjolinho**. Tese de Doutorado. Escola de Engenharia de São Carlos, USP. São Paulo, 2006.

FROEHNER, S.; SOUZA, D. B.; MACHADO, K. S.; ROSA, E. C. Tracking anthropogenic inputs in Barigui River – Brazil using biomarkers. **Water Air Soil Pollution**, v. 210, p. 33, 2010.

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

GIBSON, R.; BECERRIL-BRAVO, E.; SILVA-CASTRO, V.; JIMENEZ, B. Determination of acidic pharmaceuticals and potential endocrine, disrupting compounds in wastewaters and spring waters by selective elution and analysis by gas chromatography-mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1169, n. 1-2, p. 31-39, 2007.

GODFREY, E.; WOESSNER, W.; BENOTTI, J. Pharmaceuticals in on-site sewage effluent and ground water, western Montana. **Ground Water, Ohio**, v. 45, n. 3, p. 263-271, 2007.

GOMES, R.M.V.A.G. **Efeitos da tetraciclina em *Gambusia holbrooki*: enzimas antioxidantes e alterações histopatológicas**. Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2013. 75p.

GONÇALVES, E. S. **Ocorrência e distribuição de fármacos, cafeína e bisfenol-a em alguns corpos hídricos no Estado do Rio de Janeiro**. Tese (Doutorado em Geociências - Geoquímica Ambiental). Universidade Federal Fluminense, 197 f, 2012.

GROS, M., PETROVIC, M., GINEBREDA, A., BARCELO, D. Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. **Environmental International**, v. 36, p. 15–26, 2010.

GULLEY, D.D.; BOELTER, A.M.; BERGMAN, H.L. **Toxtat 3.4 Computer Program**, 1994.

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

HOPPE, C. J. M.; LANGER, G.; ROKITTA, S. D.; WOLF-GLADROW, D. A.; ROST, B. Implications of observed inconsistencies in carbonate chemistry measurements for ocean acidification studies. **Biogeosciences**, v. 9, p. 2401–2405, 2012.

HOWARD, P.H; MUIR, D.C.G. Identifying new persistent and bioaccumulative organics among chemical in commerce II: pharmaceuticals. **Environment Science & Technology**, v. 45, p. 6938-6946, 2011.

IDE, A. H. **Ocorrência e avaliação da remoção de produtos farmacêuticos por duas Estações de Tratamento de Esgotos**. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba–PR, 2014.

IMS Health – Observador. **Consumo de medicamentos para alergias cresce 16% em quatro anos, mas despesa desce**. Disponível em: <<http://observador.pt/2016/07/08/consumo-de-medicamentos-para-alergias-cresce-16-em-quatro-anos-mas-despesa-desce/>>, acesso em 12/10/2017.

INAFUKU, M.M. **Avaliação da qualidade da água do Rio Corumbataí com Ceriodaphnia silvestrii e determinação de metais pesados em sedimento em suspensão**. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo. Piracicaba-SP, 2011.

JARDIM, G.M. **Estudos ecotoxicológicos da água e do sedimento do Rio Corumbataí-SP**. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo. Piracicaba-SP, 2004.

JARDIM, W. F.; MONTAGNER, CASSIANA C.; SIQUEIRA, S. L. Pre-ozonation applied to a water treatment plant in Campinas (SP), Brazil: Efficiency in removal of emerging contaminants. Abstracts of Papers. **American Chemical Society**, v. 245, p. 242-ENVR, 2013.

JARDIM, W. F. ; MONTAGNER, C.C. ; PESCARA, I. C. ; UMBUZEIRO, G.A. ; DIDEA BERGAMASCO, A. M.; ELDRIDGE, M. L. ; SODRÉ, F. F. An integrated approach to evaluate emerging contaminants in drinking water. **Separation and Purification Technology** (Print), v. 84, p. 3-8, 2012.

JJEMBA, P.K. Excretion and ecotoxicity of pharmaceuticals and personal care products in the environment. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 63, p. 113–130, 2006.

JONSSON, M. FICK, J. KLAMINDER, J. BRODIN, J. Antihistamines and aquatic insects: Bioconcentration and impacts on behavior in damselfly larvae (Zygoptera). **Science of the Total Environment**, v. 472, p. 108–111, 2014.

KHAN, M. Z. I. RAUŠL, D. ZANOŠKI, R. ZIDAR, S. MIKULČIĆ, J. H. KRIZMANIĆ, L. EŠKINJA, M. MILDNER, B. KNEŽEVIĆ, Z. Classification of Loratadine Based on the Biopharmaceutics Drug Classification Concept and Possible in Vitro–in Vivo Correlation. **Biological Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, p. 1630-1635, 2004.

KARASEK, R. W. **Dimensionamento de uma estação de tratamento de esgoto. Estudo de caso para o município de Itaperuçu/PR.** Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tuiuti do Paraná. Curitiba – PR, 2011.

KOLPIN, D.W., FURLONG, E.T., MEYER, M.T., THURMAN, E.M., ZAUGG, S.D., BARBER, L.B., BUXTON, H.T. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams 1999–2000: a national reconnaissance. **Environmental Science & Technology**, v. 36, p. 1202–1211, 2002.

KOSMA, C.I., LAMBROPOULOU, D.A., ALBANIS, T.A. Investigation of PPCPs in wastewater treatment plants in Greece: occurrence, removal and environmental risk assessment. **Science of the Total Environment**, 466–467:421–38, 2014.

KOSONEN, J.; KRONBERG, L. The occurrence of antihistamines in sewage waters and in recipient rivers. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 16, p. 555–564, 2009.

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

KÜMMERER, K. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use-present knowledge and future challenges. **Journal Environmental Management**, v. 90, n. 8, p. 2354–2366, 2009.

KUSTER, M. DE ALDA, M.J HERNANDO, M.D. PETROVIC, M. MARTIN-ALONSO, J.; BARCELÓ, D. Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens, progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat River basin (Barcelona, Spain), **Journal of Hydrology**, v. 358, p. 112–123, 2008.

LACEY, C., BASHA, S., MORRISSEY, A., TOBIN, J.M. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater process streams in Dublin, Ireland. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 184, p. 1049–1062, 2012.

LAMEIRA, V. **Estudos dos efeitos ecotoxicológicos dos fármacos dipirona sódica e paracetamol para organismos aquáticos**. Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Materiais. Instituto de Pesquisas energéticas e nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. 266p.

LAMEIRA, V. **Estudos letais e subletais (reprodução e teratogênese) do fármaco triclosan para *Daphnia similis*, *Ceriodaphnia silvestrii* (CLADOCERA, CRUSTACEA)**. 210 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear-Materiais) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares associada à Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

LI, X. Y.; SU, H.; YANG X-D, W. L. Simultaneous determination and assessment of 4-nonylphenol, bisphenol A and triclosan in tap water, bottled water and baby bottles. **Environmental International**, v. 36, p. 557, 2010.

LIN, A. Y.-C.; YU, T.-H.; LIN, C.-F. Pharmaceutical contamination in residential, industrial, and agricultural waste streams: Risk to aqueous environments in Taiwan. **Chemosphere**, Oxford, v. 74, p. 131-141, 2008.

LOPES, L.G.; MARCHI, M.M.R.; SOUZA, J.B.G.; MOURA, J.A.; LORENZON, C.S.; CRUZ, C.; AMARAL, L.A. Estrogênios em águas naturais e tratadas da região de Jaboticabal, São Paulo, **Química Nova**. 33, 639–643, 2010. LORATADINE. **PubChem – Chemistry database**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3957>>, acesso em: 16/06/2017.

LORATADINE. **Department of Health & Human Services – FDA**. Disponível em : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3850b1_04_pulmonarysummary.htm>, acesso em 15/06/2017.

LUCCA, Gisele Maria de. **Efeitos ecotoxicológicos das nanopartículas de dióxido de titânio sobre a alga Pseudokirchneriella Subcapitata e sobre o Cladóceros Ceriodaphnia Silvestrii por diferentes vias de exposição**. São Carlos : UFSCar, 2016. 148 p.

MADDEN, J.C.; ENOCH, S.J.; HEWITT, M.; CRONIN, M.T.D. Pharmaceuticals in the environment: Good practice in predicting acute ecotoxicological effects. **Toxicology Letters**, v. 185, p. 85–101, 2009.

MAGALHÃES, DANIELLY DE P.; FILHO, ALOYSIO DA S. F. A ecotoxicologia como ferramenta no biomonitoramento de ecossistemas aquáticos. **Oecologia Brasiliensis**. Rio de Janeiro/RJ. v.13. n.1, 355-381. 2008.

MATAMOROS, V.; ARIAS, C. A.; NGUYEN, L. X.; SALVADÓ, V.; BRIX, H. Occurrence and behavior of emerging contaminants in surface water and a restored wetland. **Chemosphere**, v. 88, p. 1083-1089, 2012.

MATERIAL SAFETY DATA SHEET. Cetirizine. Pfizer Pharmaceuticals Group, 2007. Disponível em: <http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/PZ00146.pdf>.

MATERIAL SAFETY DATA SHEET. Loratadine. Santa Cruz Biotechnology, Inc, 2009. Disponível em: <<https://webs.anokaramsey.edu/chemistry/MSDS/Loratadine.pdf>>

MEAD, R.N.; BAREFOOT, S.; HELMS, J.R.; MORGAN, J.B.; KIEBER, R.J. Photodegradation of the antihistamine cetirizine in natural waters. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 33, p. 2240-2245, 2014.

MELO, K. M.; FILHO, J. DE S.; PIECZARKA, J. C.; GRISOLIA, C. K.; NAGAMACHI, C. Y. **Determinação da CL50 e toxicidade aguda da Rotenona em peixes da espécie *Poecilia reticulata***. XII Congresso Brasileiro de Ecotoxicologia, Porto de Galinhas (PE), setembro, 2012.

MIGOWSKA, N.; CABAN, M.; STEPNOVSKI, P.; KUMIRSKA, J. Simultaneous analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs and estrogenic hormones in water and wastewater samples using gas chromatography–mass spectrometry and gas chromatography with electron capture detection. **Science of the Total Environment**, v. 441, p. 77-88, 2012.

MIZUKAWA, A.; FILIPPE, T. C.; SANTOS, L. C.; AZEVEDO, J. C. R. **Contaminantes Emergentes: Uma Questão de Saneamento**. XXI Simpósio Brasileiro de Recursos Hídricos. Brasília (DF), novembro, 2015.

MONTAGNER, C. C.; JARDIM, W. F. Spatial and seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, p. 1452. 2011.

MORAES, J. C. **Efeitos do Thiodah (Endosulfan) nas brânquias de *Astyanax aff. bimaculatus***. (Dissertação). Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, 2011.

MOREIRA, J. C.; GONÇALVES, E. S. Contaminantes emergentes. **Revista de Química Industrial**. Ano 81, n 738. 1º trimestre de 2013. ISSN: 0370694X.

NAKADA, N.; KIRI, K.; SHINOHARA, H.; HARADA, A.; KURODA, K.; TAKIZAWA, S.; TAKADA, H. Evaluation of pharmaceuticals and personal care products as watersoluble markers of sewage. **Environmental Science & Technology, Easton**, n. 42, p. 6347-6353, 2008.

NEWMAN, M.C.; CLEMENTS, W.H. **Ecotoxicology: a comprehensive treatment**. CRC Press, Boca Raton, New York. 852 p., 2008.

NIKINMAA, M. **An Introduction to Aquatic Toxicology**. Elsevier Inc. 252 p., 2014.

NOGUEIRA, T. D. **Efeitos Agudos de Efluentes Líquidos Industriais**. 69 f. Dissertação (Mestrado em Saneamento Ambiental) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2010.

NOVELLI, Andréa; VIEIRA, Bruna Horvath; CORDEIRO, Daniela; CAPPELINI, Luciana Teresa Dias; VIEIRA, Eny Maria; ESPÍNDOLA, Evaldo Luiz Gaeta. Lethal effects of abamectin on the aquatic organisms *Daphnia similis*, *Chironomus xanthus* and *Danio rerio*. Universidade de São Carlos (SP), **Chemosphere**, 2011.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. **Fundamentos de toxicologia**. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo LTDA. 3 ed. 79 p., 2008.

OLIVEIRA, A. S. **Tratamento de esgoto pelo sistema de lodos ativados no município de Ribeirão Preto - SP: Avaliação da remoção de metais pesados**. Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP. 2006.

OLIVEIRA, E.A.; CARRA, M.L.; CHALUPE, V.C.; SAMPAIO, F.G; JONSSON, C.M. **Avaliação da toxicidade da sulfametazina em organismos aquáticos**. 8º Congresso Interinstitucional de Iniciação Científica. Campinas, SP. 2014.

OLIVEIRA, L.L.D. **Biomarcadores enzimáticos e testes ecotoxicológico na avaliação da toxicidade de fármacos em invertebrados aquáticos**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Carlos, SP. 2014.

OLIVEIRA, L.L.D. **Estudo da estrutura da comunidade zooplanctônica e sua relação com as cianobactérias em três reservatórios do médio Rio Tietê, SP**. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo. São Carlos-SP, 2010.

PAL, A. GIN, K.Y. LIN, A.Y. REINHARD, M. Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. **Science of The Total Environmental**, v. 24, p. 15-408, 2010.

PANTALEÃO, Silmara de Moraes. **Impacto Genotóxico de Poluentes Químicos presentes na água e sedimento do Rio Japarutuba (Sergipe)**. Tese Doutorado – Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós- Graduação em Genética e Bioquímica. Uberlândia (MG), 2006.

PAPAGEORGIOU, M., KOSMA, C., LAMBROPOULOU, D. Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece. **Science of the Total Environment**, v. 543, p. 547–569, 2016.

PASTORINO, A.C. Revisão sobre a eficácia e segurança dos anti-histaminicos de primeira e segunda geração. **Reviata Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, 2010.

PEREIRA, A. M. M.; SOARES, A. M. V. M.; GONÇALVES, F.; RIBEIRO, R. Test chambers and tests procedures for in situ toxicity testing with zooplankton. **Environmental and Chemistry**, v. 18, n. 9, 1999.

PEREIRA, L. A. **Brasil será quinto maior mercado farmacêutico em 2015**. Pharmacia Brasileira, n.86, 2012. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/138/pb86web.pdf>. Acesso em: 05/08/2017.

PETRIE, B., BARDEN, R. KASPRZYK-HORDERN, B. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. **Water Research**. xxx, 2014. I-24.

PETROVIC, M.; FARRÉ, M.; LOPES, M. A.; PEREZ, S.; POSTIGO, C.; KÖCK, M.; RADJENOVIC, J.; GROS, M.; BARCELO, D. Recent trends in the liquid

chromatography-mass spectrometry analysis of organic contaminants in environmental samples. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1217, p. 4004-4017, 2010.

PETROVIĆ, M.; ŠKRBIĆ, B.; ŽIVANČEV, J.; FERRANDO-CLIMENT, L.; BARCELOA, D. Determination of 81 pharmaceutical drugs by high performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with hybrid triple quadrupole-linear ion trap in different types of water in Serbia. **Science of the Total Environment**, 468-469, 468-469, 2014.

RAIMUNDO, C. C. M. **Contaminantes emergentes em água tratada e seus mananciais: Sazonalidade, remoção e atividade estrogênica**. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas. Campinas – SP, 2011.

RAIMUNDO, C. C. M. **Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos nas águas superficiais na bacia do rio Atibaia**. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas. Campinas – SP, 2007

RAND, G.M.; PETROCELLI, S.R. Fundamentals of aquatic toxicology: methods and application. London, **Hemisphere Publishing Corporation**, 666 p., 1985.

RADJENOVIC, J.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Advanced mass spectrometric methods applied to the study of fate and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment. **Trends in Analytical Chemistry**, Amsterdam, v. 26, n. 11, 2007.

RICHARDSON, S. D.; TERNES, T. A. Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues. **Analytical Chemistry**, v. 86, p. 2813–2848, 2014.

ROBINSON, B.; HELLOW, J. Biodegradation of endocrine disrupting compounds in harbour seawater and sediment. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 407, p. 5713-5718, 2009.

RODRÍGUEZ, M. P. **Avaliação da qualidade da água da bacia do alto Jacaré-Guaçu/ SP (Ribeirão do Feijão e Rio Monjolinho) através de variáveis físicas, químicas e biológicas**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. São Carlos-SP, 2001.

ROSA, G.A.B. **Estudo dos efeitos do fármaco propranolol para *Ceriodaphnia silvestrii* (Cladocera, Crustacea) com ênfase em efeitos nas populações.** Dissertação de Mestrado. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, USP. 2008

SANTANA, J. S. **Determinação de contaminantes emergentes em mananciais de água bruta e na água para consumo humano do Distrito Federal.** Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília, 2013.

SCHWAIGER, J., FERLING, H., MALLOW, U., WINTERMAYR, H., NEGELE, R.D. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I. Histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. **Aquatic Toxicology**, v. 68, p. 141–150, 2004.

STATISTA. **Top 10 OTC brands for allergies by revenue in the U.S. in 2016 (in million U.S. dollars).** Disponível em: <<https://www.statista.com/statistics/296120/top-ten-us-over-the-counter-brands-for-cough-and-cold/>>, acesso em 13/10/2017.

SILVA, C.G.A.; COLLINS, C.H. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. **Química Nova**, v. 34, p. 665-676, 2011.

SILVA, Penildon. **Farmacologia.** Editora Guanabara Koogan, 8 ed., 2010.

SNIS - Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento. 2015. Disponível em <<http://www.snis.gov.br/>> acesso em 09 de julho de 2017.

SOUZA-FILHO, J.D. Efeitos tóxicos e genotóxicos do Herbicida roundup Transorb® em guppy (*Poecilia reticulata*) submetido a tratamento agudo. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO), 2011.

SOUZA, Jaqueline Pérola de. **Toxicidade aguda e risco ambiental do diflubenzuron para *Daphnia magna*, *Poecilia reticulata* e *Lemna minor* na ausência e presença de**

sedimento. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual Paulista, Programa de Pós Graduação em Aquicultura. Japoticabal (SP), 2008.

SOUZA, J.M.O. *et al.* Contaminantes emergentes: Ftalatos e Parabenos. **Nanocell News**, v. 2, 2014.

STACKELBERG, P.E.; GIBS J.; FURLONG E.T.; MEYER M.T.; ZAUGG, S.D.; LIPPINCOTT, R.L. Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. **Science Total Environment**, 377, 255–272, 2007.

SUBEDI, B., BALAKRISHNA, K., JOSHUA, D.J., KANNAN, K. Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products including psychoactives, antihypertensives, and antibiotics in two sewage treatment plants in Southern India. **Chemosphere**, v. 167, p. 429–437, 2017.

TOGOLA, A.; BUDZINSKI, H. Analytical development for analysis of pharmaceuticals in water samples by SPE and GC–MS. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 388, p. 627-635, 2007.

USEPA, **Contaminant Candidate List (CCL) and Regulatory Determination**. Disponível em: <<https://www.epa.gov/ccl/contaminant-candidate-list-4-ccl-4-0>> Acesso em: 05 de junho de 2017.

VAN DEN BRINK, P. J.; HATTINK J.; BRANSEN F.; VAN DONK E.; BROCK T.C.M. Impact of the fungicide carbendazim in freshwater microcosms. II. Zooplankton, primary producers and final conclusions. **Aquatic Toxicology**, v. 48, p. 251– 264, 2000.

VALCÁRCEL, Y.; GONZÁLEZ ALONSO S.; RODRÍGUEZ-GIL J.L; GIL A.; CATALÁ, M. Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. **Chemosphere**, v. 84, p. 1336-1348, 2011.

VERLICCHI, P.; AL AUKIDY, M.; ZAMBELLO, E. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment - A review. **Science of the Total Environment**, v. 429, p. 123-155, 2012.

VULLIET, E.; CREN-OLIVÉ, C. Screening of pharmaceuticals and hormones at theregional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption. **Environmental Pollution**, v. 159, p. 2929-2934, 2011.

WANG, C.; SHI, H.; ADAMS, C. D.; GAMAGEDARA, S.; STAYTON I.; TIMMONS T.; MA, Y. Investigation of pharmaceuticals in Missouri natural and drinking water using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; **Water Research**, v. 45, p. 1818, 2011.

YANG, L.; YU, L.E.; ERAY, M.B. Degradation of paracetamol in aqueous solutions bay TiO₂ photocaltalysis. **Water Research**, v. 42, p. 3480-3488, 2008.

YUAN, S.; JIANG, X.; XIA,X.; ZHANG, H.; ZHENG, S. Detection, occurrence and fate of 22 psychiatric pharmaceuticals in psychiatric hospital and municipal wasterwater treatment plants in Beijing, China. **Chemosphere**, v. 10, p. 2520-2525, 2013.

ZAGATTO, P. A. Sensibilidade de Daphnia similis: controle e qualidade de culturas. **Revista Ambiente**, v. 2, n. 2, 1988.

ZAGATTO, P. A. & BERTOLETTI, E. **Ecotoxicologia Aquática - Princípios e Aplicações**. 2ª Ed. São Carlos/SP, RiMa, 2008.

ZENKER, A.; CICERO, M.R.; PRESTINACI, F.; BOTTONI, P.; CARERI, M. Bioaccumulation and biomagnification potencial of phamaceuticals with a focus to the aquatic environment. **Journal of Environmental Management**, v. 133, p. 378-387, 2014.

ZORATTO, A. C. **Avaliação ecotoxicológica de compostos naturais produzidos por *Eucalyptus grandis* e *Eucalyptus urophylla* no Vale do Rio Doce Minas Gerais. São Carlos-SP**, Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de São Carlos. 222 p., 2007.