



**Trabalho de Conclusão de Curso**

**Avaliação dos efeitos biológicos da orfenadrina no desenvolvimento  
embriolarval de ouriço do mar - *Echinometra lucunter*  
(Echinoidea - Equinodermata)**

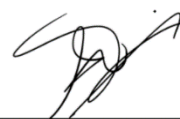
**Autora: Mariana Aparecida Henrique Gonçalves Pinto**  
**Orientador: Prof. Dr. Augusto Cesar**

**Santos**  
**2021**

**Mariana Aparecida Henrique Gonçalves Pinto**

**Avaliação dos efeitos biológicos da orfenadrina no desenvolvimento  
embriolarval de ouriço do mar - *Echinometra lucunter*  
(Echinoidea - Equinodermata)**

Trabalho de Conclusão de Curso  
submetido à Universidade Federal de  
São Paulo como parte dos requisitos  
necessários para a obtenção do Grau de  
Bacharel em Ciência e Tecnologia do  
mar. Sob a orientação do Professor  
Doutor Augusto Cesar.



---

Prof. Dr. Augusto Cesar

Santos

2021

*Dedico esta pesquisa a todos que  
contribuíram, direta ou indiretamente,  
em minha formação acadêmica.*

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço todos que contribuíram de alguma forma durante essa trajetória, em especial:*

*A Olorum, aos Sagrados Orixás e a toda espiritualidade pelo dom da vida e todos os ensinamentos.*

*A ciência e ao SUS, por me permitirem seguir as pesquisas com saúde e segurança, em meio ao caos dos últimos tempos.*

*Ao Dr. Augusto Cesar, por todo suporte, paciência, e pela oportunidade de fazer parte disso.*

*A minha família, por sempre apoiar minhas decisões e meus estudos.*

*Aos meus amigos, em especial, ao Victor, por compartilhar dessa experiência comigo desde o início.*

Ficha catalográfica elaborada por sistema automatizado  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P659a Pinto, Mariana Aparecida Henrique Gonçalves.  
Avaliação dos efeitos biológicos da orfenadrina no desenvolvimento embriolarval de ouriço do mar - Echinometra lucunter (Echinoidea - Equinodermata). / Mariana Aparecida Henrique Gonçalves Pinto; Orientador Augusto Cesar; Coorientador . -- Santos, 2021.  
24 p. ; 30cm

TCC (Graduação - Bacharelado Interdisciplinar em Ciências e Tecnologia do Mar) -- Instituto do Mar, Universidade Federal de São Paulo, 2021.

1. FPCPs. 2. Poluentes Emergentes. 3. Orfenadrina. 4. Echinometra lucunter. I. Cesar, Augusto, Orient. II. Título.

CDD 551.46

## RESUMO

Atualmente, cerca de 10.000 toneladas ao ano de fármacos e produtos de cuidados pessoais (FPCPs) são consumidas mundialmente. Os fármacos são amplamente utilizados na medicina e veterinária a fim de cumprir sua função terapêutica, possuindo persistência ambiental. Esses compostos são denominados poluentes de preocupação emergente e não possuem uma regulamentação apropriada. Nas últimas décadas, houve uma preocupação crescente relacionada a ocorrência e os possíveis efeitos dessas substâncias em organismos não alvo, devido ao lançamento contínuo e as baixas taxas de remoção em processos tradicionais de tratamento de esgoto. A situação se agrava em países em desenvolvimento como o Brasil, onde apenas 49,8% das cidades possuem algum tipo de coleta de esgoto, sendo que apenas 70% desses sofrem algum tratamento. Tomando esse cenário como base, o objetivo do estudo foi avaliar a toxicidade da orfenadrina, fármaco utilizado mundialmente há mais de 50 anos e detectado no ambiente marinho em quantidades traço, através do desenvolvimento embrionário de ouriços do mar da espécie *Echinometra lucunter*. Os resultados desse trabalho demonstraram que o aumento da concentração de orfenadrina é proporcional a diminuição da taxa de desenvolvimento dos ouriços. O estudo pode contribuir para o desenvolvimento não apenas de medidas mitigatórias e estratégias de conservação da vida marinha, como também para a elaboração de legislações específicas que possam reger o consumo e o descarte adequado dos fármacos que possuem a orfenadrina como composto ativo.

Palavras-chave: FPCPs; Poluentes Emergentes; Orfenadrina; *Echinometra lucunter*.

## ABSTRACT

Currently, about 10,000 tons a year of pharmaceuticals and personal care products (FPCPs) are consumed worldwide. Drugs are widely used in medicine and veterinary medicine in order to fulfill their therapeutic function, having environmental persistence. These compounds are called pollutants of emerging concern and are not properly regulated. In recent decades, there has been growing concern regarding the occurrence and possible effects of these substances on non-target organisms, due to the continuous release and low removal rates in traditional wastewater treatment processes. The situation is aggravated in developing countries like Brazil, where only 49.8% of cities have some type of sewage collection, and only 70% of them undergo any treatment. Taking this scenario as a basis, the objective of the study was to evaluate the toxicity of orphenadrine, a drug used worldwide for over 50 years and detected in the marine environment in trace quantities, through the embryolarval development of sea urchins of the species *Echinometra lucunter*. The results of this work showed that the increase in the concentration of orphenadrine is proportional to the decrease in the growth rate of the hedgehogs. The study can contribute to the development not only of mitigation measures and marine life conservation strategies, but also to the elaboration of specific legislation that can govern the consumption and proper disposal of drugs that have orphenadrine as an active compound.

Keywords: FPCPs; Emerging Pollutants; Orphenadrine; *Echinometra Lucunter*.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura química da orfenadrina .....	12
<b>Figura 2.</b> Ouriços-do-mar mantidos em tanque pré-experimento .....	14
<b>Figura 3.</b> À esquerda, gametas masculinos armazenados à seco e a direita, gametas femininos em água. ....	15
<b>Figura 4.</b> Desenvolvimento embriolarval médio e desvios padrões nas diferentes concentrações de orfenadrina em água. ....	18



## **SUMÁRIO**

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Orfenadrina .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 Objetivos e Hipótese .....</b>	<b>13</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Coleta de amostras.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Ensaio de toxicidade e análise dos resultados.....</b>	<b>14</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>22</b>

# 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, houve uma crescente preocupação com a presença e os possíveis impactos ambientais de compostos químicos denominados de poluentes de preocupação emergente, devido aos riscos à biota aquática e também para a saúde humana (Bilal et al., 2019). O termo “*poluentes emergentes*” refere-se aos compostos que atualmente estão sendo detectados no meio ambiente e são associados a efeitos adversos em organismos marinhos, mas ainda não foram devidamente regulamentados. Um dos principais motivos para a falta de regulamentação desses compostos é a escassez de informações sobre sua presença e seus efeitos adversos (Nikolaou, 2013).

Esses compostos possuem mais de vinte classes e são derivados de atividades antrópicas, que incluem compostos de desregulação endócrina, surfactantes, aditivos de gasolina, fármacos e produtos de cuidados pessoais, entre outros (Tiong Ng et al., 2020). Todos os anos, algumas toneladas de medicamentos e cosméticos são produzidas para serem aplicadas em diferentes atividades, principalmente na medicina e veterinária, bem como em cuidados de higiene pessoal. Até o momento, o consumo global de produtos farmacêuticos e produtos de higiene pessoal é de cerca de 10.000 toneladas por ano (Wilkinson et al., 2017). Esses compostos químicos são desenvolvidos com o propósito terapêutico, possuindo propriedades químicas elaboradas justamente para serem persistentes, como alta polaridade e persistência a biodegradação, o que representa uma grande ameaça se presentes no ambiente aquático (Mulroy, 2001; Tiwari et al., 2017)

Essas substâncias têm sido um tópico importante dentro das ciências ambientais em fóruns internacionais pelo pouco conhecimento científico desenvolvido quanto a caracterização de sua toxicidade no meio ambiente, e por serem considerados persistentes, devido ao seu lançamento contínuo e as baixas taxas de remoção, que variam de 10% a 50% (Hernando et al., 2006), uma vez que os processos tradicionais de tratamento de esgotos não são eficientes para a remoção completa de fármacos residuais (Santos et al., 2010), sendo baseados principalmente na diminuição da carga orgânica dos efluentes e na degradação biológica dos contaminantes.

A falta de saneamento adequado resulta na contaminação dos recursos hídricos em todo o mundo, sendo essa uma das causas mais significativas de poluição aquática (Geissen et al., 2015). Esse cenário se agrava em países em desenvolvimento, como por exemplo no Brasil, onde apenas 49,8% das cidades possuem algum tipo de coleta de esgoto, sendo que apenas 70% desses sofrem algum tipo de tratamento (Brasil, 2016).

Atualmente, existem poucos dados sobre os efeitos de Fármacos e Produtos de Cuidados Pessoais (FPCPs) em organismos marinhos (Aris et al., 2014; Brausch & Rand, 2011). A determinação do comportamento de diferentes FPCPs, e seus respectivos efeitos tóxicos, os metabólitos gerados e riscos associados no meio ambiente é um assunto essencial que exige urgente atenção para o desenvolvimento de uma regulamentação apropriada, e que representa um grande desafio para os cientistas, levando em consideração que esses compostos estão cada vez mais presentes no meio aquático (Kostopoulou e Nikolaou, 2008).

## **1.1 Orfenadrina**

Comercialmente encontrada na forma de citrato de orfenadrina, é um relaxante muscular anticolinérgico que atua em neurônios específicos impedindo a geração de impulsos nervosos (Yehia e El-Rahman, 2015). Além disso, também vem sendo utilizado no tratamento da Doença de Parkinson graças a suas propriedades anticolinérgicas, reduzindo tremores consequentes da doença (Gjerden & Slørdal, 1998).

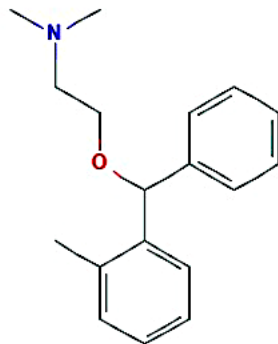


Figura 1. Estrutura química da orfenadrina. (Fonte: [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/orphenadrine](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/orphenadrine)).

Esse composto é utilizado na medicina há mais de 50 anos e, no Brasil, medicamentos que possuem a orfenadrina em sua composição são vendidos sem a necessidade de prescrição médica e possuem um preço acessível, relativamente barato. Uma pesquisa de 2018 da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma, 2018) demonstra que um remédio muito popular que têm a orfenadrina como principal composto ativo está em primeiro lugar entre os medicamentos mais vendidos do Brasil, rendendo aproximadamente R\$ 470,5 milhões ao ano para a indústria farmacêutica. Em âmbito global, foi um fármaco utilizado na Noruega até 2005, quando precisou ser retirada do mercado por apresentar toxicidade nos humanos em doses elevadas (Gjerden et al., 2009).

Sua intensa utilização pela população juntamente com a escassez de tratamento adequado de águas residuais fez com que a orfenadrina fosse encontrada no ambiente aquático em diversas localidades ao redor do mundo. Sua ocorrência em quantidades traço foram encontradas no Rio Tibre, em mares europeus, como em Perúgia – Itália, na Ilha Psyttaleia em Atenas – Grécia (onde a droga era amplamente consumida em 2018) e no mar Báltico. Foi também relatada em águas de reuso (Björlenius et al., 2018; Loos et al., 2013; Papaioannou et al., 2019).

No Brasil, os estudos de sua ocorrência ainda são incipientes, entretanto, um estudo recente (Roveri et al., 2020) relatou a presença da orfenadrina em amostras de água superficial na área de influência do Emissário Submarino

costeiro no município de Guarujá, litoral sul de São Paulo, sendo o primeiro estudo a registrar a ocorrência da orfenadrina em um emissário submarino da América Latina. Outro estudo recente do mesmo autor (Roveri et al., 2020) relatou a presença desse composto químico também em canais de drenagem urbana no município do Guarujá – SP. Esses canais são feitos de concreto e nenhum deles possui um sistema de grade, o que significa que todo o seu conteúdo é diariamente despejado diretamente nas praias. Apesar do composto não ser o foco principal do estudo, os autores levantam a necessidade de uma atenção especial a orfenadrina, relacionada ao seu potencial de exercer efeitos tóxicos nos organismos devido a sua essência química.

Estudos sobre a biodisponibilidade e efeitos biológicos da orfenadrina são escassos, e os poucos que podem ser encontrados disponíveis datam do século passado (Calleja et al, 1994; Martins et al, 2007; Madden et al, 2009), demonstrando uma lacuna a ser preenchida no que diz respeito à toxicidade de FPCPs.

## **1.2 Objetivos e Hipótese**

A hipótese do estudo considera que há risco iminente de impactos ambientais à biota marinha, relacionado à contaminação por orfenadrina.

O objetivo principal do estudo foi avaliar a toxicidade da orfenadrina sobre o desenvolvimento embriolarval de ouriços do mar da espécie *Echinometra lucunter* expostos em meio aquoso. Para isso, foram empregados ensaios de toxicidade utilizando diferentes concentrações do composto.

Este estudo fez parte do projeto: Avaliação dos efeitos da acidificação dos oceanos sobre a biodisponibilidade de poluentes emergentes – ACIDOCEAN - FAPESP, Auxílio regular / Processo # 2017/07353-7.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 Coleta de amostras

Os organismos-teste, ouriços-do-mar *Echinometra lucunter* foram coletados na semana anterior ao início da preparação e execução dos experimentos, na Ilha das Palmas – Guarujá, através de mergulho livre e os organismos foram transportados e mantidos em tanques sob condições controladas (Fig. 2), sendo alimentados e observados até o momento de estimulação para a liberação de gametas e fecundação.



Figura 2. Ouriços-do-mar mantidos em tanque pré-experimento.

### 2.2 Ensaio de toxicidade e análise dos resultados

Os efeitos crônicos da orfenadrina em água foram avaliados empregando ouriços-do-mar *Echinometra lucunter* através do método de desenvolvimento embrionário. O ensaio foi realizado de acordo com o protocolo da ABNT/NBR 15350/2020 (ABNT, 2020). Os ensaios foram realizados utilizando diferentes concentrações de orfenadrina diluídas em água do mar (0,05; 0,1; 0,2; 0,4 e 0,8  $\mu\text{g/L}$  e o controle). O preparo das soluções se deu diretamente em água, através de uma solução-estoque de orfenadrina, e, para cada concentração foram preparadas quatro réplicas.

Para a estimulação e liberação dos gametas, utilizou-se o método de injeção de 5ml de KCl de uma solução tamponada na cavidade peritoneal. Os gametas masculinos foram retirados à seco, sendo a temperatura mantida com gelo ao redor do becker e os femininos foram despejados em um becker com água do mar. Após a obtenção dos gametas, os organismos foram devolvidos ao tanque e posteriormente ao local de onde foram coletados.

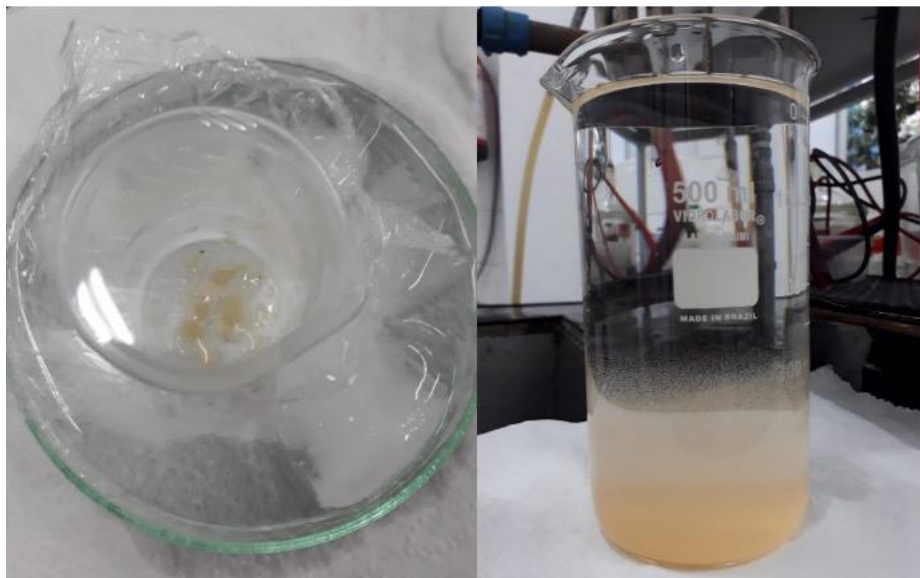


Figura 3. À esquerda, gametas masculinos armazenados à seco e a direita, gametas femininos em água.

Após a higienização contendo a solução de água do mar somada aos gametas femininos, os gametas masculinos foram inseridos e a fertilização ocorreu rapidamente, após verificar a taxa de sucesso de fertilização que resultou em 100%, os embriões foram adicionados nos tratamentos e o ensaio foi iniciado de acordo com os procedimentos descritos na ABNT/NBR 15350/2020, sendo a temperatura controlada em  $26^{\circ}\text{C} (\pm 2^{\circ}\text{C})$ , o pH em 8,0 e foto-período de 16h/8h (luz-escuro).

Após o período de exposição, foi feita a leitura do desenvolvimento embriolarval dos organismos em microscópio e os dados foram analisados.

As análises estatísticas para determinação da CENO (Concentração de Efeito Não Observado) e CEO (Concentração de Efeito Observado) foram realizadas a partir do software TOXSTAT 3.5 (Gulley, 1996).

A determinação da concentração pontual que causou inibição no desenvolvimento embriolarval em 50% (ICp50%) dos embriões de *E. Lucunter* foram calculados através do método de interpolação linear (Norberg-King, 1988).



### 3 RESULTADOS

Foi possível observar efeito biológico adverso da orfenadrina sobre o desenvolvimento embriolarval de ouriços-do-mar da espécie *Echinometra lucunter*, em concentrações que variam de 0,05 a 0,8 µg/L, ora resultando em alterações morfológicas aparentes, causando principalmente anomalias no desenvolvimento dos apêndices das larvas, ora inibindo seu desenvolvimento.

A concentração de orfenadrina de 0,8 µg/L demonstrou-se extremamente crítica para o desenvolvimento dos embriões em água, resultando em 0% de sucesso de desenvolvimento. Os dados das porcentagens de desenvolvimento embriolarval dos organismos para cada réplica nas diferentes concentrações de orfenadrina em água encontram-se na tabela 1 e figura 4.

Tabela 1. Porcentagens de desenvolvimento embriolarval de ouriços *Echinometra lucunter* no controle e nas diferentes concentrações de orfenadrina testados.

Tratamentos (µg/L)	Réplicas				Média
	R1	R2	R3	R4	
Controle	93%	84%	91%	84%	88%
0,05	77%	74%	89%	77%	80%
0,1	27%	30%	34%	51%	36%
0,2	4%	27%	5%	1%	9%
0,4	6%	0%	18%	0%	6%
0,8	0%	0%	0%	0%	0%

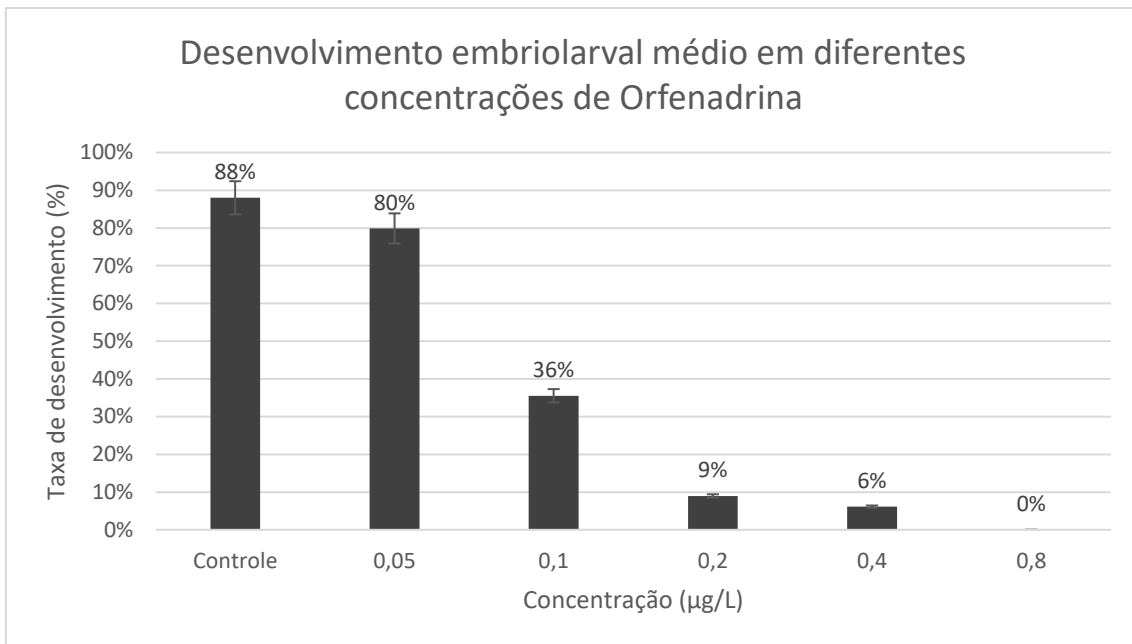


Figura 4. Desenvolvimento embrionário médio e desvios padrões nas diferentes concentrações de orfenadrina em água.

Os resultados obtidos no ensaio apresentaram valores de CENO 0,5 µg/L e CEO de 0,1 µg/L. O ponto estimado da Concentração de Inibição IC<sub>50</sub> foi de 0,07 µg/L.

## 4 DISCUSSÃO

Aproximadamente oitenta milhões de pessoas fazem o uso de medicamentos sem prescrição médica no Brasil. O fácil acesso a medicamentos e a carência de instrução da população tem como consequência o uso desenfreado e inapropriado destas substâncias (Lima et al., 2008). Segundo Rozenfeld (Rozenfeld, 2003), nos idosos o quadro de automedicação é ainda mais grave, visto que estes estão mais sujeitos a disfunções em sistemas e órgãos do corpo humano. A orfenadrina sofre biotransformação hepática e é predominantemente excretada via renal (Lutz et al., 1983). Uma vez consumidos e absorvidos pelo organismo, os compostos presentes nos medicamentos sofrem reações metabólicas: porém, é possível que de 40 a 90% da dosagem dos fármacos continuem sem ser metabolizados pelo organismo humano, chegando aos efluentes na forma não modificada através da excreção pela urina (Jones et al., 2003).

A quantificação de fármacos em ambientes aquáticos pode ser influenciada por diferentes fatores, como irregularidades dos regimes de chuva, suas propriedades químicas e processos de degradação (Biel-Maeso et al. 2018; Buser et al., 1998). Por não apresentar diferença em padrões de ocorrência em diferentes pontos amostrais de diferentes estudos, além de uma faixa contínua de concentrações, a orfenadrina pode ser considerada um poluente pseudopersistente (Diamanti et al, 2019).

No estudo de Roveri e colaboradores (2020), citado anteriormente, foi detectada a presença da orfenadrina em amostras de águas superficiais do ambiente costeiro da Baixada Santista em concentrações entre 0,2 a 1,5 nanogramas por litro (ng/L). No estudo realizado por Gonçalves de Souza (Gonçalves, 2020), foram encontradas concentrações de até 2,14 ng/L de orfenadrina na matriz água, e de até 0,5 ng/g em sedimento sobre a área de influência do Emissário Submarino de Santos (ESS). A presença e as concentrações da substância se mostraram constantes em águas superficiais quando comparadas a matriz sedimento, o que pode ser explicado pelo fato dos efluentes serem caracterizados como menos densos que a água do mar (Gregório, 2009).

A orfenadrina apresentou toxicidade no desenvolvimento embriolarval de ouriços do mar da espécie *Echinometra lucunter* expostos a partir da concentração de 0,1 µg/L no presente estudo. As concentrações encontradas no ambiente tratam-se de quantidades muito pequenas, de ordens de grandeza menores do que as concentrações utilizadas no ensaio de toxicidade do presente estudo, o que torna improvável os efeitos ocorrerem na natureza de forma isolada. Entretanto, é necessário considerar que o teste de toxicidade empregado com a exposição dos ouriços à orfenadrina dura apenas algumas horas, sendo importante ressaltar a possibilidade de que uma exposição em concentrações menores à longo prazo também possa causar efeitos adversos no desenvolvimento embriolarval da espécie em questão.

Além disso, é possível que concentrações menores induzam o efeito de biomagnificação na cadeia trófica marinha, podendo chegar a oferecer até possíveis riscos à saúde humana através do consumo de pescados (Zenker, Armin et al. 2013).

As amostras dos ambientes marinhos costeiros que recebem efluentes possuem uma combinação de diferentes compostos químicos presentes em diversos fármacos (Zenker, Armin et al. 2013). Interações destas substâncias podem criar subprodutos que alterem a biodisponibilidade dos mesmos, se fazendo necessário estudos posteriores que observem efeitos biológicos combinados da orfenadrina com outras substâncias presentes no meio.

Espera-se que os dados gerados no presente estudo possam contribuir para o desenvolvimento não apenas de medidas mitigatórias e estratégias de conservação da vida marinha, como também para a elaboração de legislações específicas que possam reger o consumo e o descarte adequado dos FPCPs.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise do ensaio de toxicidade de diferentes concentrações de orfenadrina com ouriços-do-mar da espécie *Echinometra lucunter* demonstrou que o aumento da concentração de orfenadrina é proporcional a diminuição da taxa de desenvolvimento dos ouriços.

A hipótese inicial do estudo pôde ser confirmada. Por mais que a faixa de concentração ambiental da orfenadrina esteja em uma ordem de magnitude inferior à que induziu efeitos adversos no presente estudo, esses efeitos podem ocorrer com o aumento do consumo e descarte desses compostos sem o devido tratamento e regulamentação.

Ensaio com diferentes organismos marinhos que possam ser mais sensíveis a orfenadrina, e, ensaios com o tempo de exposição mais longa podem ser empregados para refinar esses dados. Entretanto, o risco crônico não pode ser descartado.

## REFERÊNCIAS

ABNT – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. 2020. NBR 15350: ecotoxicologia aquática: toxicidade crônica de curta duração – método de ensaio com ouriço-do-mar (Echinodermata: Echinoidea). Rio de Janeiro, 31 p.

Aris, A.Z.; Shamsuddin, A.S.; Praveena, S.M., 2014. *Occurrence of 17 $\alpha$ ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. Environment International*, 69:104–119.

Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, INTERFARMA, 2018. Ranking dos medicamentos mais vendidos no Brasil. Disponível em: <[https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2018/ranking\\_dos\\_medicamentos](https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2018/ranking_dos_medicamentos)>. Acesso em: mar/2021.

Biel-Maeso M, Baena-Nogueras Rm, Corada-Fernandez C, LaraMartín Pa. 2018. *Occurrence, distribution and environmental risk of pharmaceutically active compounds (PhACs) in coastal and ocean waters from the Gulf of Cadiz (SW Spain). Science Total Environment* 612:649– 659. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.279>.

Bilal, M.; Adeel, M.; Tahir, R.; Zhao, Y. and Iqbal H., 2019. *Emerging contaminants of high concern and their enzyme-assisted biodegradation – A review. Environment Int.*, vol. 124 (336-353).

Björlenius, B et al. 2018. *Pharmaceutical residues are widespread in Baltic Sea coastal and offshore waters – Screening for pharmaceuticals and modelling of environmental concentrations of carbamazepine. Science of the Total Environment*. 633. 1496-1509.

Brasil, 2016. Ministério das Cidades. Secretaria Nacional de Saneamento Ambiental – SNSA. Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento: Diagnóstico dos Serviços de Água e Esgotos. Brasília: SNSA/MCIDADES, 212 p.

Brausch, J.M. & Rand, G.M., 2011. *A review of personal care products in the aquatic environment: Environmental concentrations and toxicity. Chemosphere*, 82:1518-1532.

Buser, H. R.; Poiger, T.; Müller, M. D. 1998. *Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in a lake. Environmental Science & Technology*, v. 32, n. 22, p. 3449-3456.

Calleja, MC et al. 1994. *Human acute toxicity prediction of the first 50 MEIC chemicals by a battery of ecotoxicological tests and physicochemical properties. Food Chem Toxicol*, 32(2):173-87.

Diamanti K, Aalizadeh R, Alygizakis N, Galani A, Mardal M, Thomaidis NS. 2019. *Wide-scope target and suspect screening methodologies to investigate the occurrence of new psychoactive substances in influent wastewater from Athens. Science Total Environment* 685:1058–1065.

Geissen, V.; Klumpp, H.;Nadal, G.; Ploeg, M.; Zee, S. and Ritsema, C. J., 2015. *Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management. International Soil and Water Conservation Research*, vol. 3(1) (57-65).

Gjerden P, Slørdal L, Bramness Jg. 2009. *The use of antipsychotic and anticholinergic antiparkinson drugs in Norway after the withdrawal of orphenadrine. Br J Clin Pharmacol*, 68: 238-42

Gjerden P, Slørdal L. 1998. *Clinical pharmacology of anticholinergic antiparkinson agents. A review with emphasis on acute toxicity. Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktiskmedicin, nyraekke*, 118(1), 53-55.

Gonçalves de Souza, Mariana. 2020. Efeitos Biológicos da Orfenadrina sob diferentes cenários de Acidificação Oceânica. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Ecologia Marinha e Costeira) - Universidade Federal de São Paulo, [S. I.], 2020.

Gregorio, Helvio Prevelato. 2009. Modelagem numérica da dispersão da pluma do emissário submarino de Santos. Dissertação (Mestrado em Oceanografia Física) - Instituto Oceanográfico, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. doi: 10.11606/D.21.2009.tde-19012010-165632.

Gulley, D., 1996, Toxstat 3.5, *West Inc. University of Wyoming*. Cheyenne, Wyoming.

Hernando, M.D.; Mezcuca, M.; Fernández-Alba, A.R., Barceló, D. 2006. *Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. Talanta*, vol. 69(2) (334–342).

Jones, Oliver & Voulvoulis, Nick & Lester, John. 2003. *Potential impact of pharmaceuticals on environmental health. Bulletin of the World Health Organization*. 81. 768-9. 10.1590/S0042-96862003001000015.

Kostopoulou, M. & Nikolaou, A., 2008. *Analytical problems and the need for sample preparation in the determination of pharmaceuticals and their metabolites in aqueous environmental matrices. TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 27 (1023-1035).

Lima, G. B., Araujo, E. J. F., Souza, K. M. H., Benvido, R. F., Silva, W. C. S., Correa, R. A. C., & Nunes, L. C. C. 2008. Avaliação da utilização de medicamentos armazenados em domicílios por uma população atendida pelo PSF. *Rev. Bras. Farm*, 89(2), 146-149.

Loos, R et al. 2013. *EU-wide monitoring survey on emerging polar organic contaminants in wastewater treatment plant effluents*. *Water Res.* 1; 47(17):6475-87.

Lutz, D., Gielsdorf, W., & Jaeger, H. 1983. *Quantitative determination of diphenhydramine and orphenadrine in human serum by capillary gas chromatography*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 21(10), 595-598.

Madden, JC et al. 2009. *Pharmaceuticals in the Environment: Good Practice in Predicting Acute Ecotoxicological Effects*. *Toxicology letters*. 185. 85-101.

Martins, J et al. 2007. *Assays with Daphnia magna and Danio rerio as alert systems in aquatic toxicology*. *Environ Int*, 33(3):414-25.

Mulroy, A. 2001. *When the cure is the problem*. *Water Environ. Techn.* 13(2): 32-36.

Nikolaou, A., 2013. *Pharmaceuticals and related compounds as emerging pollutants in water: Analytical aspects*. *Global Nest Journal*. 15. 1-12.

Norberg-King, T.J. 1993. *A linear interpolation method for sublethal toxicity: The inhibition concentration (Icp) Approach version 2.0*. National Effluent Toxicity Assessment Center. Environmental Research Laboratory, Duluth. Technical Report 63-93.

Papaioannou, D et al. 2019. *The dynamics of the pharmaceutical and personal care product interactive capacity under the effect of artificial enrichment of soil with heavy metals and of wastewater reuse*. *Sci Total Environ*. 20; 662:537-546.

Roveri, V. & Guimaraes, L. & Toma, W. & Correia, A., 2020. *Occurrence and risk assessment of pharmaceuticals and cocaine around the coastal submarine sewage outfall in Guarujá, São Paulo State, Brazil*. *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 28 (11384–11400).

Roveri, V., Guimarães, L.L., Toma, W. et al., 2020. *Occurrence and ecological risk assessment of pharmaceuticals and cocaine in a beach area of Guarujá, São Paulo State, Brazil, under the influence of urban surface runoff*. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 27 (45063–45075).

Rozenfeld, S. (2003). *Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre os idosos: uma revisão*. *Cadernos de saúde Pública*, 19, 717- 724.

Santos, L.H.M.L.M.; Araújo, A.N.; Fachini, A.; PENA, A.; Matos-Delerue, C.; Montenegro, M.C.B.S.M. 2010. *Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment*. *Jour. of Hazar. Materials*, vol. 175 (45–95).

Tiong Ng, Keng; Rapp-Wright, H.; Egli, M.; Hartmann, M.; Steele, J.; Sosa-Hernández, J.; Melchor-Martínez, E.; Jacobs, M.; White, B.; Regan, F.; Parra-



Saldivar, R.; Couchman, L.; Halden, R. and Barron, L., 2020. *High-throughput multi-residue quantification of contaminants of emerging concern in wastewaters enabled using direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Journal of Hazardous Materials, vol 398.*

Tiwari, B.; Sellamuthu, B.; Ouarda, Y.; Drogui, P.; Tyagi, R. D. and Buelna G., 2017. *Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach. Bioresource Tech., vol. 224 (1-12).*

Wilkinson, J.; Hooda, P.; Barker, J.; Barton, S. and Swinden J., 2017. *Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. Env. Pollution, vol 231. (954-970).*  
Wyoming.

Yehia AM, Abd El-Rahman MK. 2015. *Application of normalized spectra in resolving a challenging Orphenadrine and Paracetamol binary mixture. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 5; 138:21-30.*

Zenker, Armin et al. 2013. *Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment. Elsevier, [S. l.], p. 378-387.*