

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
CAMPUS DO LITORAL PAULISTA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**CONSUMO DE PESCADO E RISCOS DA PRESENÇA DE FÁRMACOS
NO AMBIENTE AQUÁTICO:
UM ESTUDO NA BAIXADA SANTISTA – SP, BRASIL**

Mariana Caltabiano Frank

SÃO VICENTE

2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
CAMPUS DO LITORAL PAULISTA

CONSUMO DE PESCADO E RISCOS DA PRESENÇA DE FÁRMACOS
NO AMBIENTE AQUÁTICO:
UM ESTUDO NA BAIXADA SANTISTA – SP, BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado ao Campus do Litoral Paulista –
UNESP, como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Ciências
Biológicas, habilitação de Gerenciamento
Costeiro.

Aluna: Mariana Caltabiano Frank

Orientadora: Rubia Yuri Tomita

SÃO VICENTE
2024

F828c

Frank, Mariana Caltabiano

Consumo de pescado e riscos da presença de fármacos no ambiente
aquático : um estudo na Baixada Santista – SP, Brasil / Mariana
Caltabiano Frank. -- São Vicente, 2024
40 p. : il., tabs., mapas

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Ciências
Biológicas) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de
Biociências, São Vicente
Orientadora: Rubia Yuri Tomita

1. Contaminante emergente. 2. contaminação ambiental. 3.
consumo de pescado. 4. segurança alimentar. 5. resíduo químico. I.

Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade
Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, São Vicente. Dados fornecidos pelo
autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

**CONSUMO DE PESCADO E RISCOS DA PRESENÇA DE FÁRMACOS
NO AMBIENTE AQUÁTICO:
UM ESTUDO NA BAIXADA SANTISTA – SP, BRASIL**

Mariana Caltabiano FRANK¹, Rúbia Yuri TOMITA²

¹Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Instituto de Biociências do Campus do Litoral Paulista. (Praça Infante Dom Henrique, s/n, 1330-900, São Vicente, SP, Brasil)

²Unidade Laboratorial de Referência em Tecnologia do Pescado – ULRTP - Instituto de Pesca/APTA - SAA (Av. Bartolomeu de Gusmão, 192 – CEP 11030-906 – Santos, SP, Brasil)

e-mails: mah19janeiro@gmail.com (autor correspondente);

rubia.tomita@sp.gov.br (orientadora);

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão, em primeiro lugar, à minha orientadora, Dra. Rúbia Yuri Tomita, que me introduziu a esta área de pesquisa. Agradeço por toda paciência, pelos ensinamentos valiosos e pelas conversas acompanhadas de café ao longo do ano.

Agradeço ao Instituto de Pesca da Agência Paulista de Tecnologia dos Agronegócios (APTA), da Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo, pela oportunidade de estágio.

Sou grata também ao meu supervisor e professor, Dr. Denis Moledo de Souza Abessa, pela colaboração e disponibilidade desde o início.

Agradeço imensamente todo o apoio e os conselhos recebidos de amigas verdadeiras, sem os quais eu não teria chegado até aqui.

Por fim, agradeço aos meus pais por toda ajuda, especialmente a financeira, que me permitiu concluir meus estudos de maneira tranquila.

RESUMO

Os fármacos desempenham um papel crucial na sociedade, tanto no tratamento de doenças quanto na melhoria da longevidade e qualidade de vida. Entretanto, a disposição inadequada dos resíduos de fármacos, que muitas vezes não são totalmente metabolizados, contribui para a poluição ambiental. As estações de tratamento de esgoto são as principais fontes de fármacos e seus metabólitos no ambiente aquático, embora o descarte inadequado também seja relevante. Na Baixada Santista, litoral de São Paulo, a contaminação por medicamentos é um desafio ambiental significativo. Neste estudo, foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando bases de dados de artigos científicos e repositórios de teses e dissertações de várias universidades, as buscas por publicações usando os descritores "fármacos", "pescado" e "contaminação ambiental" resultou em 36 trabalhos; ao incluir "Baixada Santista", restaram 7 publicações. O estudo sobre o pescado ressaltou seu valor nutricional e sua importância para a saúde como uma fonte importante de proteínas, vitaminas e ácidos graxos ômega-3. No Brasil, o consumo médio de peixe é de aproximadamente 9 kg por pessoa por ano, com a pesca na Baixada Santista sendo predominantemente artesanal, destacando-se espécies como sardinha, camarão e corvina. Portanto, apesar dos benefícios à saúde proporcionados pelo consumo de peixes, a segurança alimentar deve considerar a presença de contaminantes. É imprescindível uma gestão de riscos adequada para garantir a segurança do consumo, considerando a importância nutricional e econômica do pescado.

Palavras-chave: Contaminante emergente, contaminação ambiental, consumo de pescado, segurança alimentar, resíduo químico.

ABSTRACT

Pharmaceuticals play a crucial role in society, both in disease treatment and in improving longevity and quality of life. However, the improper disposal of pharmaceutical residues, which are often not fully metabolized, contributes to environmental pollution. Wastewater treatment plants are the main sources of pharmaceuticals and their metabolites in the aquatic environment, although improper disposal is also relevant. In Baixada Santista, on the coast of São Paulo, medication contamination is a significant environmental challenge. In this study, a bibliographic survey was conducted using databases of scientific articles and repositories of theses and dissertations from various universities; searches for publications using the descriptors "pharmaceuticals," "fish," and "environmental contamination" resulted in 36 works; when including "Baixada Santista," there were 7 publications remaining. The study on fish highlighted its nutritional value and importance to health as a significant source of proteins, vitamins, and omega-3 fatty acids. In Brazil, the average fish consumption is approximately 9 kg per person per year, with fishing in Baixada Santista being predominantly artisanal, with species such as sardine, shrimp, and croaker being prominent. Therefore, despite the health benefits provided by fish consumption, food safety must consider the presence of contaminants. Adequate risk management is essential to ensure consumption safety, considering the nutritional and economic importance of fish.

Keywords: Emerging contaminant, environmental contamination, fish consumption, food safety, chemical residue.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
MATERIAIS E MÉTODOS	5
RESULTADOS E DISCUSSÃO	6
CONCLUSÃO.....	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

INTRODUÇÃO

O maior desafio da segurança alimentar na atualidade é garantir o acesso à alimentação adequada e saudável, assim, é fundamental incentivar hábitos alimentares mais saudáveis e fortalecer os instrumentos de regulação no Brasil dentro do contexto de uma política de abastecimento alimentar fundamentada em alimentos frescos, produzidos localmente, a menor custo, com mais qualidade e diversidade (ONU, 2015; ONU, 2018; SANTO DA SILVA, 2021).

Dentre os alimentos com alto valor nutricional, o peixe se destaca por seus benefícios à saúde. Diversos estudos apontaram que as proteínas extraídas de peixes possuem atividades antioxidantes. Chi *et al.* (2015a) destacaram que essas atividades antioxidantes foram encontradas nos hidrolisados de proteínas do músculo escuro de atum-listrado (*Katsuwonus pelamis*). You *et al.* (2010) investigaram e constataram que as atividades antioxidantes estavam presentes nos hidrolisados de proteínas da carne de dojô (*Misgurnus anguillicaudatus*). Xu *et al.* (2015) observaram que os peptídeos de colágeno marinho provenientes de salmão demonstraram atividade anti-acetilcolinesterase (AChE) no hipocampo de ratos com asfixia perinatal. A acetilcolinesterase é uma enzima crucial na neurotransmissão mediada pela acetilcolina. Estudos indicam que inibidores da acetilcolinesterase podem ser considerados como uma terapia para o Alzheimer (SINGH *et al.*, 2013).

Como mencionado anteriormente, o consumo de pescado oferece inúmeros benefícios à saúde, principalmente devido ao seu alto teor de ácidos graxos ômega-3, que são essenciais para a saúde cardiovascular e cognitiva. Contudo, o pescado também pode conter contaminantes orgânicos e inorgânicos, como mercúrio e pesticidas organoclorados, que representam riscos potenciais à saúde humana (RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2016). Estudos recentes indicam que, embora os benefícios do consumo moderado de peixe geralmente superem os riscos, é fundamental equilibrar a ingestão para minimizar a exposição a esses contaminantes (MILIĆEVIĆ *et al.*, 2022).

Contaminantes inorgânicos incluem metais pesados como mercúrio, chumbo, cádmio, arsênio, os quais provocam danos significativos ao ecossistema

aquático, à saúde humana e à vida silvestre. Embora sejam elementos naturalmente presentes em baixas concentrações, as maiores concentrações detectadas no meio marinho têm sua origem na atividade humana (CORDEIRO, 2020). Ainda que nem todos os metais sejam prejudiciais e tóxicos à saúde humana e do pescado, a atividade industrial vem intensificando a deposição de substâncias naturalmente disponíveis no ambiente, favorecendo a absorção e acumulação em diferentes tecidos dentro de cada indivíduo (BOSCH *et al.*, 2015).

Os poluentes ambientais também podem ser compostos orgânicos, como pesticidas, fármacos e derivados de petróleo, entre outros. Dentre os compostos orgânicos, os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) merecem destaque devido às suas propriedades tóxicas significativas e capacidade de acumulação (GU *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2020; LOURO *et al.*, 2019). Embora esses compostos possam ter origem em fontes naturais, como incêndios, sua principal fonte é de atividades humanas, especialmente a exploração de petróleo e a queima de combustíveis fósseis (CHANG *et al.*, 1998).

Os contaminantes emergentes estão distribuídos nos mais diversos compartimentos ambientais como solos, sedimentos, águas superficiais e subterrâneas e provém predominantemente de fontes antrópicas. Dentre as classes de compostos químicos pertencentes aos contaminantes emergentes estão os fármacos e produtos de higiene pessoal (PPCP) e seus metabólitos ou produtos de degradação, drogas de abuso, nanomateriais, retardantes de chama, plasticizantes, interferentes endócrinos, hormônios, pesticidas etc. (GROSELLI, 2016).

A detecção de fármacos no meio ambiente foi inicialmente documentada por Garrison *et al.* (1976), que identificaram o ácido clofíbrico em efluentes tratados nos Estados Unidos, com concentrações variando entre 0,8 e 2,0 µg/L. Desde então, os estudos sobre a presença desses contaminantes no meio ambiente têm aumentado, alertando para o potencial risco tóxico mesmo em concentrações baixas, devido à sua contínua introdução no ambiente (DA SILVA ESCHER *et al.*, 2019).

O amplo uso de fármacos na medicina humana e veterinária tem resultado em problemas ambientais, uma vez que a ocorrência dessas substâncias em ecossistemas aquáticos tem sido observada e considerada como preocupação emergente (BAYEN *et al.*, 2013; BARREIROS *et al.*, 2016; KAFAEI *et al.*, 2018). Os medicamentos consumidos podem ser total ou parcialmente metabolizados pelo organismo humano e excretados, tendo como destino as estações de tratamento de esgotos (ETE), que representam uma das principais fontes de poluição nos ecossistemas aquáticos próximos às áreas urbanas, além da fonte industrial (ABESSA *et al.*, 2012; FATTA-KASSINOS *et al.*, 2011; SCHWARZENBACH *et al.*, 2006). Fontes diversificadas e inúmeras rotas podem resultar na presença de fármacos no ambiente aquático, conforme pode ser observado na Figura 1. Os principais produtos considerados contaminantes emergentes são os princípios ativos de medicamentos e de produtos de higiene pessoal, que já são considerados um risco ambiental e de saúde pública (CARTAGENA, 2011). Há evidências de que a exposição ambiental aos princípios ativos de medicamentos tem efeitos deletérios na saúde dos ecossistemas bem como à saúde humana, como por exemplo, selecionando bactérias resistentes a antibióticos, feminizando peixes, e aumentando a suscetibilidade dos peixes à predação (KIDD *et al.*, 2007; WELLINGTON *et al.*, 2013; BRODIN *et al.*, 2013; HORKY *et al.*, 2021).

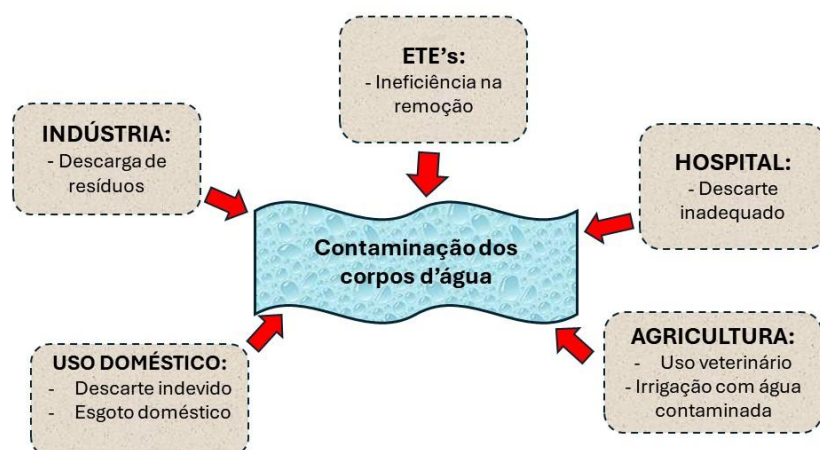


Figura 1: Possíveis fontes de fármacos, origem de contaminação dos corpos d'água.

Resíduos e/ou metabólitos dessas substâncias já foram detectados em águas naturais e nos efluentes de Estações de Tratamento de Esgoto (ETE) ao redor do mundo (BILA & DEZOTTI, 2003). É particularmente alarmante o fato de que, de acordo com uma pesquisa realizada na Baixada Santista, 77,4% dos entrevistados descartam os medicamentos sobressalentes ou vencidos no lixo comum, 11,3% os descartam no vaso sanitário e 2,3% os descartam no sistema de esgoto de suas residências (BARBALHO & ROSENO, 2018). Essas práticas de descarte inadequado contribuem para a ampliação desse problema.

De acordo com Bueno *et al.* (2009), a ausência de informações adequadas, a falta de campanhas de conscientização e a negligência são fatores que incentivam o descarte inadequado de medicamentos vencidos por parte da população. No Brasil, todos os anos 14 mil toneladas de medicamentos perdem a validade antes de serem consumidos (CFF, 2019). Cabe à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a responsabilidade de disseminar informações, orientar e supervisionar a conformidade com a Resolução 306/04, que estabelece as diretrizes técnicas para a Gestão de Resíduos de Serviço de Saúde (GRSS) nas instalações. O GRSS engloba um conjunto de procedimentos de gestão, elaborados e implementados com base em princípios científicos, técnicos, regulamentares e legais, cujo objetivo é reduzir a geração de resíduos e garantir seu tratamento seguro e eficaz, assegurando a proteção dos trabalhadores, a preservação da saúde pública, dos recursos naturais e do meio ambiente (BRASIL, 2004).

A presença de fármacos nos ambientes aquáticos e seus impactos têm despertado uma crescente preocupação, principalmente no caso do pescado. Uma vez que a oferta mundial de peixe e outros produtos derivados da pesca e da aquicultura cresceu exponencialmente nas últimas décadas. A produção de pescado atingiu quase 178 milhões de toneladas em 2020, com aproximadamente 88,5% deste total sendo destinado ao consumo humano, enquanto o restante é utilizado para a produção de farinhas, óleos e outros produtos (FAO, 2022).

Considerando este cenário de consumo contínuo de medicamentos e a presença comprovada desses compostos no ambiente aquático, a presente proposta visa estudar e analisar o consumo de pescado e verificar os aspectos

relacionados aos riscos da presença de fármacos no ambiente aquático e em espécies consumidas na Baixada Santista, no sentido de disponibilizar e disseminar informações para valorizar os benefícios do consumo desta proteína de alto valor nutricional e estimular seu consumo de maneira segura.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado levantamento bibliográfico utilizando-se as bases de dados Google Acadêmico e SciELO (Scientific Electronic Library Online), além de repositórios de universidades (UNESP, USP), plataformas como a do Instituto de Pesca e websites oficiais como do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e *Food and Agriculture Organization (FAO)* das Nações Unidas. As principais palavras-chave utilizadas foram “fármacos”, “contaminação ambiental”, “pescado”, “Baixada Santista”. O levantamento de dados sobre o consumo local, foi realizado utilizando-se o Programa de Monitoramento da Atividade Pesqueira Marinha e Estuarina do Estado de São Paulo (PMAP-SP) conduzido pelo Instituto de Pesca, através do acesso à base de dados - <https://www.pesca.sp.gov.br/> - para se obter informações sobre as espécies mais consumidas na área de estudo, a Região Metropolitana da Baixada Santista (Figura 2), sua procedência e outros dados qualitativos e quantitativos.

A pesquisa bibliográfica foi realizada após o estudo inicial para se obter conhecimento sobre conceitos básicos relativos à bioquímica da carne do pescado, e as precauções necessárias para preservar sua qualidade, bem como os processos que podem ocorrer no meio ambiente, como por exemplo a bioacumulação e/ou biomagnificação, e resultar na concentração dos fármacos no pescado e ao longo da cadeia alimentar (GÓMEZ-REGALADO *et al.*, 2023).

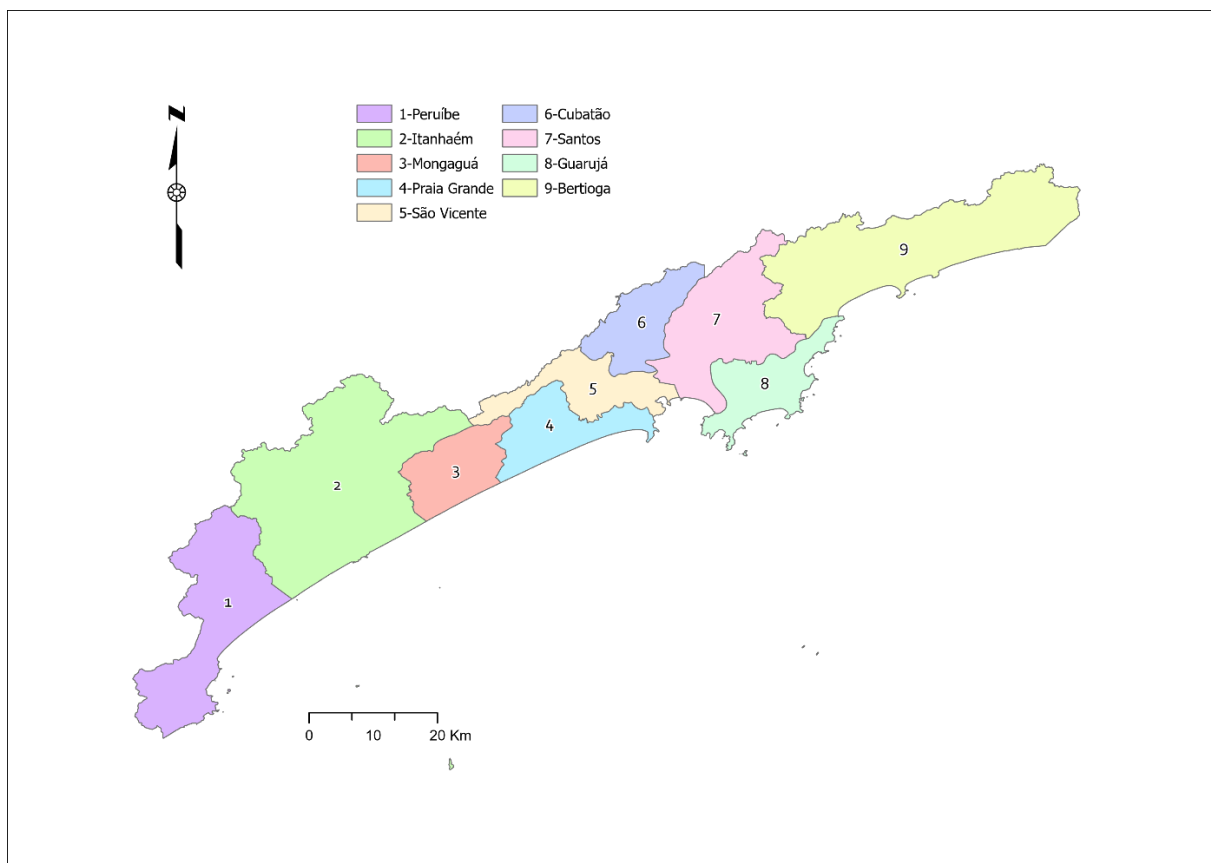


Figura 2: Representação da Região Metropolitana da Baixada Santista e seus nove municípios

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo inicial sobre as características do pescado, sua constituição, valor nutricional e importância para a saúde permitiu verificar que o consumo de peixes e produtos obtidos por meio da atividade pesqueira, destacam-se nutricionalmente de outros alimentos de origem animal. Comunidades em todo o mundo compõem a sua dieta diária com pescado, considerando seu potencial para a nutrição humana saudável, fornecimento de nutrientes essenciais e contribuição à segurança alimentar (FAO, 2022; BOSCH *et al.*, 2015). Os frutos do mar contribuem com quase 20% da ingestão de proteína animal e representam uma fonte abundante de vitaminas, minerais e ácidos graxos ômega-3, componentes essenciais para a saúde (GEPHART *et al.*, 2020). Dentre os benefícios da ingestão uma ou duas vezes por semana, estão a redução do risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC), de depressão, do Mal de Alzheimer

e da morte por doenças cardíacas (FAO, 2009; DE OLIVEIRA SARTORI & AMANCIO, 2012).

No Brasil, o consumo de pescado por região geográfica é bastante irregular, mas em média é de aproximadamente 9 kg/hab/ano, segundo dados do Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BRASIL, 2021). Segundo dados coletados pelo Programa de Monitoramento da Atividade Pesqueira Marinha e Estuarina, (PMAP-SP) dos nove municípios da Baixada Santista, em sete deles, a atividade pesqueira é tipicamente artesanal, representando 100% da produção; e mesmo naqueles em que há frotas industriais, a pesca artesanal também possui relevância, como é o caso dos municípios de Santos e Guarujá, onde a pesca industrial configurou 75% das descargas em volume, enquanto a artesanal correspondeu a 25% no período de janeiro a março no ano de 2024 (PMAP-SP, 2024). A composição das capturas descarregadas no estado tem-se mantido com poucas alterações ao longo das últimas sete décadas. Historicamente a sardinha-verdadeira (*Sardinella brasiliensis*) é a principal espécie descarregada no estado. Nos últimos dados coletados nos municípios da Baixada Santista, as seguintes espécies se destacaram: camarão-sete-barbas (*Xiphopenaeus kroyeri*), corvina (*Micropogonias furnieri*), oveva (*Larimus breviceps*), guaivira (*Oligoplites saurus*), caranguejo-uçá (*Ucides cordatus*) e as pescadas (*Macrodon ancylodon*, *Cynoscion spp.* e *Nebris microps*) (PMAP-SP, 2023).

No município de Peruíbe, nos últimos anos, uma das principais categorias de pescado descarregado foi o mexilhão *Perna perna* (PMAP – SP, 2023). Sabe-se que no Brasil, o mexilhão tem sido amplamente empregado como organismo sentinela para monitorar as tendências de poluição antropogênica em águas costeiras. Estudos realizados por Cortez *et al.* (2012), Trevisan *et al.* (2014), Pereira *et al.* (2014) e Ortega *et al.* (2019) corroboram essa utilização.

A segurança alimentar associada ao consumo de pescado deve considerar, para além dos inúmeros benefícios à saúde, a potencial presença de contaminantes nestes produtos alimentares (e.g. metais e metalóides), o que demanda a gestão de risco de acordo com cada localidade, espécies, quantidades e graus de toxicidade que garantam o consumo seguro desta proteína de alto valor nutricional (BOSCH *et al.*, 2015).

A pesquisa bibliográfica realizada através de consultas em plataformas de busca de artigos, teses e publicações, utilizando as palavras-chave “fármacos”, “pescado” e “contaminação ambiental”, resultou em 36 trabalhos utilizando a combinação dos descritores mencionados, porém ao adicionar o descritor “Baixada Santista”, apenas 7 publicações foram observadas. O anti hipertensivo Losartan foi o medicamento mais estudado (5 ocorrências), conforme pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1: Trabalhos científicos em bases de dados bibliográficos, publicados no período de 2016 a 2022, principais tipos de fármacos e espécies-alvo estudadas.

Fármaco estudado	Matriz/ Organismo-modelo	Análise química/ Teste ecotóxicológico	Referência Bibliográfica
Atenolol, Paracetamol, Cafeína Losartan, Valsartan, Diclofenaco, Ibuprofeno	Água do mar (Baía de Santos, SP)	LC-MS/MS	PEREIRA <i>et al.</i> , 2016
Triclosan, Ibuprofeno, 17 α - etinilestradiol	<i>P. perna</i> <i>L. variegatus</i> <i>M. charruana</i>	HPLC/ESI-MS/MS / Toxicidade crônica, Citotoxicidade	PUSCEDDU, 2016
Losartan, Fluoxetina, Metformina, 17 α - etinilestradiol, Amoxilina, Triclosan	<i>P. perna</i>	LC-MS/MS / Toxicidade reprodutiva, Teste com biomarcadores	CORTEZ, 2018
Losartan	<i>P. perna</i>	LC-MS/MS / Toxicidade Reprodutiva, Teste com biomarcadores	CORTEZ <i>et al.</i> , 2018

Diclofenaco	<i>P. perna</i>	LC-MS/MS / Toxicidade reprodutiva, Teste com biomarcadores	FONTES <i>et al.</i> , 2018
Losartan	<i>E. lucunter</i> , <i>P. perna</i> <i>M. guyanensis</i>	LC-MS/MS / Toxicidade reprodutiva, Citotoxicidade	PUSCEDDU <i>et al.</i> , 2022
Losartan, Diclofenaco	<i>A. salina</i> <i>E. lucunter</i>	Toxicidade Crônica e Toxicidade Aguda	SOUZA <i>et al.</i> , 2022

Fonte: Os autores

O fármaco Losartan apresentou o maior número de ocorrências dentre os sete trabalhos realizados na região de estudo (PUSCEDDU *et al.*, 2022; CORTEZ *et al.*, 2018; DE SOUZA *et al.*, 2022; CORTEZ, 2018; PEREIRA *et al.*, 2016). O Losartan é um fármaco que pertence a uma classe de medicamentos chamados de antagonistas dos receptores de angiotensina II. A Losartana é um medicamento que contém o princípio ativo Losartan, anteriormente citado e sua função principal é tratar a hipertensão arterial, ou seja, a pressão alta (AL-MAJED *et al.*, 2015). O anti-hipertensivo é considerado um medicamento essencial para cumprir as necessidades de um sistema de saúde e foi classificado como o fármaco mais vendido do Brasil em 2014 (WHO, 2019; CFF, 2014).

O estudo de Pusceddu *et al.* (2022), buscou avaliar as concentrações de Losartana na água e nos sedimentos situados nos entornos dos Emissários Submarinos de Santos e do emissário localizado próximo à praia da Enseada, na cidade do Guarujá. Para isso foram utilizados três tipos de organismos-teste: embriões/larvas de ouriço-do-mar (*Echinometra lucunter*) e bivalves adultos da espécie *Perna perna* e *Mytella guyanensis*. Este estudo revelou que além do fato de ser uma ameaça significativa para os ecossistemas marinhos e as sociedades que dependem deles, a acidificação dos oceanos intensifica os efeitos adversos do losartan quando exposto à água. Os ensaios conduzidos em *E. lucunter*

demonstraram que a redução dos níveis de pH tem um impacto negativo no desenvolvimento embrio-larval, agravando os danos causados pelo losartan. A toxicidade do fármaco aumentou à medida que o pH diminuiu. Os testes de citotoxicidade com o *P. perna* revelaram efeitos significativos após 96 horas de exposição a concentrações de losartana de 3.000 ng/L, tanto nos níveis atuais de pH do oceano (~8,0) quanto em pH 7,6. Em pH 7,3, os efeitos do losartan em *M. guyanensis* foram observados na concentração mais elevada do fármaco (300 ng/g), enquanto o nível mais baixo de efeito observado (LOEC) ocorreu em pH 8,0 e 7,6. A similaridade com os resultados obtidos com o bivalve *P. perna* pode ser explicada pelo fato dos dois organismos fecharem a concha, aparentemente para reduzir os efeitos do pH mais baixo, limitando a exposição ao contaminante.

Cortez *et al.* (2018), com amostras de água coletadas nas proximidades do Emissário Submarino de Santos e utilizando o mexilhão *Perna perna* em seus testes, verificaram que o medicamento Losartana, sob pH básico (8,3 – 8,5), demonstrou efeitos significativos na reprodução dos indivíduos apenas em alta concentração. Porém em concentrações baixas, foi observado efeitos citotóxicos nas brânquias e hemolinfa dos moluscos.

No trabalho de Souza *et al.* (2022), foi avaliada a taxa de desenvolvimento larval embrionário da espécie de ouriço-do-mar *Echinometra lucunter* e a taxa de sobrevivência do microcrustáceo *Artemia salina*, após exposição ao Losartan e ao anti-inflamatório Diclofenaco, além de testes com uma mistura desses dois fármacos. Os organismos foram coletados na Ilha das Palmas, Guarujá – SP, e a água do mar utilizada nos testes foi coletada na Laje de Santos, Santos – SP, que está situada a 45 Km de distância da praia. Com base nos resultados, foi atestado que a combinação dos dois medicamentos analisados tem o potencial de reduzir a toxicidade. Isso ocorre devido à constatação de que o Diclofenaco exibiu uma maior toxicidade crônica no desenvolvimento larval do embrião de *E. lucunter* quando administrado isoladamente, em comparação com sua administração conjunta com o Losartan.

Na tese de doutorado de Cortez (2018), os objetivos foram identificar e quantificar os seguintes medicamentos - losartan, fluoxetina, metformina, 17 α -etinilestradiol, amoxicilina e o antimicrobiano triclosan - em amostras de água

coletadas na Baía de Santos (SP), utilizando cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC/MS/MS), juntamente com testes realizados em diferentes tecidos do molusco bivalve *Perna perna*, organismos que foram adquiridos de uma fazenda de cultivo localizada em Caraguatatuba, SP. O fármaco Losartan foi quantificado em 100% das amostras de águas superficiais e de fundo da Baía de Santos variando de 0,295 a 8,70 ng/L. Foram observados efeitos adversos nos parâmetros reprodutivos do mexilhão marrom *Perna perna* em concentrações mais elevadas (mg/L) após exposição de curto prazo ao anti-hipertensivo. O bivalve apresentou valores de NOEC (sigla em inglês para a concentração de efeito não observado) de 50 mg/L e LOEC (sigla em inglês para a concentração de efeito observado) 75 mg/L.

Pereira *et al.* (2016), detectaram a presença de sete fármacos e de cocaína em amostras de água do mar coletadas em cinco pontos na Baía de Santos, SP. Na região de estudo, o medicamento Losartan foi quantificado em uma amostra de água superficial e em duas amostras de água de fundo; os valores variaram de 11,8- 32 ng·L⁻¹.

O fármaco Diclofenaco foi o segundo medicamento mais contemplado nos estudos analisados, especificamente em três trabalhos: Souza *et al.* (2022), Fontes *et al.* (2018), Pereira *et al.* (2016). O diclofenaco é um fármaco pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Ele é utilizado principalmente para aliviar a dor, reduzir a inflamação e diminuir a febre. Quando ingerido por via oral, o diclofenaco está sujeito ao metabolismo de primeira passagem com cerca de 60% atingindo a circulação sistêmica na sua forma inalterada (GELLER *et al.*, 2012). Além de ser um dos produtos farmacêuticos que é frequentemente detectado na água, o Diclofenaco possui outras funções como analgésica, antirreumática, antiartrítica e uma de suas características é ser um composto que possui certa lipofilidade, facilitando sua bioacumulação em tecidos animais (VAN DEN BRANDHOF & MONTFORTS, 2010; CLEUVERS, 2004).

Em Souza *et al.* (2022), mencionado anteriormente, foi constatado que quando administrado isoladamente, o diclofenaco apresentou uma toxicidade crônica mais pronunciada no desenvolvimento larval do embrião de *E. lucunter*, organismo coletado na Ilha das Palmas, localizada na Baía de Santos. O

diclofenaco é detectado nos efluentes de estações de tratamento de esgoto, representando um risco para as espécies em estágios embrionários e juvenis (MEYER *et al.*, 2016).

No estudo de Fontes *et al.* 2018, foi aplicada uma metodologia em etapas envolvendo a análise das concentrações de Diclofenaco presentes no ambiente aquático marinho, bem como os efeitos negativos que podem ocorrer na fertilização, desenvolvimento embrionário-larval e respostas de biomarcadores no mexilhão *Perna perna*. A água utilizada nos experimentos foi coletada no entorno do Emissário Submarino na Baía de Santos. Os resultados obtidos demonstraram impactos na ordem de mg. L⁻¹, porém danos na membrana lisossômica e na atividade da enzima Ciclooxygenase, bem como danos no DNA, estresse oxidativo e mutações nas defesas antioxidantes, foram relatadas em concentrações de ng. L⁻¹.

Pereira *et al.* (2016), citado anteriormente, detectou Diclofenaco na Baía de Santos, a amostragem foi realizada um dia após o feriado de carnaval (março de 2014) em 5 estações (superfície = S e fundo = B) ao redor Emissário submarino de esgoto na Baía de Santos. O anti-inflamatório foi detectado em todas as amostras, no entanto, a quantificação só pôde ser realizada na amostra 4-S, que apresentou uma concentração de 19,4 ng. L⁻¹.

É importante ressaltar que o diclofenaco, juntamente com o 17 β -estradiol (E2) e o 17 α -etinilestradiol (EE2), foi proposto como uma substância perigosa prioritária, e a legislação recomendada estabelecia uma meta de consentimento de 100 ng·L⁻¹ pela Comissão Européia (WATER FRAMEWORK DIRECTIVE, 2012). Esses dados destacam o nível de preocupação associado a esse fármaco, visto que diversos estudos demonstraram que a exposição ao diclofenaco causa efeitos negativos em organismos não-alvo, como alterações e necrose nas brânquias de trutas (HOEGGER *et al.*, 2005; TRIEBSKORN *et al.*, 2004), comprometimento do sistema osmorregulatório em caranguejos (EADES & WARING, 2010), redução da taxa de crescimento em mexilhões (ERICSON *et al.*, 2010), afeta o desenvolvimento larval de mexilhões (FABBRI *et al.*, 2014), causa efeitos deletérios em embriões de peixe-zebra (FEITO *et al.*, 2012) e provoca estresse oxidativo em crustáceos (GÓMEZ-OLIVÁN *et al.*, 2014).

O antisséptico Triclosan foi avaliado no estudo de Pusceddu (2016) e em Cortez (2018). O triclosan (TCS) é amplamente empregado globalmente devido ao seu mecanismo antimicrobiano, sendo presente em uma variedade de produtos de higiene e cuidados pessoais, tais como pastas de dentes, antissépticos bucais, sabonetes, xampus e outros (USEPA, 2008a). O medicamento é considerado um indicador da presença de esgotos (CHEN *et al.*, 2014) e, além disso foi classificado como um dos sete principais contaminantes em águas superficiais nos EUA (KOLPIN *et al.*, 2002). Em 2016, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos proibiu o uso de triclosan em sabonetes e produtos de limpeza para as mãos, pois não havia evidências suficientes de que seu uso nessas formulações proporcionava benefícios adicionais em relação aos sabonetes tradicionais (FDA, 2016).

Pusceddu (2016) avaliou o risco ambiental do Triclosan em sedimentos marinhos coletados no entorno do emissário submarino de esgoto de Santos, SP. Foram realizados ensaios de toxicidade crônica com ouriços-do-mar (*Lytechinus variegatus*) e bivalves (*Perna perna*). Além disso foram analisados alguns biomarcadores para a avaliação das respostas em mexilhões *Mytella charruana*. A concentração encontrada do antimicrobiano foi de 15,14 ng. g⁻¹, causando toxicidade aos embriões do ouriço-do-mar *Lytechinus variegatus* e do mexilhão *Perna perna*, em concentrações relevantes. Ficou evidenciado que mesmo em baixas concentrações, o triclosan alterou os mecanismos de manutenção da homeostase nos mexilhões *M. charruana*, e com apenas 24 horas de exposição, o medicamento causou efeitos cito-genotóxicos e neurotóxicos nos mexilhões.

Na tese de Cortez (2018), anteriormente mencionada, um dos propósitos foi verificar a presença de triclosan em seis amostras de água coletadas na Baía de Santos (SP), para avaliar o risco ambiental com dados de toxicidade deste antimicrobiano, por meio do ensaio com o copépodo *Nitokra* sp. Além disto, exemplares de ouriço-do-mar *Lytechinus variegatus* e do molusco bivalve *Perna perna* empregados nos ensaios de toxicidade para avaliação de efeito agudo e crônico foram coletados na Ilha das Palmas, Guarujá, SP. Apenas nas amostras de água superficial em dois pontos, o triclosan foi detectado acima do limite de quantificação (4,70 ng/L e 2,64 ng/L, respectivamente). Com base nos resultados

dos testes tradicionais realizados (desenvolvimento embrionário e sucesso reprodutivo), os níveis de risco ambiental associados ao antimicrobiano foram classificados como "baixos" e "médios" (apenas em um cenário - *Nitokra sp*). No entanto, considerando os efeitos citotóxicos, avaliado através da estabilidade da membrana lisossômica, observados no estudo de Cortez *et al.* (2012), em todos os cenários de exposição às concentrações ambientais de triclosan, o nível de risco ambiental foi considerado "alto".

Estações de tratamento de águas residuais representam a principal fonte de contaminação em águas superficiais, além dos resíduos industriais e hospitalares, que acabam sendo escoados sem o tratamento adequado (BAGNIS *et al.*, 2019; MEZZELANI & REGOLI, 2022). O que compromete sua qualidade sanitária, visando seu uso para o abastecimento público, além dos efeitos ecológicos negativos, pois também são levados afetam os organismos que integram a cadeia trófica aquática. A Tabela 2 a seguir apresenta uma análise pontual dos níveis de toxicidade dos fármacos que foram detectados no meio ambiente em cada estudo mencionado acima.

Tabela 2: Concentrações encontradas em matrizes ambientais para cada composto farmacêutico analisado nos estudos realizados na Baixada Santista no período de 2016 a 2022.

Fármacos	Matrizes ambientais	Localidade	Concentrações	Referências Bibliográficas
Atenolol	Água do mar	Baía de Santos, SP	-	PEREIRA <i>et al.</i> , 2016
Paracetamol			17.4 – 34.6 ng/L	
Cafeína			84.4 – 648.9 ng/L	
Losartan			11.8 – 32 ng/L	
Valsartan			10.8 – 75 ng/L	
Diclofenaco			19.4 ng/L	
Ibuprofeno			326.1 – 2094 ng/L	
Losartan	Água do mar	Baía de Santos, SP	0.29 – 8.70 ng/L	CORTEZ, 2018
Fluoxetina			0,58 ng/L	
Metformina			1.82 – 2.77 ng/L	
Amoxilina			-	
Triclosan			< LOQ – 4.70 ng/L	
17α-etinilestradiol			-	

Diclofenaco	Água do mar	Baía de Santos, SP	4.01 – 4.78 ng/L	FONTES <i>et al.</i> , 2018
Losartan	Água do mar	Baía de Santos, SP	1.37 – 7.63 ng/L	PUSCEDDU <i>et al.</i> , 2022
	Sedimento		0.08 – 3.10 ng/g	
	Sedimento	Guarujá, SP	< LOQ - 3,10 ng/g	
Losartan	Água do mar	Baía de Santos, SP	0.29 – 8.70 ng/L	CORTEZ <i>et al.</i> , 2018
Triclosan Ibuprofeno 17 α - etinilestradiol	Sedimento	Baía de Santos, SP	15,14 ng/g 49 ng/g < 33 ng/g	PUSCEDDU, 2016
*LOQ (limites de quantificação)				

Esta tabela visa fornecer informações sobre as concentrações de fármacos encontradas nas matrizes ambientais em cada estudo. A avaliação desses níveis é fundamental para orientar ações de monitoramento e controle ambiental, bem como para direcionar esforços na mitigação dos impactos negativos dessas substâncias em nossos ecossistemas. A bioacumulação representa um elemento crucial na avaliação de risco, permitindo a análise do quão perigosos os contaminantes emergentes podem ser tanto para o meio ambiente quanto para os organismos que nele residem (GÓMEZ-REGALADO *et al.*, 2023). A bioacumulação refere-se à acumulação progressiva de substâncias, como PPCPs ou outros produtos químicos, em um organismo a partir do seu ambiente. Esse fenômeno ocorre quando um organismo absorve uma substância a uma taxa superior àquela com que a substância é eliminada por meio de catabolismo e excreção (BORGÅ 2013; WANG 2016; BINDSCHEDLER *et al.* 2017).

O medicamento diclofenaco foi apontado na revisão feita por Gómez-Regalado *et al.* (2023) como um dos grupos mais investigados. Especificamente, neste trabalho, 41 trabalhos foram apurados, relatando um número considerável de valores de BCF (Fatores de Bioconcentração) e BFA (Fatores de

Biacumulação) (GÓMEZ-REGALADO *et al.*, 2023). Bioacumulação é o processo pelo qual uma substância é absorvida pelo organismo, levando em consideração todas as vias de exposição, como ocorre no ambiente natural (fontes dietéticas e ambientais). Bioconcentração é o processo pelo qual uma substância é absorvida por um organismo do ambiente através das vias respiratória e dérmica. O fator de bioacumulação e o fator de bioconcentração diferem entre si no sentido de que os BCFs são estudados em condições de laboratório e excluem a ingestão dietética. Por outro lado, para quantificar a bioacumulação é utilizado o fator de acumulação biota-sedimento (BSAF) (GÓMEZ-REGALADO *et al.*, 2023).

Contrapondo os dados anteriores, Lu *et al.* (2018) apontou que um aumento no teor de matéria orgânica dissolvida (DOM) resultou em uma diminuição significativa na bioconcentração potencial de diclofenaco em peixes. Além disso, experimentos envolvendo alimentação e hidrodinâmica conduziram a uma menor bioacumulação de diclofenaco nos tecidos dos peixes.

No trabalho de Mezzelani *et al.* (2023), mexilhões da espécie *Mytilus galloprovincialis* foram submetidos a exposição aos níveis ambientais de carbamazepina e valsartana, tanto de forma isolada quanto em combinação. Após 14 dias de exposição, foram observados valores notavelmente mais altos em mexilhões expostos apenas ao carbamazepina em comparação com aqueles coexpostos à mistura; inversamente, um aumento maior de valsartana foi relatado em organismos expostos à combinação dos fármacos.

De acordo com a previsão do SEADE (Sistema Estadual de Análise de Dados Estatísticos), a região administrativa de Santos, que abrange as nove cidades da Baixada Santista, possui uma população total de 1.874.118 habitantes em 2023. Dentre eles, 19,45% são mulheres com mais de 60 anos e 14,95% são homens com mais de 60 anos. Em 2000, a parcela da população idosa na Baixada Santista representava 10,20% dos habitantes. Esse número aumentou para 17,29% em 2023, de acordo com o estudo. O envelhecimento das populações é um fator impulsionador do alto consumo de produtos farmacêuticos. Fármacos que são anti-hipertensivos (como valsartan, losartan e atenolol), são mais frequentemente utilizados por idosos. É importante lembrar que a segurança ambiental e a saúde pública estão intrinsecamente ligadas e a compreensão dos

níveis de toxicidade dos fármacos é um passo crucial na busca por soluções sustentáveis.

Pesquisas anteriores revelaram que organismos marinhos expostos ao losartan apresentaram aumento de danos no DNA e redução da estabilidade da membrana lisossômica, devido a alterações na fluidez da membrana celular (ZOUMPOULAKIS *et al.*, 2003; GONZALEZ *et al.*, 2015; PEREIRA *et al.*, 2016; GROS *et al.*, 2017). Os fármacos também podem causar preocupações relacionadas à contaminação e às alterações em peixes, visto que já foram relatados efeitos tóxicos devido à exposição aos fármacos (GILTROW *et al.*, 2009; HAZELTON *et al.*, 2013; MADUREIRA *et al.*, 2012), o que ressalta a importância de estabelecer limites desses compostos no ambiente para garantir a segurança das espécies. Além disso, a contaminação por fármacos pode afetar a importância nutricional do peixe, resultando em efeitos indesejáveis para os seres humanos. Esses efeitos tóxicos discutidos são principalmente causados pelos processos de bioacumulação e biomagnificação de compostos nos peixes (MADUREIRA *et al.*, 2012; BAIRD & CANN, 2008).

No Brasil, existem duas resoluções que estabelecem os limites máximos permitidos para contaminantes em ambientes aquáticos. A primeira é a Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente - CONAMA N° 357/2005, que define os valores máximos para elementos inorgânicos e compostos orgânicos em águas (BRASIL, 2005). A segunda é a Resolução CONAMA N° 454/2012, que estabelece os valores máximos para elementos inorgânicos e substâncias orgânicas em materiais dragados de rios, como o sedimento (BRASIL, 2012). Embora alguns desses elementos e compostos tenham seus limites máximos estabelecidos por essas legislações, muitos ainda não foram incluídos e, conseqüentemente, não são monitorados (MONTAGNER *et al.*, 2017).

É crucial ressaltar que até o momento, não há regulamentações que estabeleçam limites máximos de resíduos (MRL - *Maximum Residue Limits*, em inglês) para fármacos. Assim, é essencial expandir os estudos para enriquecer o diálogo e viabilizar a determinação desses valores. Em uma iniciativa recente, a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) está empenhada na avaliação da

presença de fármacos em águas de cinco regiões do Brasil, visando aprimorar o debate sobre essa questão (FUNASA, 2014).

Como foi dito anteriormente, o consumo global de peixes cresceu exponencialmente nas últimas décadas. Este alimento é uma fonte rica de ácidos graxos ômega-3, bem como das vitaminas D e B2. A presença desses ácidos graxos ômega-3 aumenta os benefícios para a saúde do peixe, melhorando suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Apesar de alguns estudos sugerirem que um aumento no consumo de peixes pode levar à toxicidade, os enormes benefícios para a saúde o tornam uma escolha acertada como alimento e rica fonte de nutrientes. Diante desse cenário, é imprescindível aprofundar as pesquisas que visam identificar a presença de fármacos em peixes, permitindo uma discussão mais aprimorada sobre o assunto, considerando a relevância nutricional e econômica do pescado.

A análise dos dados do presente levantamento bibliográfico evidenciou que cada vez mais se observa a presença de produtos farmacêuticos em ambientes aquáticos, evidenciando preocupações devido à sua toxicidade em concentrações reduzidas. Essas substâncias ainda não são contempladas pela legislação e nas orientações de monitoramento, além disto sua avaliação de riscos ambientais é dificultada pela compreensão limitada de seus efeitos em organismos expostos. Assim, sua presença no meio ambiente necessita ser estudada, monitorada e debatida, tanto sob a ótica ambiental quanto da segurança alimentar, pois todos estes compostos são quantificados na parte edível dos organismos utilizados na alimentação humana.

CONCLUSÃO

A análise dos dados do presente levantamento bibliográfico evidenciou a necessidade de se aprofundar o conhecimento e de se estabelecer limites máximos de resíduos de fármacos em pescado, sob a ótica da segurança alimentar. É necessário que se continue a aprofundar o estudo do impacto destes resíduos, considerando o cenário de aumento na utilização de medicamentos nas próximas décadas, em função do próprio envelhecimento da população. A

ausência de regulamentações nesse sentido pode levar a riscos para a saúde humana, uma vez que os trabalhos abordados na região de estudo, já evidenciaram a existência de contaminação ambiental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESSA, D.M.S., CARR, R.S., RACHID, B.R.F., SOUSA, E.C.P.M., HORTELLANI, M.A., SARKIS, J.E.S. Influence of a Brazilian sewage outfall on the toxicity and contamination of adjacent sediments. **Marine Pollution Bulletin**, v. 50, n. 8, p. 875-885, 2005.

ABESSA, D. M. S.; RACHID, B. R. F.; MOSER, G. A.; FERNANDES, A. J. C. Efeitos ambientais da disposição oceânica de esgotos por meio de emissários submarinos: uma revisão. *O Mundo da Saúde*, v. 36, n. 4, p. 643-661, 2012.

AL-MAJED, A. R. A.; ASSIRI, E.; KHALIL, N. Y.; ABDEL-AZIZ, H. A. Losartan: comprehensive profile. **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**, v. 40, p. 159-194, 2015.

BAIRD, C. & CANN, M. **Química ambiental**. Bookman, 2008. ISBN 9788536300023

BAGNIS, S.; FITZSIMONS, M.F.; SNAPE, J.; TAPPIN, A.; COMBER, S. Impact of the wastewater-mixing zone on attenuation of pharmaceuticals in natural waters: implications for an impact zone inclusive environmental risk assessment. **Sci. Total Environ.** 658, 42–50, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.12.191> . Acesso em: 09/03/2023.

BARBALHO, G. H. N & ROSENO, K. T. Descarte de fármacos na Baixada Santista: Conscientização da população. **Anais do Encontro Nacional de Pós-Graduação – VII ENPG**, Vol.2, p. 251-255, 2018. ISSN: 2594-6153

BARREIROS, L.; QUEIROZ, J. F.; MAGALHÃES, L. M.; SILVA, A. M. T.; SEGUNDO, M. A. Analysis of 17- β -estradiol and 17- α -ethinylestradiol in biological and environmental matrices – A review. **Microchem J**, v. 126, p. 243-262, 2016.

BAYEN, S.; ZHANG, H.; DESAI, M. M.; OOI, S. K.; KELLY, B. C. Occurrence and distribution of pharmaceutically active and endocrine disrupting compounds in Singapore's marine environment: Influence of hydrodynamics and physical-chemical properties. **Environ Pollut**, v. 182, p. 1-8, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde. Brasília, 2004. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0306_07_12_2004.html . Acesso em: 27 de novembro de 2022.

BRASIL. **Resolução CONAMA 357, de 17 de março de 2005. Conselho Nacional de Meio Ambiente**. Ministério do Meio Ambiente – MMA. Brasília, 2005. Disponível em: <https://conama.mma.gov.br/> Acesso em: 28 de novembro de 2022.

BRASIL. **Resolução CONAMA 454, de 01 de novembro de 2012. Conselho Nacional de Meio Ambiente**. Ministério do Meio Ambiente – MMA. Brasília, 2012. Disponível em: <https://conama.mma.gov.br/> Acesso em: 28 de novembro de 2022.

BRASIL. Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA. Brasília, 2021. Consumo e tipos de Peixe no Brasil. Acesso: 08 de novembro de 2022.

BILA, D. M. & DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química nova**, v. 26, p. 523-530, 2003.

BINDSCHEDLER S.; VU BOUQUET T. Q. T.; JOB D.; JOSEPH E.; JUNIER P. Fungal biorecovery of gold from e-waste. **Advances in applied microbiology**, v. 99: p. 53–81, 2017.

BOSCH, A.C.; O'NEILL, B.; SIGGE, G.O.; KERWATH, S.E.; HOFFMAN, L.C. Heavy metals in marine fish meat and consumer health: A review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 96: p. 32–48, 2015.

BORGÅ K. Ecotoxicology: Bioaccumulation. **Reference module in earth systems and environmental sciences**. Elsevier, Amsterdam, 2013.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.00765-X>

BRODIN, T.; FICK, J.; JONSSON, M.; KLAMINDER, J. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. **Science**, v. 339, n. 6121, p. 814-815, 2013.

BUENO, C.S.; WEBER, D.; OLIVEIRA, K. R. Farmácia caseira e descarte de medicamentos no bairro Luiz Fogliatto do município de Ijuí-RS. **Revista Ciências Farmacêutica Básica Aplicada**, v. 30, n. 2, p. 203-210, 2009.

CARTAGENA, C. J. Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmacêuticos. **Revista Lasallista de Investigación**, v.8, n.2, p. 143-153, 2011.

CFF - Conselho Federal de Farmácia, 2014. **Curtas: O Medicamento Mais Vendido No Brasil Em 2014**.
<http://www.cff.org.br/noticia.php?id=2529> . Acesso em: 28 de fevereiro de 2023.

CHANG, S.; ZDANOWICZ, V. S.; MURCHELANO, R. A. Associations between liver lesions in winter flounder (*Pleuronectes americanus*) and sediment chemical contaminants from north-East United States estuaries. **ICES Journal of Marine Science**, v. 55, p. 954 – 969, 1998. <https://doi.org/10.1006/jmsc.1998.0354>

CHEN, Z. F.; YING, G. G.; LIU, Y. S.; ZHANG, Q. Q.; ZHAO, J. L.; LIU, S. S.; CHEN, J.; PENG, F. J.; LAI, H. J.; PAN, C. G. Triclosan as a surrogate for household biocides: Na investigation into biocides in aquatic environments of a highly urbanized region. **Water Res**, v. 58, p. 269 – 279, 2014.

CHI, C. F.; HU, F. Y.; WANG, B.; LI, Z. R.; LUO, H. Y. Influence of amino acid compositions and peptide profiles on antioxidant capacities of two protein hydrolysates from skipjack tuna (*Katsuwonus pelamis*) dark muscle. **Marine Drugs**, v. 13 (5), p. 2580–2601, 2015 (a).

CLEUVERS, M. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 59, n. 3, p. 309-315, 2004.

CFF - CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Descarte de medicamentos pode ter logística reversa obrigatória. 2019. Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5275&titulo=Descarte+de+medicamentos+pode+ter+log%C3%ADstica+reversa+obrigat%C3%B3ria> . Acesso em: 31 de julho de 2023.

CORDEIRO, C. A. M. Tecnologia de alimentos: tópicos físicos, químicos e biológicos: volume 2. *In*: **Contaminantes inorgânicos em pescado**. Guarujá, SP: Editora Científica Digital, p. 65 – 79, 2020.

CORTEZ, F. S.; PEREIRA, C. D. S.; SANTOS, A. R.; CESAR, A.; CHOUERI, R. B.; DE ASSIS MARTINI, G.; BOHRER-MOREL, M. B.

Biological effects of environmentally relevant concentrations of the pharmaceutical Triclosan in the marine mussel *Perna perna* (Linnaeus, 1758). **Environmental pollution**, v. 168, p. 145-150, 2012.

CORTEZ, F. S. Estudo ecotoxicológico de contaminantes de preocupação emergente na baía de Santos, SP. 2018. 163 p. **(Tese Doutorado)** - Universidade Estadual Paulista, Campus do Litoral Paulista - Instituto de Biociências, 2018.

CORTEZ, F. S.; DA SILVA SOUZA, L.; GUIMARÃES, L. L.; ALMEIDA, J. E.; PUSCEDDU, F. H.; MARANHO, L. A.; PEREIRA, C. D. S. Ecotoxicological effects of losartan on the brown mussel *Perna perna* and its occurrence in seawater from Santos Bay (Brazil). **Science of the Total Environment**, v. 637, p. 1363-1371, 2018.

DA SILVA ESCHER, M. A.; AMÉRICO-PINHEIRO, J. H. P.; TORRES, N. H.; FERREIRA, L. F. R. A problemática ambiental da contaminação dos recursos hídricos por fármacos. **Brazilian Journal of Environmental Sciences (RBCIAMB)**, n. 51, p. 141-148, 2019.

DEL CARMEN GÓMEZ-REGALADO, M.; MARTÍN, J.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E.; ZAFRA-GÓMEZ, A. Bioaccumulation/bioconcentration of pharmaceutical active compounds in aquatic organisms: Assessment and factors database. **Science of The Total Environment**, v. 861, p. 160638, 2023.

DE OLIVEIRA SARTORI, A. G.; AMANCIO, R. D. Pescado: importância nutricional e consumo no Brasil. *Segurança alimentar e nutricional*, v. 19, n. 2, p. 83-93, 2012.

DE SOUSA, J. A.; PUSCEDDU, F. H.; ORTEGA, A. D. S. B.; DOS SANTOS, R. A. G.; DE SOUZA ABESSA, D. M.; PEREIRA, C. D. S.; MARANHO, L. A. Biological effects caused by the pharmaceuticals losartan and diclofenac, and their mixture on marine organisms.

Ecotoxicology and Environmental Contamination, v. 17, n. 1, p. 114-123, 2022.

DIRECTIVE, Water Framework. Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directives 2000/60/EC and 2008/150. **EC as regards priority substances in the field of water policy**, 2012.

EADES, C.; WARING, C. P. The effects of diclofenac on the physiology of the green shore crab *Carcinus maenas*. **Marine environmental research**, v. 69, p. S46-S48, 2010.

ERICSON, H.; THORSÉN, G.; KUMBLAD, L. Physiological effects of diclofenac, ibuprofen and propranolol on Baltic Sea blue mussels. **Aquatic Toxicology**, v. 99, n. 2, p. 223-231, 2010.

FABBRI, R.; MONTAGNA, M.; BALBI, T.; RAFFO, E.; PALUMBO, F.; CANESI, L. Adaptation of the bivalve embryotoxicity assay for the high throughput screening of emerging contaminants in *Mytilus galloprovincialis*. **Marine environmental research**, v. 99, p. 1-8, 2014.

FATTA-KASSINOS, D.; MERIC, S.; NIKOLAOU, A. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Analytical and bioanalytical chemistry*, v. 399, p. 251-275, 2011.

FEITO, R.; VALCÁRCEL, Y.; CATALÁ, M. Biomarker assessment of toxicity with miniaturised bioassays: diclofenac as a case study. **Ecotoxicology**, v. 21, p. 289-296, 2012.

FONTES, M. K.; GUSSO-CHOUERI, P. K.; MARANHO, L. A.; DE SOUZA ABESSA, D. M.; MAZUR, W. A.; DE CAMPOS, B. G.; PEREIRA, C. D. S. A tiered approach to assess effects of diclofenac on the brown mussel

Perna perna: A contribution to characterize the hazard. **Water research**, v. 132, p. 361-370, 2018.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. The State of World Fisheries and Aquaculture. Fisheries and Aquaculture Department. Rome: FAO; 2009.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, H. H. S. Safety and effectiveness of consumer antiseptics; topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. Final rule. Federal Register, v. 81, n. 172, p. 61106-61130, 2016.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS [FAO]. **The State of World Fisheries and Aquaculture 2018: Meeting the sustainable development goals**. FAO Fisheries and Aquaculture Department, FAO, Rome, Italy, 2020. <https://doi.org/10.4060/ca9231en>

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS [FAO], 2022. The State of World Fisheries and Aquaculture 2022. **Towards Blue Transformation**. FAO Fisheries and Aquaculture Department, FAO, Rome, Italy, 2022. <https://doi.org/10.4060/cc0461en>.

FUNASA. **Editais de chamamento público nº 1/2014**. 2014.

GARRISON, A. W.; POPE, J. D.; ALLEN, F. R.; KEITH, C. H. Identification and analysis of organic pollutants in water. *In: KEITH, C. H. (org.). Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water*. Michigan: Ann Arbor Science, p. 517- 566, 1976.

GELLER, M.; KRYMCHANTOWSKI, A. V.; STEINBRUCH, M.; KARIN, S. C.; RIBEIRO, M. G. Utilização do diclofenaco na prática clínica: revisão

das evidências terapêuticas e ações farmacológicas. **Rev Bras Clin Med**, v. 10, n. 1, p. 29-38, 2012.

GEPHART, J. A.; GOLDEN, C. D.; ASCHE, F.; BELTON, B.; BRUGERE, C.; FROEHLICH, H. E.; FRY J. P.; HALPERN, B. S.; HICKS C. C.; JONES, R. C.; KLINGER D. H.; LITTLE, D. C.; MCCAULEY, D. J.; THILSTED, S. H.; TROELL, M.; ALLISON, E. H. Scenarios for global aquaculture and its role in human nutrition. **Reviews in Fisheries Science and Aquaculture**, 29 (1), pp. 122-138, 2021.
<https://doi.org/10.1080/23308249.2020.1782342>

GILTROW, E.; ECCLES, P. D.; WINTER, M. J.; MCCORMACK, P. J.; RAND-WEAVER, M.; HUTCHINSON, T. H.; SUMPTER, J. P. Chronic effects assessment and plasma concentrations of the beta-blocker propranolol in fathead minnows (*Pimephales promelas*). **Aquatic Toxicology**, v. 95, n. 3, p. 195-202, 2009.

GÓMEZ-OLIVÁN, L. M.; GALAR-MARTÍNEZ, M.; GARCÍA-MEDINA, S.; VALDÉS-ALANÍS, A.; ISLAS-FLORES, H.; NERI-CRUZ, N. Genotoxic response and oxidative stress induced by diclofenac, ibuprofen and naproxen in *Daphnia magna*. **Drug and chemical toxicology**, v. 37, n. 4, p. 391-399, 2014.

GÓMEZ-REGALADO, M. C.; MARTÍN, J.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E.; ZAFRA-GÓMEZ, A. Bioaccumulation/bioconcentration of pharmaceutical active compounds in aquatic organisms: Assessment and factors database. **Science of The Total Environment**, v. 861, p. 160638, 2023.

GONZALEZ-REY, M.; TAPIE, N.; LE MENACH, K.; DEVIER, M. H.; BUDZINSKI, H.; BEBIANNO, M. J. Occurrence of pharmaceutical compounds and pesticides in aquatic systems. **Marine Pollution Bulletin**, v. 96 (1-2), p. 384-400, 2015.

GROS, M.; BLUM, K. M.; JERNSTEDT, H.; RENMAN, G.; RODRÍGUEZ-MOAZ, S.; HAGLUND, P.; AHRENS, L. Screening and prioritization of micropollutants in wastewaters from on-site sewage treatment facilities. **Journal of Hazardous Materials**, 328, 37-45, 2017.

GROSSELI, G. M. Contaminantes emergentes em estações de tratamento de esgoto aeróbia e anaeróbia. 2016. 119 p. **(Tese Doutorado)** - Universidade Federal de São Carlos, 2016.

GU, Y.G.; KE, C.L.; LIU, Q.; LIN, Q. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in sediments of Zhelin Bay, the largest mariculture base on the eastern Guangdong coast, South China: characterization and risk implications. **Marine Pollution Bulletin**, v. 110, p. 603 – 608, 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.06.025>

HAZELTON, P. D.; COPE, W. G.; MOSHER, S.; PANDOLFO, T. J.; BELDEN, J. B.; BARNHART, M. C.; BRINGOLF, R. B. Fluoxetine alters adult freshwater mussel behavior and larval metamorphosis. **Science of Total Environment**, v. 445-446, p. 94-100, 2013.

HOEGER, B.; KÖLLNER, B.; DIETRICH, D. R.; HITZFELD, B. Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta* f. *fario*). **Aquatic toxicology**, v. 75, n. 1, p. 53-64, 2005.

HORKÝ, P.; GRABIC, R.; GRABICOVÁ, K.; BROOKS, B. W.; DOUDA, K.; SLAVÍK, O.; RANDÁK, T. Methamphetamine pollution elicits addiction in wild fish. **Journal of Experimental Biology**, v. 224, n. 13, p. jeb 242-145, 2021.

KAFAEI, R.; PAPARI, F.; SEYEDABADI, M.; SAHEBI, S.; TAHMASEBI, R.; AHMADI, M.; SORIAL, G. A.; ASGARI, G.; RAMAVANDI, B. Occurrence, distribution, and potential sources of antibiotics pollution in

the water-sediment of the northern coastline of the Persian Gulf, Iran. **Sci Total Environ**, v. 627, p. 703-712, 2018.

KIDD, K. A.; BLANCHFIELD, P. J.; MILLS, K. H.; PALACE, V. P.; EVANS, R. E.; LAZORCHAK, J. M.; FLICK, R. W. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 21, p. 8897-8901, 2007.

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 wastewaters contaminants in US streams, 1999-2000: A national reconnaissance. **Environ Sci Technol**, v. 36, p. 1202 – 1211, 2002.

LI, R.; HUA, P.; ZHANG, J.; KREBS, P. Effect of anthropogenic activities on the occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons in aquatic suspended particulate matter: Evidence from Rhine and Elbe Rivers. **Water Research**, v. 179, p. 115901, 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115901>

LOURO, H.; HEINÄLÄ, M.; BESSEMS, J.; BUEKERS, J.; VERMEIRE, T.; WOUTERSEN, M.; VAN ENGELEN, J.; BORGES, T.; ROUSSELLE, C.; OUGIER, E.; ALVITO, P.; MARTINS, C.; ASSUNÇÃO, R.; SILVA, M. J.; PRONK, A.; SCHADDELEE-SCHOLTEN, B.; DEL CARMEN GONZALEZ, M.; DE ALBA, M.; CASTAÑO, A.; VIEGAS, S.; HUMAR-JURIC, T.; KONONENKO, L.; LAMPEN, A.; VINGGAARD, A. M.; SCHOETERS, G.; KOLOSSA-GEHRING, M.; SANTONEN, T. Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: Current practices and recommendations for the future. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 222, n. 5, p. 727-737, 2019.

LU, G., XIE, Z., ZHANG, Z. Effects of dissolved organic matter, feeding, and water flow on the bioconcentration of diclofenac in crucian carp

(*Carassius auratus*). **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 7776-7784, 2018.

MADUREIRA, T. V.; ROCHA, M. J.; CRUZEIRO, C.; RODRIGUES, I.; MONTEIRO, R. A.; ROCHA, E. The toxicity potential of pharmaceuticals found in the Douro River estuary (Portugal): evaluation of impacts on fish liver, by histopathology, stereology, vitellogenin and CYP1A immunohistochemistry, after sub-acute exposures of the zebrafish model. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 34, n. 1, p. 34-45, 2012.

MEZZELANI, M. & REGOLI, F. The biological effects of pharmaceuticals in the marine environment. **Annu Rev. Mar. Sci.** **14**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-marine-040821-075606> . Acesso em: 09/03/2023.

MEZZELANI, M.; PERUZZA, L.; D'ERRICO, G.; MILAN, M.; GORBI, S.; REGOLI, F. Mixtures of environmental pharmaceuticals in marine organisms: Mechanistic evidence of carbamazepine and valsartan effects on *Mytilus galloprovincialis*. **Science of The Total Environment**, v. 860, p. 160 - 465, 2023.

MEYER, W.; REICH, M.; EIER, S.; BEHRENDT, J.; GULYAS, H.; OTTERPOHL, R. Measured and predicted environmental concentrations of carbamazepine, diclofenac, and metoprolol in small and medium rivers in northern Germany. **Environmental monitoring and assessment**, v. 188, p. 1-16, 2016.

MILIĆEVIĆ, T.; ROMANIĆ, S. H.; POPOVIĆ, A.; MUSTAĆ, B.; ĐINOVIĆ-STOJANOVIĆ, J.; JOVANOVIĆ, G.; RELIĆ, D. Human health risks and benefits assessment based on OCPs, PCBs, toxic elements and fatty acids in the pelagic fish species from the Adriatic Sea. **Chemosphere**, v. 287, p. 132068, 2022.

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

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. ONU 2015. A AGENDA 2030 para o Desenvolvimento Sustentável. Traduzido pelo Centro de Informação das Nações Unidas para o Brasil (UNIC Rio), 41p. Disponível: <https://sustainabledevelopment.un.org>.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. ONU. 2018. Glossário de termos do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 14: Conservar e usar sustentavelmente os oceanos, os mares e os recursos marinhos para o desenvolvimento sustentável. 42p.

ORTEGA, A. S. B.; MARANHO, L. A.; NOBRE, C. R.; MORENO, B. B.; RAFAEL SOLÉ GUIMARÃES, R. S.; LEBRE, D. T.; ABESSA, D. M. S.; RIBEIRO, D. A.; PEREIRA, C. D. S. Detoxification, oxidative stress, and cytogenotoxicity of crack cocaine in the brown mussel *Perna perna*. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, p. 27569-27578, 2019.

PEREIRA, C. D. S.; ABESSA, D. M. S.; CHOUERI, R. B.; ALMAGRO-PASTOR, V.; CESAR, A.; MARANHO, L. A.; MARTÍN-DÍAZ, M. L.; TORRES, R. J.; GUSSO-CHOUERI, P. K.; ALMEIDA, J. E.; CORTEZ, F. S.; MOZETO, A. A.; SILBIGER, H. L. N.; SOUSA, E. C. P. M.; DEL VALLS, T. A.; BAINY, A. C. D. Ecological relevance of sentinels' biomarker responses: A multi-level approach. **Marine Poll Bull** 96, 118-126, 2014.

PEREIRA, C. D. S.; MARANHO, L. A.; CORTEZ, F. S.; PUSCEDDU, F. H.; SANTOS, A. R.; RIBEIRO, D. A.; GUIMARÃES, L. L. Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone. **Science of the Total Environment**, v. 548, p. 148-154, 2016.

PMAP-SP, 2023. Projeto de Monitoramento da Atividade Pesqueira no Estado de São Paulo. Disponível em: < <http://pescasp.fundepag.br/> >. Acesso em: 17 de março de 2023.

PMAP-SP, 2024. Projeto de Monitoramento da Atividade Pesqueira no Estado de São Paulo. Disponível em: < <http://pescasp.fundepag.br/> >. Acesso em: 17 de abril de 2024.

PUSCEDDU, F. H. Avaliação do risco ambiental de sedimentos contaminados com triclosan, ibuprofeno e 17 α -etinilestradiol empregando invertebrados marinhos bentônicos. 2016. 149 p. **(Tese de Doutorado)**. Universidade de São Paulo. 2016.

PUSCEDDU, F. H.; GUIMARÃES, M. M.; LOPES, L. O.; SOUZA, L. S.; CORTEZ, F. S.; PEREIRA, C. D. S.; CESAR, A. Biological effects of the antihypertensive losartan under different ocean acidification scenarios. **Environmental Pollution**, v. 292, p. 118-329, 2022.

RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, Á.; CAMACHO, M.; HENRÍQUEZ-HERNÁNDEZ, L. A.; BOADA, L. D.; RUIZ-SUÁREZ, N.; VALERÓN, P. F.; LUZARDO, O. P. Assessment of human health hazards associated with the dietary exposure to organic and inorganic contaminants through the consumption of fishery products in Spain. **Science of the Total Environment**, v. 557, p. 808-818, 2016.

SANTO DA SILVA, P. E.; RODRIGUES, M. D. N.; PEREIRA, I. E. S.; MENDES, V. R.; CAVALCANTE, M. A.; FECURY, A. A. & MATTOS DIAS, C. A. G. Avaliação dos caracteres sensoriais de tambaqui (*Colossoma macropomum*) fresco vendido em feiras livres de Macapá (Amapá, Brazil) por escore qualiquantitativo. **Biota Amazonia**, v. 11, n. 1, p. 29-32, 2021.

SCHWARZENBACH, R. P.; ESCHER, B. I.; FENNER, K.; HOFSTETTER, T. B.; JOHNSON, C. A.; VON GUNTEN, U.; WEHRLI, B. The challenge of

micropollutants in aquatic systems. *Science*, v. 313, n. 5790, p. 1072-1077, 2006.

SEADE. **Baixada Santista é a região com maior proporção de idosos no estado, aponta Fundação Seade.** Seade – Fundação Sistema Estadual de Análises de Dados. Disponível em:< <https://www.seade.gov.br/> > (Acesso em: 27 de março de 2023).

SINGH, M.; KAUR, M.; KUKREJA, H.; CHUGH, R.; SILAKARI, O.; SINGH, D. Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: From nerve toxins to neuroprotection. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 70, p. 165 – 188, 2013.

TREVISAN, R.; FLESCHE, S.; MATTOS, J. J.; MILANI, M. R.; BAINY, A. C. D.; DAFRE, A. L. Zinc causes acute impairment of glutathione metabolism followed by coordinated antioxidant defenses amplification in gills of brown mussels *Perna perna*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 159, p. 22-30, 2014.

TRIEBSKORN, R.; CASPER, H.; HEYD, A.; EIKEMPER, R.; KÖHLER, H. R.; SCHWAIGER, J. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). **Aquatic toxicology**, v. 68, n. 2, p. 151-166, 2004.

USEPA – United States Environmental Protection Agency. 2008a. Reregistration Eligibility Decision for Triclosan. List B. Case No. 2340. 98p.

VAN DEN BRANDHOF, E. J.; MONTFORTS, M. Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 73, n. 8, p. 1862-1866, 2010.

WANG, W.-X. Bioaccumulation and biomonitoring. In: **Marine ecotoxicology**. Academic Press, p. 99-119, 2016.

WELLINGTON, E. M.; BOXALL, A. B.; CROSS, P.; FEIL, E. J.; GAZE, W. H.; HAWKEY, P. M.; WILLIAMS, A. P. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. **The Lancet infectious diseases**, v. 13, n. 2, p. 155-165, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. **World Health Organization**, 2019.

XU, L.; DONG, W.; ZHAO, J.; XU, Y. Effect of Marine Collagen Peptides on Physiological and Neurobehavioral Development of Male Rats with Perinatal Asphyxia. **Marine Drugs**, v. 13, (6), p. 3653 – 3671, 2015.
<https://doi.org/10.3390/md13063653>

YOU, L. J.; ZHAO, M. M.; REGENSTEIN, J. M.; REN, J. Y. Purification and identification of antioxidative peptides from loach (*Misgurnus anguillicaudatus*) protein hydrolysate by consecutive chromatography and electrospray ionization – mass spectrometry. **Food Research International**, v. 43, p. 1167–1173, 2010.

ZOUMPOULAKIS, P.; DALIANI, I.; ZERVOU, M.; KYRIKOU, I.; SIAPI, E.; LAMPRIKIDIS, G.; MAVROMOUSTAKOS, T. Losartan's molecular basis of interaction with membranes and AT1 receptor. **Chemistry and physics of lipids**, v. 125, n. 1, p. 13-25, 2003.

PARECER FINAL DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Discente: MARIANA CALTABIANO FRANK

Título: "Consumo de pescado e riscos da presença de fármacos no ambiente aquático"

Orientador: Dra. Rúbia Yuri Tomita

Curso/Habilitação: Bacharelado em Ciências Biológicas/Gerenciamento Costeiro

COMISSÃO EXAMINADORA	CONCEITO
Dra. Rúbia Yuri Tomita	APROVADA
Dr. Fernando Sanzi Cortez	APROVADA
Prof. Dr. Denis Moledo de Souza Abessa	APROVADA

PARECER:

A aluna foi aprovada por unanimidade.

CONCEITO FINAL:

A Comissão Examinadora abaixo assinada conclui que a discente **Mariana Caltabiano Frank** obteve o seguinte conceito:



APROVADO



REPROVADO

São Vicente, 04 de julho de 2024.

[Assinatura]

Dra. Rúbia Yuri Tomita

[Assinatura]

Dr. Fernando Sanzi Cortez

[Assinatura]

Prof. Dr. Denis Moledo de Souza Abessa