AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**Estudo dos efeitos ecotoxicológicos dos fármacos paracetamol e dipirona
sódica para organismos aquáticos**

VANESSA LAMEIRA

Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
doutor em ciências na área de
tecnologia nuclear – Materiais
Orientadora: Dra. Maria Beatriz
Bohrer-Morel

Dedico este trabalho a minha mãe
Sonia Mariza, ao meu pai Nilo
Lameira, a minha sobrinha Alwdree
Lameira, a Lybra e
Penélope...obrigada pela
cumplicidade, fidelidade e amor.

Dedico também este trabalho a todas
as Daphnias, Ceriodaphnias e peixes
que tornaram os experimentos
possíveis...

Um dia você aprende...

Depois de algum tempo você aprende a diferença, a sutil diferença entre dar a mão e acorrentar uma alma. E você aprende que amar não significa apoiar-se, e que companhia nem sempre significa segurança ou proximidade. E começa aprender que beijos não são contratos, tampouco promessas de amor eterno. Começa a aceitar suas derrotas com a cabeça erguida e olhos radiantes, com a graça de um adulto – e não com a tristeza de uma criança. E aprende a construir todas as suas estradas no hoje, pois o terreno do amanhã é incerto demais para os planos, ao passo que o futuro tem o costume de cair em meio ao vão.

Depois de um tempo você aprende que o sol pode queimar se ficarmos expostos a ele durante muito tempo. E aprende que não importa o quanto você se importe: algumas pessoas simplesmente não se importam... E aceita que não importa o quão boa seja uma pessoa, ela vai feri-lo de vez em quando e, por isto, você precisa estar sempre disposto a perdoá-la.

Aprende que falar pode aliviar dores emocionais. Descobre que se leva um certo tempo para construir confiança e apenas alguns segundos para destruí-la; e que você, em um instante, pode fazer coisas das quais se arrependerá para o resto da vida. Aprende que verdadeiras amizades continuam a crescer mesmo a longas distâncias, e que, de fato, os bons e verdadeiros amigos foram a nossa própria família que nos permitiu conhecer. Aprende que não temos que mudar de amigos: se compreendermos que os amigos mudam (assim como você), perceberá que seu melhor amigo e você podem fazer qualquer coisa, ou até coisa alguma, tendo, assim mesmo, bons momentos juntos.

Descobre que as pessoas com quem você mais se importa na vida são tomadas de você muito cedo, ou muito depressa. Por isso, sempre devemos deixar as pessoas que verdadeiramente amamos com palavras brandas, amorosas, pois cada instante que passa carrega a possibilidade de ser a última vez que as veremos; aprende que as circunstâncias e os ambientes possuem influência sobre nós, mas somente nós somos responsáveis por nós mesmos; começa a compreender que não se deve comparar-se com os outros, mas com o melhor que se pode ser.

Descobre que se leva muito tempo para se tornar a pessoa que se deseja tornar, e que o tempo é curto. Aprende que não importa até o ponto onde já chegamos, mas para onde estamos, de fato, indo ... mas, se você não sabe para onde está indo, qualquer lugar servirá.

Aprende que: ou você controla seus atos e temperamento, ou acabará escravo de si mesmo, pois eles acabarão por controlá-lo; e que ser flexível não significa ser fraco ou não ter personalidade, pois não importa o quão delicada ou frágil seja uma situação, sempre existem dois lados a serem considerados, ou analisados.

Aprende que heróis são pessoas que foram suficientemente corajosas para fazer o que era necessário fazer, enfrentando as consequências de seus atos. Aprende que paciência requer muita persistência e prática. Descobre que, algumas vezes, a pessoa que você espera que o chute quando você cai, poderá ser uma das poucas que o ajudará a levantar-se. Aprende que não importa em quantos pedaços o seu coração foi partido: simplesmente o mundo não irá parar para que você possa consertá-lo. Aprende que o tempo não é algo que possa voltar atrás. Portanto, plante você mesmo seu jardim e decore sua alma – ao invés de esperar eternamente que alguém lhe traga flores. E você aprende que, realmente, tudo pode suportar; que realmente é forte e que pode ir muito mais longe – mesmo após ter pensado não ser capaz. E que realmente a vida tem seu valor, e, você, o seu próprio e inquestionável valor perante a vida.

William Shakespeare

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pela força e por me tornar possível todas as realizações da minha vida,

Ao CNPQ pelo auxílio financeiro,

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), pelo espaço físico e auxílio no projeto,

A minha querida orientadora, Maria Beatriz Bohrer-Morel pela paciência, ensinamentos, carinho, amizade e por estar presente mesmo distante.

A Dra. Maria Aparecida Faustino e Dra Marycel Cotrim, pelas sugestões e ajuda sempre dada,

Ao Dr. Camilo Pereira pelas sugestões e ajuda fundamental para realização deste trabalho, muito obrigada mesmo!

A Dra. Elaine Arantes Jardim Martins, pelo carinho e amizade,

Ao Elias pelo carinho, e risadas no café da tarde que sem dúvida foram essenciais para relaxar nos momentos de estresse,

Aos componentes da Banca, pelas futuras sugestões,

Aos meus pais, Sonia Mariza Pompeu Lameira e Nilo Lameira pelo amor incondicional e por sempre acreditarem em mim, palavras não expressariam minha gratidão, eu amo vocês,

Aos meus irmãos Roger Lameira e Fabíola Lameira, a minha cunhada Elenita Lameira e amiga Maria Aparecida, pelo incentivo sempre me dado,

A minha sobrinha Alwdree Lameira por transformar meus períodos de estresse em magia e leveza, eu sempre aprendo muito com você e te amo demais,

A minha especial amiga Joyce Topam por me ajudar em todas as dificuldades, por estar sempre presente, por acreditar em mim, pelo carinho, cumplicidade, pelos ensinamentos e ajuda essencial com o trabalho,

A minha querida amiga-irmã Ana Carolina Ribeiro dos Santos pela amizade e companheirismo durante todos estes anos de convívio e de amizade verdadeira,

A minha querida amiga “interiorana” Cintia Torres, pela grande amizade, por sempre dizer “você consegue”, quando eu sentia medo, pelo companheirismo, carinho e ajuda essencial para realização deste trabalho,

A minha querida amiga e grande águia Ju ruiva pelo incentivo, amizade verdadeira e todos os momentos alegres que me proporciona, conversas que de conforto, adoro você.

A minha querida amiga Thais Pires pela ajuda com o trabalho, por acreditar em mim sempre, pela essência e pelos ensinamentos e reflexões, muito obrigada,

A minha amiga Gabriela Fanaro da Costa pela amizade de infância, pelos ensinamentos e por ser uma grande referência para mim,

A Dra. Angélica Megda da Silva, amiga muito querida, pelo carinho e pelo companheirismo vindo desde a época do Mestrado, mas principalmente obrigada por ser minha grande amiga;

Ao meu grande amigo Caio Buongermينو, pela ajuda nos experimentos, pelo carinho, apoio sempre me dado e pela nossa amizade,

A minha amiga Giovana Teixeira Gimiliani, por me ajudar sempre nos experimentos, pelo pensamento positivo (principalmente no Seminário de área), principalmente pela nossa amizade,

A amiga Carol Nunes pela ajuda nos ensaios, carinho e amizade,

A amiga Diana, pelos momentos “engraçados” no labo, mas principalmente pela gentileza e amizade,

Ao amigo Ms. Fábio Pusceddu, pela imensa ajuda, principalmente no final da tese e amizade de anos...obrigada Binho.

A amiga Fernanda Lie ikari, pelo ajuda e amizade

Ao pessoal do Laboratório Ecotoxicologia IPEN e UNISANTA, Marina, Gisela Martins e Fernando Cortez,

Aos Mestrandos Flávia Junqueira, Juliana, Renan da sala de estudo,

A Sisue e ao Dr. Rogero, pela ajuda,

A grande águia Aline Carvalho e ao Dr. Neil pelas mensagens de força e pelo treinamento "DL" que com toda certeza fez muita diferença...Super "4" para vocês,

A Susan Boyle e Ana Amália Tavares Barbosa pela lição de vida, parabéns!

As minha lindas e amadas cachorras Lybra e Penélope, obrigada por me ensinar sem mesmo falar, "vocês já nascem sabendo amar de uma maneira que nós humanos levamos uma vida inteira para aprender...muito obrigada por me ensinarem tantas coisas boas e me fazerem sentir a leveza e alegria da vida! Obrigada por me escolherem como dona...muito obrigada"

A todos que fazem parte da minha vida e que sempre acreditaram em mim....o meu MUITO OBRIGADA.....

ESTUDO DOS EFEITOS ECOTOXICOLÓGICOS DOS FÁRMACOS PARACETAMOL E DIPIRONA PARA ORGANISMOS AQUÁTICOS

VANESSA LAMEIRA

RESUMO

O presente estudo avaliou os efeitos letais e subletais de dipirona sódica e paracetamol para organismos de água doce. O efeito letal foi determinado pela realização de ensaios agudos com *D. similis*, *C. dubia*, *C. silvestrii* e *D. rerio*. A influência da temperatura, tipo de água de diluição e fotoperíodo na ecotoxicidade aguda foram avaliadas. Os efeitos subletais foram determinados por meio de ensaios de embriotoxicidade com *D. similis* (20°C), crônicos individuais e populacionais com *D. similis*, *C. dubia* e *C. silvestrii*. A influência da temperatura na ecotoxicidade crônica individual e populacional foi determinada. Os critérios para aceitabilidade para o controle (número de neonatas) nos ensaios populacionais com *D. similis* (20 e 25°C) e *C. dubia*, foram estabelecidos. Nos ensaios de ecotoxicidade aguda, *D. similis* (20°C) foi mais sensível a dipirona sódica que a 25°C e, para paracetamol, *D. similis* (25°C) foi mais sensível. A água de diluição influenciou na ecotoxicidade aguda apenas do paracetamol e o fotoperíodo não influenciou na ecotoxicidade aguda de ambos os fármacos. Os valores de CL(I);96H obtidos para *D. rerio* foram 3670 e 590mg.L⁻¹ para dipirona sódica e paracetamol, respectivamente. Dipirona sódica e paracetamol induziram malformações nas neonatas e embriões de *D. similis* e os valores de CI50 obtidos foram 21,1 e 94,00mg.L⁻¹, respectivamente. Os valores de CI50 nos ensaios crônicos individuais com dipirona sódica para *D. similis* (20°C e 25°C) foram 7,53mg.L e 8,08mg.L⁻¹, respectivamente. Para *C. dubia* e *C. silvestrii* a CI50 para ensaios crônicos individuais com dipirona sódica foram 5,38 e 3,57mg.L⁻¹, respectivamente. Nos ensaios crônicos individuais com paracetamol, a CI50 para *D. similis* (20°C) foi 21,84mg.L⁻¹ e 10,72mg.L⁻¹ para *D. similis* (25°C). Para *C. dubia* e *C. silvestrii* a CI50 nos ensaios crônicos individuais com paracetamol foram 7,24 e 4,15mg.L⁻¹, respectivamente. Como critérios de aceitabilidade para os ensaios crônicos populacionais estabeleceu-se para o controle de *D. similis* (20 e 25°C) e *C. dubia* 137, 143 e 80 neonatas, respectivamente. Os valores de CI50 nos ensaios populacionais com *D. similis* (20 e 25°C), *C. dubia* e *C. silvestrii* para dipirona sódica foram 8,84, 10,82, 4,68 e 2,81mg.L⁻¹, respectivamente. Para os ensaios populacionais com paracetamol os valores de CI50 para *D. similis* (20 e 25°C), *C. dubia* e *C. silvestrii* foram 9,57, 10,1, 6,48 e 4,26mg.L⁻¹, respectivamente. Os valores das concentrações que causaram ecotoxicidade aguda e crônica não são superiores as concentrações destes compostos no ambiente porém, de acordo com a classificação baseada na Diretiva Européia 93/67/EEC, estes compostos são classificados como nocivos para o ambiente.

ECOTOXICOLOGICAL STUDY OF EFFECTS OF THE PHARMACEUTICALS DIPYRONE SODIUM AND PARACETAMOL TO AQUATIC ORGANISMS

VANESSA LAMEIRA

ABSTRACT

The present study evaluated the lethal and sublethal effects of dipyrone and paracetamol to different freshwater organisms. The lethal effect was determined by acute toxicity assays with *D. similis*, *C. dubia*, *C. silvestrii* and *Danio rerio*. The influence of temperature, type of dilution water and photoperiod were evaluated in acute toxicity assays. The sublethal effects were determined by Embryotoxicity with *D. similis* (20°C) and chronic toxicity assays both individual and population methods with *D. similis*, *C. dubia* and *C. silvestrii*. The influence of temperature upon individual and population chronic ecotoxicity was also determined. The criteria for acceptability for the population control assays with *D. similis* (20 and 25°C) and *C. dubia* were established. *D. similis* (20°C) was more sensitive for dipyrone than 25 °C and for paracetamol, *D. similis* (25°C) was more sensitive. Dilution water interfered on acute ecotoxicity of paracetamol, only and the photoperiod did not influence the acute ecotoxicity of both drugs. The LC(1);96H to *Danio rerio* was 3670mg.L⁻¹ and 590mg.L⁻¹ for dipyrone and paracetamol, respectively. Dipyrone and paracetamol induced malformations in *D. similis* neonates and embryos. The IC50 for these assays with dipyrone were 21,1mg.L⁻¹ and 94mg.L⁻¹ for tests with paracetamol. The IC50 of dipyrone to *D. similis* (20°C) was 7,53 and 8,08 at 25°C. Values of IC50 to *C. dubia* and *C. silvestrii* on individual chronic toxicity tests with dipyrone were 5,98 and 3,57mg.L⁻¹ respectively. The IC50 of paracetamol for *D. similis* (20°C) was 21,84 and 10,72mg.L⁻¹ for at 25°C in individual chronic tests. The IC50 to *C. dubia* and *C. silvestrii* in individual chronic tests with paracetamol was 7,24 and 4,15mg.L⁻¹ respectively. As criteria of acceptability for the population chronic tests were established to control the *D. similis* (20 and 25°C) and *C. dubia*, 137, 143 and 80 respectively. The IC50 obtained to *D. similis* (20 and 25°C), *C. dubia* and *C. silvestrii* for Dipyrone 8,84; 10,82; 4,68 and 2,81mg.L⁻¹ respectively. For chronic population tests with paracetamol the IC50 to *D. similis* with 20 and 25°C, *C. dubia* and *C. silvestrii* was 9,57; 10,1; 6,48 and 4,26mg.L⁻¹ respectively. The concentrations that cause acute and chronic ecotoxicity on organisms in this study are higher than environmental concentrations of these compounds. However, according to the classification based on the European Directive 93/67/EEC, these compounds are hazardous to the environment.

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Justificativa	3
3. Objetivos	5
3.1. Objetivos gerais	5
3.1.2. Objetivos específicos	5
4. Revisão bibliográfica	6
4.1. Ecotoxicologia	6
4.1.1. Organismos-testes	7
4.1.2. Estudo dos efeitos letais	8
4.1.3. Estudo dos efeitos subletais	9
4.1.3.1. Ensaio de ecotoxicidade crônica	9
4.1.3.2. Ensaio de ecotoxicidade crônica populacional	9
4.1.3.3. Embriotoxicidade	10
4.2. Fármacos no ambiente	11
4.2.1. Aspectos legais dos fármacos	16
4.2.2. Dipirona sódica e paracetamol	18
5. Materiais e métodos	21
5.1. Substâncias - testes	21
5.2. Ensaio de ecotoxicidade	21
5.2.1. Avaliação dos efeitos letais	21
5.2.1.1. <i>Daphnia similis</i> - Influência da temperatura	21
5.2.1.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	22
5.2.1.2.1. Influência da água de diluição: água natural reconstituída e água destilada reconstituída	22
5.2.1.2.2. Influência do fotoperíodo	23
5.2.1.3. <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> - Influência do fotoperíodo	24
5.2.1.4. Análise estatística	24
5.2.1.5. <i>Danio rerio</i>	25
5.2.1.5.1. Análise estatística	25
5.2.1.6. Síntese dos ensaios agudos	26
5.2.2. Avaliações dos efeitos subletais	26
5.2.2.1. Embriotoxicidade	26
5.2.2.1.1. Análise estatística	27
5.2.2.2. Efeito crônico individual	28
5.2.2.2.1. <i>Daphnia similis</i> - Influência da temperatura	28

5.2.2.2.1.1. <i>Daphnia similis</i> a 20°C	28
5.2.2.2.1.2. <i>Daphnia similis</i> a 25°C	29
5.2.2.2.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	29
5.2.2.2.3. <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	31
5.2.2.2.4. Análise estatística	31
5.2.2.3. Efeito crônico nas populações	32
5.2.2.3.1. Estabelecimento das condições dos ensaios populacionais para <i>Daphnia similis</i> a 20 e 25°C, <i>Ceriodaphnia dubia</i> e <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	32
5.2.2.3.1.1. <i>Daphnia similis</i> a 20°C e 25°C	33
5.2.2.3.1.1.a. Volume da câmara - teste	33
5.2.2.3.1.1.b. Duração do ensaio	33
5.2.2.3.1.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	34
5.2.2.3.1.2.a. Volume da câmara - teste	34
5.2.2.3.1.2.b. Duração do ensaio	34
5.2.2.3.2. Critérios para aceitabilidade do controle	34
5.2.2.3.2.1. <i>Daphnia similis</i> a 20 e 25°C	34
5.2.2.3.2.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	34
5.2.2.3.3. Avaliação da sensibilidade ao Cloreto de Sódio	35
5.2.2.3.3.1. <i>Daphnia similis</i>	35
5.2.2.3.3.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	35
5.2.2.3.3.2. <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	35
5.2.2.3.4. Ecotoxicidade nas populações	36
5.2.2.3.4.1. <i>Daphnia similis</i> a 20°C e 25°C - influência da temperatura	36
5.2.2.3.4.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	36
5.2.2.3.4.3. <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	36
5.2.2.3.4.4. Análise estatística	37
5.2.2.4. Síntese dos ensaios subletais	37
5.3. Cultivos dos organismos-teste	37
5.3.1. Cultivo de <i>Daphnia similis</i> , <i>Ceriodaphnia dubia</i> e <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	37
5.3.1.1. Temperatura, fotoperíodo e intensidade luminosa	38
5.3.1.2. Água de cultivo	38
5.3.1.2.1. Parâmetros físicos e químicos da água de cultivo	38
5.3.1.3. Alimento	38
5.3.1.4. Avaliação da sensibilidade	38
5.3.2. Cultivo de <i>Danio rerio</i>	39
5.3.2.1. Origem dos peixes e aclimação	39

5.3.2.2. Avaliação da sensibilidade	40
6. Resultados	41
6.1. Dipirona sódica	41
6.1.1. Ecotoxicidade aguda	41
6.1.1.1. <i>Daphnia similis</i> - Influência da temperatura	41
6.1.1.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	42
6.1.1.2.1. Influência da água natural reconstituída e água destilada reconstituída	42
6.1.1.2.2. Influência do fotoperíodo	43
6.1.1.3. <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> - Influência do fotoperíodo	44
6.1.1.4. Síntese dos resultados do efeito agudo de Dipirona sódica para <i>Daphnia similis</i> ; <i>Ceriodaphnia dubia</i> e <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> nos diferentes tratamentos	45
6.1.1.5. <i>Danio rerio</i>	46
6.1.2. Embriotoxicidade para <i>Daphnia similis</i>	46
6.1.3. Ecotoxicidade crônica individual	48
6.1.3.1. <i>Daphnia similis</i>	48
6.1.3.1.1. Estabelecimento das condições do ensaio crônico individual para <i>Daphnia similis</i> a 25°C	48
6.1.3.1.2. Efeito crônico individual - influência da temperatura	50
6.1.3.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	52
6.1.3.3. <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	53
6.1.4. Ecotoxicidade crônica populacional	54
6.1.4.1. Estabelecimento das condições do ensaio populacional para <i>Daphnia similis</i> a 20 e 25°C e <i>Ceriodaphnia dubia</i>	54
6.1.4.1.1. <i>Daphnia similis</i>	55
6.1.4.1.1.a. Volume da câmara teste	55
6.1.4.1.1.b. Duração do ensaio	56
6.1.4.1.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	57
6.1.4.1.2.a. Volume da câmara teste	57
6.1.4.1.2.b. Duração do ensaio	57
6.1.4.2. Critérios para aceitabilidade do controle	58
6.1.4.2.1. <i>Daphnia similis</i> a 20 e 25°C	58
6.1.4.2.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	59
6.1.4.2.3. Síntese das condições do ensaio populacional com <i>Daphnia similis</i> a 20 e a 25°C e <i>Ceriodaphnia dubia</i>	60
6.1.4.3. Avaliação da sensibilidade ao Cloreto de Sódio	61
6.1.4.3.1. <i>Daphnia similis</i>	61

6.1.4.3.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	65
6.1.4.4. Ecotoxicidade das populações	67
6.1.4.4.1. <i>Daphnia similis</i> - influência da temperatura	67
6.1.4.4.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	71
6.1.4.4.3. <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	73
6.1.4.4.4. Síntese dos resultados dos ensaios subletais com <i>Daphnia similis</i> a 20°C e 25°C, <i>Ceriodaphnia dubia</i> e <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	75
6.2. Paracetamol	76
6.2.1. Ecotoxicidade aguda	76
6.2.1.1. <i>Daphnia similis</i> - Influência da temperatura	76
6.2.1.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	77
6.2.1.2.1. Influência da água natural e água destilada reconstituídas	77
6.2.1.2.2. Influência do fotoperíodo	79
6.2.1.3. <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> - Influência do fotoperíodo	79
6.2.1.4. Síntese dos resultados do efeito agudo de Paracetamol para <i>Daphnia similis</i> , <i>Ceriodaphnia dubia</i> e <i>Ceriodaphnia silvestrii</i> nos diferentes tratamentos	79
6.2.1.5. <i>Danio rerio</i>	80
6.2.2. Embriotoxicidade para <i>Daphnia similis</i>	81
6.2.3. Ecotoxicidade crônica individual	83
6.2.3.1. <i>Daphnia similis</i> - influência da temperatura	83
6.2.3.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	84
6.2.3.3. <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	85
6.2.4. Ecotoxicidade crônica populacional	86
6.2.4.1. <i>Daphnia similis</i> - influência da temperatura	86
6.2.4.2. <i>Ceriodaphnia dubia</i>	90
6.2.4.3. <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	93
6.2.4.4. Síntese dos resultados dos ensaios subletais com <i>Daphnia similis</i> a 20°C e 25°C, <i>Ceriodaphnia dubia</i> e <i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	95
6.3. Sensibilidade dos organismos para o Cloreto de sódio	95
7. Discussão	97
7.1. Ecotoxicidade aguda dipirona sódica e paracetamol	97
7.1.1. Cladocera	97
7.1.2. <i>Danio rerio</i>	99
7.1.3. Interferência da água de diluição	101
7.1.4. Interferência do fotoperíodo	103
7.1.5. Interferência da temperatura	105

7.2. Efeitos subletais	107
7.2.1. Embriotoxicidade	107
7.2.2. Ecotoxicidade crônica individual	109
7.2.3. Ecotoxicidade crônica populacional	110
7.2.3.1. Estabelecimento dos parâmetros para realização dos ensaios populacionais com <i>D.similis</i> e <i>C.dubia</i>	110
7.2.3.1.1. Definição da aceitabilidade do controle e avaliação da sensibilidade	112
7.2.3.2. Efeito dos fármacos nas populações	114
7.3. Classificação de dipirona sódica e paracetamol segundo a ecotoxicidade de acordo com a Diretiva Européia 93/67/EEC	116
7.4. Estabelecimento dos valores de referência para a proteção da vida aquática em ecossistemas de água doce	117
8. Considerações finais	118
9. Conclusões	123
10. Referências	125
11. Anexos	137

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fórmula química e molecular de dipirona e paracetamol.	18
Tabela 2 – Concentração de dipirona sódica e paracetamol encontrada nos ecossistemas aquáticos	19
Tabela 3 - Características físico-químicas de dipirona sódica e paracetamol	21
Tabela 4 – Condições do ensaio preliminar e definitivo para <i>D.similis</i> a 25°C	22
Tabela 5 – Condições do ensaio de ecotoxicidade aguda para <i>Danio rerio</i>	25
Tabela 6 - Síntese dos ensaios agudos realizados com dipirona sódica e paracetamol	26
Tabela 7 – Condições do ensaio de embriotoxicidade com <i>D.similis</i> a 20°C	27
Tabela 8 – Condições do ensaio de ecotoxicidade crônica para <i>D.similis</i>	28
Tabela 9 – Condições do ensaio de ecotoxicidade crônica para <i>C.dubia</i>	30
Tabela 10 - Síntese dos ensaios crônicos realizados com dipirona sódica e paracetamol subletais	37
Tabela 11 - Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) para <i>D.similis</i> a 20 e a 25°C com água natural reconstituída e fotoperíodo	41
Tabela 12 – Teste t' - student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de Dipirona sódica (mg.L ⁻¹) com <i>D.similis</i> em água natural reconstituída com fotoperíodo a 20°C (tratamento 1) e a 25°C (tratamento 2)	42
Tabela 13 - Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) para <i>C.dubia</i> com água natural reconstituída e água destilada reconstituída com fotoperíodo	42
Tabela 14 – Teste t' - student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) com <i>C.dubia</i> em água natural reconstituída e fotoperíodo (tratamento1) e em água destilada reconstituída com fotoperíodo (tratamento 2)	43
Tabela 15 - Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) para <i>C.dubia</i> com água destilada reconstituída sem fotoperíodo	43
Tabela 16 – Teste t' - student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) com <i>C.dubia</i> em água destilada reconstituída sem fotoperíodo (tratamento1) e com fotoperíodo (tratamento 2)	44
Tabela 17 - Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) para <i>C.silvestrii</i> , com água natural reconstituída com e sem fotoperíodo	44
Tabela 18 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) com <i>C.silvestrii</i> , em água natural reconstituída sem fotoperíodo (tratamento 1) e com fotoperíodo (tratamento 2)	45
Tabela 19 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) com <i>C.silvestrii</i> (tratamento 1) e <i>C.dubia</i> (tratamento 2) em água natural reconstituída e fotoperíodo	46
Tabela 20 – Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica (g.L ⁻¹) para <i>D.rerio</i>	46
Tabela 21 – Embriotoxicidade (CI25;51H e CI50;51H) de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) para o embrião de <i>D.similis</i> a 20°C	47

Tabela 22 – Porcentagem dos efeitos encontrados pela exposição de embriões de <i>D.similis</i> a dipirona sódica (mg.L ⁻¹), 20°C no ensaio preliminar	47
Tabela 23 – Porcentagem dos efeitos encontrados pela exposição de embriões de <i>D.similis</i> a dipirona sódica (mg.L ⁻¹), 20°C no ensaio 1	48
Tabela 24 – Porcentagem dos efeitos encontrados pela exposição de embriões de <i>D.similis</i> a dipirona sódica (mg.L ⁻¹), 20°C no ensaio 2	48
Tabela 25 - Número médio de neonatas de <i>D.similis</i> a 25°C produzidas por réplica no período de dez dias no cultivo 1	49
Tabela 26 - Número médio de neonatas de <i>D.similis</i> a 25°C produzidas por réplica no período de dez dias no cultivo 2	49
Tabela 27 - Número médio de neonatas de <i>D.similis</i> a 25°C produzidas por réplica no período de dez dias no cultivo 3	50
Tabela 28 - Média de neonatas produzidas nos cultivos 1,2 e 3 para o estabelecimento da fecundidade média do controle nos ensaios crônicos individuais	50
Tabela 29 – Valores de CI25 e CI50 (reprodução) de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) para <i>D.similis</i> 20°C	52
Tabela 30 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI25 de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) de <i>D.similis</i> a 20°C (tratamento 1) e <i>D.similis</i> a 25°C (tratamento 2)	52
Tabela 31 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI50 de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) de <i>D.similis</i> a 20°C (tratamento 1) e <i>D.similis</i> a 25°C (tratamento 2)	52
Tabela 32 – Valores de CI25 e CI50 de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) para <i>C.dubia</i>	53
Tabela 33 – Valores de CI25 e CI50 de dipirona sódica (mg.L ⁻¹) com <i>C.silvestrii</i>	54
Tabela 34 - Valores médios do número de neonatas (<i>D.similis</i> a 25°C) produzidas nos 3 ensaios durante 10 dias em diferentes volumes do meio por organismo	56
Tabela 35 - Número máximo de dias com crescimento populacional constante para <i>D.similis</i> a 20 e 25°C	56
Tabela 36 - Número máximo de dias com crescimento populacional constante para <i>C.dubia</i>	58
Tabela 37 – Número total de organismos produzidos pelas réplicas dos 3 controles dos ensaios com Cloreto de Sódio (g.L-1) com <i>D.similis</i> e média de cada controle	59
Tabela 38 – Número total de organismos produzidos pelas réplicas dos 3 controles dos ensaios com Cloreto de Sódio (g.L-1) com <i>C.dubia</i> e média de cada controle.	60
Tabela 39 – Síntese dos parâmetros adotados para os ensaios de ecotoxicidade crônica populacional	61
Tabela 40 – Valores de CI25(p) e CI50(p) de Cloreto de sódio (g.L ⁻¹) nos ensaios com populações de <i>D.similis</i> a 20 e a 25°C	64
Tabela 41 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI25 de Cloreto de sódio (g.L ⁻¹) de <i>D.similis</i> a 20°C (tratamento 1) e <i>D.similis</i> a 25°C (tratamento 2) nos ensaios populacionais	64

Tabela 42 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI50 Cloreto de sódio (g.L^{-1}) de <i>D.similis</i> a 20°C (tratamento 1) e <i>D.similis</i> a 25°C (tratamento 2) nos ensaios populacionais	64
Tabela 43 – Valores de CI25 e CI50 de Cloreto de sódio (g.L^{-1}) nos ensaios com populações de <i>C.dubia</i>	66
Tabela 44 – Valores de CI25 e IC50I(p) de dipirona sódica (mg.L^{-1}) para populações de <i>D.similis</i> a 20 e 25°C	70
Tabela 45 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI25 de dipirona sódica (mg.L^{-1}) de <i>D.similis</i> a 20°C (tratamento 1) e <i>D.similis</i> a 25°C (tratamento 2) nos ensaios populacionais	70
Tabela 46 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI50 de dipirona sódica (mg.L^{-1}) de <i>D.similis</i> a 20°C (tratamento 1) e <i>D.similis</i> a 25°C (tratamento 2) nos ensaios populacionais	70
Tabela 47– Valores de CI25 e CI50 (p) de dipirona sódica (mg.L^{-1}) nos ensaios populacionais com <i>C.dubia</i>	73
Tabela 48 – Valores de CI25 e CI50 (p) de dipirona sódica (mg.L^{-1}) com <i>C.silvestrii</i>	75
Tabela 49 - Síntese dos resultados dos ensaios subletais com dipirona sódica	75
Tabela 50 - Ecotoxicidade aguda de Paracetamol (mg.L^{-1}) para <i>D.similis</i> a 20 e 25°C com água natural reconstituída e fotoperíodo	76
Tabela 51 – Teste t'- student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de Paracetamol (mg.L^{-1}) com <i>D.similis</i> em água natural reconstituída e fotoperíodo a 20°C (tratamento 1) e a 25°C (tratamento 2)	77
Tabela 52 - Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica (mg.L^{-1}) para <i>C.dubia</i> com água natural destilada reconstituída e fotoperíodo	77
Tabela 53 – Teste t'- student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de Paracetamol (mg.L^{-1}) com <i>C.dubia</i> em água natural reconstituída e fotoperíodo (tratamento1) e em água destilada reconstituída e fotoperíodo (tratamento 2)	78
Tabela 54 - Ecotoxicidade aguda de Paracetamol (mg.L^{-1}) para <i>C.dubia</i> com água destilada reconstituída e fotoperíodo	78
Tabela 55 – Teste t' - student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de Paracetamol (mg.L^{-1}) com <i>C.dubia</i> em água destilada reconstituída sem (tratamento1) fotoperíodo e com fotoperíodo (tratamento 2)	78
Tabela 56 – Ecotoxicidade aguda de Paracetamol (mg.L^{-1}) para <i>C.silvestrii</i> com água natural reconstituída com e sem fotoperíodo	79
Tabela 57– Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de Paracetamol (mg.L^{-1}) com <i>C.silvestrii</i> , em água natural reconstituída sem fotoperíodo (tratamento 1) e com fotoperíodo (tratamento 2)	79
Tabela 58 – Teste t'- student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de Paracetamol (mg.L^{-1}) para <i>C.silvestrii</i> (tratamento 1) e <i>C.dubia</i> (tratamento 2) em água natural reconstituída e fotoperíodo	80
Tabela 59 – Ecotoxicidade aguda de Paracetamol (g.L^{-1}) para <i>D.rerio</i> .	81
Tabela 60 – Valores de CI25;51H e CI50;51H de Paracetamol (mg.L^{-1}) para o embrião de <i>D.similis</i> (20°C).	81

Tabela 61 – Porcentagem dos efeitos encontrados pela exposição de embriões de <i>D.similis</i> ao Paracetamol (mg.L ⁻¹) a 20°C no ensaio 1	82
Tabela 62 – Porcentagem dos efeitos encontrados pela exposição de embriões de <i>D.similis</i> ao Paracetamol (mg.L ⁻¹) a 20°C no ensaio 2	82
Tabela 63 – Porcentagem dos efeitos encontrados pela exposição de embriões de <i>D.similis</i> ao Paracetamol (mg.L ⁻¹) a 20°C no ensaio 3	82
Tabela 64 – Valores de CI25 e CI50 (reprodução) de Paracetamol (mg.L ⁻¹) para <i>D.similis</i> a 20 e 25°C	84
Tabela 65 – Teste t'- student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI25 de Paracetamol (mg.L ⁻¹) de <i>D.similis</i> a 20°C (tratamento 1) e <i>D.similis</i> a 25°C (tratamento 2) nos ensaios crônicos individuais	84
Tabela 66 – Valores de CI25 e CI50 ao Paracetamol (mg.L ⁻¹) para <i>C.dubia</i>	85
Tabela 67 – Valores de CI25 e CI50 de Paracetamol (mg.L ⁻¹) para <i>C.silvestrii</i>	86
Tabela 68 – Valores de CI25 e CI50 de Paracetamol com <i>D.similis</i> a 20 e 25°C	90
Tabela 69 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI25 de Paracetamol (mg.L ⁻¹) de <i>D.similis</i> a 20°C (tratamento 1) e <i>D.similis</i> a 25°C (tratamento 2) nos ensaios populacionais	90
Tabela 70 – Teste t'- student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI50 de Paracetamol (mg.L ⁻¹) de <i>D.similis</i> a 20°C (tratamento 1) e <i>D.similis</i> a 25°C (tratamento 2) nos ensaios populacionais	92
Tabela 71 – Valores de CI25 e CI50 de Paracetamol (mg.L ⁻¹) nos ensaios populacionais com <i>C.dubia</i>	94
Tabela 72 - Síntese dos resultados dos ensaios subletais com Paracetamol	95
Tabela 73 – Ecotoxicidade aguda para dipirona	97
Tabela 74 – Ecotoxicidade aguda para paracetamol	98
Tabela 75 - Valores dos ensaios de ecotoxicidade crônica e populacional para Cladocera na exposição a dipirona sódica e ao paracetamol	115
Tabela 76 – Classificação das substâncias de acordo com a Diretiva 93/67/EEC da União Européia	116
Tabela 77 – Classificação do dipirona sódica e paracetamol baseada na Diretiva 93/67/EEC da União Européia.de acordo com todos os ensaios do presente estudo.	117

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Principais vias de contaminação de fármacos no ambiente	14
Figura 2 – Fluxograma para análise estatística dos dados	32
Figura 3 – Efeito agudo de dipirona sódica (mg.L^{-1}) para os organismo-testes em diferentes tratamentos	45
Figura 4 - <i>Daphnia similis</i> . A. Neonata normal. B. Malformação no espinho e carapaça; desenvolvimento incompleto das antenas. C. Malformação no espinho e no helm. D. Ovo em desenvolvimento. E. Ovo malformado	47
Figura 5 – Valores médios e desvios-padrão de <i>D.similis</i> a 20 (A) e 25°C (B) (número médio de neonatas/fêmea) nos ensaios de ecotoxicidade crônica individual em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L^{-1})	51
Figura 6 – Valores médios e desvios-padrão de <i>C. dubia</i> (número médio de neonatas/fêmea) nos ensaios de ecotoxicidade crônica individuais em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L^{-1})	53
Figura 7 – Valores médios e desvios-padrão de <i>C. silvestrii</i> (número médio de neonatas/fêmea) nos ensaios de ecotoxicidade crônica individual em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L^{-1})	54
Figura 8 – Crescimento populacional de <i>D.similis</i> a 25°C durante 10 dias nos ensaios realizados com diferentes volumes	55
Figura 9 – Crescimento populacional de <i>D.similis</i> a 20 e 25°C.	57
Figura 10 – Crescimento populacional de <i>C.dubia</i> .	58
Figura 11 – Curva de crescimento populacional dos controles dos três ensaios populacionais com Cloreto de sódio para <i>D.similis</i> a 20 (14 dias) e a 25°C (10 dias).	59
Figura 12 – Curva de crescimento populacional dos controles dos tres ensaios populacionais com Cloreto de sódio para <i>C.dubia</i> (7 dias).	60
Figura 13 – Sensibilidade das populações de <i>D.similis</i> a 20 e 25°C para Cloreto de sódio (g.L^{-1})	61
Figura 14 - Crescimento populacional de <i>D.similis</i> a 20°C com a exposição ao Cloreto de sódio (g.L^{-1}). Ensaio 1 e 2 (CEO: 1,96 g.L^{-1}) e Ensaio 3 (CEO: 1,40 g.L^{-1}).	62
Figura 15 - Crescimento populacional de <i>D.similis</i> a 25°C para a exposição ao Cloreto de sódio (g.L^{-1}). Ensaio 1 (CEO: 1,40 g.L^{-1}) e ensaio 2 e 3 (CEO: 1,96 g.L^{-1}).	63
Figura 16 – Sensibilidade da população de <i>C.dubia</i> para o Cloreto de sódio (g.L^{-1})	65
Figura 17 - Crescimento populacional de <i>C.dubia</i> para a exposição ao Cloreto de sódio. Ensaio 1 (CEO:0,72 g.L^{-1})	66
Figura 18 - Crescimento populacional de <i>C.dubia</i> exposta a diferentes concentrações de Cloreto de sódio. Ensaio 2 e 3 (CEO:1,90 g.L^{-1})	67
Figura 19 – Valores médios e desvios-padrão de <i>D.similis</i> a 20 (A) e 25°C (B) (número de organismos) nos ensaios de ecotoxicidade populacionais em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L^{-1})	67

Figura 20 – Crescimento populacional de <i>D.simililis</i> a 20°C para dipirona sódica (mg.L ⁻¹). Ensaio 1 (6,25mg.L ⁻¹) e Ensaio 2 e 3 (12,5mg.L ⁻¹)	69
Figura 21– Crescimento populacional de <i>D.simililis</i> a 25°C para Dipirona sódica (mg.L ⁻¹). Ensaio 1 e 2 (6,25mg.L ⁻¹) e ensaio 3 (25,00mg.L ⁻¹).	69
Figura 22 – Valores médios e desvios-padrão de <i>C.dubia</i> (número de organismos) nos ensaios de ecotoxicidade populacionais em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L ⁻¹)	71
Figura 23 – Crescimento populacional de <i>C.dubia</i> para Dipirona sódica (mg.L ⁻¹). Ensaio 1 (CEO: 7,5).	71
Figura 24 – Crescimento populacional de <i>C.dubia</i> para Dipirona sódica (mg.L ⁻¹). Ensaio 2 (CEO: 3,75mg.L ⁻¹) e ensaio 3 (CEO: 7,5mg.L ⁻¹).	72
Figura 25 – Valores médios e desvios-padrão de <i>C. silvestrii</i> (número de organismos) nos ensaios de ecotoxicidade populacionais em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L ⁻¹)	74
Figura 26 – Crescimento populacional de <i>C.silvestrii</i> para dipirona sódica (mg.L ⁻¹). Ensaio 1, 2 e 3 (CEO: 3,75mg.L ⁻¹).	74
Figura 27 – Efeito agudo de Paracetamol (mg.L ⁻¹) para os organismos testes em diferentes tratamentos. A barra indica o desvio-padrão, os pontos a CE(I)50 média e os círculos com as respectivas cores indicam os valores que apresentaram diferença significativa.	80
Figura 28 - <i>Daphnia similis</i> : A: Neonata normal. B: Malformação no espinho. C: Malformação no espinho e no elmo. D: Desenvolvimento incompleto em 51H.	81
Figura 29 – Valores médios e desvios-padrão de <i>D.similis</i> a 20 (A) e 25°C (B) (número de neonatas/fêmea) nos ensaios de ecotoxicidade crônica em diferentes concentrações de paracetamol (mg.L ⁻¹)	83
Figura 30 – Valores médios e desvios-padrão de <i>C. dubia</i> (número de neonatas/fêmea) nos ensaios de ecotoxicidade crônica em diferentes concentrações de paracetamol (mg.L ⁻¹)	85
Figura 31 - Valores médios e desvios-padrão de <i>C. silvestrii</i> (número de neonatas/fêmea) nos ensaios de ecotoxicidade crônica em diferentes concentrações de paracetamol (mg.L ⁻¹)	86
Figura 32 – Valores médios e desvios-padrão de <i>D.similis</i> a 20 (A) e 25°C (B) (número de organismos) nos ensaios de ecotoxicidade populacionais em diferentes concentrações de paracetamol (mg.L ⁻¹)	87
Figura 33 – Crescimento populacional de <i>D.similis</i> 20°C para o Paracetamol (mg.L ⁻¹), ensaio 1 (CEO: 25,0 mg.L ⁻¹), ensaio 2 e 3 (1,56 mg.L ⁻¹)	88
Figura 34 – Crescimento populacional de <i>D.similis</i> 25°C para o Paracetamol (mg.L ⁻¹) ensaio 1 (CEO: 6,25mg.L ⁻¹), 2 e 3 (CEO: 12,5mg.L ⁻¹)	89
Figura 35 – Valores médios e desvios-padrão de <i>C. dubia</i> (número de organismos) nos ensaios de ecotoxicidade populacionais em diferentes concentrações de paracetamol (mg.L ⁻¹)	91
Figura 36 – Crescimento populacional de <i>C.dubia</i> para o Paracetamol (mg.L ⁻¹) no ensaio 1 (CEO: 12,0 (mg.L ⁻¹).	92
Figura 37 – Crescimento populacional de <i>C.dubia</i> para o Paracetamol (mg.L ⁻¹) no ensaio 2 e 3 (CEO: 6,0mg.L ⁻¹)	92

Figura 38 – Valores médios e desvios-padrão de <i>C. silvestrii</i> (número de organismos) nos ensaios de ecotoxicidade populacionais em diferentes concentrações de paracetamol (mg.L ⁻¹)	93
Figura 39 – Crescimento populacional de <i>C.silvestrii</i> para o Paracetamol (mg.L ⁻¹), ensaio 1 (12,0mg.L ⁻¹).	93
Figura 40 – Crescimento populacional de <i>C.silvestrii</i> para o Paracetamol (mg.L ⁻¹), ensaio 1 (12,0mg.L ⁻¹), ensaios 2 e 3 (CEO:6,0mg.L ⁻¹).	94
Figura 41 – Carta-controle de <i>D.similis</i> a 25°C ao Cloreto de sódio	96
Figura 42 – Carta-controle de <i>Danio rerio</i> ao Cloreto de sódio	96

1. Introdução

De acordo com teorias e estudos científicos, a idade do planeta Terra é de aproximadamente 4,6 bilhões de anos. A partir da sua formação, inúmeras alterações no ambiente ocorreram, novos elementos foram originados, como também, a atmosfera foi desenvolvida. Tais mudanças foram essenciais para o surgimento dos primeiros seres vivos, que ocorreu aproximadamente 3,5 bilhões de anos atrás.

As mudanças ambientais continuam acontecendo e segundo CORDANI (2001), a Terra é um planeta dinâmico, onde as mudanças globais em diversas escalas temporais são regras. É normal que ocorram alterações no clima, no nível do mar, e que espécies evoluam e sejam extintas continuamente em função destas mudanças. Porém, um alerta se faz ao ritmo destas alterações.

Acredita-se que o ser humano é o maior “catalisador” das mudanças no ambiente, uma vez que sua busca incessante à melhoria da qualidade de vida influencia na dinâmica da natureza acelerando reações que seriam mais amenas se decorrentes de um processo natural. O ambiente não consegue depurar ou se auto - recompor mediante a velocidade das modificações oriundas de atividades antrópicas. O efeito estufa, por exemplo, é um fenômeno natural de grande importância para manutenção da temperatura no planeta. Os gases do efeito estufa são capazes de reter o calor do sol na atmosfera, porém em virtude das atividades humanas, que tiveram maior intensidade com a Revolução Industrial, a concentração desses gases se elevou.

Atualmente, milhares de pessoas vivem em regiões de seca e de acordo com a Avaliação Ecosistêmica do Milênio (AEM, 2006), a redução no nível das águas de rios e lagos para os fins de irrigação, consumo doméstico e industrial dobrou nos últimos quarenta anos. Esta condição se torna ainda mais alarmante com a contaminação dos ecossistemas aquáticos, uma vez que a contaminação reduz a possibilidade de usos da água como também causa impactos para a biota aquática. Os ecossistemas aquáticos recebem diariamente quantidades de substâncias químicas superiores a sua capacidade de autodepuração. Anteriormente a contaminação por matéria orgânica, metais e pesticidas era a mais conhecida, porém, a partir de 1970, a presença de fármacos nos ecossistemas aquáticos foi diagnosticada. Mais de 150 substâncias ativas de compostos farmacêuticos têm sido detectadas nos efluentes de águas residuais e em águas superficiais (FICK, et al., 2009).

Os fármacos podem chegar aos ecossistemas aquáticos através da excreção humana, descarte inadequado em pias, vasos sanitários e aterros, aplicação na medicina veterinária, efluentes hospitalares, dentre outros. O sistema de tratamento de esgoto

convencional não é eficaz na remoção completa destes fármacos, portanto são introduzidos continuamente nos ecossistemas aquáticos.

Segundo JONES et al. (2007), a contaminação ambiental por fármacos pode ocorrer em concentrações de partes por bilhão (ppb) ou partes por trilhão (ppt). Embora diversos autores que identificaram e quantificaram esses poluentes não tenham detectado concentrações elevadas o suficiente para ocorrência de efeito agudo no ambiente, há evidências de que estes compostos estejam presentes em concentrações suficientes para causar efeitos crônicos na biota (CRANE et al., 2006).

O impacto ambiental de tais substâncias tem sido descrito por muitos pesquisadores como sendo semelhante ao de pesticidas, principalmente porque os fármacos são desenvolvidos para apresentar caráter de resistência, sendo usualmente lipofílicos e frequentemente apresentam uma baixa biodegradação (SPONCHIADO, 2008). Esta propriedade intrínseca faz com que estes tenham um maior potencial de bioacumulação e persistência no ambiente (CHRISTENSEN, 1998).

A persistência de alguns compostos em organismos pode ser comprovada, pela presença de Triclosan, um antibacteriano de ampla utilização em plasma de golfinhos *Tursiops truncatus* (VASCONCELOS, 2011), como também pelos estudos realizados por RODGRES-GRAY et al., (2000), nos quais os autores observaram um aumento nos níveis de vitelogenia no plasma de peixes da espécie *Rutilus rutilus* quando expostos ao efluente de ETE do Reino Unido. Neste efluente, foi detectada a presença dos estrogênios 17 β -estradiol, estrona e 17 α -etinilestradiol nas concentrações de 4, 50 e 1,7-3,4 ng.L⁻¹, respectivamente, em machos e fêmeas (RODGERS-GRAY et al., 2000).

Outro problema relacionado à presença de fármacos no ambiente é o desenvolvimento da resistência de microorganismos. A pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos nos efluentes hospitalares propicia a disseminação de linhagens resistentes (MEIRELES, 2008). Estima-se que 55% de todos os microrganismos apresentem resistência a pelo menos um antibiótico (RODRIGUES, 2009).

2. Justificativa

A ocorrência de fármacos no ambiente aquático está intimamente relacionada ao estilo de vida da sociedade moderna, aos padrões de consumo e ao envelhecimento da população (CORTEZ, 2011). Estes fatores contribuem para o uso contínuo de fármacos pela população e deste modo fica evidente o aumento contínuo de suas concentrações nos ecossistemas aquáticos.

Apesar da crescente incidência destes fármacos nos ecossistemas aquáticos e da sua periculosidade à biota aquática, não existem leis que estabeleçam limites de concentração para estas substâncias nos ecossistemas aquáticos, porém algumas leis fazem menção a ecotoxicidade, ou seja, relacionam o controle de emissão com a toxicidade permissível aos organismos aquáticos. Deste modo, potencializa-se a importância do desenvolvimento de estudos ecotoxicológicos.

A fim de contribuir para estes estudos, o presente trabalho teve como objetivo principal avaliar os efeitos letais e subletais de dipirona sódica e paracetamol, dois fármacos amplamente utilizados no Brasil.

Para o estudo dos efeitos letais, optou-se pela realização de ensaios com cladóceras e peixes. De acordo com RIBO (1997) é recomendável que o efeito tóxico de uma substância seja avaliado para mais de uma espécie, sendo de preferência pertencentes a diferentes níveis tróficos da cadeia alimentar. Deste modo, aumenta-se a representatividade ecológica dos dados.

Para determinação dos efeitos subletais, além do ensaio ecotoxicológico convencional crônico de exposição individual, optou-se pela realização de metodologias de ensaios que envolvem diferentes níveis de organização biológica, sendo eles os ensaios com embriões e ensaios populacionais.

Os ensaios com embriões de *D. similis*, de acordo com LAMEIRA (2008), podem apresentar maior sensibilidade à resposta do organismo para toxicidade do produto e quanto à praticidade, são de fácil realização e exigem menores quantidades de solução-teste para realização. Além disso, nestes ensaios, os efeitos subletais podem ser observados em apenas algumas horas de experimento. O período de realização de um ensaio crônico com esta espécie é de 14 dias, enquanto que nos ensaios com embriões os resultados podem ser observados em 51 horas.

Os ensaios populacionais, apesar de compreenderem um maior período de realização (7 dias para *C. silvestrii*, ROSA, 2008), são recomendados pelo Comitê de Revisão de Métodos em Ecotoxicologia (NRA, 1981). De acordo com este Comitê, estes ensaios são importantes na avaliação dos efeitos de contaminantes em níveis de organização maiores que indivíduos (MARSHALL, 1978; KAREIVA et al., 1996).

Outro fator considerado neste trabalho foi a realização de ensaios com espécies nativas. Muitas das regulamentações sobre o descarte de substâncias químicas em ambientes aquáticos estão baseadas em resultados de ensaios ecotoxicológicos com espécies endêmicas da Europa e América do Norte (DYER et al., 1997). Poucos dados de toxicidade são representados por espécies de regiões tropicais ou subtropicais. Deste modo, os critérios de qualidade da água para ambientes tropicais são extrapolados de dados de regiões temperadas.

Apesar das espécies tropicais e temperadas, apresentarem sensibilidade similar (KWORT et al., 2007) é de extrema importância o conhecimento da resposta de espécies tropicais, uma vez que os ensaios ecotoxicológicos realizados com espécies temperadas envolvem características ambientais específicas destas regiões, como por exemplo, o pH, a temperatura e dureza da água.

Neste trabalho, além da aplicação de ensaios ecotoxicológicos com *D. similis* e *C. dubia*, espécie cosmopolita, foram realizados ensaios com *C. silvestrii*, espécie de ambientes tropicais de modo a comparar a sensibilidade e obter uma resposta representativa para os ecossistemas aquáticos de água doce do país.

Outro aspecto considerado neste trabalho foi a influência da temperatura na resposta das espécies aos contaminantes. Segundo projeções feitas pelo Painel Intergovernamental de Mudanças Climáticas (IPCC, 2007), a temperatura global poderá se elevar em pelo menos mais 1,4°C até 5,8°C até 2100 e conseqüentemente a temperatura dos ecossistemas aquáticos. Estão previstas inúmeras e complexas mudanças na dinâmica dos ecossistemas, porém, o conhecimento das respostas da biota frente a esta situação em ambientes contaminados é bastante escassa. Além deste aspecto, é importante considerar que os rios apresentam variações na temperatura decorrente da região em que se encontram como também da sazonalidade. Neste contexto, foram realizados ensaios com *D. similis* a 20 e 25°C de modo a conhecer qual a influência da temperatura na ecotoxicidade dos fármacos selecionados para este estudo.

Os resultados obtidos neste trabalho foram utilizados para classificar os fármacos de acordo com a periculosidade para a vida aquática, baseada na Diretiva Européia 93/67/EEC que classifica as substâncias de acordo com os resultados de toxicidade, ou seja, valores de CE50, CI50. Além disso, estabeleceu-se valores de referência dos fármacos a partir da proposta descrita no Protocolo para derivação de critérios de qualidade da água para a proteção da vida aquática no Brasil de 2011.

3. Objetivos

3.1. Objetivos gerais

- Avaliar a ecotoxicidade dos fármacos dipirona sódica e paracetamol para *D.similis*, *C.dubia*, *C.silvestrii* e *Danio rerio* sob uma combinação de fatores como temperatura, fotoperíodo e tipo de água de diluição.

3.1.2. Objetivos específicos

- Avaliar a ecotoxicidade aguda dos fármacos dipirona sódica e paracetamol para *D. similis*, *C. dubia*, *C. silvestrii* e *Danio rerio*;
- Avaliar a influência da temperatura, do fotoperíodo e do tipo de água de diluição na ecotoxicidade aguda dos fármacos dipirona sódica e paracetamol;
- Avaliar a embriotoxicidade dos fármacos dipirona sódica e paracetamol para *D.similis*;
- Avaliar a teratogenicidade dos fármacos dipirona sódica e paracetamol para *D.similis*;
- Avaliar a ecotoxicidade crônica dos fármacos dipirona sódica e paracetamol em nível individual para *D.similis*, *C.dubia* e *C.silvestrii*;
- Estabelecer os critérios de aceitabilidade para ensaios populacionais com *D. similis* e *C.dubia*;
- Avaliar a ecotoxicidade crônica dos fármacos dipirona sódica e paracetamol em nível populacional para *D. similis*, *C. dubia* e *C. silvestrii*;
- Avaliar os efeitos da temperatura na ecotoxicidade crônica individual e populacional dos fármacos Dipirona sódica e Paracetamol para *D.similis* a 20 e a 25°C;
- Classificar os fármacos, dipirona sódica e paracetamol, quanto à ecotoxicidade de acordo com a Diretiva 93/67/EEC da União Européia;
- Estabelecer valores de referência para a proteção da vida aquática em ecossistemas de água doce no país.

4. Revisão bibliográfica

O cenário ambiental atual é o reflexo das atividades de uma geração que teve seu foco voltado apenas para o crescimento econômico de uma metrópole, desconsiderando a agressão destas atividades a natureza. Atualmente, há uma grande preocupação com os impactos gerados no ambiente e, como consequência, a realização de programas de monitoramento cresceu de maneira vertiginosa.

De acordo com CULLEN (1990) o monitoramento ambiental é o processo pelo qual se realizam observações repetitivas, com objetivos bem definidos em um ou mais elementos do ambiente utilizando métodos comparáveis para a coleta de dados e avaliação ambiental. No que se refere aos recursos hídricos, o monitoramento vem crescendo rapidamente, principalmente pela criação de leis e normas por organizações nacionais e internacionais. Por exemplo, a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2011) preconiza uma série de padrões para a água potável e o CONAMA (2005) estabelece diversos parâmetros de qualidade de água para o enquadramento dos corpos hídricos em classes.

Segundo o CONAMA 357/2005, entende-se por monitoramento, a medição ou a verificação contínua ou periódica dos parâmetros de qualidade e quantidade de água. Estes parâmetros podem ser baseados em análises químicas e físicas, como, por exemplo, a detecção de substâncias, alterações de pH, oxigênio dissolvido e condutividade. Porém, resultados das análises químicas por si só não retratam o impacto ambiental causado pelos poluentes porque não demonstram os efeitos sobre o ecossistema. Somente os sistemas biológicos (organismos ou partes deles) podem detectar os efeitos tóxicos das substâncias (MAGALHÃES & FILHO, 2008). Neste sentido, a Ecotoxicologia se torna uma ferramenta fundamental para o monitoramento.

4.1. Ecotoxicologia

De acordo com RAND (1995) a Ecotoxicologia é um ramo da Toxicologia que estuda a relação dos efeitos tóxicos das substâncias químicas sobre os organismos vivos, populações e comunidades de um ecossistema.

A principal ferramenta da Ecotoxicologia para avaliar os efeitos tóxicos de uma substância química e realizar o biomonitoramento de um ecossistema aquático são os ensaios ecotoxicológicos com organismos aquáticos vivos, ou organismos-teste como são denominados. Segundo JEFFREY (1987), estes organismos podem ser definidos como organismos selecionados com os quais se podem amostrar, testar e responder a questões ambientais.

Os ensaios ecotoxicológicos são caracterizados pela exposição de organismos aquáticos a várias concentrações de um efluente ou de uma substância química em um determinado período de seu ciclo de vida. Através destes ensaios, efeitos letais, mutagênicos, citogenéticos, teratogênicos, fisiológicos, podem ser observados.

Muitas espécies podem ser utilizadas como indicadores de problemas ambientais, já que os contaminantes quando presentes nos ecossistemas aquáticos podem gerar impactos em toda biota. Porém de acordo com USEPA (2002), os organismos – teste devem ser de fácil coleta e manutenção no laboratório e devem ser disponíveis ao longo do ano. Além disso, é de extrema importância o conhecimento do ciclo de vida e da sensibilidade destes organismos a substâncias de referência, como também a escolha de organismos autóctones.

Cladoceras são largamente utilizados como organismos-teste em ensaios de ecotoxicidade devido sua extrema sensibilidade aos tóxicos no ambiente (SHURIN & DODSON, 1997) e também por apresentarem fácil manejo em laboratório. Apresentam tanto reprodução assexuada por partenogênese quanto reprodução sexuada. Na reprodução sexuada, a fertilização ocorre na câmara incubadora e os ovos fertilizados são mantidos dentro da carapaça, em uma estrutura modificada, denominada efípio. Os machos e os efípios são geralmente produzidos sob condições adversas, tais como, baixas temperaturas, superpopulação, redução drástica do nível d'água ou escassez de alimento (ROCHA, 2000). As espécies mais utilizadas no mundo são *Daphnia magna* e *Ceriodaphnia dubia*.

Dentre os peixes mais utilizados nos ensaios de ecotoxicidade estão, *Pimephales promelas* e *Danio rerio*. Estas espécies de peixes apresentam um baixo custo inicial de manutenção e produzem um número elevado de ovos a cada fecundação.

4.1.1. Organismos-teste

Ceriodaphnia dubia, *Ceriodaphnia silvestrii* e *Daphnia similis* são organismos pertencentes a Família Daphnidae, Ordem Cladocera.

Daphnia similis é uma espécie planctônica filtradora que apresenta comprimento máximo de 2,74mm de comprimento (LAMEIRA, 2004).

Daphnia similis foi implantada em testes de toxicidade aguda pela CETESB devido à melhor adaptação desta espécie às águas de baixa dureza, características das águas superficiais do Estado de São Paulo (ARAGÃO et al., 2003).

A ocorrência de *D. similis* em águas brasileiras, mesmo que ocasional, pode ser explicada pela introdução acidental nos ecossistemas aquáticos. A distribuição dessas espécies restringe-se ao continente americano (HETERS & BERNADI, 1987).

C.dubia é uma espécie cosmopolita que apresenta comprimento máximo de 0,96mm (JACONETTI, 2005). Ocorre em todos os tipos de água continentais, sendo freqüente na região litorânea de lagoas (ARMENGOL, 1978).

C.silvestrii foi recentemente incluída como organismo-teste em ensaios ecotoxicológicos realizados no Brasil pela Norma Brasileira NBR 13373 (ABNT, 2005). Apresenta comprimento máximo de aproximadamente 1,06mm (JACONETTI, 2005). Ocorre na maioria dos reservatórios brasileiros, como, por exemplo, Barra Bonita, Bairi, Ibitinga, Xavantes, Salto Grande e Broa (MATSUMURA - TUNDISI et al., 1990; GÜNTZEL, 2000; ROCHA, 2000; SAMPAIO; 2002; NOGUEIRA et al., 2003).

Os peixes por sua inerente importância ecológica e econômica estão entre os organismos mais investigados. A fisiologia de seu sistema reprodutivo é regulada por hormônios similares aos dos mamíferos (MILLS & CHICHESTER, 2005).

Danio rerio é uma espécie de ambientes tropicais, ovípara, cujo tamanho pode variar entre 4 e 5 centímetros. É originário da Índia e Paquistão, sendo no Brasil comercializado como peixe ornamental, não ocorrendo naturalmente em bacias hidrográficas brasileiras (ABNT, 2011).

4.1.2. Estudo dos efeitos letais

Os ensaios realizados para observação de efeitos letais de determinadas substâncias e ou amostras ambientais são os ensaios de toxicidade aguda. Estes ensaios determinam a concentração da substância testada capaz de causar mortalidade dos organismos-teste. São importantes para fornecer informações fundamentais e rápidas para o desenvolvimento e adoção de critérios para a melhoria da qualidade ambiental (FONSECA, 1991).

Caracterizam-se pelo curto período de exposição dos organismos-testes a concentrações geralmente elevadas de determinada substância química (RAND & PETROCELLI, 1985). Para cladóceras, o período de ensaio é geralmente de 48 horas (ABNT 2009, 2010) e para peixes, de 96 horas (ABNT, 2011).

Geralmente, o efeito agudo observado é a letalidade dos organismos ou a imobilidade. A partir destes testes se estabelece a Concentração Letal (CL50), e a Concentração Efetiva (CE50), ou seja, a concentração que causa a imobilidade a 50% dos organismos em teste.

No Brasil, os testes de toxicidade aguda vêm sendo empregados no monitoramento de efluentes industriais com o intuito de minimizar o impacto ambiental, avaliar a eficiência de estações de tratamento, bem como requisito para a obtenção e manutenção de licenças junto aos órgãos ambientais de alguns Estados (MAGALHÃES &

FILHO, 2008). Porém, estes testes não evidenciam os efeitos que poderiam ocorrer em tempos mais prolongados de exposição, tais como de bioacumulação, efeitos sobre a reprodução e crescimento. Tais efeitos podem ser observados nos ensaios crônicos.

4.1.3. Estudo dos efeitos subletais

O estudo dos efeitos subletais pode ser realizado por meio de ensaios de ecotoxicidade crônica. A ecotoxicidade crônica pode ser entendida como o efeito de uma substância através de prolongados períodos de exposição em doses subletais.

Metodologia como a exposição direta de embriões aos contaminantes estão sendo aplicadas para determinação de efeitos subletais..

4.1.3.1. Ensaio de ecotoxicidade crônica

Os ensaios de ecotoxicidade crônica são aplicados para se observar os efeitos subletais, como por exemplo, no crescimento e na reprodução que diferentes concentrações de uma determinada substância podem induzir. O período de realização destes ensaios varia de acordo com o ciclo de vida do organismo-teste, sendo que, para cladóceras como *Ceriodaphnia dubia* e *Daphnia similis*, *Daphnia magna*, o período destes ensaios é de 7, 14 e 21 dias, respectivamente. Já para peixes os ensaios crônicos duram cerca de 30 dias.

No caso dos ensaios realizados com cladóceras, apesar de sua importância na detecção de efeitos subletais (reprodução, crescimento) no ciclo de vida destes organismos, estes ensaios não evidenciam facilmente a sobrevivência dos filhotes produzidos nas posturas do organismo-teste compreendidas no período do ensaio, tornando assim, difícil a extrapolação destes dados para populações. Diante deste fator, ensaios populacionais e outros métodos que fornecem informações em outros níveis de organização biológica, como a exposição direta de embriões ao contaminante (embriotoxicidade) estão ganhando significativo espaço e importância na Ecotoxicologia.

4.1.3.2. Ensaio de ecotoxicidade crônica populacional

Recentes desenvolvimentos nas análises populacionais têm refinado o entendimento dos determinantes das taxas de crescimento populacionais, estabelecendo assim uma conexão entre a teoria e os resultados obtidos em campo (ROSA, 2008). Como consequência disso, tem havido um interesse crescente em aplicar estes métodos em Ecologia, como conservação e manejo da vida selvagem, e, em Ecotoxicologia, na

realização de ensaios ecotoxicológicos (SIBLY & HONE, 2002). Pelo fato da Ecotoxicologia ter evoluído da Toxicologia e não da Ecologia, as variáveis medidas geralmente são focadas nos indivíduos (ROSA, 2008).

A CL50 é o índice mais utilizado para estimar a toxicidade aguda de diversos contaminantes, e a CENO e a CEO são outros índices aplicados para determinados os efeitos na reprodução, porém, estes dois últimos são medidos baseados na observação de indivíduos. A avaliação do risco ecológico baseada unicamente em parâmetros individuais pode mascarar determinados efeitos subletais críticos em uma população (ROSA, 2008).

O crescimento populacional, em particular a taxa intrínseca de aumento natural (r), tem sido recomendado como uma análise de maior relevância que a CL50, uma vez que sua aplicação integra a idade específica de sobrevivência e fecundidade num único parâmetro, o que torna a resposta populacional mais relevante e factível de ser integrada a modelos matemáticos (VAN LEEUWEN et al., 1985).

4.1.3.3. Embriotoxicidade

Os ensaios de embriotoxicidade são geralmente estudados por meio da realização de ensaios caracterizados pela exposição direta de embriões. Organismos como, *Xenopus laevis*, *Danio rerio* e *Pimephales promelas* são comumente utilizados nestes ensaios.

Segundo TIETGE (2000), o desenvolvimento de anormalidade em anfíbios tem sido largamente observado nos últimos anos. As anormalidades em anfíbios são observadas através do teste FETAX ("*Frog Embryo Teratoenesis Assay-Xenopus*") pela exposição de embriões. De acordo com HOKE & ANKLEY (2005), estes testes servem como uma alternativa para modelos de testes de teratogênese com mamíferos, uma vez que anfíbios são facilmente manipulados em laboratório, seu desenvolvimento embrionário é muito conhecido e as primeiras 96 horas do desenvolvimento embrionário em *Xenopus laevis* são semelhantes à maioria dos processos de organogênese humana (ASTM, 1991; FETAX 2000).

Os organismos, *Danio rerio* e *Pimephales promelas* são bastante utilizados em ensaios de embriotoxicidade, devido à transparência de seus embriões, fácil identificação craniofacial, cardíaca e deformidades esqueléticas (CHENG et al. 2000).

Para monitorar a qualidade do sedimento em ambientes aquáticos, os quironomídeos são largamente utilizados (MEREGALLI et al. 2000). Segundo HAMILTON & SAETHER (1971), a deformidade observada nestes organismos pode ser induzida por

contaminantes presentes no sedimento no qual as larvas vivem. Nestes testes, larvas são expostas aos sedimentos e deformidades no aparato bucal são observadas.

O uso de cladóceros em testes de embriotoxicidade é restrito e pouco se conhece sobre o desenvolvimento embrionário. Autores como FOX (1948), SOBRAL et al. (2001) e KAST - HUTCHESON et al. (2001), estudaram o desenvolvimento embrionário de *Daphnia magna* e classificaram seus estágios. A partir desta classificação foram realizados testes de embriotoxicidade com fungicidas (OTHA et al., 1998; KAST-HUTCHESON et al., 2001; MU & LEBLANC, 2002), anilina (ABE et al., 2001), organoclorados, pesticidas, metais, surfactantes (SOBRAL et al., 2001), desinfetantes (TON et al., 2012) e também com hormônios (ZHANG et al., 2003; WANG et al., 2011).

LAMEIRA (2008) estudou o desenvolvimento embrionário de *D. similis*, estabeleceu condições de ensaios de embriotoxicidade para esta espécie e realizou ensaios com o fármaco Triclosan, obtendo o valor de CI50 para malformações muito próximo do obtido em ensaios crônicos, porém em um período de tempo muito menor, ou seja, em apenas 51 horas, enquanto que as respostas dos ensaios crônicos são obtidas em 14 dias para esta espécie.

4.2. Fármacos no ambiente

A indústria farmacêutica, que comercializa milhões de substâncias com propósitos terapêuticos, tem crescido muito nos últimos tempos. Ao final do século XIX, os medicamentos consumidos no Brasil eram originários das atividades de pequenos e médios laboratórios nacionais, no entanto, no início do século XX, as indústrias farmacêuticas nacionais cresceram e farmácias ganharam grande popularidade (RODRIGUES, 2009). De acordo com JESUS (2005) o Brasil é um dos maiores produtores de medicamentos do mundo, ficando atrás apenas dos EUA, França, e Alemanha.

Atualmente os fármacos fazem parte do cotidiano da população, sendo utilizados no tratamento de doenças, reposição hormonal, dentre outros. Sua aplicação na medicina veterinária é ampla, como também, nas práticas agrícolas e na composição de produtos de higiene e cuidados pessoais.

A ocorrência de fármacos no ambiente aquático tem sido investigada por muitos pesquisadores. O crescimento do interesse da ocorrência de fármacos é essencial devido à possibilidade dessas substâncias causarem efeitos na saúde humana e nos ecossistemas (AL-ODAINI, 2012), mesmo sendo encontrados em concentrações baixas (n-µg).

De acordo com VAZQUEZ-ROIQ (2011), diclofenaco, ciprofloxacina e trimetoprim foram detectados nas águas de rios da Malásia em concentrações superiores a $17\mu\text{g.L}^{-1}$.

Segundo JINLING et al., (2010), 17α -Ethinilestradiol e ketoprofeno foram diagnosticados nas águas do rio Wei na China. Além desses fármacos, CHEN et al., (2012) encontrou trimetoprim e diclofenaco nos efluentes dos hospitais chineses e ibuprofeno e diclofenaco nas águas do rio Qiantang.

Na Alemanha, fármacos como diclofenaco, carbamazepina, propranolol e ibuprofeno foram encontrados em águas superficiais nas concentrações de 0,15; 0,25; 0,010 e $0,070\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivamente (TERNES, 1990). Pesquisas realizadas por BARTELS,(2007) demonstraram a ocorrência de ibuprofeno, por exemplo, em concentrações acima de $2\mu\text{g L}^{-1}$. A presença de sulfametazonol foi diagnosticada por SACHER et al., (2001) na concentração de $0,41\mu\text{g.L}^{-1}$ em águas subterrâneas na Alemanha. ibuprofeno também foi detectado no rio Elbo, Canadá, juntamente com diclofenaco e naproxeno (SILVA, 2011).

Nos EUA, fármacos como ibuprofeno, tetraciclina e trimetoprim foram encontrados na concentração de 0,20, 0,11 e $0,15\mu\text{g L}^{-1}$ respectivamente, nos estudos de KOLPIN (2002) e, de acordo com STACKELBERG et al. (2004), sulfametazol também está presente em águas superficiais americanas na concentração de $0,05\mu\text{g L}^{-1}$.

No Brasil, pesquisas realizadas por SOBRE (2007), demonstraram a presença de fármacos como paracetamol, ácido acetilsalicílico, interferentes endócrinos como 17β -estradiol, e progesterona, além de cafeína e bisfenol nas águas superficiais da Região de Campinas, SP, em 83% das amostras analisadas.

Segundo STUMPF et al., (1999), ácido clorídrico, diclofenaco e naproxeno foram detectados no mais importante rio usado para o abastecimento da população no Rio de Janeiro, o Rio Paraíba do Sul; e estudos realizados por ALMEIDA (2005) diagnosticaram a ocorrência de paracetamol, atenolol, bezafibrato, buformin, diazepam, diclofenaco e ibuprofeno no reservatório Billings, utilizado para o abastecimento da grande parte da região metropolitana de São Paulo.

Na cidade de Araraquara, PEROM (2007) detectou em amostras de efluente de esgoto doméstico em diferentes períodos do ano, a presença de diclofenaco em concentrações de 2,12 a $22\mu\text{g.L}^{-1}$.

De acordo com BRENNER (2009) foi detectada a presença de sulfametoxazol e de tarimetropina em efluente hospitalar na faixa de 12,5 a 37,3 e 3,65 a $11,30\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivamente no estado do Rio Grande do Sul.

Os fármacos podem atingir os ecossistemas a partir de diversas fontes, entre as quais a aplicação direta destes compostos na água pela aquicultura (BILA & DEZOTTI,

2006), o descarte inadequado em pias, vasos sanitários e aterros, excreção de seres vivos (HIRSCH et al., 1999) são formas de contaminação muito frequentes (FIG.1).

Segundo ANDRADE (2002), os fármacos, quando absorvidos, são biotransformados e metabolizados através de reações enzimáticas, porém, cerca de 50% a 90% de uma dosagem são excretadas inalteradamente pela via urinária ou pelas fezes, atingindo em seguida a rede de esgoto.

A principal forma de entrada de medicamentos nos ecossistemas aquáticos é o lançamento direto de esgotos domésticos, tratados ou não tratados. No entanto, também devem ser considerados os efluentes de indústrias farmacêuticas, efluentes rurais, a presença de fármacos no esterco animal utilizado para adubação de solo (BILA & DEZOTTI, 2003) e a utilização de efluentes para irrigação, nos quais a presença de fármacos, mesmo em níveis traço, pode resultar no acúmulo destas substâncias no solo e a consequente contaminação das águas subterrâneas (XU & CHANG, 2009).

Grande parte dos fármacos resiste aos processos de tratamento convencional de esgoto, baseados na degradação biológica dos contaminantes, por possuírem ação biocida ou estruturas químicas complexas não passíveis de biodegradação (HIRSCH et al., 1999). De acordo com STUMPF et al (1999), apenas 15% de ácido clofibrico, 6% de ácido fenofibrico, 9% de diclofenaco e 22% de ibuprofeno foram removidos de efluentes tratados pelo sistema de filtro biológico. Já no sistema de tratamento de esgoto baseado no processo de lodo ativado a eficácia foi maior, porém também parcial, sendo a taxa de remoção de 34% para o ácido clofibrico, 45% para o ácido fenofibrico e 75% para diclofenaco e ibuprofeno.

JONES et al. (2005) compararam o uso do sistema de lagoas e do tratamento com lodo ativado na remoção de diclofenaco. Os autores observaram uma maior remoção do diclofenaco pelos sistemas de lagoas do que pelo tratamento de lodo ativado. Segundo SVENSON et al. (2003), em razão do grande número de substâncias que adentram os sistemas de tratamento, as taxas de remoção são bastante distintas.

Muitos esforços estão sendo direcionados para o desenvolvimento de métodos mais eficazes para a remoção de fármacos nos efluente. Os processos oxidativos avançados (POA) têm sido extensivamente estudados devido ao seu potencial como alternativa ou complemento aos processos convencionais de tratamento de efluentes, uma vez que os radicais hidroxilas gerados são altamente reativos e pouco seletivos, podendo atuar na oxidação química de uma vasta gama de substâncias (MELO et al., 2009).

Origens e destino de Fármacos e Produtos de Higiene e Cuidados Pessoais no Ambiente

U.S. Environmental Protection Agency
Office of Research and Development
National Exposure Research Laboratory
Environmental Sciences Division
Environmental Chemistry Branch

Legenda

- 1) Uso por indivíduos (1a) e por animais (1b): Excreção, suor, vômito, excreção exacerbada por doenças.
 - Eliminação de medicamentos não utilizados na rede de esgoto, vazamento na rede de esgoto.
 - Disposição de animais mortos/sacrificados que foram medicados e servem de alimento para animais necrófagos (1c).
- 2) Lançamento de resíduos hospitalares tratados e não tratados na rede coletora de esgoto doméstico.
- 3) Lançamentos de resíduos em fossas (3a). Lançamentos de efluentes tratados em águas superficiais, reuso (agricultura ou doméstico), transbordamento de esgoto não tratado em função de intempéries ou por falhas no sistema (3b).
- 4) Utilização de esterco e de resíduos sólidos de ETE.
- 5) Introdução de resíduos através do contato primário.

- 6) Lançamentos indústrias via efluentes controlados e ilícitos.
- 7) Disposição em aterros de resíduos domésticos, hospitalares e de substâncias perigosas e lixiviação de aterros e cemitérios com problemas estruturais.
- 8) Utilização de ração com medicamentos na aquicultura, excretas dos animais cultivados.
- 9) Lançamento de medicamentos com dupla função, por exemplo no controle de pragas (ex: warfarin – anticoagulante usado no controle de roedores).
- 10) Fototransformação, alterações físico-químicas, volatilização, degradação, mineralização, absorção pelas plantas.

Figura 1 - Principais vias de contaminação por fármacos. Fonte: USEPA (2006)

Dos vários processos avançados de oxidação destacam-se os seguintes: ozonização, radiação UV, fotocatalise (geralmente com semicondutor TiO₂) e o Processo de Fenton. Estes processos podem ser aplicados também em conjunto. O processo Fenton em conjunto com a radiação UV, de acordo com os estudos de LONGHIN (2008), reduziu em 99,62% de amoxicilina e 97,42 % de ampicilina após 60 min de reação.

A ozonização foi capaz de remover totalmente o paracetamol, com um baixo grau de mineralização (30%) em um longo tempo de tratamento e foram identificados como subprodutos, ácidos oxálico, glioxálico e fórmico, hidroquinonas e ácido cetomalônico (ANDREOZZI et al., 2003). Estudos realizados por KRAUSE (2009) demonstraram que a oxidação de sulfametoxazol via ozônio molecular é um processo muito eficiente, sendo possível chegar a uma degradação bastante próxima a 100% com pequenas dosagens de ozônio.

A remoção de fármacos por tratamentos físico e biológico também tem sido bastante estudada. Remoção de quatro fármacos (diclofenado, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol), por meio de filtros ecológicos (sistema de cultura contínua de algas NAKAMOTO (2009)) seguidos de filtros de carvão biologicamente ativado (biofiltração) foi observada por ERBA (2011). A porcentagem de remoção mediana, em uma das campanhas realizadas pela autora, do diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol pelo filtro ecológico foi respectivamente, 94,87%, 76,37%, 87,25% e 80,53%. Para o sistema utilizando o filtro ecológico seguido de filtros biologicamente ativado, a remoção foi de 97,43% para o diclofenaco, 85,03%, para o ibuprofeno, 94,11% para o naproxeno e 84,07% para o paracetamol.

Quanto à remoção de hormônios, poucos processos de tratamentos são eficientes, porém de acordo com AMORIM (2007), o processo de tratamento por membrana (Nanofiltração) tem mostrado ser o mais eficiente na remoção destas substâncias. SCHAFER et al. (2003), encontraram valores de remoção de estrona por membrana de nanofiltração e osmose reversa entre 95 e 99%.

Apesar dos avanços e diversidade de metodologias para remoção dos fármacos, ainda existem grandes dificuldades a serem superadas, uma vez que a eficiência da remoção em ETE depende das propriedades físico-químicas de cada composto, sendo a taxa de remoção variável. Com isso, a introdução contínua destes compostos nos ecossistemas aquáticos fica evidente.

Segundo FILHO et al. (2007), o descarte desses resíduos no ambiente possui uma série de agravantes, pois a grande maioria é persistente no ambiente, assim como seus produtos de degradação e, além disso, podem apresentar efeitos pronunciados devido ao mecanismo de ação sinérgica.

Apesar da problemática atinente a exposição contínua destes compostos no ambiente, ainda existem divergências nas legislações com relação a definição do responsável pela disposição final destas substâncias e lacunas a serem preenchidas com como por exemplo, o estabelecimento de limites permissíveis para efluentes que contenham estas substâncias.

4.2.1. Aspectos legais dos fármacos

De acordo com o Manual de gerenciamento de resíduos de serviços de saúde, elaborado em 2006 pela ANVISA, no Brasil, órgãos como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Conselho Nacional do Meio (CONAMA) têm assumido o papel de orientar, definir regras e regular a conduta dos diferentes agentes, no que se refere à geração e ao manejo dos resíduos de serviços de saúde, com o objetivo de preservar a saúde e o meio ambiente, garantindo a sua sustentabilidade.

A Resolução CONAMA no 358/05 trata do gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde sob o prisma da preservação dos recursos naturais e do meio ambiente e a RDC ANVISA no 306/04 refere-se à regulação destes resíduos no controle dos processos de segregação, acondicionamento, armazenamento, transporte, tratamento e disposição final.

De acordo com estas diretrizes os Resíduos de serviços de saúde (RSS) são classificados, em cinco grupos, sendo eles grupo A (resíduos infectantes, com possível presença de agentes biológicos), Grupo B (resíduos contendo substâncias químicas, dentre estes os produtos hormonais e antimicrobianos; antineoplásicos; imunodepressores; antirretrovirais, analgésicos); grupo C (rejeitos radioativos); grupo D (resíduos comuns) e grupo E (materiais perfurocortantes).

Esta classificação tem por objetivo nortear o gerenciamento dos RSS dentro das unidades geradoras e fora destas, por ocasião do descarte, quando devem ser adequadamente tratados e/ou destinados a aterros licenciados pelo órgão ambiental competente. Outra premissa destacada tanto pela ANVISA quanto pelo CONAMA é a segregação dos resíduos na fonte geradora e o correto acondicionamento dos mesmos, como forma de minimizar as quantidades de resíduos perigosos gerados e possibilitar a reciclagem e o reuso daqueles não perigosos (CARVALHO, 2009). .

Apesar da Lei e a Resolução supracitadas, a Pesquisa Nacional de Saneamento Básico (PNSB 2000) e o IBGE, de acordo com o Manual de gerenciamento de resíduos de serviços de saúde (2006), mostram que a maioria dos municípios brasileiros não utiliza um sistema apropriado para efetuar a coleta, o tratamento e a disposição final dos RSS. De um total de 5.507 municípios brasileiros pesquisados, somente 63% realizam a

coleta dos RSS e com relação à destinação final, cerca de 56% dos municípios dispõem seus RSS no solo, sendo que 30% deste total correspondem aos lixões. O restante deposita em aterros controlados, sanitários e aterros especiais.

CARVALHO (2009) destaca que a legislação apresenta uma deficiência quando se trata da disposição de medicamentos vencidos, pois com a revogação da Resolução 283/2001 do CONAMA, ocorrida em 2005, quando passou a vigorar a Resolução 358/2005, foram retirados parágrafos referentes à devolução de medicamentos vencidos aos fabricantes ou importadores. Deste modo, a devolução de medicamentos vencidos as farmácias para um destino adequado se tornou uma prática rara, sendo estes medicamentos então descartados de maneira imprópria em aterros não licenciados, em pias, lixões ou vaso sanitário, auxiliando assim sua chegada as redes de esgotos e futuramente aos ecossistemas aquáticos.

Com relação ao limite de descarte para efluentes que contenham fármacos não existe uma lei específica, neste sentido, a Resolução CONAMA nº 357/2005 pode ser aplicada. Esta resolução limita uma série de potenciais contaminantes no ambiente e acrescenta que o efluente não deverá causar ou possuir potencial para causar efeitos tóxicos aos organismos aquáticos no corpo receptor, de acordo com os critérios de ecotoxicidade estabelecidos pelo órgão ambiental competente.

No âmbito internacional, na União Européia, testes de toxicidade para registro de fármacos foram inicialmente requeridos pela Diretiva 92/18 EEC e pela correspondente *Note for Guidance* (EMEA, 1998). De acordo com a Diretiva 2001/83/EC, a solicitação para registro de um novo produto medicinal para tratamento de humanos deve ser acompanhada de avaliação de risco ambiental (EMEA, 2006).

Nos Estados Unidos, a agência que regula os problemas relativos a produtos farmacêuticos no ambiente é a *Food and Drug Administration* (FDA). Esta agência exige um relatório de avaliação ambiental quando o ingrediente ativo é introduzido no ambiente aquático em concentrações maiores ou iguais a 1 µg/L (FDA-CDER, 1998).

Enquanto ainda não se definem valores para a toxicidade máxima permitida nos lançamentos de efluentes que sejam compostos por fármacos, o uso de ensaios ecotoxicológicos pode ser aplicado que para haja um conhecimento sobre os efeitos potenciais na biota aquática. Os resultados provenientes dos estudos ecotoxicológicos podem ser empregados como instrumento de vigilância no acompanhamento contínuo das condições dos ecossistemas além de auxiliar como instrumento regulador, proibindo ou liberando o uso de novos produtos químicos MAGALHÃES & FILHO (2008).

4.2.2. Dipirona sódica e paracetamol

Dipirona sódica e o paracetamol (TAB.1) são fármacos que apresentam propriedades analgésicas e antipiréticas e pouca atividade anti-inflamatória.

Tabela 1 – Fórmula química e molecular de dipirona sódica e paracetamol.

Fármaco	CAS NUMBER	Fórmula química	Fórmula molecular
Dipirona sódica	5907-38-0	$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$
Paracetamol	103-90-2	$C_8H_9NO_2$

O paracetamol foi descoberto há mais de 100 anos, porém começou a ser usado em grande escala a partir de 1950 (GRILLO, 2009). É um dos fármacos mais empregados para o alívio de dores leves a moderadas como cefaléia, mialgias, dor pós-parto, no tratamento dos estados febris e muitas vezes substitui a aspirina em crianças e adolescentes com doenças virais.

A dipirona sódica, também conhecida também como metamizol, é um derivado pirazolônico, utilizado como antipirético e analgésico. Foi descoberto por Perkin, mediante o isolamento do primeiro corante sintético, a anilina, que corroborou para a extração do derivado pirazolônico. O metamizol foi produzido na Alemanha na década de 1920 (VALE, 2006).

Este fármaco está associado a agranulocitose, motivo pelo qual seu uso está sendo banido nos EUA e Japão (FEELDMAN, 2008). Apesar dos efeitos colaterais nocivos a saúde, este medicamento ainda é extremamente utilizado por alguns países na Europa e América do Sul (PAMPLONA, 2009).

Na Alemanha, desde 1987, permite-se a venda da dipirona sódica sob prescrição médica, para as seguintes indicações: hiperpirexia grave, dor aguda grave em razão de trauma ou cirurgia, dor em cólica, dor relacionada ao câncer, dor aguda ou crônica grave, mas apenas se outras intervenções terapêuticas falharem ou estiverem contra-indicadas (BONFIM, 2001).

A ocorrência de agranulocitose associada ao uso de dipirona sódica é controversa de acordo com alguns autores. Segundo BENTUR (2004), uma avaliação da exposição aguda a dipirona sódica por período de três anos, não estabeleceu relação entre a

doença e o uso de dipirona sódica. Em 243 prontuários analisados, registraram-se 49 eventos adversos em 39 (16%) pacientes. Em 57% deles ocorreram manifestações gastrointestinais leves, mesmo nos que ingeriram altas doses com intenção suicida. Agranulocitose não ocorreu em nenhum paciente, comprovando que é raro o efeito idiossincrásico, não dependente de dose.

Estes dois fármacos estão entre os mais utilizados pela sociedade, devido suas propriedades farmacológicas e por apresentarem fácil aquisição, uma vez que são vendidos sem prescrição médica e o preço de venda é baixo.

Devido a grande aplicação a presença destes fármacos em matrizes ambientais fica evidente (TAB. 2), porém existem poucos dados na literatura, principalmente para dipirona sódica. Contudo, a presença de alguns metabólitos de dipirona sódica, como a N-acetil-4-aminoantipirina (AAA) e N-formil-4-aminoantipirina (FAA) foram relatados em uma estação de tratamento na Alemanha e no rio Elbe concentrações de 20 a 939 ng/L (WEIGEL et al., 2004). FELDMAN et al. (2008) encontraram resíduos de metamizol sódico e aminoantipirina, 4-acetilaminoantipirina e 4-formil-aminoantipirina em efluentes hospitalares, esgotos municipais e estação de tratamento de esgoto em Berlim.

Tabela 2 – Concentração de dipirona sódica e paracetamol nos ecossistemas aquáticos.

Fármaco	Concentração (µg.L)	Matriz/País	Referência
Dipirona sódica	4,9	ETE/Espanha	GOMEZ et al, 2007
	0,050 - 0,014	Água superficial/Alemanha	WIEGEL 2004
Paracetamol	10	Córrego/Estados Unidos	KOLIN 2002
	0,0003 – 0,0100	Água superficial/Brasil	ALMEIDA, 2005

Embora sejam encontrados em baixas concentrações no ambiente, dipirona sódica e paracetamol, como também outros fármacos em geral, podem causar toxicidade aos organismos. Segundo USEPA (2005), quando presentes no ambiente, podem estar relacionados com os efeitos na reprodução da vida aquática dos organismos.

A dipirona sódica é considerada por alguns autores como uma droga causadora de dano ao DNA (ALEXANDER, et al., 2001). Este fármaco mostrou-se mutagênico em várias linhagens de *Salmonella*, além de induzir um aumento de trocas entre cromátides irmãs em células de medula óssea de camundongo (GIRI et al., 1998).

ARKHIPCHUK et al. (2004) realizaram uma avaliação da toxicidade, genotoxicidade e citotoxicidade do metamizol sódico ou dipirona sódica, para *Allium cepa*, *Ceriodaphnia affinis*, *Hydra attenuata* e para *Carassius auratus gibelio*. De acordo com os autores, 6,25% de metamizol provocou a mortalidade de todos os organismos expostos. O crescimento da raiz de *Allium cepa* foi completamente inibido por este

fármaco e, além disso, causou danos nas estruturas nucleares em 90% das células de hidra após 30 minutos de exposição.

RODRIGUES (2010) observou o comportamento alimentar de *D. magna* exposta a diferentes concentrações de paracetamol durante 24 horas. A autora determinou ao final do ensaio a concentração de alga presente em cada concentração e no controle e concluiu que a taxa de alimentação diminui conforme se aumenta a concentração do fármaco.

Segundo JAWECKIL & PERSOONE (2006) o crustáceo, *Thamnocephalyrus*, exposto a diferentes concentrações de paracetamol apresentou uma diminuição do número de partículas ingeridas em 45% na maior concentração testada (200mg.L⁻¹), sugerindo mais uma vez, alteração do padrão alimentar dos organismos-teste após a exposição ao fármaco.

Outro efeito subletal provocado pela exposição ao paracetamol foi registrado por BRIGID (2010). O autor observou o padrão de batimentos cardíacos de *D. magna* em diferentes concentrações. A média de batimento cardíaco por minuto no controle observada pelo autor foi de 221,06, contudo, para exposição de 0,32 mg.mL⁻¹ os batimentos foram reduzidos.

5. Materiais e métodos

5.1. Substâncias-testes

Os fármacos, dipirona sódica e paracetamol, foram adquiridos junto da Sigma-Aldrich/SP, sendo o paracetamol sob a forma de 4 – Acetamidofenol. Na TAB.3 apresentam-se as características dos produtos.

Tabela 3 - Características físico-químicas de dipirona sódica e paracetamol.

Características	Dipirona sódica	Paracetamol
CAS Number	5907-38-0	103-90-2
Fórmula estrutural	C ₁₃ H ₁₆ O ₄ N ₃ Na	C ₈ H ₉ NO ₂
Ponto de Fusão	180°C	168 - 172 °C
Solubilidade	500g.L (20°C)	12,75mg.L ⁻¹ (20°C)*
Meia vida	-	1 - 4 horas
Densidade	1 g.cm ³	1,29g.cm ³
Pureza	99%	99%

- não disponível, *(GRAMBERG & RASMUSON, (1999).

5.2. Ensaios de ecotoxicidade

5.2.1. Avaliação dos efeitos letais

Os ensaios de ecotoxicidade aguda com *D. similis* a 20 e 25°C, foram realizados de acordo com as normas USEPA (2002), NBR 12713 (ABNT 2009) e os ensaios de ecotoxicidade aguda com *C.dubia* e *C. silvestrii* a 25°C, foram realizados de acordo com as normas USEPA (2002) e NBR 13373 (ABNT, 2010).

5.2.1.1. *Daphnia similis* - Influência da temperatura na ecotoxicidade

Um ensaio preliminar com *D. similis* a 25°C foi realizado para paracetamol e para dipirona sódica, de modo a determinar a faixa de concentração dos produtos a ser utilizada nos ensaios agudos definitivos (TAB.4). A mesma faixa de concentração estabelecida para *D. similis* a 25°C foi adotada para *D. similis* a 20°C.

Tabela 4 – Condições do ensaio preliminar e definitivo para *D. similis* a 25°C.

PARÂMETROS	
Tipo de teste	Estático
Diluições	Controle e 5 concentrações
Organismo-teste	Neonatas com idade entre 6-24 horas
Fotoperíodo	12 horas/luz
Câmara-teste	Tubos de ensaio/10mL
Nº de organismos/câmara	5
Nº de réplicas/tratamento	4
Alimentação	Sem
Água de diluição	Água de fonte natural (Salto-SP); dureza: 40-48mg.L ⁻¹ de CaCO ₃
Duração do teste	48 Horas
Efeito observado	Imobilidade CE50

Os seguintes requisitos foram considerados para validação do ensaio: mortalidade inferior a 10% dos organismos expostos no controle e teor de oxigênio superior a 2mg.L⁻¹.

Ao final do ensaio preliminar com *D. similis* a 25°C foi estabelecida a concentração que causou imobilidade a 100% dos organismos e a concentração mais elevada na qual não se observou nenhuma imobilidade. A partir destes resultados, foram estabelecidas as concentrações dos ensaios definitivos para a espécie a 20 e 25°C..

As concentrações de paracetamol para *D. similis* a 20 e 25°C foram de 20,0; 33,6; 56,4; 94,8 e 159,3mg.L⁻¹.

Para dipirona sódica as concentrações adotadas foram de 33,6; 56,4; 94,8; 159,3; 267,7mg.L⁻¹ para *D. similis* a 20 e 25°C.

Os ensaios definitivos foram realizados de acordo com o protocolo adotado nos ensaios preliminares (TAB.4). Foram realizados 3 ensaios definitivos com *D. similis* a 20°C e 3 ensaios definitivos para a mesma espécie a 25°C para cada fármaco. Os resultados obtidos nos ensaios com *D. similis* a 20 e 25°C foram comparados de modo a determinar a influência da temperatura na ecotoxicidade dos organismos.

5.2.1.2. *Ceriodaphnia dubia*

5.2.1.2.1. Influência da água de diluição - água natural reconstituída e água destilada reconstituída

Um ensaio preliminar com *C. dubia* para ambos os fármacos foi realizado de modo a determinar a faixa de concentração dos produtos a ser utilizada nos ensaios

agudos definitivos. A metodologia adotada para o ensaio preliminar foi a mesma descrita para *D. similis*, (TAB.4).

Ao final do ensaio preliminar foi estabelecida a concentração que causou imobilidade a 100% dos organismos e a concentração mais elevada na qual não se observou nenhuma imobilidade. A partir destes resultados, foram estabelecidas as concentrações dos ensaios definitivos para *C. dubia*.

As concentrações adotadas para os ensaios definitivos com paracetamol foram de 10,0; 14,1; 19,9; 28,0; 55,7mg.L⁻¹.

Para dipirona sódica, as concentrações adotadas foram de: 20,0; 33,6; 56,4; 94,8; 159,3mg.L⁻¹.

Definidas as concentrações, ensaios com água de natural reconstituída e com água destilada reconstituída para *C. dubia* foram realizados a fim de se determinar a influência do tipo de água na ecotoxicidade dos fármacos.

A solução - estoque e a água de diluição utilizadas nas soluções - teste dos ensaios com água natural reconstituída foram preparadas com água coletada no Ribeirão Pires, Salto-SP. A cada coleta de água, foram realizados ensaios de viabilidade a fim de observar a qualidade da água utilizada nos ensaios (ABNT, 2009).

A solução - estoque e a água de diluição utilizada nas soluções - teste dos ensaios com água destilada reconstituída foram preparadas com água obtida pelo Sistema MILLI-Q®, filtrada por osmose reversa.

Os dois tipos de água tiveram a dureza ajustada para 40-48mg.L⁻¹ CaCO₃, e aeradas por no mínimo 24 horas para a diluição completa dos sais, de acordo com ABNT (2009). Antes do preparo das soluções, o pH da água de diluição foi ajustado para 7,0(±0,2). Tanto as soluções-estoque quanto as soluções-testes foram preparadas no momento da realização do ensaio.

Foram realizados 3 ensaios de ecotoxicidade agudos com paracetamol e 3 ensaios com dipirona sódica com água destilada reconstituída e água natural reconstituída como água de diluição de modo a comparar os resultados.

5.2.1.2.2. Influência do fotoperíodo

Com o objetivo de conhecer a influência do fotoperíodo na ecotoxicidade de dipirona e paracetamol, foram realizados ensaios de ecotoxicidade aguda (n=3) com *C. dubia* com água destilada reconstituída sem fotoperíodo.

As concentrações adotadas para os ensaios com paracetamol foram de 10,0; 14,1; 19,9; 28,0; 55,7mg.L⁻¹.

Para dipirona sódica, as concentrações adotadas foram de: 20,0; 33,6; 56,4; 94,8; 159,3mg.L⁻¹.

Os ensaios sem fotoperíodo foram cobertos com papel pardo e inseridos na câmara de incubação. As demais condições de ensaio foram as mesmas descritas na TAB.4.

Os resultados obtidos nos ensaios com *C. dubia* com água destilada reconstituída com fotoperíodo (item 5.2.1.2.1.) e sem fotoperíodo foram comparados.

5.2.1.3. *Ceriodaphnia silvestrii* - Influência do fotoperíodo

Foram realizados ensaios com água natural reconstituída com e sem fotoperíodo para *C. silvestrii* a fim de se comparar a influência do fotoperíodo na ecotoxicidade do paracetamol e da dipirona sódica.

As mesmas concentrações adotadas para *C. dubia* foram utilizadas nos ensaios com *C. silvestrii*, considerando que as espécies apresentam sensibilidade e ciclo de vida semelhante, segundo estudos de JACONETTI (2005).

A metodologia adotada foi a mesma descrita na TAB 4.

Foram realizados 3 ensaios de ecotoxicidade aguda com paracetamol e 3 ensaios de ecotoxicidade aguda com dipirona sódica nestas condições e os resultados foram comparados.

5.2.1.4. Análise estatística

A CE(I)50;48H foi calculada para cada ensaio através do método Spearman - Karber (HAMILTON et al., 1977) e a média das CE(I)50;48H foi determinada.

A diferença entre os tratamentos, ou seja, tipo de água de diluição e fotoperíodo foi calculada mediante análise Teste *t'* - *student* (WEST & GULLIEY, 1996).

De acordo com BERTOLETTI et al., (1989) é importante que se conheça a precisão analítica dos ensaios, de modo a avaliar a variabilidade entre os resultados obtidos, evidenciando desta forma a confiabilidade dos métodos. A avaliação da precisão entre os testes realizados foi estabelecida de acordo com USEPA (1991), que adota que o coeficiente de variação entre os resultados deve compreender a faixa de 8 a 41 %, para serem considerados ótimos.

5.2.1.5. *Danio rerio*

Os ensaios de ecotoxicidade aguda com *D. rerio* foram realizados de acordo com a NBR 1508 (ABNT, 2011).

Um ensaio preliminar foi realizado para cada fármaco, de modo a determinar a faixa de concentração do produto a ser utilizada nos ensaios agudos definitivos. As concentrações utilizadas foram: 0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1,6; 3,2g.L⁻¹ para paracetamol e 0,4; 0,8; 1,6; 3,2; 6,4 e 12,8g.L⁻¹ para dipirona sódica.

Como água de diluição, utilizou-se água destilada com dureza ajustada para 40 - 48mg.L⁻¹ de CaCO₃. A TAB.5 apresenta os demais parâmetros adotados nos ensaios preliminares agudos.

Tabela 5 – Condições do ensaio de ecotoxicidade aguda para *D. rerio*.

Parâmetros	<i>D. rerio</i>
Tipo de teste	Estático
Diluições	Controle e 5 concentrações
Substâncias-teste	Dipirona sódica e paracetamol
Organismo-teste	Organismos adultos com comprimento total de 2,0 cm (± 1).
Temperatura	25°C (± 2)
Fotoperíodo	12 horas-luz
Câmara-teste	Aquários para 5 litros
Volume da solução-teste	1g de peixe para 1 litro de solução
Nº de organismos/câmara	10
Nº de réplicas/tratamento	1
Troca de soluções	Diária, parcial, 25%
Alimentação	Sem
Água de diluição	Água destilada reconstituída
Duração do teste	96 Horas
Efeito observado	Letalidade

Os organismos foram observados diariamente e os mortos, quando presentes, eram retirados dos aquários.

5.2.1.5.1. Análise estatística

A CL(I)50;96H foi calculada para cada ensaio através do método Trimmed Spearman - Karber (HAMILTON et al., 1977) e a média das CL(I)50;96H foi determinada. No que se refere ao coeficiente de variação, adotou-se o mesmo critério descrito no item 5.2.1.4.

5.2.1.6. Síntese dos ensaios agudos

Uma síntese dos ensaios realizados com dipirona sódica e paracetamol é apresentada na TAB.6

Tabela 6 - Síntese dos ensaios agudos realizados com dipirona sódica e paracetamol .

Tipo de água	Fotoperíodo	Organismos - teste	Temperatura (°C)
Água natural reconstituída	com	<i>D. similis</i>	20
		<i>D. similis</i>	25
		<i>C. dubia</i>	25
		<i>C. silvestrii</i>	25
	sem	<i>C. silvestrii</i>	25
Água destilada reconstituída	com	<i>C. dubia</i>	25
		<i>D. rerio</i>	25
	sem	<i>C. dubia</i>	25

*As cores iguais indicam os resultados que foram comparados.

5.2.2. Avaliações dos efeitos subletais

5.2.2.1. Embriotoxicidade

Três ensaios com *D. similis* a 20°C para paracetamol e dois ensaios para dipirona sódica foram realizados de acordo com a metodologia descrita em LAMEIRA (2008), conforme TAB.7.

Fêmeas de *D. similis* a 20°C, foram coletadas e observadas ao microscópio óptico para a identificação do estágio dos embriões contidos na câmara de incubação. Os embriões foram retirados da câmara de incubação por meio de uma leve pressão na região da cabeça e mantidos na incubadora a 20°C até o momento da realização do ensaio.

Um ensaio preliminar para cada fármaco foi realizado e as concentrações estabelecidas foram: 12,5; 25,0; 50,0; 100,0 e 200,0mg.L⁻¹ para paracetamol e 3,12; 6,25; 12,5; 25,0; 50,0; 100,0 e 200,0mg.L⁻¹ para dipirona sódica.

As soluções - estoque e soluções - teste foram preparadas no momento de realização dos ensaios. A água de diluição (água natural reconstituída Salto - SP) teve

seu pH ajustado para 7,0 (± 2) antes da utilização. Os parâmetros iniciais e finais das soluções-testes e controle foram registrados.

Após 51H de ensaio foi observada a ocorrência de malformações como alterações no elmo, no espinho e nas antenas, mortalidade e de desenvolvimento incompleto. As malformações em organismos mortos não foram consideradas, sendo este dado tratado como mortalidade. O desenvolvimento incompleto referiu-se aqueles organismos que após 51H apresentaram-se ainda em estágios iniciais de desenvolvimento, ou seja, não atingiram o último estágio de desenvolvimento partenogenético.

Tabela 7 – Condições do ensaio de embriotoxicidade com *D. similis* 20°C.

Parâmetros	<i>D. similis</i>
Tipo de teste	Estático
Diluições	Controle e 5 concentrações
Água de diluição	Água natural (Salto-SP) reconstituída
Fotoperíodo	12 horas/luz
Câmara-teste	30 ml/ 20 ml de solução
Nº de ovos/câmara	5
Nº de réplicas/tratamento	4
Alimentação	Sem
Duração do teste	51 horas (± 5)
	> 90% Sobrevivência e < 10% de malformação no controle;
Aceitabilidade do teste	> 90% dos organismos do controle devem ter atingido o último estágio de desenvolvimento (ASTM 1991).

5.2.2.1.1. Análise estatística

A análise estatística utilizada para o tratamento dos dados foi CI25 e CI50 (concentração da substância-teste que causou efeito em 25% e 50% de neonatas), foi calculado pelo programa estatístico "A Linear Interpolation Method for Sublethal Toxicity: The Inhibition Concentration (ICp) Approach" (NORBERG - KING, 1993).

5.2.2.2. Efeito crônico individual

5.2.2.2.1. *Daphnia similis* - Influência da temperatura

5.2.2.2.1.1 *Daphnia similis* a 20°C

Para *D. similis* a 20°C os ensaios foram baseados nos estudos de LAMEIRA (2004). Foram realizados 3 ensaios com paracetamol e 3 ensaios com dipirona sódica.

As concentrações adotadas para paracetamol foram, 0,78; 1,56; 3,12; 6,25; 12,50; 25,00 e 50,00mg.L⁻¹ e para dipirona sódica foram, 1,56; 3,12; 6,25; 12,50; 25,00 e 50,00mg.L⁻¹. As soluções - estoque e soluções - teste foram preparadas no momento de realização dos ensaios. O pH da água de diluição foi ajustado para 7,0(±2).

Neonatas entre 6-24 horas de idade foram expostas individualmente às soluções-teste. Medidas dos parâmetros iniciais e finais como pH, condutividade e oxigênio dissolvido, foram registradas a cada troca de soluções-teste. As demais condições estão apresentadas na TAB.8.

Tabela 8 – Condições do ensaio de ecotoxicidade crônica para *D. similis*.

Parâmetros	<i>D. similis</i> (20C°)
Tipo de teste	Semi-estático
Diluições	Controle e 5 concentrações
Temperatura	20°C e 25°C (±2)
Fotoperíodo	12 horas/luz
Câmara-teste	30 mL
Volume da solução-teste	25 mL
Nº de organismos/câmara	1
Nº de réplicas/tratamento	10
Troca de soluções	A cada dois dias
Alimentação	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (1x10 ⁵ céls/mL)
Água de diluição	Água natural reconstituída (Salto - SP)
Duração do teste	14 dias (<i>D.similis</i> 20°), até 60% das fêmeas do controle apresentarem 3 posturas e média de neonatas por fêmea ≥23
Efeito observado	Reprodução, teratogênese

A ocorrência de teratogênese foi observada para *D. similis* a fim de se comparar os efeitos gerados pela exposição materna ao fármaco e a exposição direta do embrião (Ensaio ecotoxicidade). Dez neonatas gerados por concentração a cada postura foram escolhidos aleatoriamente e observados ao microscópio óptico.

5.2.2.2.1.2. *Daphnia similis* a 25°C

Como nos ensaios crônicos individuais a observação dos efeitos e duração do ensaio está relacionada à geração de três proles por parte dos organismos expostos. Os ensaios realizados com *D. similis* a 25°C compreenderam um período de realização menor do que os ensaios realizados com *D. similis* a 20°C. A temperatura acelera o desenvolvimento, com isso, organismos mantidos a 25°C tendem a alcançar as 3 proles mais rapidamente do que os mantidos a 20°C.

Para a definição das condições para os ensaios crônicos individuais como o período de ensaios, e fecundidade média das fêmeas do controle, dez neonatas (0-6 horas de idade), provenientes dos cultivos populacionais a 25°C, foram cultivados individualmente até 80% ou 100% das fêmeas atingirem a 3ª prole.

A troca de água foi realizada em dias alternados e a alimentação (*Pseudokirchneriella subcapitata* 1×10^5 céls/mL) oferecida diariamente. Foram realizados 3 experimentos, com dez réplicas cada e a duração do ensaio foi estabelecida pelo cálculo da média do dia no qual as fêmeas apresentaram 3 proles.

A fecundidade média das fêmeas foi estabelecida mediante a média de organismos produzidos até a terceira prole nos três ensaios.

Após a definição da duração dos ensaios, os ensaios crônicos individuais foram realizados baseados na mesma metodologia adotada para *D. similis* a 20°C (TAB.8), exceto pela temperatura.

As concentrações adotadas para paracetamol e dipirona sódica a 25°C foram as mesmas adotadas para a espécie a 20°C sendo elas: 0,78; 1,56; 3,12; 6,25; 12,50; 25,00 e 50,00mg.L⁻¹ para o paracetamol e 1,56; 3,12; 6,25; 12,50; 25,00 e 50,00mg.L⁻¹ para dipirona sódica.

Foram realizados 3 ensaios com paracetamol e 3 ensaios com dipirona sódica.

5.2.2.2.2. *Ceriodaphnia dubia*

Os ensaios foram baseados nas normas USEPA (2002) e NBR 13373 (ABNT, 2010).

As concentrações destes ensaios foram baseadas na CE(I)50 obtida nos ensaios agudos. Para os ensaios com paracetamol as concentrações foram: 0,18; 0,37; 0,75; 1,50; 3,00, 6,00, 12,00mg.L⁻¹ e 0,23; 0,47; 0,94; 1,87; 3,75 e 7,50mg.L⁻¹ para dipirona sódica.

As soluções - estoque e soluções - teste foram preparadas no momento de realização dos ensaios. O pH da água de diluição foi ajustado para 7,0(±2).

Neonatas entre 6-24 horas de idade foram expostas individualmente às soluções - teste. Medidas dos parâmetros iniciais e finais como pH, condutividade e oxigênio dissolvido, foram registradas a cada troca de soluções-teste. As demais condições de ensaio estão apresentadas na TAB.9.

Tabela 9 – Condições do ensaio de ecotoxicidade crônica para *C. dubia*.

Parâmetros	<i>C. dubia</i>
Tipo de teste	Semi-estático
Diluições	Controle e 5 concentrações
Temperatura	25°C (±2)
Fotoperíodo	12 horas/luz
Câmara-teste	30 mL
Volume da solução-teste	25 mL
Nº de organismos/câmara	1
Nº de réplicas/tratamento	10
Troca de soluções	A cada dois dias
Alimentação	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (1x10 ⁵ céls/mL) e alimento composto
Água de diluição	Água natural reconstituída (Salto - SP)
Duração do teste	7 dias ou até 60% das fêmeas do controle apresentarem 3 posturas e média de neonatas por fêmea ≥15
Efeito observado	Reprodução

5.2.2.2.3. *Ceriodaphnia silvestrii*

Os ensaios foram baseados nas normas USEPA (2002) e NBR 13373 (ABNT, 2010). A mesma metodologia de ensaio estabelecida para *C. dubia* foi adotada para *C. silvestrii* (TAB.9), como também, as mesmas concentrações.

Para os ensaios com paracetamol as concentrações foram: 0,18; 0,37; 0,75; 1,50; 3,00, 6,00, 12,00mg.L⁻¹ e 0,23; 0,47; 0,94; 1,87; 3,75 e 7,50mg.L⁻¹ para dipirona sódica.

5.2.2.2.4. Análise estatística

A CENO (Concentração de Efeito Não observado) e a CEO (Concentração de Efeito Observado) na reprodução foram determinadas, através da aplicação do TOXTAT 3.5 (WEST & GULLIEY, 1996), de acordo com USEPA (2002), apresentado na FIG.2.

As CI25 e CI50 foram calculadas pelo programa estatístico "A Linear Interpolation Method for Sublethal Toxicity: The Inhibition Concentration (ICp) Approach" (NORBERG-KING, 1993).

Figura 2 – Fluxograma para análise estatística dos dados. (Fonte: USEPA (2002) adaptado por BRENTANO, (2006).

5.2.2.3. Efeito crônico nas populações

5.2.2.3.1. Estabelecimento das condições dos ensaios populacionais para *Daphnia similis* a 20 e 25°C, *Ceriodaphnia dubia* e *Ceriodaphnia silvestrii*.

As condições para ensaios populacionais estabelecidas foram volume e período de ensaio. Para *C. silvestrii* a metodologia de ensaio foi estabelecida por ROSA (2008). Portanto, neste trabalho, as condições foram definidas apenas para *D. similis* a 20 e 25°C e para *C. dubia*.

5.2.2.3.1.1. *Daphnia similis* a 20°C e 25°C

5.2.2.3.1.1.a. Volume da câmara - teste

Foram realizados 3 tratamentos com 3 réplicas cada (n=3), com *D. similis* a 25°C a fim de determinar o volume adequado na realização dos ensaios. O número inicial de organismos foi baseado na metodologia de ensaios populacionais para *C. silvestrii* estabelecida por ROSA (2008), sendo $N_0 = 5$. No primeiro tratamento estabeleceu-se 1 organismo para cada 25 ml de água, considerando os cinco organismos iniciais, foram adotados 125 ml de água nos cultivos. O segundo tratamento foi baseado na ABNT (2009), USEPA (1996) e OECD (1984), que sugerem 1 organismo por 40 mL de água de cultivo (200ml para 5 organismos) e o terceiro baseado na OECD (1998), que sugere 50 mL de água por organismo (250ml para 5 organismos).

Neonatas de *D. similis* a 25°C, entre 0 - 24 horas de idade, foram cultivadas por um período de 10 dias a 25°C. A água utilizada nos tratamentos foi proveniente de fonte natural (Salto - SP). A troca da água de cultivo, alimentação e contagem dos organismos foram realizadas diariamente.

Os resultados (número de organismos ao final do experimento de cada tratamento) foram analisados quanto a normalidade e homogeneidade e comparados com auxílio da análise estatística de variância (ANOVA) pelo Teste Tukey. Os resultados foram adotados para a mesma espécie, cultivada a 20°C.

5.2.3.3.1.1.b. Duração do ensaio

Após definição do volume, cinco neonatas entre 0-24 horas de *D. similis* a 20°C e 25°C foram cultivadas e contadas diariamente durante 20 dias. Para o estabelecimento da duração do ensaio observou-se o período no qual a população esteve em crescimento constante em cada experimento, sendo a média estabelecida. Foram realizados 3 experimentos com três réplicas cada.

A taxa intrínseca de crescimento populacional foi determinada por meio de uma equação de crescimento populacional para meio ilimitado, uma vez que as condições estipuladas para os ensaios permitiram sua utilização. A equação é expressa a seguir:

$$N_t = N_0 e^{rt}, \text{ onde:}$$

N_t = número de indivíduos no tempo t ;
 N_0 = número de indivíduos no tempo 0;
 e = base do logaritmo neperiano;
 r = taxa intrínseca de aumento natural;
 t = tempo.

5.2.3.3.1.2. *Ceriodaphnia dubia*

5.2.3.3.1.2.a. Volume da câmara - teste

O volume da solução - teste (75ml) e número inicial de organismos ($N_0 = 5$), adotado para o ensaio populacional com *C. dubia* foi o mesmo definido por ROSA (2008) para *C. silvestrii*. Estabeleceu-se somente neste trabalho, o período do ensaio populacional para *C. dubia*.

5.2.3.3.1.2.b. Duração do ensaio

Cinco organismos foram cultivados durante 20 dias em 75ml de água de cultivo. A troca de água e alimentação foram realizadas diariamente. Os organismos foram alimentados *Pseudokirchneriella subcapitata* e com alimento composto. As demais condições de ensaio foram as mesmas descritas para *D. similis*.

5.2.2.3.2. Critérios para aceitabilidade do controle

5.2.2.3.2.1. *Daphnia similis* a 20 e 25°C

Para a determinação do critério de aceitabilidade do controle (número médio de organismos) dos ensaios populacionais, três ensaios com cloreto de sódio, substância de referência, foram realizados. Os ensaios atenderam aos requisitos (volume e duração) estabelecidos anteriormente, porém a contagem dos organismos foi realizada nos dias de troca de solução (dias alternados). A partir dos dados obtidos nos controles destes ensaios, calcularam-se o número médio de organismos aceitáveis para os ensaios populacionais.

5.2.2.3.2.2. *Ceriodaphnia dubia*

Após o estabelecimento da duração do ensaio populacional, três ensaios com cloreto de sódio foram realizados. O requisitos, volume (75ml) e número inicial de organismos ($N_0 = 5$) foram baseados na metodologia descrita por ROSA (2008). A partir dos dados obtidos nos controles destes ensaios, calcularam-se o número médio de organismos e os dois desvios-padrão aceitáveis para ensaios populacionais.

A troca das soluções foi realizada a cada dois dias e a alimentação foi oferecida diariamente.

5.2.2.3.3. Avaliação da sensibilidade ao cloreto de sódio

5.2.2.3.3.1. *Daphnia similis*

A sensibilidade à substância de referência é recomendada para se determinar o grau de saúde dos organismos a serem testados. A sensibilidade da população de *D. similis* a 20 e 25°C foi determinada através dos ensaios populacionais nas seguintes concentrações: 1,00; 1,40; 1,96; 2,60 e 3,70g.L⁻¹, baseadas nos ensaios realizados por JACONETTI (2005).

A CEO (p), ou seja, a concentração de efeito observado populacional, foi calculada. Os dados foram analisados de acordo com USEPA (2002), como descritos anteriormente nos ensaios crônicos individuais.

A taxa intrínseca de aumento natural foi calculada conforme descrito no item 5.2.3.3.1.1.2.

5.2.2.3.3.2. *Ceriodaphnia dubia*

As concentrações utilizadas nos ensaios populacionais com Cloreto de sódio foram; 0,04; 0,10; 0,27; 0,72 e 1,90g.L⁻¹, baseadas nas concentrações estabelecidas por ROSA (2008) para *C. silvestrii*.

A CEO (p), ou seja, a menor concentração de efeito observado populacional foi calculada. Os dados foram analisados de acordo com USEPA (2002), como descritos anteriormente nos ensaios crônicos individuais.

A taxa intrínseca de aumento natural foi calculada conforme descrito no item 5.2.3.3.1.1.2.

5.2.2.3.3.2. *Ceriodaphnia silvestrii*

As concentrações utilizadas nos ensaios populacionais com Cloreto de sódio foram as estabelecidas por ROSA, (2008), sendo ela: 0,04; 0,10; 0,27; 0,72 e 1,90g.L⁻¹.

Calculou-se a CEO (p), de acordo com a USEPA (2002), como descritos anteriormente nos ensaios crônicos individuais.

A taxa intrínseca de aumento natural foi calculada conforme descrito no item 5.2.3.3.1.1.2.

5.2.2.3.4. Ecotoxicidade nas populações

5.2.2.3.4.1. *Daphnia similis* a 20 e 25°C - Influência da temperatura

Uma vez definidos os parâmetros e aceitabilidade dos ensaios populacionais para *D.similis* (20 e 25°C), foram realizados três ensaios para cada organismo com paracetamol e com dipirona sódica.

Para *D. similis* a 20 e 25°C, as concentrações adotadas para paracetamol foram: 0,78; 1,56; 3,12; 6,25; 12,50; 25,00 e 50,00mg.L⁻¹ e 1,56; 3,12; 6,25; 12,50; 25,00 e 50,00mg.L⁻¹ para dipirona sódica.

5.2.2.3.4.2. *Ceriodaphnia dubia*

Os ensaios populacionais foram realizados de acordo com a metodologia estabelecida neste trabalho. Foram realizados 3 ensaios populacionais com paracetamol e 3 ensaios com dipirona sódica.

Para *C. dubia* concentrações adotadas na exposição ao paracetamol foram: 0,75; 1,50; 3,00; 6,00; 12,00; 24,00 e 48,00mg.L⁻¹ e 0,23; 0,47; 0,94; 1,87; 3,75 e 7,50mg.L⁻¹ para dipirona sódica.

5.2.2.3.4.3. *Ceriodaphnia silvestrii*

As condições do ensaio populacional com *C. silvestrii* basearam-se na metodologia descrita por ROSA (2008).

Cinco organismos foram cultivados em 75 ml de solução. A água de diluição utilizada foi proveniente de fonte natural (Salto-SP) e a dureza foi ajustada (48mg.L⁻¹ CaCo³) 24 horas antes do início do ensaios. O pH da água de diluição foi ajustado inicialmente para 7,0 (±2). As soluções-teste de ambos os fármacos foram preparadas no momento da realização do teste.

A troca de solução foi realizada em dias alternados porém a alimentação foi oferecida diariamente. Os organismos foram alimentados com *Pseudokirchneriella subcapitata* (1x10⁵ céls/mL) e alimento composto.

As concentrações adotadas foram as mesmas utilizadas nos ensaios com *C. dubia*, sendo elas: 0,75; 1,50; 3,00; 6,00; 12,00; 24,00 e 48,00mg.L⁻¹ para o paracetamol e 0,23; 0,47; 0,94; 1,87; 3,75 e 7,50mg.L⁻¹ para dipirona sódica.

5.2.2.3.4.4. Análise estatística

A CEO (p), ou seja, a concentração de efeito observado populacional foi calculada de acordo com USEPA (2002), como descrito anteriormente para os ensaios crônicos individuais.

As CI25 e CI50 (concentrações do tóxico que causaram a inibição de crescimento a 25% e de 50% da população, respectivamente), foram calculados pelo programa estatístico "A Linear Interpolation Method for Sublethal Toxicity: The Inhibition Concentration (ICp) Approach" (NORBERG-KING, 1993).

5.2.2.4. Síntese dos ensaios subletais

Uma síntese dos ensaios realizados com dipirona sódica e paracetamol é apresentada na TAB.10.

Tabela 10 - Síntese dos ensaios crônicos realizados com dipirona sódica e paracetamol .

Organismo-teste	Temperatura	Tipo de ensaio	Efeito
<i>D. similis</i>	20°C	Crônico	Embriotoxicidade
		Crônico individual	Reprodução e teratogênese
		Crônico populacional	Crescimento populacional
<i>D. similis</i>	25°C	Crônico individual	Reprodução
		Crônico populacional	Crescimento populacional
<i>C. dubia</i>	25°C	Crônico individual	Reprodução
		Crônico populacional	Crescimento populacional
<i>C. silvestrii</i>	25°C	Crônico individual	Reprodução
		Crônico populacional	Crescimento populacional

5.3. Cultivos dos organismos - teste

5.3.1. Cultivo de *D. similis*, *C. dubia* e *C. silvestrii*

A metodologia foi baseada na ABNT (2009, 2010) e USEPA (2002), com adaptações específicas dependendo das espécies selecionadas.

5.3.1.1. Temperatura, fotoperíodo e intensidade luminosa.

Os organismos foram mantidos em incubadoras FANEM, modelo 347 CDG a 20°C (± 2) para *D. similis* e 25°C (± 2) para *C. dubia* e *C. silvestrii* com fotoperíodo 12 horas luz e intensidade luminosa de 2.000 lux (lâmpada fluorescente, 20w -155).

5.3.1.2. Água de cultivo

A água utilizada para o cultivo dos organismos foi coletada periodicamente (a cada 20 dias) em Salto, SP, no Reservatório Ribeirão do Piraí. A água foi armazenada em galões de 20 litros e mantida ao abrigo da luz.

Antes da utilização, a água foi filtrada em rede de malha 68 μ m para a eliminação de detritos e organismos zooplanctônicos. A qualidade da água foi monitorada em cada lote coletado através de testes de viabilidade (ABNT 2010) e os parâmetros de temperatura, oxigênio, pH e condutividade e dureza medidos inicialmente.

5.3.1.2.1. Parâmetros físicos e químicos da água de cultivo

Os cultivos foram realizados com o ajuste dos valores de dureza total da água entre 40 - 48 mg.L⁻¹ de CaCO₃ e submetidos à aeração por no mínimo 24 horas, para a completa solubilização e manutenção da saturação de oxigênio dissolvido.

A água dos cultivos foi renovada três vezes por semana e os parâmetros iniciais como: temperatura, concentração de oxigênio dissolvido, condutividade e pH registrados a cada troca de água. Os parâmetros finais foram mensurados uma vez por semana.

5.3.1.3. Alimento

Como alimento, a alga *Pseudokirchneriella subcapitata* (*Chloroficeae*), foi utilizada na concentração de 1x10⁵ células.mL⁻¹. Além da alga, ração de peixe fermentada (Tetramim[®]) e levedura (ABNT, 2010) foram disponibilizadas para *C. silvestrii* e *C. dubia*.

5.3.1.4. Avaliação da sensibilidade

Os testes de sensibilidade apresentam como objetivo verificar a qualidade dos organismos, por isso, são considerados como pré-requisito para realização de ensaios ecotoxicológicos.

A avaliação da sensibilidade foi realizada mensalmente mediante ensaios com *D. similis* a 20 e 25°C, *C. silvestrii* e *C. dubia* com cloreto de sódio como substância de referência. A metodologia de ensaios foi baseada nas normas USEPA (2002) e ABNT (2009; 2010).

A CE(I)50;48H foi determinada pelo método Spearman - Karber (HAMILTON et al., 1977). Os lotes que apresentaram sensibilidade compreendida entre a faixa estabelecida pelo Laboratório de Ecotoxicologia foram utilizados nos ensaios.

5.3.2. Cultivo de *Danio rerio*

5.3.2.1. Origem dos peixes e aclimação

Os aquários dos peixes eram preparados dois dias antes da data de chegada programada. Os aquários eram preenchidos com água destilada reconstituída e a dureza da mesma ajustada conforme ABNT 1508 (2011). Um filtro biológico foi introduzido em cada aquário de modo a manter a água limpa e permanecer aerada. Todos os aquários apresentaram um termômetro flutuante para o controle da temperatura de 25°C (± 2), que foi registrada diariamente. O fotoperíodo adotado foi de 12 horas luz e intensidade luminosa de 600 lux.

Antes da chegada dos organismos o pH e a dureza da água de todos os aquários eram conferidos e se houvesse necessidade, esses parâmetros eram ajustados.

Os organismos foram adquiridos por uma loja de comércio de peixes. Os lotes chegavam em sacos apropriados e os mesmos eram introduzidos nos aquários, durante 30 minutos, afim de evitar o choque térmico proveniente da diferença entre a temperatura da água contida nos sacos e a água do aquário. Em pequenas porções, a água do aquário foi introduzida nos sacos dos lotes para atingir o equilíbrio do pH. Dez organismos foram pesados e uma média de gramas por peixe foi estabelecida, a fim de determinar a quantidade de peixe a ser introduzida nos aquários. A norma define a proporção de 1 grama de peixe por litro de água. Organismos que apresentaram natação desgovernada e indícios de doenças, como por exemplo, manchas brancas pelo corpo ou feridas, foram descartados.

Os peixes permaneceram nos aquários por um período de 10 dias e diariamente os organismos mortos foram retirados dos aquários. A alimentação foi realizada diariamente, duas vezes, como alimento utilizou-se ração para peixe Tropical (Tetramin® tropical flakes) e esporadicamente artêmias e neonatas de *D. similis*.

Semanalmente 25% da água dos aquários era renovada, sendo a dureza da água utilizada para renovação ajustada. Os parâmetros como oxigênio, pH e condutividade

foram medidos inicialmente a cada manutenção. Os lotes foram utilizados nos ensaios somente quando apresentaram mortalidade inferior a 2%.

5.3.2.2. Avaliação da sensibilidade

Para maior confiabilidade, como também, obter um histórico da saúde dos lotes de organismos-teste, ensaios de sensibilidade foram realizados.

A substância de referência utilizada para a sensibilidade foi Cloreto de sódio. As concentrações adotadas foram baseadas nas concentrações utilizadas nos ensaios de sensibilidade com *D. similis*, sendo elas: 1,00; 2,00; 4,00; 8,00; 16,00g.L⁻¹. A mesma metodologia descrita na TAB.5 foi adotada nos ensaios de sensibilidade.

A partir dos 5 primeiros ensaios, a CL50-96h, a média foi calculada, como também o valor de duas vezes o desvio inferior e duas vezes o desvio superior, para o estabelecimento da Carta - controle que será apresentada nos resultados.

6. Resultados

6.1. Dipirona sódica

6.1.1. Ecotoxicidade aguda

Os ensaios agudos foram realizados em diferentes tratamentos a fim de se conhecer a influência da temperatura, da água de diluição e do fotoperíodo na ecotoxicidade aguda dos organismos para o paracetamol e dipirona sódica. Para determinar a influência da temperatura, ensaios com *D. similis* a 20 e a 25°C foram realizados e para determinar a influência da água de diluição, ensaios com *C. dubia* com água destilada e água natural reconstituída foram realizados. A influência do fotoperíodo foi determinada mediante ensaios com *C. silvestrii* com água natural reconstituída com e sem fotoperíodo como também ensaios com *C. dubia* com água destilada reconstituída sem fotoperíodo.

6.1.1.1. *Daphnia similis* - Influência da temperatura

Para determinar a ecotoxicidade de dipirona sódica para *D. similis* em diferentes temperaturas, ensaios com *D. similis* a 25°C foram realizados. A CE(I)50;48H média obtida nos ensaios com *D. similis* a 20°C foi 103,01mg.L⁻¹ (±12,74). Para a mesma espécie a 25°C a CE(I)50;48H média foi 61,37mg.L⁻¹ (±7,28). Os valores estão apresentados na TAB.11, ANEXO A. De acordo com análise do teste t' - student os valores obtidos para *D. similis* a 20 e 25°C não são diferentes estatisticamente (TAB.12).

Tabela 11 - Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica (mg.L⁻¹) para *D. similis* a 20 e 25°C com água natural reconstituída e fotoperíodo.

<i>D. similis</i> 20°C			<i>D. similis</i> 25°C	
Teste n°	CE(I)50,48H	Intervalo de confiança	CE(I)50,48H	Intervalo de confiança
1	55,35	44,73 - 68,49	100,46	84,61 - 119,28
2	59,30	50,19 - 70,07	79,09	68,78 - 90,95
3	69,47	56,86 - 84,87	129,47	109,27 - 153,41
CE(I)50;48H médio	61,37		103,01	
Faixa de sensibilidade	44,73 - 84,87		68,78 - 153,41	
σ	7,28		12,74	
CV	12%		24%	

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

Tabela 12 – Teste t' - student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de Dipirona sódica (mg.L^{-1}) com *D. similis* em água natural reconstituída com fotoperíodo a 20°C (tratamento 1) e 25°C (tratamento 2).

Tratamento	Nº de réplicas	CE(I)50;48H	σ	CV
1 (20°C)	3	61,37	7,8	12
2 (25°C)	3	103,01	12,74	24
Diferença entre as médias		- 35,42		
T	DoF			
- 2,74	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.1.1.2. *Ceriodaphnia dubia*

6.1.1.2.1. Influência da água natural reconstituída e água destilada reconstituída

Ensaio com água destilada reconstituída foram realizados para observar a interferência do tipo de água de diluição utilizada nos ensaios de ecotoxicidade da dipirona sódica. A CE(I)50;48H média obtida para *C. dubia* nos ensaios utilizando água destilada reconstituída e fotoperíodo foi $31,48\text{mg.L}^{-1}$ ($\pm 9,54$), valor muito próximo ao encontrado nos ensaios com água natural reconstituída e fotoperíodo (CE(I)50;48H média $29,02\text{mg.L}^{-1}$) (TAB.13). Os resultados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas de acordo com teste t' - student (TAB.14, ANEXO B).

Tabela 13 - Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica (mg.L^{-1}) para *C. dubia* com água natural reconstituída e água destilada reconstituída com fotoperíodo.

<i>C. dubia</i> (natural com fotoperíodo)			<i>C. dubia</i> (destilada com fotoperíodo)	
Teste nº	CE(I)50;48H	Intervalo de confiança	CE(I)50;48H	Intervalo de confiança
1	22,99	14,04 - 37,65	41,56	33,76 - 51,15
2	20,42	13,90 - 30,00	30,28	24,28 - 37,76
3	43,66	36,98 - 51,54	22,59	16,68 - 30,59
CE(I)50;48H médio	29,02		31,48	
Faixa de sensibilidade	13,90 – 51,54		16,68 - 51,15	
σ	12,74		9,54	
CV	44%		30%	

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

Tabela 14 – Teste t' - student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de dipirona sódica (mg.L^{-1}) com *C. dubia* em água natural reconstituída e fotoperíodo (tratamento1) e em água destilada reconstituída com fotoperíodo (tratamento 2).

Tratamento	Nº de réplicas	CE(I)50;48H	σ	CV
1	3	29,02	12,74	44%
2	3	31,48	9,54	30%
Diferença entre as médias			-2,45	
T	DoF			
-0,27	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.1.1.2.2. Influência do fotoperíodo

De modo a analisar a interferência da ausência do fotoperíodo na ecotoxicidade de dipirona sódica foram realizados ensaios com água destilada reconstituída sem fotoperíodo com *C. dubia*, de modo a comparar com os ensaios com água destilada reconstituída com fotoperíodo (item 6.1.1.2.1) .

Os ensaios em água destilada reconstituída sem fotoperíodo para *C. dubia*, apresentaram valor médio de CE(I)50;58H igual a $27,37\text{mg.L}^{-1}$ ($\pm 7,98$) (TAB.15), valor próximo ao obtido nos ensaios realizados com a mesma água, porém com fotoperíodo ($31,48\text{mg.L}^{-1}$) (ANEXO C). Os valores obtidos para os dois tratamentos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas de acordo com teste t' - student (TAB.16).

Tabela 15 - Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica (mg.L^{-1}) para *C. dubia* com água destilada reconstituída sem fotoperíodo.

Teste nº	<i>C. dubia</i>	
	CE(I)50;48H	Intervalo de confiança
1	36,51	27,31 - 48,81
2	23,78	19,90 - 28,40
3	21,81	15,75 - 30,19
CE(I)50;48H médio		27,37
Faixa de sensibilidade		15,75 - 48,81
σ		7,98
CV		29%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

Tabela 16 – Teste t' - student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de dipirona sódica (mg.L^{-1}) com *C. dubia* em água destilada reconstituída sem fotoperíodo (tratamento1) e com fotoperíodo (tratamento 2).

Tratamento	Nº de réplicas	CE(I)50;48H	σ	C.V.
1	3	27,37	7,98	29%
2	3	31,48	9,54	30%
Diferença entre as médias			4,11	
T	DoF			
0,5723	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação, T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.1.1.3. *Ceriodaphnia silvestrii* - Influência do fotoperíodo

A CE(I)50;48H média encontrada nos ensaios com dipirona sódica realizados em água natural reconstituída sem fotoperíodo com *C. silvestrii* foi $38,93\text{mg.L}^{-1}$ ($\pm 7,75$) (TAB.17), valor próximo ao encontrado nos ensaios com água natural reconstituída e fotoperíodo (CE(I)50;48H média de $40,17\text{mg.L}^{-1} \pm 2,51$) para a mesma espécie (ANEXO D). Os resultados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (TAB.18).

Tabela 17 - Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica (mg.L^{-1}) para *C. silvestrii*, com água natural reconstituída com e sem fotoperíodo.

Teste nº	<i>C. silvestrii</i> (natural com fotoperíodo)		<i>C. silvestrii</i> (natural sem fotoperíodo)	
	CE(I)50;48H	Intervalo de confiança	CE(I)50;48H	Intervalo de confiança
1	39,26	35,08 - 43,93	47,48	40,25 - 56,02
2	38,25	32,90 - 44,48	36,92	31,05 - 43,90
3	43,02	36,10 - 51,26	32,38	26,91 - 38,95
CE(I)50;48H médio	40,17		38,93	
Faixa de sensibilidade	32,09 - 51,26		26,91 - 38,95	
σ	2,514		7,747	
CV	6%		20%	

σ - Desvio padrão; C.V - Coeficiente de variação.

Tabela 18 – Teste t' - student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de dipirona sódica (mg.L^{-1}) com *C. silvestrii*, em água natural reconstituída sem fotoperíodo (tratamento 1) e com fotoperíodo (tratamento 2).

Tratamento	Nº de réplicas	CE(I)50;48H	σ	CV
1	3	38,93	7,747	20%
2	3	40,17	2,514	6%
Diferença entre as médias			- 1,25	
T	DoF			
- 0,26	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.1.1.4. Síntese dos resultados do efeito agudo de dipirona sódica para *Daphnia similis*, *Ceriodaphnia dubia* e *Ceriodaphnia silvestrii* nos diferentes tratamentos

A FIG.3 apresenta os valores médios da CE(I)50;48H de todos os ensaios agudos realizados com dipirona sódica. Observa-se que *C. dubia* e *C. silvestrii* apresentam sensibilidade semelhantes à dipirona sódica. Os valores médios de CE(I)50,48H da espécie cosmopolita e da espécie nativa nos ensaios com água natural e fotoperíodo não diferiram estatisticamente de acordo com análise teste t' - student (TAB.19)..

Figura 3 – Efeito agudo de dipirona sódica (mg.L^{-1}) para os organismos - teste em diferentes tratamentos. A barra indica o desvio - padrão e os pontos a CE(I)50 média de cada ensaio.

Tabela 19 – Teste t' - student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de dipirona sódica (mg.L^{-1}) com *C. silvestrii* (tratamento 1) e *C. dubia* (tratamento 2) em água natural reconstituída e fotoperíodo.

Tratamento	Nº de réplicas	CE(I)50;48H	σ	CV
1	3	40,18	2,514	6%
2	3	23	12,74	44%
Diferença entre as médias			-2,45	
T	DoF			
-0,27	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.1.1.5. *Danio rerio*

A CL(I)50;96H média encontrada nos ensaios realizados com dipirona sódica para *D. rerio* foi $3,67 \text{ g.L}^{-1}$ ($\pm 0,89$) (TAB.20, ANEXO E).

Tabela 20 – Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica (g.L^{-1}) para *D. rerio*.

Teste nº	CL(I)50;96H (g.L^{-1})	Intervalo de confiança
1	2,64	1,77 - 3,95
2	4,19	3,18 - 5,54
3	4,19	2,99 - 5,87
CE(I)50;96H médio	3,67	
Faixa de sensibilidade	1,77 - 5,87	
σ	0,89	
CV	24%	

σ - desvio padrão; CV - coeficiente de variação.

6.1.2. Embriotoxicidade para *Daphnia similis*

Para a exposição à dipirona sódica, observaram-se malformações no espinho, no elmo e nas antenas das neonatas ou embriões em formação (FIG.4). Além disso, observou-se que alguns ovos desenvolviam-se até o sexto estágio, onde ocorre a fusão dos olhos. Porém, não apresentavam a membrana rompida, característica do terceiro estágio de desenvolvimento partenogenético. Os valores de CI25 e CI50;51H estão na TAB.21.

Figura 4 - *Daphnia similis*. A. Neonata normal. B. Malformação no espinho e carapaça; desenvolvimento incompleto das antenas. C. Malformação no espinho e no elmo. D. Ovo em desenvolvimento. E. Ovo malformado.

Tabela 21 – Embriotoxicidade (CI25;51H e CI50;51H) de Dipirona sódica (mg.L^{-1}) para o embrião de *D. similis* a 20°C.

Teste	CI25	CI50
1	4,95	15,65
2	4,24	26,56
Média	4,59	21,10
σ	0,50	26,56
CV	11%	37%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

As porcentagens de neonatas normais, embriões com desenvolvimento incompleto, neonatas e embriões malformados e organismos imóveis, estão especificadas nas TAB.22, 23 e 24. Foram considerados organismos imóveis todas as neonatas ou embriões que não se movimentaram durante dez segundos, sendo elas neonatas normais, malformadas ou embriões com desenvolvimento incompleto.

Tabela 22 – Porcentagem dos efeitos encontrados pela exposição de embriões de *D. similis* à dipirona sódica (mg.L^{-1}), a 20°C, no ensaio preliminar.

Teste 1 - Preliminar					
Concentrações (mg.L^{-1})	Neonatas normais	Desenvolvimento incompleto do embrião	Malformação nas neonatas/embrião	Organismos imóveis	Efeito Total
Controle	95	0	0	5	5
3,12	85	0	0	15	15
6,25	90	0	0	10	10
12,50	70	0	15	15	30
25,00	45	5	20	30	55
50,00	10	0	0	90	90

Tabela 23 – Porcentagem dos efeitos encontrados pela exposição de embriões de *D. similis* à dipirona sódica (mg.L⁻¹), a 20°C, no ensaio 1.

Teste 1					
Concentrações (mg.L⁻¹)	Neonatas normais	Desenvolvimento incompleto do embrião	Malformação nas neonatas/embrião	Organismos imóveis	Efeito Total
Controle	95	0	0	5	5
6,25	65	0	20	15	35
12,50	60	0	20	20	40
25,00	10	0	10	80	90
50,00	10	0	10	80	90
100,00	0	0	0	100	100

Tabela 24 – Porcentagem dos efeitos encontrados pela exposição de embriões de *D. similis* à Dipirona sódica (mg.L⁻¹), a 20°C, no ensaio 2.

Teste 2					
Concentrações (mg.L⁻¹)	Neonatas normais	Desenvolvimento incompleto do embrião	Malformação nas neonatas/embrião	Organismos imóveis	Efeito Total
Controle	95	0	0	5	5
12,50	60	0	35	5	40
25,00	50	0	35	15	50
50,00	25	0	50	25	75
100,00	0	0	0	100	100
200,00	0	0	0	100	100

6.1.3. Ecotoxicidade crônica individual

6.1.3.1. *Daphnia similis*

6.1.3.1.1. Estabelecimento das condições do ensaio crônico individual para *Daphnia similis* a 25°C

Para a realização de ensaios crônicos individuais com *D. similis* a 25°C fez se necessário o estabelecimento das condições destes ensaios. A duração e a fecundidade média por fêmea para o controle foram determinadas mediante cultivos individuais. Estabeleceu-se o período de dez dias para os ensaios e fecundidade média total de 30 (±2,25) neonatas para o controle. Os resultados estão apresentados nas TAB.25, 26, 27 e 28.

Tabela 25 - Número médio de neonatas de *D. similis* a 25°C produzidas por réplica no período de dez dias no cultivo 1.

Cultivo 1		100% das fêmeas tiveram as 3 proles até o décimo dia								
Dias / réplicas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	6	11	9	4	3	8	8	10	8	7
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	5	16	15	10	9	12	7	9	14	13
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	5	7	8	18	11	8	6	9	12	7
Total	16	34	32	32	23	28	21	28	34	27
Média	27,5									
σ	5,97									
CV	22%									

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; em amarelo a primeira prole, em verde a segunda prole e em azul a terceira prole.

Tabela 26 - Número médio de neonatas de *D. similis* a 25°C produzidas por réplica no período de dez dias no cultivo 2.

Cultivo 2		100% das fêmeas tiveram as 3 proles até o décimo dia								
Dias / réplicas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	8	6	10	12	13	12	8	8	14	9
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	11	19	13	11	10	7	12	17	10	10
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	12	7	10	8	14	12	16	10	0	8
Total	31	32	33	31	37	31	36	35	24	27
Média	31,7									
DP	3,97									
CV	13%									

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; em amarelo a primeira prole, em verde a segunda prole e em azul a terceira postura.

Tabela 27 - Número médio de neonatas de *D. similis* a 25°C produzidas por réplica no período de dez dias no cultivo 3.

Cultivo 3		90% das fêmeas tiveram as 3 proles até o décimo dia								
Dias / réplicas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	10	7	8	8	12	6	5	6	19	7
7	0	12	11	7	9	11	0	3	0	8
8	6	0	10	8	8	8	14	0	12	0
9	0	10	0	0	0	0	10	0	10	7
10	10		23	11	11	13	0	2	0	0
Total	26	29	29	34	40	38	29	11	41	22
Média	29,9									
DP	9,10									
CV	30%									

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; em amarelo a primeira prole, em verde a segunda prole e em azul a terceira prole.

Tabela 28 - Média de neonatas produzidas nos cultivos 1, 2 e 3 de *D. similis* a 25°C para o estabelecimento da fecundidade média do controle nos ensaios crônicos individuais.

Cultivos	1	2	3	Total	Média	σ	CV
Média	27	32	30	89,5	30	2,25	8%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação

6.1.3.1.2. Efeito crônico individual - influência da temperatura

A faixa da concentração de Dipirona sódica que causou efeito na reprodução de *D. similis* a 20°C esteve compreendida entre 3,13 e 12,5mg.L⁻¹ e para *D. similis* a 25°C esteve compreendida entre 6,25 e 12,5mg.L⁻¹ (FIG.5). A análise estatística encontra-se apresentada no ANEXO F.

A).

B).

(---) = Desvio padrão; ★ CEO

Figura 5 – Valores médios e desvios-pradão de *D.similis* a 20 (A) e 25°C (B) (número médio de neonatas/fêmea) nos ensaios de ecotoxicidade crônica individuais em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L⁻¹).

A CI25 e o CI50, para a espécie a 20°C e 25°C para reprodução, nos ensaios crônicos individuais estão apresentados na TAB.29. Observa-se que de acordo com a análise do CI25 e o CI50, os organismos em diferentes temperaturas apresentam ecotoxicidade a Dipirona sódica bastante próximas e os resultados não são diferentes estatisticamente de acordo com teste t'- student TAB.30 e 31).

Tabela 29 – Valores de CI25 e CI50 (reprodução) de dipirona sódica (mg.L⁻¹) para *D. similis* 20°C.

<i>D. similis</i>				
	20°C		25°C	
Teste	CI25	CI50	CI25	CI50
1	2,84	7,53	5,25	8,11
2	2,69	8,17	5,19	8,15
3	5,24	7,96	5,54	8,02
Média	3,59	7,88	5,22	8,08
σ	1,43	0,33	0,54	0,06
CV	40%	4%	10%	1%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

Tabela 30 – Teste t' - student (α = 0,01 e 0,05) dos valores de CI25 de dipirona sódica (mg.L⁻¹) de *D. similis* a 20°C (tratamento 1) e *D. similis* a 25°C (tratamento 2).

Tratamento	Nº de réplicas	CI25	σ	CV
1 (20°C)	3	3,59	1,43	40%
2 (25°C)	3	5,22	0,54	10%
Diferença entre as médias			-1,74	
T	DoF			
-2,08	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

Tabela 31 – Teste t' - student (α = 0,01 e 0,05) dos valores de CI50 de dipirona sódica (mg.L⁻¹) de *D. similis* a 20°C (tratamento 1) e *D. similis* a 25°C (tratamento 2).

Tratamento	Nº de réplicas	CI50	σ	CV
1 (20°C)	3	7,53	0,33	4%
2 (25°C)	3	8,08	0,06	1%
Diferença entre as médias			-0,21	
T	DoF			
-1,07	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.1.3.2. *Ceriodaphnia dubia*

A concentração de dipirona sódica que causou efeito na reprodução de *C. dubia* esteve entre a faixa de 3,75 a 7,5mg.L⁻¹. A FIG.6 apresenta o número médio de neonatas produzidos por concentração nos ensaios de ecotoxicidade crônica. A análise estatística encontra-se apresentada no ANEXO G.

Figura 6 – Valores médios e desvios-pradão de *C. dubia* (número médio de neonatas/fêmea) nos ensaios de ecotoxicidade crônica individuais em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L⁻¹).

A CI25 e CI50 média obtida foram respectivamente, 3,45mg.L⁻¹ ($\pm 1,18$) e 5,98 mg.L⁻¹ ($\pm 0,87$) (TAB. 32).

Tabela 32 – Valores de CI25 e CI50 de dipirona sódica (mg.L⁻¹) para *C. dubia*.

Teste	CI25	CI50
1	2,14	-
2	4,44	6,60
3	3,75	5,36
Média	3,45	5,98
σ	1,18	0,87
CV	34%	15%

(-) não calculável; σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

6.1.3.3. *Ceriodaphnia silvestrii*

A concentração de dipirona sódica que apresentou efeito na reprodução de *C. silvestrii* foi 1,88mg.L⁻¹ (FIG.7). A análise estatística encontra-se apresentada no ANEXO H.

Figura 7 – Valores médios e desvios-pradão *C. silvestrii* (número médio de neonatas/fêmea) nos ensaios de ecotoxicidade crônica individuais em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L⁻¹).

A CI25 e CI50 média obtida foram respectivamente, 1,12mg.L⁻¹ ($\pm 0,78$) e 3,57 mg.L⁻¹ ($\pm 1,83$) (TAB. 33).

Tabela 33 – Valores de CI25 e CI50 de dipirona sódica (mg.L⁻¹) com *C.silvestrii*.

Teste	CI25	CI50
1	1,64	4,13
2	1,49	5,05
3	0,23	1,52
Média	1,12	3,57
σ	0,78	1,83
CV	69%	51%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

6.1.4. Ecotoxicidade crônica populacional

6.1.4.1. Estabelecimento das condições do ensaio populacional para *Daphnia similis* a 20 e 25°C e *Ceriodaphnia dubia*

As condições para a realização dos ensaios populacionais com *C. silvestrii* foram definidas por ROSA (2008). Diante disto, neste trabalho estabeleceram-se somente as condições de ensaio para *D. similis* a 20 e a 25°C e para *C. dubia*.

6.1.4.1.1. *D. similis*

6.1.4.1.1.a. Volume da câmara - teste

O volume da câmara - teste para os ensaios populacionais foi definido mediante experimentos com *D. similis* a 25°C e adotado para a espécie a 20°C (ANEXO I).

A FIG. 8 apresenta os resultados do crescimento populacional de *D. similis* cultivada a 25°C durante 10 dias na proporção de 25 ml por organismo (experimento 1), 40ml por organismo (experimento 2) e 50ml por organismo (experimento 3).

Figura 8 – Crescimento populacional de *D. similis* a 25°C durante 10 dias nos ensaios realizados com diferentes volumes por organismo (experimento 1: 25ml/organismo; experimento 2: 40ml/organismo; experimento 3: 50ml/organismo). As barras indicam o desvio - padrão.

Os valores médios obtidos nos 3 ensaios realizados para cada diferente proporção de volume por organismos estão apresentados na TAB. 34.

Tabela 34 - Valores médios do número de neonatas (*D. similis* a 25°C) produzidos em 3 ensaios com diferentes volumes do meio por organismo.

	1 ORGANISMO/25ML			1 ORGANISMO/40ML			1 ORGANISMO/ML		
TESTE	1	2	3	1	2	3	1	2	3
MÉDIA	139	253	220	141	272	198	168	295	280
σ	17,50	15,20	18,70	28,60	19,30	84,10	30,30	26,70	44,70
CV	13%	6%	8%	20%	7%	42%	18%	9%	16%

σ - Desvio padrão; CV - coeficiente de variação.

O crescimento populacional de *D. similis* a 25°C não apresentou diferença significativa entre o total de organismos em 10 dias, de acordo com análise estatística Tukey, portanto, adotou-se a proporção de 40ml/organismo para realização dos ensaios populacionais. Os resultados foram extrapolados para a mesma espécie cultivada a 20°C.

6.1.4.1.1.b. Duração do ensaio

Uma vez definido o volume (40mL/org), para *D. similis* a 20°C e a 25°C, cinco organismos foram cultivados em 200ml durante 21 dias (FIG.9, ANEXO I) para a espécie a 20 e 25°C, a fim de se estabelecer a duração dos ensaios populacionais. Como critério para o estabelecimento da duração do ensaio populacional adotou-se o período de crescimento exponencial das populações.

As populações de *D. similis* a 20 e 25°C apresentaram crescimento constante até o 15° e 10° dia, respectivamente (TAB.35). De modo a compreender o mesmo período dos ensaios crônicos de exposição individual, como também compreender um período de crescimento constante da população, adotou-se 14 dias como a duração dos ensaios populacionais para *D. similis* a 20°C e 10 dias para *D. similis* a 25°C.

Tabela 35 – Número máximo de dias com crescimento populacional constante para *D. similis* 20 e 25°C.

<i>D. similis</i>		
Experimento	Dias	
	20°C	25°C
1	15	9
2	15	11
3	15	10
Média	15	10
σ	0	1
CV	0%	10%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

Figura 9 – Crescimento populacional de *D. similis* a 20 e 25°C.

6.1.4.1.2. *Ceriodaphnia dubia*

6.1.4.1.2.a. Volume da câmara-teste

O volume da câmara-teste adotado para ensaios populacionais com *C. dubia* (75mL) baseou-se nos estudos com *C. silvestrii* desenvolvidos por ROSA (2008).

6.1.4.1.2.b. Duração do ensaio

A FIG.10 apresenta o crescimento populacional de *C. dubia* em 21 dias ($N_0 = 5$) na proporção de 15ml/organismo estabelecido por ROSA (2008). Com o objetivo de compreender um período de crescimento constante da população (TAB.36, ANEXO J), como também compreender um período relativo ao dos ensaios crônicos individuais optou-se por adotar como duração de 7 dias.

Tabela 36 – Número máximo de dias com crescimento populacional constante para *C. dubia*.

<i>C. dubia</i>	
Experimento	Dias
1	10
2	10
3	14
Média	12
σ	1,73
CV	14%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

Figura 10 – Crescimento populacional de *C. dubia*.

6.1.4.2. Critérios para aceitabilidade do controle

Após estabelecimento do volume e duração dos ensaios populacionais para as espécies, foram realizados 3 ensaios com a substância de referência, cloreto de sódio (Cloreto de sódio). A partir da média dos controles desses três ensaios, estabeleceu-se o número de organismos requerido para validação do controle nos ensaios populacionais e os dois desvios-padrão.

6.1.4.2.1. *Daphnia similis* a 20 e 25°C

Para *D. similis* a 20°C e 25°C, a média de sobrevivência estabelecida para o controle foi respectivamente de: 137 (± 94) e 143 (± 84) (TAB.37, FIG.11).

Tabela 37 – Número total de organismos produzidos pelas réplicas dos 3 controles dos ensaios com cloreto de sódio (g.L⁻¹) com *D. similis* e média de cada controle.

<i>D. similis</i> 20°C (14 dias)						<i>D. similis</i> 25°C (10 dias)					
Teste	Réplicas				Média		Réplicas				Média
	1	2	3	4			1	2	3	4	
1	238	162	222	142	191		200	194	169	170	183
2	113	120	84	105	105		95	110	94	95	98
3	108	84	167	97	115		156	156	168	107	147
Média					137						143
σ					47						42
CV					34%						30%

σ - desvio padrão; CV - coeficiente de variação.

Figura 11 – Curva de crescimento populacional dos controles dos três ensaios populacionais com Cloreto de sódio, com água natural reconstituída para *D. similis* a 20 (14 dias) e a 25°C (10 dias).

6.1.4.2.2. *Ceriodaphnia dubia*

Para *C. dubia*, o número médio de organismo estabelecido para o controle e o desvio-padrão foi de 80 (±31) organismos (TAB.38, FIG.12).

Tabela 38 – Número total de organismos produzidos pelas réplicas dos 3 controles dos ensaios com Cloreto de Sódio (g.L-1) com *C.dubia* e média de cada controle.

<i>C. dubia</i> (7 dias)					
Teste	Réplicas				Média
	1	2	3	4	
1	82	47	59	61	62
2	85	84	106	93	92
3	79	90	99	72	85
Média					80
σ					15,55
CV					20%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

Figura 12 – Curva de crescimento populacional dos controles dos tres ensaios populacionais com Cloreto de sódio e água natural reconstituída para *C. dubia* (7 dias).

6.1.4.2.3. Síntese das condições do ensaio populacional com *Daphnia similis* a 20 e a 25°C e *Ceriodaphnia dubia*

A TAB.39 apresenta os parâmetros adotados os ensaios populacionais com *D. similis* a 20 e a 25°C e *C. dubia*

Tabela 39 – Síntese dos parâmetros adotados para os ensaios de ecotoxicidade crônica populacional.

Parâmetro	<i>C. dubia</i>	<i>D. similis</i>	
	25°C	20°C	25°C
Volume da solução – teste (mL)	75	200	200
Duração do ensaio (dias)	7	14	10
Número médio neonatas no controle	80(±30)	137(±94)	143 (±84)

6.1.4.3. Avaliação da sensibilidade ao Cloreto de Sódio

6.1.4.3.1. *Daphnia similis*

A faixa de sensibilidade de Cloreto de sódio para as populações de *D. similis* a 20°C e 25°C esteve compreendida entre 1,40 e 1,96g.L⁻¹ (FIG.13).

A)

B)

Figura 13 – Sensibilidade das populações de *D. similis* a 20 (A) e 25°C (B) para Cloreto de sódio (g.L⁻¹).

As curvas de crescimento para as populações de *D. similis* a 20°C são apresentadas na FIG 14.

Figura 14 - Crescimento populacional de *D. similis* a 20°C com exposição a diferentes concentrações de Cloreto de sódio (g.L⁻¹). Ensaio 1 e 2 (CEO: 1,96 g.L⁻¹) e Ensaio 3 (CEO: 1,40 g.L⁻¹).

As curvas de crescimento para as populações de *D. similis* a 25°C são apresentadas na FIG 15.

Figura 15 - Crescimento populacional de *D. similis* a 25°C para a exposição ao Cloreto de sódio (g.L⁻¹). Ensaio 1 (CEO: 1,40g.L⁻¹) e ensaio 2 e 3 (CEO: 1,96g.L⁻¹).

Os valores médios de CI25 e CI50 para populações de *D. similis* a 20 e a 25°C expostas ao Cloreto de sódio estão apresentados na TAB.40. Os resultados não

apresentaram diferença estatisticamente significativa (TAB.41 e 42). Os organismos cultivados a 20 e a 25°C apresentam sensibilidade semelhante.

Tabela 40 – Valores de CI25(p) e CI50(p) de Cloreto de sódio (g.L⁻¹) nos ensaios com populações de *D. similis* a 20 e a 25°C.

<i>D. similis</i>				
	20°C		25°C	
Teste	CI25	CI50	CI25	CI50
1	1,51	1,72	1,62	2,01
2	1,60	1,94	1,27	1,53
3	1,72	0,87	1,43	1,62
Média	1,61	1,51	1,44	1,72
σ	0,11	0,57	0,18	0,25
CV	7%	37%	12%	15%

σ - desvio padrão, CV - coeficiente de variação

Tabela 41 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI25 de Cloreto de sódio (g.L⁻¹) de *D. similis* a 20°C (tratamento 1) e *D. similis* a 25°C (tratamento 2) nos ensaios populacionais.

Tratamento	Nº de réplicas	CI25	σ	CV
1 (20°C)	3	1,61	0,11	7%
2 (25°C)	3	1,44	0,18	12%
Diferença entre as médias			0,17	
T	DoF			
1,45	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

Tabela 42 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI50 Cloreto de sódio (g.L⁻¹) de *D. similis* a 20°C (tratamento 1) e *D. similis* a 25°C (tratamento 2) nos ensaios populacionais.

Tratamento	Nº de réplicas	CI50	σ	CV
1 (20°C)	3	1,51	0,57	37%
2 (25°C)	3	1,72	0,25	15%
Diferença entre as médias			-0,21	
T	DoF			
-0,59	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.1.4.3.2. *Ceriodaphnia dubia*

A faixa de sensibilidade para populações de *C. dubia* ao cloreto de sódio foi de 0,72 a 1,90g.L⁻¹ e estão apresentadas na FIG.16.

Figura 16 – Sensibilidade da população de *C. dubia* para o Cloreto de sódio (g.L⁻¹)

As curvas de crescimento para as populações de *C. dubia* são apresentadas na FIG.17 e 18.

Figura 17 – Crescimento populacional de *C. dubia* exposta a diferentes concentrações de Cloreto de sódio. Ensaio 1 (CEO:0,72g.L⁻¹).

Figura 18 – Crescimento populacional de *C. dubia* exposta a diferentes concentrações de Cloreto de sódio. Ensaio 2 e 3 (CEO: 1,90g.L⁻¹).

Os valores médios de CI25 (p) e CI50 (p) obtidos nos ensaios com cloreto de sódio para *C. dubia* foram 0,62 e 0,99g.L⁻¹, respectivamente. (TAB. 43).

Tabela 43 – Valores de CI25 e CI50 de Cloreto de sódio (g.L⁻¹) nos ensaios com populações de *C. dubia*.

Teste	CI25	CI50
1	0,52	0,82
2	0,89	1,23
3	0,44	0,92
Média	0,62	0,99
σ	0,24	0,21
CV	39%	22%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação

6.1.4.4. Ecotoxicidade das populações

6.1.4.4.1. *Daphnia similis* - influência da temperatura

A faixa da concentração de dipirona sódica que causou efeito nas populações de *D. similis* a 20°C esteve compreendida entre 6,25 e 12,5mg.L⁻¹, já para a mesma espécie a 25°C a faixa esteve compreendida entre 6,25 e 25,00mg.L⁻¹ (FIG.19, ANEXO K).

A)

B)

Figura 19 – Valores médios e desvios - padrão de *D. similis* a 20 (A) e 25 (B) (número de organismos) nos ensaios de ecotoxicidade populacionais em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L⁻¹).

As curvas de crescimento para as populações de *D. similis* 20°C são apresentadas na FIG.20.

Figura 20 – Crescimento populacional de *D. similis* a 20°C para dipirona sódica (mg.L⁻¹). Ensaio 1 (6,25mg.L⁻¹) e Ensaio 2 e 3 (12,5mg.L⁻¹).

As curvas de crescimento para as populações de *D. similis* 25°C são apresentadas na FIG 21.

Figura 21 – Crescimento populacional de *D. similis* a 25°C para dipirona sódica (mg.L⁻¹). Ensaio 1 e 2 (6,25mg.L⁻¹) e ensaio 3 (25,00mg.L⁻¹).

A CI25 e a CI50 (p) obtida nos ensaios populacionais para *D. similis* a 20 e a 25°C são apresentadas na TAB.44. A temperatura não influenciou na ecotoxicidade crônica populacional de *D.similis*. Os resultados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (TAB 45 e 46).

Tabela 44 – Valores de CI25 e CI50(p) de dipirona sódica (mg.L⁻¹) para populações de *D. similis* a 20 e 25°C.

<i>D. similis</i>				
	20°C		25°C	
Teste	CI25	CI50	CI25	CI50
1	4,88	7,79	4,80	7,35
2	8,04	9,82	4,24	9,66
3	6,11	8,81	10,19	15,45
Média	6,34	8,80	6,41	10,82
σ	1,59	1,02	3,29	4,18
CV	25%	12%	51%	39%

- não calculável; σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

Tabela 45 – Teste t'-student (α = 0,01 e 0,05) dos valores de CI25 de dipirona sódica (mg.L⁻¹) de *D. similis* a 20°C (tratamento 1) e *D. similis* a 25°C (tratamento 2) nos ensaios populacionais.

Tratamento	Nº de réplicas	CI25	σ	CV
1 (20°C)	3	6,34	1,59	25%
2 (25°C)	3	6,41	3,29	51%
Diferença entre as médias			-0,07	
T	DoF			
-0,03	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

Tabela 46 – Teste t'-student (α = 0,01 e 0,05) dos valores de CI50 de dipirona sódica (mg.L⁻¹) de *D. similis* a 20°C (tratamento 1) e *D. similis* a 25°C (tratamento 2) nos ensaios populacionais.

Tratamento	Nº de réplicas	CI50	σ	CV
1 (20°C)	3	8,80	1,02	12%
2 (25°C)	3	10,82	4,18	39%
Diferença entre as médias			-2,78	
T	DoF			
-0,81	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.1.4.4.2. *Ceriodaphnia dubia*

A faixa da concentração de dipirona sódica para populações de *C. dubia* esteve compreendida entre 3,75 e 7,50mg.L⁻¹ (FIG.22, ANEXO L). O crescimento populacional está apresentado na FIG.23 e 24.

Figura 22 – Valores médios e desvios - padrão de *C. dubia* (número médio de organismos) nos ensaios de ecotoxicidade populacionais em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L⁻¹).

Figura 23 – Crescimento populacional de *C. dubia* para dipirona sódica (mg.L⁻¹) ensaio 1 (CEO: 7,5mg.L⁻¹).

Figura 24 – Crescimento populacional de *C. dubia* para dipirona sódica (mg.L⁻¹) ensaio 2 (CEO: 3,75mg.L⁻¹) e ensaio 3 (CEO: 7,5mg.L⁻¹).

Os valores médios de CI25(p) e CI50(p) foram respectivamente 2,79mg.L⁻¹ (±1,03) e 4,68 mg.L⁻¹ (±0,81) e estão apresentados na TAB.47.

Tabela 47 – Valores de CI25 e CI50 (p) de dipirona sódica (mg.L^{-1}) nos ensaios populacionais com *C. dubia*.

Teste	CI25	CI50
1	1,99	5,02
2	3,94	5,26
3	2,43	3,75
Média	2,79	4,68
σ	1,03	0,81
CV	37%	17%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

6.1.4.4.3. *Ceriodaphnia silvestrii*

Os valores obtidos para CENO (p) e CEO (p) para os ensaios crônicos populacionais com dipirona sódica para *C. silvestrii* apresentam-se na FIG.25 e ANEXO M.

Figura 25 – Valores médios e desvios - padrão de *C. silvestrii* (número médio de organismos) nos ensaios de ecotoxicidade populacionais em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L^{-1}).

A FIG.26 apresenta os valores da taxa intrínseca de aumento natural (r) de cada concentração obtidos nos ensaios populacionais com dipirona sódica.

Figura 26 – Crescimento populacional de *C. silvestrii* exposta à dipirona sódica (mg.L^{-1}) durante 7 dias. Ensaio 1, 2 e 3 (CEO: $3,75\text{mg.L}^{-1}$).

A CI25 e a CI50 (p) obtida nos ensaios crônicos populacionais foram respectivamente 1,94mg.L⁻¹ (±0,57), 2,81 mg.L⁻¹ (±0,40) e estão apresentados na TAB.48.

Tabela 48 – Valores de CI25 e CI50 (p) de dipirona sódica (mg.L⁻¹) com *C. silvestrii*.

Teste	CI25	CI50
1	1,45	3,10
2	2,57	-
3	1,80	2,53
Média	1,94	2,81
σ	0,57	0,40
CV	29%	14%

- não calculável; σ - Desvio padrão; C.V - Coeficiente de variação.

6.1.4.4.4. Síntese dos resultados dos ensaios subletais com *Daphnia similis* a 20°C e 25°C, *Ceriodaphnia dubia* e *Ceriodaphnia silvestrii*

A síntese dos ensaios subletais de dipirona sódica estão apresentados na TAB.49.

Tabela 49 - Síntese dos resultados dos ensaios subletais com dipirona sódica.

Ensaio	Organismo-teste	Índice	Valores (mg.L ⁻¹)
Embriotoxicidade	<i>D. similis</i>	CI25, 51H	4,59
		CI50, 51H	21,10
		CEO	3,13 - 12,5
Crônico Individual	<i>D. similis</i> (20°C)	CI25	3,59
		CI50	7,88
		CEO	6,25 - 12,5
	<i>D. similis</i> (25°C)	CI25	5,22
		CI50	8,08
		CEO	3,75 - 7,5
	<i>C. dubia</i>	CI25	3,43
		CI50	5,98
		CEO	1,88
	<i>C. silvestrii</i>	CI25	1,12
		CI50	3,57
		CEO	6,25 - 12,5
Crônico populacional	<i>D. similis</i> (20°C)	CI25	6,34
		CI50	8,80
		CEO	6,25 - 12,5

Tabela 49 (cont.) - Síntese dos resultados dos ensaios subletais com Dipirona Sódica.

	Organismo-teste	Índice	Valores
			(mg.L ⁻¹)
Crônico populacional	<i>D. similis</i> (25°C)	CEO	6,25 - 25,0
		CI25	6,41
		CI50	10,82
	<i>C. dubia</i>	CEO	3,75 - 7,5
		CI25	2,79
		CI50	4,68
	<i>C. silvestrii</i>	CEO	3,75
		CI25	1,94
		CI50	2,81

6.2. Paracetamol

6.2.1. Ecotoxicidade aguda

6.2.1.1. *Daphnia similis* - Influência da temperatura

Os valores médios encontrados de CE(I)50; 48H nos ensaios realizados com água natural reconstituída com fotoperíodo para *D. similis* a 20 e 25°C, foram, respectivamente, 74,25mg.L⁻¹ e 48,89mg.L⁻¹ (TAB. 50, ANEXO N). De acordo com o teste t'-student, estes valores apresentam diferenças estatisticamente significativas (TAB.51).

Tabela 50 - Ecotoxicidade aguda de paracetamol (mg.L⁻¹) para *D. similis* a 20 e 25°C com água natural reconstituída e fotoperíodo.

<i>D. similis</i> 20°C			<i>D. similis</i> 25°C	
Teste n°	CE(I)50,48H	Intervalo de confiança	CE(I)50,48H	Intervalo de confiança
1	75,05	68,86 - 81, 79	49,67	35,11 - 57,64
2	74,54	66,13 - 84,02	41,18	39,73 - 62,11
3	73,17	63,91 - 83,76	55,81	33,52 - 50,59
CE(I)50;48H médio	74,25		48,89	
Faixa de sensibilidade	63,91 - 84,02		33,52 - 62,11	
σ	0,97		7,35	
CV	1%		15%	

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

Tabela 51 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de paracetamol (mg.L^{-1}) com *D. similis* em água natural reconstituída e fotoperíodo a 20°C (tratamento 1) e a 25°C (tratamento 2).

Tratamento	N° de réplicas	CE(I)50;48H (mg.L^{-1})	σ	CV
1 (20°C)	3	74,25	0,97	1%
2 (25°C)	3	48,89	7,35	15%
Diferença entre as médias			25,37	
t	DoF			
5,93	4			

σ - desvio padrão; CV - coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.2.1.2. *Ceriodaphnia dubia*

6.2.1.2.1. Influência da água natural reconstituída e água destilada reconstituída

O valor médio encontrado de CE(I)50; 48H nos ensaios realizados com água natural reconstituída com fotoperíodo para *C. dubia* foi $23,09\text{mg.L}^{-1}$ ($\pm 2,35$) (TAB. 52, ANEXO O). Já nos ensaios com água destilada reconstituída o valor médio de CE(I)50; 48H ($16,48\text{mg.L}^{-1} \pm 0,59$) foi abaixo ao encontrado nos ensaios com água natural e fotoperíodo. De acordo com análise do teste t'-student estes valores apresentam diferenças estatisticamente significativas (TAB.53).

Tabela 52 - Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica (mg.L^{-1}) para *C. dubia* com água natural e destilada reconstituídas e fotoperíodo.

Teste n°	<i>C. dubia</i> (natural com fotoperíodo)		<i>C. dubia</i> (destilada com fotoperíodo)	
	CE(I)50;48H	Intervalo de confiança	CE(I)50;48H	Intervalo de confiança
1	23,77	20,52 - 27,53	16,75	13,54 - 20,71
2	24,84	21,78 - 28,32	16,88	14,05 - 20,28
3	20,65	18,01 - 23,68	15,80	13,58 - 18,38
CE(I)50;48H médio	23,09		16,48	
Faixa de sensibilidade	18,01 - 28,32		13,54 - 20,71	
σ	2,35		0,59	
CV	11%		4%	

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

Tabela 53 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de Paracetamol (mg.L^{-1}) com *C. dubia* em água natural reconstituída e fotoperíodo (tratamento1) e em água destilada reconstituída e fotoperíodo (tratamento 2).

Tratamento	Nº de réplicas	CE(I)50;48H	σ	CV
1	3	23,09	2,35	11%
2	3	16,48	0,59	4%
Diferença entre as médias			-6.61	
T	DoF			
-5,01	4			

σ - desvio padrão; CV - coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.2.1.2.2. Influência do fotoperíodo

Nos ensaios realizados com água destilada reconstituída sem fotoperíodo o valor médio de CE(I)50;58H obtido foi $18,9 \text{ mg.L}^{-1}$ (TAB.54, ANEXO P), valor próximo ao obtido nos ensaios realizados com a mesma água porém com fotoperíodo ($16,48 \text{ mg.L}^{-1}$). Estes valores não apresentaram diferenças estatisticamente significativa de acordo com análise do teste t'-student (TAB.55).

Tabela 54 - Ecotoxicidade aguda de paracetamol (mg.L^{-1}) para *C. dubia* com água destilada reconstituída e fotoperíodo.

<i>C. dubia</i> (destilada reconstituída sem fotoperíodo)		
Teste nº	CE(I)50;48H	Intervalo de confiança
1	15,64	14,03 - 17,42
2	26,74	23,22 - 30,79
3	14,32	12,04 - 17,05
CE(I)50;48H médio	18,90	
Faixa de sensibilidade	12,04 - 30,79	
σ	6,82	
CV	36%	

σ - desvio padrão; CV - coeficiente de variação.

Tabela 55 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de paracetamol (mg.L^{-1}) com *C. dubia* em água destilada reconstituída sem (tratamento1) fotoperíodo e com fotoperíodo (tratamento 2).

Tratamento	Nº de réplicas	CE(I)50;48H (mg.L^{-1})	σ	C.V.
1	3	18,90	6,82	36%
2	3	16,48	0,59	4%
Diferença entre as médias			- 2,42	
T	DoF			
- 0,61	4			

σ - desvio padrão; CV - coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade

6.2.1.3. *Ceriodaphnia silvestrii* - Influência do fotoperíodo

O valor médio de CE(I)50;48H nos ensaios realizados com água natural reconstituída com fotoperíodo para *C. silvestrii* foi de 24,36mg.L⁻¹ ($\pm 3,58$). Para os ensaios realizados com água natural sem fotoperíodo o valor médio de CE(I), 50 foi 26,23mg.L⁻¹ ($\pm 6,08$) (TAB.56, ANEXO Q). Estes valores não apresentaram diferença estatisticamente significativa (TAB.57)

Tabela 56 – Ecotoxicidade aguda de paracetamol (mg.L⁻¹) para *C. silvestrii* com água natural reconstituída com e sem fotoperíodo.

Teste n°	Água natural reconstituída com fotoperíodo		Água natural reconstituída sem fotoperíodo	
	CE(I)50;48H	Intervalo de confiança	CE(I)50;48H	Intervalo de confiança
1	27,57	23,91 - 31,79	31,79	27,40 - 36,88
2	25,01	21,86 - 28,62	23,73	20,79 - 27,08
3	20,49	17,13 - 24,50	18,82	16,53 - 21,42
CE(I)50;48H Média	24,36		26,23	
Faixa sensibilidade	17,13 - 31,79		16,53 - 36,88	
σ	3,58		6,08	
CV	15%		23%	

σ - desvio padrão; CV - coeficiente de variação.

Tabela 57 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de paracetamol (mg.L⁻¹) com *C.silvestrii*, em água natural reconstituída sem fotoperíodo (tratamento 1) e com fotoperíodo (tratamento 2).

Tratamento	N° de réplicas	CE(I)50;48H	σ	CV
1	3	26,23	6,08	23%
2	3	24,36	3,58	15%
Diferença entre as médias		1,87		
T	DoF			
0,4691	4			

σ - desvio padrão; CV - coeficiente de variação, T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.2.1.4. Síntese dos resultados do efeito agudo de paracetamol para *Daphnia similis*, *Ceriodaphnia dubia* e *Ceriodaphnia silvestrii* nos diferentes tratamentos

A FIG.27 apresenta os valores médios da CE(I)50;48H dos ensaios agudos realizados com paracetamol.

Figura 27 – Efeito agudo de paracetamol (mg.L⁻¹) para os organismos-teste em diferentes tratamentos. A barra indica o desvio-padrão, os pontos a CE(I)50 média e os círculos com as respectivas cores indicam os valores que apresentaram diferença significativa.

D. similis (20° e a 25°C) apresentou-se mais sensível ao paracetamol do que os demais organismos. A CE(I)50;48H média obtida nos ensaios para *C. silvestrii* e *C. dubia*, indica que os organismos tem sensibilidade semelhante ao produto. De acordo com a análise do teste t'-student a ecotoxicidade para o paracetamol entre a espécie cosmopolita e a tropical não apresentou diferença significativa (TAB.58).

Tabela 58 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CE(I)50;48H de Paracetamol (mg.L⁻¹) para *C. silvestrii* (tratamento 1) e *C. dubia* (tratamento 2) em água natural reconstituída e fotoperíodo.

Tratamento	N° de réplicas	CE(I)50;48H	σ	CV
1	3	23,08	2,35	11%
2	3	24,35	3,58	15%
Diferença entre as médias		-1,27		
T	DoF			
0,5245	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação, T- T crítico; DoF - Graus de liberdade

6.2.1.5. *Danio rerio*

A CL50;96H média encontrada nos ensaios realizados com paracetamol para *D. rerio* foi: 0,59g.L⁻¹ ($\pm 0,02$) (TAB.59, ANEXO R).

Tabela 59 – Ecotoxicidade aguda de paracetamol (g.L^{-1}) para *D. rerio*.

Teste n°	CL50;48H (g.L^{-1})	Intervalo de confiança
1	0,60	0,43 - 0,84
2	0,61	0,43 - 0,85
3	0,57	0,45 - 0,71
CE(I)50;48H médio		0,59
Faixa de sensibilidade		0,43 - 0,85
σ		0,02
CV		4%

σ - Desvio padrão; CV = Coeficiente de variação.

6.2.2. Embriotoxicidade para *Daphnia similis*

As malformações encontradas nas neonatas foram, espinho encurvado e malformações na estrutura do elmo (FIG.28). A CI25 e a CI50 estão apresentadas na TAB.60. As concentrações que causaram efeitos aos embriões e neonatas (malformação, desenvolvimento partenogenético tardio e imobilidade) estão apresentadas na TAB.61, 62 e 63.

Figura 28 - *Daphnia similis*: A: Neonata normal. B: Malformação no espinho. C: Malformação no espinho e no elmo. D: Desenvolvimento incompleto em 51H.

Tabela 60 – Valores de CI25;51H e CI50;51H de paracetamol (mg.L^{-1}) para o embrião de *D. similis* (20°C).

Teste	CI25	IC 50
1	47,92	95,00
2	20,31	66,66
3	81,25	120,00
Média	49,66	94,00
σ	24,93	21,65
CV	50%	23%

σ - Desvio padrão; CV - coeficiente de variação

Tabela 61 - Porcentagem dos efeitos encontrados pela exposição de embriões de *D. similis* ao paracetamol (mg.L^{-1}), a 20°C, no ensaio 1.

Teste 1					
Concentrações	Neonatas normais	Desenvolvimento incompleto do embrião	Malformação no embrião ou neonata	Organismo imóvel	Efeito total
Controle	95	0	0	5	5
12.5	80	0	5	15	20
25.0	95	0	5	0	5
50.0	70	0	10	20	30
100.0	45	0	40	15	55
200.0	0	0	0	100	100

Tabela 62 - Porcentagem dos efeitos encontrados pela exposição de embriões de *D. similis* ao paracetamol (mg.L^{-1}), a 20°C, no ensaio 2.

Teste 2					
Concentrações	Neonatas normais	Desenvolvimento incompleto do embrião	Malformação no embrião ou neonata	Organismo imóvel	Efeito total
Controle	95	0	0	5	5
12.5	80	0	0	20	20
25.0	60	0	5	35	40
50.0	55	15	0	30	45
100.0	30	0	30	40	70
200.0	0	0	0	100	100

Tabela 63 - Porcentagem dos efeitos encontrados pela exposição de embriões de *D. similis* ao paracetamol (mg.L^{-1}), a 20°C, no ensaio 3.

Teste 3					
Concentrações	Neonatas normais	Desenvolvimento incompleto do embrião	Malformação no embrião ou neonata	Organismo imóvel	Efeito total
Controle	95	0	0	5	5
12.5	95	0	0	5	5
25.0	85	5	5	5	15
50.0	85	5	5	5	15
100.0	60	0	20	20	40
200.0	0	10	5	85	100

6.2.3. Ecotoxicidade crônica individual

6.2.3.1. *Daphnia similis* - influência da temperatura

A faixa de concentração que causou efeito na reprodução de *D. similis* a 20°C esteve compreendida entre 6,25 e 25,00 mg.L⁻¹. *D. similis* a 25°C apresentou-se mais sensível sendo a faixa de concentração que causou efeito na reprodução compreendida entre 3,13 e 6,25 mg.L⁻¹ (FIG.29, ANEXO S).

A)

B)

Figura 29 – Valores médios e desvios - padrão de *D. similis* a 20 (A) e 25 (B) (número médio de neonatas/fêmea) nos ensaios de ecotoxicidade crônica em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L⁻¹).

Os valores de CI25 e o CI50, para *D. similis* a 20 e a 25°C estão apresentados na TAB.64. Os valores de CI25 não são diferentes estatisticamente (TAB.65)

Tabela 64 – Valores de CI25 e CI50 (reprodução) de Paracetamol (mg.L⁻¹) para *D. similis* a 20 e 25°C.

<i>D. similis</i>				
	20°C		25°C	
Teste	CI25	CI50	CI25	CI50
1	16,40	20,29	4,28	-
2	4,45	23,38	2,67	16,35
3	20,17	-	2,72	5,09
Média	13,67	21,84	3,22	10,72
σ	8,20	2,18	0,91	7,96
CV	60%	10%	28%	74%

(-) não calculável σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

Tabela 65 - Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI25 de Paracetamol (mg.L⁻¹) de *D. similis* a 20°C (tratamento 1) e *D. similis* a 25°C (tratamento 2) nos ensaios crônicos individuais.

Tratamento	Nº de réplicas	CI25	σ	CV
1	3	13,67	8,20	60%
2	3	3,22	0,91	74%
Diferença entre as médias			10,45	
T	DoF			
2,19	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.2.3.2. *Ceriodaphnia dubia*

A CEO para reprodução obtida nos 3 ensaios crônicos de exposição individual de paracetamol foi de 6,00mg.L⁻¹ (ANEXO T). A FIG. 30, apresenta o número médio de neonatas produzidos por concentração nos testes de toxicidade crônica.

Figura 30 – Valores médios e desvios - padrão de *C.dubia* (número médio de neonatas/fêmea) nos ensaios de ecotoxicidade crônica em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L⁻¹).

Os valores médios de CI25 e CI50 dos ensaios crônicos foram de 5,37mg.L⁻¹ (±1,18) e 7,21mg.L⁻¹ (±2,02), respectivamente. (TAB.66).

Tabela 66 – Valores de CI25 e CI50 ao paracetamol (mg.L⁻¹) para *C. dubia*.

Teste	CI25	CI50
1	6,62	8,64
2	5,22	-
3	4,27	5,79
Média	5,37	7,215
σ	1,18	2,02
CV	22%	28%

(-) não calculável; σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

6.2.3.3. *Ceriodaphnia silvestrii*

A faixa da concentração de paracetamol que causou efeito na reprodução de *C. silvestrii* foi de 1,50 a 6,00 mg.L⁻¹. A FIG.31 apresenta o número médio de neonatas produzidos por concentração nos testes de toxicidade crônica de exposição individual (ANEXO, U).

Figura 31 - Valores médios e desvios - padrão de *C. silvestrii* (número médio de neonatas/fêmea) nos ensaios de ecotoxicidade crônica em diferentes concentrações de dipirona sódica (mg.L⁻¹).

Os valores médio de CI25 e CI50 para *C. silvestrii* nos ensaios crônicos individuais foram respectivamente 2,00 ($\pm 1,09$) e 4,15 ($\pm 2,57$) mg.L⁻¹ (TAB.67.).

Tabela 67 – Valores de CI25 e CI50 de paracetamol (mg.L⁻¹) para *C. silvestrii*.

Teste	CI25	CI50
1	0,92	1,25
2	3,10	5,05
3	1,98	6,13
Média	2,00	4,15
σ	1,09	2,57
CV	55%	62%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

6.2.4. Ecotoxicidade crônica populacional

6.2.4.1. *Daphnia similis* - influência da temperatura

A faixa de concentração que causou efeito nas populações de *D. similis* a 20°C para paracetamol apresentou um grande intervalo, estando compreendida entre 1,56 e

25,0mg.L⁻¹. Para as populações de *D. similis* a 25°C a faixa foi mais estreita estando entre 6,25 e 12,5mg.L⁻¹ (FIG.32, ANEXO V).

A)

B)

(---) = Desvio padrão, ★ CEO

Figura 32 – Valores médios e desvios - padrão de *D. similis* a 20 (A) e 25 (B) (número médio de organismos) nos ensaios de ecotoxicidade populacional em diferentes concentrações de paracetamol (mg.L⁻¹).

A FIG. 33 e 34 apresentam o crescimento populacional de *D. similis* a 20 e 25°C em diferentes concentrações de paracetamol, respectivamente.

Figura 33 – Crescimento populacional de *D. similis* 20°C para o paracetamol (mg.L⁻¹), ensaio 1 (CEO: 25,0mg.L⁻¹), ensaio 2 e 3 (1,56mg.L⁻¹).

Figura 34 – Crescimento populacional de *D. similis* 25°C para o paracetamol (mg.L⁻¹) ensaio 1 (CEO: 6,25mg.L⁻¹), 2 e 3 (CEO: 12,5mg.L⁻¹).

Os valores de CI25 e o CI50 dos ensaios crônicos populacionais para *D. similis* a 20 e a 25°C estão apresentados na TAB.68. É importante observar que os resultados da análise do CI25 ou CI50 são mais estreitos e as concentrações que causaram efeito nas populações de *D. similis* a 20 e a 25°C são bastante próximas. Os resultados de CI25 não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (TAB.69). Os resultados de CI50 não foram comparados uma vez que apenas das médias foi calculada a 20°C.

Tabela 68 – Valores de CI25 e CI50 de paracetamol com *D. similis* a 20°C e 25°C.

<i>D. similis</i>				
	20°C		25°C	
Teste	CI25	CI50	CI25	CI50
1	7,88	14,91	4,09	8,81
2	3,21	4,22	6,26	9,92
3	1,36	-	7,00	11,56
Média	4,15	9,57	5,78	10,10
σ	2,74	5,34	1,51	1,38
CV	66%	56%	26%	14%

- não calculável; σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

Tabela 69 – Teste t'-student ($\alpha = 0,01$ e $0,05$) dos valores de CI25 de paracetamol (mg.L⁻¹) de *D. similis* a 20°C (tratamento 1) e *D. similis* a 25°C (tratamento 2) nos ensaios populacionais.

Tratamento	Nº de réplicas	CI25	σ	CV
1	3	4,15	2,74	66%
2	3	5,78	1,51	26%
Diferença entre as médias			-0,77	
T	DoF			
-1,63	4			

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação; T - T crítico; DoF - Graus de liberdade.

6.2.4.2. *Ceriodaphnia dubia*

A faixa de concentração de paracetamol que causou efeito na população de *C. dubia* esteve compreendida entre 6,0 - 12,0 mg.L⁻¹ (FIG.35 e ANEXO W).

Figura 35 – Valores médios e desvios - padrão de *C. dubia* (número médio de organismos) nos ensaios de ecotoxicidade crônica em diferentes concentrações de paracetamol (mg.L⁻¹).

A FIG. 36 e 37 apresentam o crescimento populacional de *C. dubia* em diferentes concentrações de paracetamol.

Figura 36 – Crescimento populacional de *C. dubia* para o paracetamol (mg.L⁻¹) no ensaio 1 (CEO: 12,0mg.L⁻¹).

Figura 37 – Crescimento populacional de *C. dubia* para o paracetamol (mg.L⁻¹) no ensaio 2 e 3 (CEO: 6,0mg.L⁻¹).

Os valores de CI25 e o CI50 (p) de paracetamol para populações de *C. dubia* apresentam-se na TAB.70.

Tabela 70 – Valores de CI25 e CI50 de paracetamol (mg.L⁻¹) nos ensaios populacionais com *C. dubia*.

Teste	CI25	CI50
1	8,24	10,52
2	3,81	4,71
3	1,44	4,22
Média	4,47	6,48
σ	3,45	3,50
CV	77%	54%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

6.2.4.3. *Ceriodaphnia silvestrii*

Os valores de CENO (p) e CEO (p) obtidos nos ensaios crônicos populacionais apresentam-se na FIG.38 (ANEXO Y).

Figura 38 – Valores médios e desvios - padrão de *C. dubia* (número médio de organismos) nos ensaios de ecotoxicidade populacionais em diferentes concentrações de paracetamol (mg.L⁻¹).

A FIG. 39 e 40 apresentam o crescimento populacional de *C. silvestrii* em diferentes concentrações de paracetamol.

Figura 39 – Crescimento populacional de *C. silvestrii* para o paracetamol (mg.L⁻¹), ensaio 1 (12,0mg.L⁻¹)

Figura 40 – Crescimento populacional de *C. silvestrii* para o paracetamol (mg.L⁻¹), ensaio 1 (12,0mg.L⁻¹), ensaios 2 e 3 (CEO:6,0mg.L⁻¹).

Os valores de CI25 (p) e o CI50 (p) dos ensaios populacionais apresentam-se na TAB.71.

Tabela 71 – Valores de CI25 (p) e CI50 (p) de paracetamol (mg.L⁻¹) com *C. silvestrii*.

Teste	CI25	CI50
1	6,30	9,03
2	1,03	1,68
3	1,53	2,07
Média	2,96	4,26
σ	2,91	4,13
CV	98%	97%

σ - Desvio padrão; CV - Coeficiente de variação.

6.2.4.4. Síntese dos resultados dos ensaios subletais com *Daphnia similis* a 20°C e 25°C, *Ceriodaphnia dubia* e *Ceriodaphnia silvestrii*

A síntese dos ensaios subletais está apresentada na TAB.72.

Tabela 72 - Síntese dos resultados dos ensaios subletais com paracetamol.

Ensaio	Organismo-teste	Índice	Valores (mg.L ⁻¹)
Embriotoxicidade	<i>D.similis</i>	CI25, 51H	49,66
		CI50, 51H	94,00
Crônico individual	<i>D.similis</i> (20°C)	CEO	6,25 - 25,00
		CI25	13,67
		CI50	29,84
	<i>D.similis</i> (25°C)	CEO	3,13 - 6,25
		CI25	3,22
		CI50	10,72
	<i>C.dubia</i>	CEO	6,00
		CI25	5,37
		CI50	7,20
	<i>C.silvestrii</i>	CEO	1,5 - 6,0
		CI25	2,00
		CI50	4,15
Crônico populacional	<i>D.similis</i> (20°C)	CEO	1,56 - 12,50
		CI25	4,15
		CI50	9,57
	<i>D.similis</i> (25°C)	CEO	6,25 - 12,05
		CI25	5,78
		CI50	10,10
	<i>C.dubia</i>	CEO	6,00 - 12,00
		CI25	4,47
		CI50	6,48
	<i>C.silvestrii</i>	CEO	3,00 - 12,00
		CI25	2,96
		CI50	4,26

6.4. Sensibilidade dos organismos para o Cloreto de sódio

Os lotes dos organismos (*D. similis* a 20°C, *C. dubia* e *C. silvestrii*) utilizados nos ensaios com paracetamol e dipirona, apresentaram sensibilidade ao cloreto de sódio, dentro da faixa estabelecida pelo laboratório.

A carta-controle de *D. similis* a 25°C e de *D. rerio* foi estabelecida (FIG. 41 e 42).

Figura 41 - Carta-controle de *D. similis* a 25°C ao cloreto de sódio.

Figura 42 - Carta-controle de *D. rerio* ao cloreto de sódio.

7. Discussão

7.1. Ecotoxicidade aguda dipirona sódica e paracetamol

7.1.1. Cladocera

A ocorrência de fármacos nos ecossistemas aquáticos é recente, datada na década de 1970 (GARRISON, 1976), portanto, pouco se conhece sobre a ecotoxicidade dessa classe de contaminantes. Apesar da baixa concentração nos ecossistemas aquáticos (nanogramas a microgramas) é imprescindível à definição da faixa de segurança para os organismos aquáticos, pois de acordo com FENT (2006) apresentam facilidade de penetração nas barreiras biológicas e exercem ação farmacológica em pequenas quantidades, além de apresentarem capacidade de bioacumulação ou persistência ambiental, podendo adquirir novas formas (metabólitos ou produtos de degradação).

A TAB.73 e 74 apresentam os resultados e os valores da ecotoxicidade aguda de dipirona sódica e paracetamol encontrados na literatura.

Tabela 73 – Ecotoxicidade aguda de dipirona sódica.

Espécie	Dipirona	Índice (mg.L ⁻¹)	Referência
	Exposição (horas)		
CE50			
Proteobacteria/ Pseudomonadaceae			
<i>Pseudomonas putida</i>	-	1000	MDS (2011)
Chlorophyta/ Scenedesmaceae			
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72	56,11	MDS (2011)
Crustacea/Daphnidae			
<i>D.similis</i> (25°C)	48	103,00 (±25,29)	Presente estudo
<i>D.similis</i> (20°C)	48	61,37 (±7,28)	Presente estudo
<i>D.magna</i>	48	> 47,00	MDS (2011)
<i>C.dubia</i> (água natural reconstituída com fotoperíodo)	48	29,02 (±12,74)	Presente estudo
<i>C.dubia</i> (água destilada reconstituída com fotoperíodo)	48	31,48 (±9,54)	Presente estudo
<i>C.dubia</i> (água destilada reconstituída sem fotoperíodo)	48	27,37 (±7,98)	Presente estudo
<i>C.silvestrii</i> (água natural reconstituída com fotoperíodo)	48	40,17 (±2,51)	Presente estudo
<i>C.silvestrii</i> (água natural reconstituída sem fotoperíodo)	48	38,93 (±7,74)	Presente estudo
CL50			
Chordata/Cyprinidae			
<i>D.rerio</i>	96	3670 (±0,89)	Presente estudo
<i>D.rerio</i>	96	> 100	MDS (2011)

Tabela 74 – Ecotoxicidade aguda de paracetamol.

Espécie	paracetamol		Referência
	Exposição (horas)	Índice (mg.L ⁻¹) CE50	
Arthropoda/Streptocephalidae			
<i>Streptocephalus proboscideus</i>	24	29,60	CALLEJA et al. (1994)
Arthropoda/Artemidae			
<i>Artemia salina</i>	24	577,00	CALLEJA et al. (1994)
Crustacea/Daphnidae			
<i>D.magna</i>	24	293,00	HENSCHTEL et al. (1997)
<i>D.magna</i>	24	55,5	CALLEJA et al. (1994)
<i>D.magna</i>	24	13,0	KÜHN et al (1989)
<i>D.magna</i>	24	0,50	RODRIGUES (2010)
<i>D.magna</i>	48	92,00	KÜHN et al. (1989)
<i>D.magna</i>	48	50,00	HENSCHTEL et al. (1997)
<i>D.magna</i>	48	30,1	KIM et al (2007)
<i>D.similis</i> 20°C	48	74,25 (±0,97)	Presente estudo
<i>D.similis</i> 25°C	48	48,89 (±7,35)	Presente estudo
<i>C.dubia</i> (água natural reconstituída com fotoperíodo)	48	23,08 (±2,37)	Presente estudo
<i>C.dubia</i> (água destilada reconstituída com fotoperíodo)	48	16,48 (±0,59)	Presente estudo
<i>C.dubia</i> (água destilada reconstituída sem fotoperíodo)	48	18,90 (±6,82)	Presente estudo
<i>C.silvestrii</i> (água natural reconstituída sem fotoperíodo)	48	26,23 (±6,08)	Presente estudo
<i>C.silvestrii</i> (água natural reconstituída com fotoperíodo)	48	24,36 (±3,58)	Presente estudo
CL50			
Chordata/Cyprinidae			
<i>D.rerio</i>	96	590 (±0,02)	Presente estudo

C. dubia e *C. silvestrii* apresentaram-se mais sensíveis aos fármacos que *D. similis* a 20 e 25°C em 48 horas de exposição. O mesmo foi observado nos estudos com o fármaco cloridrato de fluoxetina realizados por CASTRO (2009) e BROOKS (2003). CASTRO (2009) obteve em seus estudos CE50,48H de 4,41mg.L⁻¹ para *D. similis* e BROOKS (2003) obteve para *C. dubia* o valor de CE50,48H de 2,34mg.L⁻¹. A maior ecotoxicidade dos fármacos para o gênero *Ceriodaphnia* pode estar relacionada ao tamanho dos organismos.

Diante da diferença entre as sensibilidades dos organismos frente aos contaminantes, é de considerável importância à realização de ensaios agudos para mais de uma espécie, pois proporciona um maior entendimento dos efeitos de contaminantes na fisiologia diferenciada dos organismos, como também permite definir com maior rigor uma concentração segura para estes contaminantes nos ecossistemas aquáticos.

Além da questão acima, o uso de espécies nativas em ensaios ecotoxicológicos deve ser considerada, uma vez que permite estimar os efeitos de forma mais realista em relação aos ambientes.

Em 2005 a espécie subtropical, *C. silvestrii*, foi inserida na norma ABNT para ensaios de ecotoxicidade crônica. Anteriormente a esta data, a norma apresentava como referência apenas *C. dubia*, cosmopolita. Apesar de serem provenientes de ambientes diferentes, as espécies, *C. dubia* e *C. silvestrii* apresentam semelhanças na resposta aos contaminantes, o que pode ser observado nos resultados obtidos neste trabalho (TAB.75 e 76), e nos trabalhos realizados por ROSA (2008), FERRARI (2004) e LAMEIRA (2008). A CE(I)50, 48H, obtida nos ensaios realizados por ROSA (2008) com *C. silvestrii* foi 2,63mg.L⁻¹ (±0,33). FERRARI (2004), obteve nos ensaios com *C. dubia*, CE50;48H de 1,21mg.L⁻¹ para o mesmo fármaco. LAMEIRA (2008) obteve em seus estudos, CE50,48H média de 0,08mg.L⁻¹ para o Triclosan nos ensaios com *C. dubia* e para *C. silvestrii* a CE50,48H média obtida foi 0,09mg.L⁻¹.

Sensibilidades semelhantes entre espécies do mesmo gênero são esperadas e podem ser explicadas pela fisiologia. Experimentos realizados por JACONETI (2004) demonstram parâmetros como idade da primípara, número médio de neonatas, crescimento e sensibilidade a substância de referência entre *C. dubia* e *C. silvestrii* bastante próximos. Contudo, considerando a exposição aguda de diferentes classes de substâncias químicas descritas acima, observa-se que *C. silvestrii* apresenta-se ligeiramente mais resistente aos contaminantes do que *C. dubia*.

7.1.2. *Danio rerio*

Diversos são os fatores causadores de estresse aos organismos aquáticos. Estes fatores podem ter procedência natural ou serem causados por ações antropogênicas. Variações diárias de temperatura, alteração no pH da água são exemplos de estressores naturais, já o lançamento de produtos químicos e efluentes nos ecossistemas aquáticos são fatores provenientes de ações humanas com grande potencial para desestabilizar o ciclo de vida dos organismos aquáticos.

De acordo com OLLA et al. (1980), quando um animal é exposto a alguma perturbação, a primeira resposta de defesa é comportamental, podendo ser um comportamento de fuga, desenvolvido para diminuir a probabilidade de morte ou então a economia do gasto metabólico para manter a homeostasia fisiológica. Nos ensaios de ecotoxicidade aguda com paracetamol, os organismos expostos apresentaram natação rápida, nas concentrações 1,6g.L⁻¹. Já nos ensaios com dipirona este comportamento não foi evidenciado.

OLIVEIRA (2009) além de observar alterações na natação dos organismos expostos nas maiores concentrações do triclosan, também observou um menor equilíbrio e movimento irregular do opérculo dos peixes.

O mundo ocidental sofre grande influência dos Estados Unidos e o fato da dipirona sódica não ser aprovada pelo "*Food and Drug Administration*" (FDA), impôs a estes fármacos inúmeras restrições (toxicidade e ocorrência de agranulocitose), favorecendo a maior prescrição de paracetamol e ibuprofeno, porém, no caso do paracetamol, vem crescendo o número de artigos que comprovam sua maior toxicidade e menor eficácia quando comparado a dipirona sódica e ibuprofeno, o que vem influenciando os médicos a reavaliarem suas posições quanto aos fármacos. (GRILOLO 2009).

Neste trabalho, paracetamol apresentou-se mais tóxico com relação a exposição aguda para *D. rerio* do que o dipirona sódica. Este fato pode estar associado ao mecanismo de ação de cada substância no organismo, como também com os produtos gerados após a metabolização do fármaco pelo organismo.

Paracetamol e dipirona sódica são fármacos que constituem o grupo dos AINES, caracterizado por um mecanismo de ação comum, ou seja, inibição da cicloxigenase e, conseqüentemente, da produção da prostaglandina. Estes fármacos apresentam ações analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, porém apesar da similaridade entre o mecanismo de ação destes dois fármacos, dipirona sódica apresenta maior ação anti-inflamatória do que o paracetamol (SANSEVERINO et al., 2001).

Paracetamol é um fármaco derivado do Ácido pára-aminofenol absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal e biotransformado no fígado, convertendo-se em sulfato e glucuronídeo de Paracetamol, composto não tóxico que é excretado pelos rins. Porém, em doses maiores, este fármaco é convertido em um metabólico intermediário instável e potencialmente hepatotóxico, o N-acetil-para-benzoquinona que em altas concentrações causa hepatotoxicidade grave e necrose hepática (SISAMÓN, 2003).

Já o dipirona sódica é um derivado da pirazolona (SANSEVERINO et al., 2001), também absorvido pelo intestino e biotransformado no fígado. Dentre os 4 metabólitos hepáticos da dipirona sódica, destacam-se 4-metil-amino-antipirina (4-MAA), 4-amino-antipirina (4-AA) ativo, 4-acetil-amino-antipirina (AAA) e 4-formil-amino-antipirina (FAA) pouco ativos. Esses metabólitos não se ligam extensivamente às proteínas plasmáticas, deste modo, são predominantemente excretados pelo rim.

Os peixes apresentaram-se mais resistentes para ambos os fármacos do que os cladóceras. A maior sensibilidade dos cladóceras quanto a exposição aguda também pode ser observada nos estudos de OLIVEIRA (2009) e LAMEIRA (2008). De acordo com OLIVEIRA (2009) a CL(I)50, 96H obtida nos ensaios com *D. rerio* para o triclosan foi

0,34 mg.L⁻¹ e a CE(I)50 obtida para *D. similis* e *C. silvestri* de acordo com os ensaios de LAMEIRA (2008) foi respectivamente 0,23 e 0,10mg.L⁻¹. Este fator provavelmente está associado a maior complexidade entre os peixes com relação aos cladóceras.

7.1.3. Interferência da água de diluição

De acordo com ABNT (2010) e USEPA (2002), tanto água destilada quanto a água natural podem ser utilizadas como água de diluição nos ensaios ecotoxicológicos, porém a utilização deve estar relacionada ao objetivo do trabalho uma vez que apresentam composições diferentes.

Para determinar a toxicidade de produtos químicos, recomenda-se o uso da água destilada reconstituída, por apresentar composição definida e proporcionar uma maior reprodutibilidade da análise, segundo USEPA (2000) e OECD (2006), mas se o estudo tem como objetivo determinar a toxicidade da substância química e extrapolar os resultados para o ambiente natural recomenda-se o uso da água natural, pois proporciona condições adequadas com relação à sobrevivência, reprodução e crescimento dos organismos-testes e representa com maior rigorosidade as interações que podem ocorrer na natureza (USEPA, 2002).

BURATINI-MENDES (2002), concluiu, mediante cultivos de algumas gerações de *C. dubia* em água natural reconstituída (Ribeirão do Pirai, Salto, SP) e em água destilada reconstituídas que o uso da água natural mantém as variáveis biológicas dos organismos acima do critério estabelecido pelas normas (reprodução ≥ 15 e sobrevivência $\geq 80\%$ de fêmeas (USEPA, 2002)) e o uso da água reconstituída gera a perda progressiva do vigor dos organismos. Em água natural 80% das fêmeas sobreviveram em 14 dias e produziram mais de vinte neonatas em 71% das gerações. Já em água destilada reconstituída, 74% das fêmeas sobreviveram durante 14 dias e uma média de 12 a 20 neonatas foram produzidas em 68% das gerações.

Os organismos expostos nos ensaios com paracetamol e água natural reconstituída (CE(I)50,48 média para *C. dubia* 23,09mg.L⁻¹($\pm 2,37$)) foram mais resistentes quanto a ecotoxicidade em 48 horas do que os expostos ao paracetamol com água destilada reconstituída (CE(I)50,48 média para *C. dubia* 16,48mg.L⁻¹($\pm 0,59$)). Poderíamos atribuir este resultado ao fato da água destilada reconstituída não apresentar os elementos essenciais para o desenvolvimento dos organismos em quantidades ótimas, tornando os organismos mais susceptíveis à ação de contaminantes.

Resultados semelhantes aos obtidos neste trabalho para dipirona sódica foram encontrados por ROSA (2008) e LAMEIRA (2008), no estudo da toxicidade aguda do fármaco propranolol e triclosan respectivamente, para *C. silvestrii* nas mesmas condições

adotadas no presente trabalho. O valor médio da CE(I)50;48H para propranolol obtido por ROSA (2008) nos ensaios com água natural e com água destilada reconstituída como água de diluição foram de $2,63\text{mg.L}^{-1}$ ($\pm 0,334$) e $2,87\text{mg.L}^{-1}$ ($\pm 0,105$) respectivamente. LAMEIRA (2008) obteve para os ensaios com Triclosan realizados com água natural uma CE(I)50; 48H de $0,13\text{mg.L}^{-1}$ ($\pm 0,029$) e uma CE(I)50; 48H media de $0,09\text{mg.L}^{-1}$ ($\pm 0,015$) para os ensaios com água destilada reconstituída.

Uma das possíveis explicações para diferenças observadas nos ensaios com paracetamol com água natural reconstituída pode estar baseada na interação do paracetamol com algum composto presente na água natural. Provavelmente ocorre a interação da matéria orgânica presente na água natural com os fármacos influenciando na ecotoxicidade.

A água natural apresenta em sua composição íons de cálcio, magnésio e carbonato, compostos de sódio, potássio, fósforo, ferro, enxofre, silício (RAVERA, 2004) e matéria orgânica, sendo esta última ausente na água destilada reconstituída. A matéria orgânica natural é uma mistura de componentes inorgânicos e orgânicos que podem variar consideravelmente entre os ecossistemas aquáticos dependendo de sua origem (PAQUIN et al., 2000). De acordo com ROMÃO et al., (2003) pode ser originada pela excreção e decomposição de plâncton e bactérias aquáticas, decomposição de plantas terrestres e microorganismos, e do material lixiviado dos solos para os sistemas aquáticos.

Os principais constituintes da matéria orgânica natural, globalmente distribuídos nos sistemas aquáticos e terrestres, são as substâncias húmicas (BOTERO, 2010), constituída principalmente por carboidratos, proteínas, lipídios, que segundo BIANCHINI (2009) poderiam formar complexos altamente estáveis e de alta massa molecular com contaminantes como os metais, tornando-se menos assimiláveis pelas membranas biológicas.

SUNDA & HANSEN (1999) demonstraram que quanto maior a concentração de carbono orgânico dissolvido na água, maior é o número de sítios de ligação para o cobre, corroborando na formação de complexo Cobre-COD, reduzindo assim a biodisponibilidade deste metal para as espécies. De acordo com PLAYLE et al., (1993) o Carbono orgânico dissolvido e matéria orgânica dissolvida também oferecem proteção contra a toxicidade do Cd. No entanto, estes fatores dependem também das vias de exposição (alimentar, dérmica, dentre outras) dos contaminantes para os organismos, que muitas vezes são desconsideradas nos estudos.

Outra hipótese para a menor sensibilidade dos organismos ao paracetamol em ensaios realizados com água natural reconstituída como água de diluição, pode fundamentar-se na fotólise do contaminante.

Em águas naturais, as substâncias húmicas podem absorver uma extensa faixa da radiação e reduzir a quantidade de energia livre para as outras moléculas orgânicas, funcionando assim, como um filtro e evitando a fotólise direta. Neste sentido, Paracetamol pode ter apresentado uma menor degradação em água natural reconstituída do que em água destilada reconstituída, em função da presença da matéria orgânica.

7.1.4. Interferência do fotoperíodo

A degradação dos fármacos vem sendo estudada por muitos autores a fim de estabelecer métodos ideais para remoção dos mesmos dos ecossistemas aquáticos. LAM & MABURY (2005), estudaram a fotodegradação dos fármacos atorvastatina (antilipêmico), carbamazepina (anticonvulsivante), levofloxacina e sulfametoxazol (antibióticos) e sugeriram que reações de fototransformação constituem um importante fator de limitação da persistência destes fármacos em águas superficiais, seja por fotólise direta, como observado para os antibióticos, ou indireta, pela reação com espécies reativas.

A luz, principalmente a radiação UV, é capaz de provocar a quebra de ligações químicas e assim, contribuir significativamente para degradação de algumas substâncias. As reações fotoquímicas podem ser responsáveis por uma variedade de transformações, incluindo oxidação, hidroxilação, ciclização e desalogenação (OLIVE et al., 2008).

De acordo com COSTA (2008), diclofenaco quando exposto à luz solar se decompõe rapidamente, originando compostos como 2-cloroanilina, 2,6-dicloroanilina, 2,6-diclorofenol e outros.

TROVÓ (2002) estudou a degradação de paracetamol e amoxicilina mediante aplicação do sistema foto-Fenton, e observou em seu estudo, 84 e 98% de remoção de amoxicilina e paracetamol após 1 e 5 min, respectivamente.

De acordo com ERGÜN et al. (2004) a dipirona sódica é um composto químico que sofre modificações mediante fatores físicos. Assim, pode sofrer degradação imediata por oxidação (SOUZA 2001), como também por incidência de radiação UV (ANDREOZZI, 2003; TROVÓ 2008, PÉREZ-ESTRADA 2006), originando como produto principal a 4-metilaminoantipirina (MAA).

Estudos realizados por GOMÉZ (2008) confirmam que três metabólitos da dipirona sódica sofreram uma espontânea e rápida fotodegradação com radiação e após o desaparecimento total dos compostos iniciais, a presença de produtos tóxicos de fotodegradação persistentes foi identificada.

De modo a definir a interferência de luz na ecotoxicidade dos fármacos estudados optou-se para a realização de ensaios com e sem a presença de fotoperíodo com água destilada reconstituída e com água natural reconstituída.

Os valores de CE(I)50;48H obtidos nestes trabalho, demonstram que a presença de luz não interfere significativamente nos resultados de ecotoxicidade do paracetamol e dipirona sódica em 48H de ensaio (TAB.16, 17, 55 E 56). Porém é importante ressaltar que a luz usada nas câmaras de germinação não reproduz fielmente os comprimentos de onda da luz solar.

O mesmo resultado foi observado nos ensaios com triclosan realizado por LAMEIRA (2008). Os valores de CE(I)50;48H obtidos pela autora para os ensaios realizados com *C. silvestrii* sem e com fotoperíodo foram 0,13 mg.L⁻¹ e 0,10 mg.L⁻¹, respectivamente.

Apesar de não apresentarem diferença significativa na ecotoxicidade, observa-se que o paracetamol apresenta-se ligeiramente mais tóxico quando na presença de luz, em ambos os tratamentos (água destilada reconstituída e água natural reconstituída). O mesmo foi observado por KIM et al., (2009) para a exposição de *D. magna* ao paracetamol e clortetraciclina.

Este autor encontrou também para fármaco sulfatiazol aumento significativo da toxicidade com a presença de luz UV-B. Os valores de CE(I)50, 48H para os ensaios com e sem a presença de UV-B, foram respectivamente 77,7 mg.L⁻¹ (56,6 – 98,8) e 142,2 mg.L⁻¹ (123,7 – 160,6). A toxicidade de enrofloxacin, contudo, diminuiu com a presença de luz UV-B, segundo estudos do autor, sendo os valores de CE(I)50,48H obtidos para a exposição a Enrofloxacin sem a presença de luz UV de 28,9 mg.L⁻¹ (23,6 – 34,1), e 41,2 mg.L⁻¹ (34,9 – 47,5) para os ensaios com a presença de luz.

Neste trabalho, dipirona sódica apresentou-se menos tóxica com a presença de luz (TAB.16), porém os resultados não diferiram significativamente. Provavelmente este fato esteja relacionado a formação de um subproduto (derivado da fotodegradação) menos tóxico que o produto de origem, como por exemplo 4-metilaminoantipirina (MAA) (ANDREOZZI, 2003; TROVÓ 2008, PÉREZ-ESTRADA 2006).

No caso do paracetamol, o resultado foi contrário. Possivelmente o produto da fotodegradação do paracetamol ou produtos intermediários formados como por exemplo, hidroquinona, 2 hidroxi-4-N-acetil-aminofenol e ácidos dicarboxílicos (ANDREOZZI, 2003) sejam mais tóxico do que seu princípio ativo.

Os resultados agudos com diferentes tipos de água (destilada reconstituída e natural reconstituída, relacionados aos resultados dos ensaios agudos com e sem fotoperíodo), reforçam esta hipótese. A incidência de luz nos ensaios realizados com água natural pode ser reduzida devido à presença de substâncias húmicas, diante disso,

a fotodegradação do paracetamol pode ter ocorrido em menor proporção em água natural e em maior proporção em água destilada, o que provavelmente explicaria a maior toxicidade do paracetamol em água destilada.

7.1.5. Interferência da temperatura

A temperatura é uma das variáveis consideradas na análise da qualidade de água. Várias técnicas para elaboração de índice de qualidade de água têm sido utilizadas, sendo a desenvolvida pela National Sanitation Foundation Institution a mais empregada (OLIVEIRA, 1993).

Dos 35 parâmetros propostos pelos americanos, nove foram escolhidos pela CETESB, por uma pesquisa junto a especialistas, que os consideraram relevantes para a avaliação da qualidade de água. Os nove parâmetros estabelecidos são: OD, temperatura, coliformes termotolerantes, pH, DBO, nitrogênio total, fósforo, turbidez e sólidos totais CETESB (2007).

A temperatura da água é uma variável importante, pois influencia tanto os parâmetros como tensão superficial, viscosidade, oxigênio dissolvido, densidade, (TUCCI, 2004), quanto à biota aquática (alterações no metabolismo). De acordo com MAIER (1987) o oxigênio dissolvido tende a diminuir com o aumento da temperatura durante o dia e a aumentar pelo resfriamento no período noturno.

Os fatores que influenciam na variação da temperatura da água podem ser de origem natural ou de caráter antropogênico. Exemplos de fatores naturais que alteram a temperatura da água são: topografia do rio, presença de mata ciliada, temperatura do ar, dentre outros. Estes fatores naturais podem causar pequenas variações na temperatura da água, porém, as alterações provenientes deste processo, são mais lentas o que permite uma adaptação da biota residente. Já as alterações de caráter antropogênico são mais bruscas e alteram a temperatura da água rapidamente, comprometendo assim a biota aquática.

A introdução de efluentes na água também pode ocasionar o aumento da temperatura. PERCEBON (2010) observou em sua pesquisa que os trechos dos rios estudados, cujos pontos exibiram a temperatura mais elevada, são também aqueles que recebem a maior carga de poluentes advinda dos esgotos sanitários. Além disso, o autor concluiu que a medida de temperatura da água de um rio, uma análise simples, fácil de ser obtida, pouco onerosa, pode ser uma ferramenta importante no controle ambiental das águas superficiais e ser ela própria uma resposta das condições do meio.

Além dos fatores supracitados, é importante destacar que os rios de regiões temperadas e tropicais apresentam temperaturas diferentes, assim a resposta da biota frente aos contaminantes pode ser diferenciada nestas regiões.

Segundo CIACCIO in NAIME & FAGUNDES, (2005), a toxicidade de alguns produtos aumenta com o aumento da temperatura da água, podendo assim, ocasionar significativa mortalidade de peixes no verão, que não ocorreriam nos meses de inverno.

Diante da importância deste parâmetro optou-se neste trabalho conhecer a influência da temperatura na ecotoxicidade dos fármacos. Os ensaios realizados com dipirona sódica não apresentaram diferença significativa na ecotoxicidade em diferentes temperaturas, porém, observou-se uma maior ecotoxicidade do fármaco para as *D. similis* expostas a 20°C do que para as *D. similis* exposta a 25°C (TAB.12). Já nos ensaios com paracetamol, observou-se diferença significativa entre a ecotoxicidade a diferentes temperaturas (TAB.51). Nestes ensaios, *D. similis* exposta ao fármaco a 20°C demonstrou-se mais resistente (TAB.50).

Ensaio realizado por KIM (2009) com *D. magna* para o paracetamol, enrofloxacin e clortetraciclina também apresentaram maior toxicidade em temperaturas maiores. As CE(I)50, 48H obtida nos ensaios à 15°C foi 39,7 mg.L⁻¹ (32,4 – 47,0) e a 25°C foi 4,8 mg.L⁻¹ para o paracetamol. Para enrofloxacin a CE(I)50 a 15°C e a 25°C foi respectivamente, 58,5 mg.L⁻¹ (46,4 – 73,6) e 20,1 mg.L⁻¹ (16,5 – 24,4) e para clortetraciclina a CE(I)50,48H foi 288,0 mg.L⁻¹ (236,8 – 339,3) e 111,2 mg.L⁻¹ (77,9 – 158,6) a 15 e a 25 °C respectivamente. Estes resultados apresentaram diferença significativa.

Resultados semelhantes foram encontrados por FISHER & WALDLEIGH (1985) na exposição de *Chironomus riparius* ao inseticida lindano. Em seus experimentos, os autores concluíram que o aumento da temperatura diminuiu a tolerância dos organismos ao contaminante. O CL50, 24H obtido foi de 13,43mg.L⁻¹ na exposição ao contaminante a 15°C, CL50,24H de 6,63 mg.L⁻¹ para a exposição a 25°C e CL50, 24H de 6,77 mg.L⁻¹ na temperatura de 35 °C (HEUGENS et al., 2001).

O mesmo foi observado por BARROSO (2009) na exposição de *D. magna* ao pesticida, simazina a diferentes temperaturas. Os resultados obtidos pela autora parecem indicar que a temperatura aumenta a toxicidade aguda desta substância, (CL50,48H de 24,9 e 12,3mg.L⁻¹ a 20 e a 25°C, respectivamente).

Possíveis explicações para a influência da temperatura na ecotoxicidade dos contaminantes podem estar baseadas na resposta biológica dos organismos como também na taxa de degradação do produto.

A resposta biológica é explicada por HEUGENS et al., (2001). O autor propõe que o aumento da temperatura potencializa o efeito tóxico, uma vez que aumenta as taxas

metabólicas, as atividades locomotoras e alimentar dos organismos, influenciando assim, as taxas de eliminação e detoxicação. Por outro lado, à temperaturas menores o metabolismo é mais lento e o organismo apresenta um maior período de exposição ao contaminante.

Com relação a degradação do produto, de acordo com estudos de HOFFMANN (2005), quanto maior é a temperatura de um rio, maior é a taxa de biodegradação do efluente. Neste sentido, sugere-se que o produto da degradação do Dipirona sódica apresente menor toxicidade do que o seu produto original, uma vez que em temperaturas maiores Dipirona sódica apresentou menor ecotoxicidade aos organismos testados (CE(I)50;48H média para *D. similis* a 25°C de 103,01mg.L⁻¹(±25,29) e CE(I)50;48H média de 61,37 (±7,28)). Como nos ensaios com Paracetamol, os organismos testados foram mais sensíveis a temperaturas maiores (CE(I)50;48H média para *D. similis* a 25°C de 48,89mg.L⁻¹(±7,35) e CE(I)50;48H média de 74,25 (±0,97)), sugere-se que o produto da degradação seja mais tóxico do que seu princípio ativo.

7.2. Efeitos subletais

7.2.1. Embriotoxicidade

Ensaio com embriões têm sido empregados para determinar a capacidade do contaminante em induzir malformações nos organismos expostos (OTHA et al., (1998); ABE et al., (2001), KAST- HUTCHESON et al., (2001); SOBRAL et al., (2001), MU & LEBLANC, (2002); ZHANG et al., (2003); WANG et al, (2011); TON et al., (2012).

Os organismos aquáticos mais utilizados nestes ensaios são os peixes (*Brachydanio rerio*, *Poecilia reticulata*) e ouriços (*Lytechinus variegatus*), sendo poucos os estudos na literatura que abrangem ensaios com embriões de cladóceras, principalmente no que se refere aos fármacos.

A análise geral de efeitos para os embriões relatou que dipirona sódica (CI25;51H de 4,49mg.L⁻¹ (±0,50) e CI50;51H de 21,10mg.L⁻¹ (±26,56)) é mais tóxica aos embriões que paracetamol (CI25;51H de 49,66mg.L⁻¹ (±24,93) e CI50;51H de 94,00mg.L⁻¹ (±21,65)). Porém, paracetamol apresentou maior potencial para causar malformações do que dipirona sódica. Por outro lado, dipirona sódica provocou uma maior mortalidade aos embriões expostos.

Os efeitos causados por ambos os fármacos nos embriões de *D. similis* a 20°C (espinho curvado, desenvolvimento incompleto das antenas) foram semelhantes, porém a malformação encontrada no ovo (sem a ruptura da membrana) foi evidenciada somente nos ensaios com dipirona sódica. Alterações como, espinho curvado, desenvolvimento

incompleto das antenas foram também encontradas nos ensaios com embriões expostos a anilina (ABE, 2001); nonifenol (ZHANG et al, 2003), propiconazole (KAST-HUTCHESON et al 2001) e triclosan (LAMEIRA, 2008).

A primeira estrutura a entrar em contato com o contaminante nos ensaios com embriões é a membrana do ovo. O primeiro estágio do desenvolvimento partenogenético de *D.similis* é caracterizado pela presença de uma membrana envoltória ao ovo, que é rompida apenas no terceiro estágio, no qual se observa a presença de mais uma membrana envoltória ao embrião. De acordo com BODAR (1989), as membranas presentes nos ovos, podem evitar a passagem de químicos e agressores mecânicos para dentro do ovo, tornando estes estágios mais resistentes a ações de tóxicos. Porém alguns contaminantes podem apresentar mecanismos para se ligar com estruturas que constituem esta membrana, tornando assim, a absorção do fármaco fácil de ser realizada.

Os estágios posteriores do desenvolvimento partenogenético de *D. similis* estão relacionados à formação de olhos (estágio IV), rompimento da membrana e liberação das antenas (estágio V), fusão dos olhos (estágio VI) e liberação do espinho caudal através do rompimento da cutícula (estágio VII) (LAMEIRA, 2008).

Considerando as características dos estágios de desenvolvimento, supõe-se que o paracetamol tenha induzido efeitos nestes estágios tardios de desenvolvimento. Já dipirona sódica apresentou efeito nos estágios iniciais e tardios uma vez que esteve relacionado a mortalidade e ao não rompimento da membrana do ovo do embrião.

Nos ensaios agudos, paracetamol demonstrou ser mais deletério aos organismos a 25°C do que dipirona sódica. Nos ensaios de ecotoxicidade aguda com neonatas de *D. similis* a 20°C e com embriões de *D. similis* a 20°C, dipirona sódica foi mais ecotóxica. Este fato pode estar associado a um subproduto mais tóxico gerado pela degradação do paracetamol em temperaturas maiores.

Outro interferente importante a ser considerado na ecotoxicidade é a lipossolubilidade. De acordo com VIDAL (2002), compostos que apresentam $\log K_{ow}$ entre 0,1 e 1 são medianamente lipossolúveis e aqueles que apresentam $\log K_{ow}$ entre 2 e 3 são considerados muito lipofílicos (VIDAL 2002). Sendo o $\log K_{ow}$ de 2,98 para dipirona e $\log K_{ow}$ de 0,46 para o paracetamol, provavelmente ocorreu uma maior penetração da molécula de dipirona sódica na membrana dos embriões, corroborando para a mortalidade dos embriões como também influenciando no desenvolvimento dos estágios iniciais do desenvolvimento partenogenético.

7.2.2 Ecotoxicidade crônica individual

As Concentrações de Efeito Observadas (CEO) nos ensaios com *C. silvestrii* e *D. similis* a 20°C tiveram uma maior amplitude entre os ensaios com paracetamol. A CEO obtida nos ensaios com *C. silvestrii* esteve na faixa de 1,5 a 6,0mg.L⁻¹ e para *D. similis* a 20°C, apresentou-se na faixa de 6,0 a 25,0mg.L⁻¹. Os resultados obtidos pelas análises de CI25 e 50 para estes ensaios também apresentaram amplitude, apesar de serem mais refinadas. Nos ensaios com Dipirona a variante entre as concentrações foi menor.

Um dos fatores relevantes para tal resultado pode estar envolvido com os diferentes lotes de água natural utilizados na diluição das soluções-testes. Como já discutido anteriormente, a água natural não apresenta uma composição definida, podendo exibir flutuações entre as concentrações de seus componentes periodicamente.

Apesar dos lotes possuírem a mesma procedência, pode ter ocorrido alguma variação em sua composição. Além disso, os resultados obtidos nos ensaios agudos com Paracetamol poderiam indicar certa influência da matéria orgânica sobre a ecotoxicidade do fármaco. Para Dipirona, esta influência não foi observada nos ensaios agudos, deste modo, os diferentes lotes de água natural utilizados na diluição das soluções nos ensaios crônicos com Dipirona não alteraram expressivamente os resultados.

Apesar da variabilidade entre os resultados, *D. similis* apresentou-se mais resistente com relação aos dois fármacos do que *C. dubia* e *C. silvestrii*. Resposta como esta foi observada por LAMEIRA (2008) na exposição ao triclosan. A CEO obtida nos ensaios com *D. similis* foi 0,10mg.L⁻¹ e para *C. silvestrii* de: 0,04mg.L⁻¹. Este fator provavelmente esta relacionado ao tamanho dos organismos, sendo o organismo maior mais resistente.

C. silvestrii apresenta uma maior sensibilidade a exposição crônica (TAB.49 e 74) para ambos os fármacos que *C. dubia*, fato também observado nos ensaios agudos (FIG.3 e 27). Outros trabalhos também demonstram estes resultados.

A CEO obtida por PUSCEDDO (2007) nos ensaios crônicos com triclosan para *C. dubia* (0,08mg.L⁻¹) também foi maior que a obtida por LAMEIRA (2008) para *C. silvestrii* (0,04mg.L⁻¹).

Os ensaios crônicos realizados a diferentes temperaturas não apresentaram diferença significativa, porém, alguns autores observaram que em temperaturas maiores os organismos sofrem efeitos no ciclo de vida em menores concentrações.

Experimentos realizados por NANDINI et al., (2007), demonstraram que *Moina macrocopa* obteve uma diminuição da sobrevivência e reprodução na exposição de cobre e zinco em temperaturas maiores.

De acordo com BECKMAN (2003), a temperatura pode afetar a eliminação de compostos devido a mudança de metabólicos, locomoção, e atividade de alimentação dos organismos. LYE KOH et al., (1997), estudou a razão alimentar de *Daphnia* a 3 temperaturas (20, 25 e 30°C), sendo que a menor razão alimentar observada foi dos organismos expostos à 30°C. O autor sugeriu que o aumento da temperatura não é suficiente para matar, porém é suficiente para acelerar a resposta do organismo ao contaminante e diminuir o razão de da alimentação.

Não foram observados neonatas malformados nos ensaios com *D. similis* para ambos os fármacos a 20 e a 25°C. Provavelmente na câmara de incubação, os embriões estejam mais protegidos dos contaminantes, além de considerarmos uma possível metabolização do contaminante por parte da *Daphnia* adulta (mãe), diminuindo o potencial de toxicidade dos fármacos estudados aos embriões.

Apesar da não ocorrência de malformações nos ensaios crônicos individuais, observou-se presença de neonatas mortas após o nascimento para os ensaios com dipirona sódica. Este fator também foi mais evidente nos ensaios de embriotoxicidade com o mesmo fármaco. Este resultado pode ser explicado pelo fato da dipirona sódica apresentar logK_{ow} maior, apresentando então, maior penetração na membrana dos embriões, causando a morte.

7.2.3. Ecotoxicidade crônica populacional

7.2.3.1. Estabelecimento dos parâmetros para realização dos ensaios populacionais com *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia dubia*.

O ensaio ecotoxicológico com populações tem como finalidade definir a concentração do contaminante capaz de inibir a taxa intrínseca de aumento natural máxima da população definida como a capacidade potencial de crescimento em um ambiente ilimitado onde efeitos de competição e predação não estão presentes (BARBOUR et al., 1989). Para isto, é de grande importância a definição de parâmetros a serem seguidos nos protocolos dos ensaios populacionais. Neste trabalho os parâmetros definidos foram volume e duração de ensaio.

Normas para cultivo de organismos padronizados e de ensaios ecotoxicológicos preconizam a utilização de certa quantidade de água de cultivo ou de solução-teste por organismo-teste. De acordo com a OECD (1984), USEPA (1996), ABNT (2007), e a recomendação para o gênero *Daphnia* é de 40ml de água de cultivo ou de solução teste por organismo, já para OECD (1998) a recomendação é de 50ml por organismo. Baseado nas respectivas normas, o presente trabalho estudou o crescimento populacional de *D.*

similis em diferentes volumes (N0 = 5) a fim de estabelecer o volume adequado para os ensaios. Os ensaios não apresentaram diferença significativa entre o número total de organismos obtido nos experimentos.

ROSA (2008) estudou o crescimento populacional de *C. silvestrii* em diferentes volumes baseado na recomendação da USEPA (2002), 15ml por organismo. O autor cultivou 5 ind.mL⁻¹ durante 11 dias em 75 ml e em 150 ml e comparou os valores não obtendo diferença significativa entre eles, optando pela utilização de 75 ml para realização dos ensaios populacionais. Adotou-se este mesmo volume para *C. dubia* no presente trabalho devido à semelhança entre o ciclo de vida, tamanho e alimentação da espécie cosmopolita e da espécie nativa.

A duração dos ensaios ecotoxicológicos é um parâmetro que apresenta grande importância nos resultados dos ensaios uma vez que relaciona o período do ciclo de vida com o efeito que se pretende estudar. Por exemplo, para *Daphnia* e *Ceriodaphnia*, o ensaio agudo deve compreender um período de 48 horas, pois é durante este período que as neonatas expostas sofrem duas mudas, e é neste momento que o organismo apresenta maior contato ao contaminante. Já os ensaios crônicos individuais devem compreender um período maior do ciclo de vida dos organismos-testes, a fim de se observar efeitos do contaminante na reprodução ou em outros parâmetros biológicos.

Nos ensaios populacionais a duração do ensaios é tão importante quanto. A escolha do período dos ensaios para *C. dubia* de 7 dias, e para *D. similis* a 20 e 25°C, respectivamente 14 e 10 dias, baseou-se no crescimento exponencial das populações. Durante este período, foi possível observar os efeitos dos contaminantes nas populações em condições controladas e consideradas ótimas de temperatura, qualidade e quantidade de alimento e densidade. Como observado nos resultados deste trabalho, a taxa intrínseca de aumento natural está diretamente relacionada com a duração do ensaio, já que quando a população está em constante crescimento, a taxa intrínseca de aumento natural é maior do que quando a população alcança ou ultrapassa a capacidade de suporte.

De acordo com ODUM (1985), a partir de um dado momento, os efeitos das interações dentro da população bem como aumento das resistências ambientais começam a retardar a taxa de crescimento, interferindo assim, no crescimento populacional. Com a otimização da duração do ensaio, a taxa intrínseca de aumento natural é maximizada nas populações-controle sendo o crescimento constante e livre de interferências (ROSA 2008).

Além disso, a duração escolhida é a mesma dos ensaios crônicos individuais, ou seja, compreendem o mesmo período do ciclo de vida, o que possibilita comparar os

efeitos ecotoxicológicos de dipirona sódica e paracetamol em nível individual e populacional.

C. dubia e *D. similis* a 25°C, apresentaram taxa de crescimento superior a obtida por *D. similis* cultivada a 20°C. A temperatura é o fator que mais influencia o metabolismo dos seres vivos, pois afeta a velocidade de suas reações metabólicas, exercendo um importante papel sobre o tempo de desenvolvimento, a alimentação, o movimento, as taxas de reprodução e a longevidade dos animais, alterando as taxas de crescimento populacional. A taxa metabólica dos animais tende a duplicar com o aumento de 10°C na temperatura do ambiente (WINBERG, 1971).

7.2.3.1.1. Definição da aceitabilidade do controle e avaliação da sensibilidade

Uma vez definidos os parâmetros a serem seguidos nos ensaios populacionais, ensaios com cloreto de sódio, substância de referência, foram realizados. Os controles destes ensaios foram utilizados para determinar o critério de aceitabilidade (número médio de organismos no período referente ao ensaio) para os ensaios populacionais.

O número de neonatas estabelecido como critério de aceitabilidade para o controle das populações de *C. dubia* (80±15) foi maior do que o estabelecido para *C. silvestrii* por ROSA (2008), ou seja, de 73 (±10), resultado já esperado pois a produção de neonatas em *C. dubia* é maior devido ao tamanho da câmara de incubação.

Os critérios de aceitabilidade obtidos para *D. similis* em temperaturas diferentes foram próximos. Porém observa-se um maior número de indivíduos produzidos pela espécie na maior temperatura.

Com relação à sensibilidade, as populações de *C. dubia* foram mais sensíveis que *D. similis*. Por outro lado, as populações de *D. similis* expostas ao Cloreto de sódio a 25°C foram mais sensíveis que quando expostas a 20 °C.

ROSA (2008) estudou a sensibilidade de *C. silvestrii* para Cloreto de sódio e obteve como CEO (p) 0,72g.L⁻¹. Este resultado foi menor do que o obtido neste trabalho para *C. dubia* que variou de 0,72 a 1,90g.L⁻¹ nas mesmas condições de ensaio, o que indica uma maior resistência de *C. dubia*.

Em ambientes naturais, diversos são os fatores abióticos e bióticos capazes de causar estresse a uma população de organismos aquáticos. Dentre estes fatores, destacam-se a variação na temperatura, pH da água, turbidez, disponibilidade de alimento, presença de predadores e de parasitas.

Períodos chuvosos, implicam em mudanças no corpo da água, como na turbidez, no regime de gases e na disponibilidade e diversidade de nutrientes para populações de organismos aquáticos.

Em ambientes naturais, populações de *Daphnia* precisam desenvolver mecanismos para fugir de predadores. A mais importante das respostas comportamentais que o zooplâncton exibe contra a predação é o fenômeno da migração vertical diária. Ela efetivamente reduz o risco de predação, pois permite a redução da sobreposição espacial entre as populações de presa e de predador (WILLIAMSON, 1993).

Segundo NOVELLI, (2010), durante o dia, as *Daphnias* migram para baixo em águas escuras e encontram baixa concentração de oxigênio e escassez de recursos alimentares justamente para fugir da predação por peixes e sobem a noite para alimentar-se de algas. De acordo com HANAZATO, (2001) o estresse provocado durante a migração em decorrência da deficiência de alimento e oxigênio, pode tornar a *Daphnia* mais sensível aos efeitos de contaminantes em condições naturais.

Nos ensaios populacionais realizados em laboratório, fatores estressantes como variação brusca da temperatura da água e presença de predadores são descartados.

Alguns autores observaram que a taxa intrínseca de aumento natural pode ser influenciada pelo efeito do contaminante na primeira reprodução dos organismos expostos. Este efeito pode ser subletal, ou seja, diminuição da fecundidade das mães expostas ou na viabilidade dos neonatas gerados, como também pode ser letal, ou seja, reduzir a sobrevivência dos jovens produzidos.

A análise do crescimento populacional das espécies *Notodiaptomus iheringi* e *Argyrodiaptomus furcatus* realizada por OJUMURA (2011) mediante determinação da taxa intrínseca de aumento natural, demonstrou que a sobrevivência na fase naupliar foi o fator que aparentemente mais interferiu no crescimento populacional. De acordo com estudos de DAY & KAUSHIK (1987), as populações de *D. galeata* apresentaram taxa intrínseca de aumento natural reduzida quando a concentração do agrotóxico fenvalerante afetou significativamente a sobrevivência de jovens produzidos nas primeiras posturas. De acordo com os autores, o agrotóxico não causou efeitos subletais aos organismos, mas sim efeito letal aos jovens gerados.

Segundo BIRCH (1948), para populações de dafinídeos com muitas sobreposições de gerações a taxa intrínseca de aumento natural será determinada principalmente pelo número de jovens produzidos por postura e frequência das primeiras posturas enquanto os descendentes produzidos tardiamente irão contribuir relativamente pouco para “r”, sendo assim, apenas contaminantes que causarem diminuição no número e tamanho dos dafinídeos nas primeiras posturas irão causar uma diminuição significativa de r.

7.2.3.2. Efeito dos fármacos nas populações

Como observado anteriormente nos resultados obtidos nos ensaios crônicos individuais, os valores de CEO e IC apresentaram variações entre os resultados. De acordo com CRANE & NEWMAN (2000) a variabilidade nos valores da CENO é da ordem de 10 - 34% e, em casos extremos aproxima-se de 100%.

Pode-se atribuir esta variabilidade dos resultados novamente a uma possível influência da matéria orgânica ou algum outro componente da água natural, uma vez que os ensaios foram realizados com lotes de água diferentes, porém com a mesma procedência.

C. dubia apresenta-se novamente mais resistente que *C. silvestrii* para ambos os fármacos.

As análises de CI25 e 50 entre os ensaios populacionais realizados a 20 e 25°C com *D. similis* para ambos os fármacos não apresentaram diferenças significativas.

Por muito tempo, resultados obtidos nos ensaios de ecotoxicidade crônica de exposição individual, ou ensaios de tabela de vida, foram extrapolados para populações. Porém de acordo com NEWMAN et al., (2000), muitas medidas feitas em nível de organismos apresentam deficiências significativas se consideradas como medidas de efeitos sobre populações. Deste modo, métodos baseados em extrapolações acabam por compartilhar estas deficiências.

Nos ensaios populacionais é possível integrar efeitos de contaminantes na idade dos organismos, tempo de desenvolvimento, reprodução e sobrevivência (LAMPERT, 1986), estes fatores não são reunidos nos ensaios individuais.

A análise da fecundidade em ensaios crônicos individuais é geralmente realizada de forma quantitativa, ou seja, pela contagem de neonatas produzidas por fêmea, deste modo, dificilmente a sobrevivência dos organismos gerados pelas mães expostas ao contaminante é evidenciada.

De acordo com os estudos de HAMMERS-WIRTZ (2009), *Daphnias* descendentes de fêmeas expostas a contaminantes podem apresentar uma fecundidade reduzida. A autora cultivou neonatas gerados (F1) de mães expostas anteriormente a um dispersante em meio não contaminado durante 21 dias e obteve uma redução na fecundidade 70% desta geração F1 quando comparadas a um controle composto por neonatas advindos de mães cultivadas em meio sem contaminação.

De acordo com este trabalho grande parte dos experimentos (exposição individual e a exposição populacional) apresentaram valores de efeito próximos, exceto para os ensaios crônicos individuais e populacionais com paracetamol para *D. similis* a 20°C no qual o ensaio populacional foi mais sensível (TAB.75).

Tabela 75 - Valores dos ensaios de ecotoxicidade crônica individual e populacional para Cladocera na exposição a dipirona sódica e ao paracetamol.

dipirona sódica		
Organismos-teste	Valores crônicos individuais (mg.L⁻¹)	Valores crônico populacional (mg.L⁻¹)
<i>C. silvestrii</i>	CI25: 1,12 CI50: 3,57	CI25: 1,94 CI50: 2,81
<i>C. dubia</i>	CI25: 3,43 CI50: 5,98	CI25: 2,79 CI50: 4,68
<i>D. similis</i> (20°C)	CI25: 3,59 CI50: 7,88	CI25: 6,34 CI50: 8,80
<i>D. similis</i> (25°C)	CI25: 5,22 CI50: 8,08	CI25: 6,41 CI50: 10,82
Paracetamol		
<i>C. silvestrii</i>	CI25: 2,00 CI50: 4,15	CI25: 2,96 CI50: 4,26
<i>C. dubia</i>	CI25: 5,37 CI50: 7,20	CI25: 4,47 CI50: 6,48
<i>D. similis</i> (20°C)	CI25: 13,67 CI50: 21,84	CI25: 4,15 CI50: 9,57
<i>D. similis</i> (25°C)	CI25: 3,22 CI50: 10,72	CI25: 5,78 CI50: 10,10

ROSA (2008) obteve semelhança entre a CEO dos ensaios crônicos individuais e a CEO dos ensaios populacionais com propranolol, no entanto, de acordo com o autor, pelo fato da taxa intrínseca de aumento natural integrar respostas ao contaminante em nível populacional, ela é um melhor “endpoint” ecotoxicológico para as respostas populacionais que qualquer único “endpoint” em nível individual.

Estudos de efeitos ecotoxicológicos, sejam eles agudos crônicos individuais ou populacionais, são importantes para o conhecimento dos efeitos dos contaminantes em diferentes níveis biológico. Sendo assim, uma análise ecotoxicológica integrada baseada nestes estudos, contribuem para uma melhor estimativa dos efeitos nos ambientais naturais.

7.3. Classificação de dipirona sódica e paracetamol segundo a ecotoxicidade de acordo com a Diretiva Européia 93/67/EEC

A preocupação com os riscos ambientais decorrentes da introdução de substâncias químicas nos ecossistemas aquáticos cresceu nos últimos anos e com isso, leis e diretrizes baseadas em estudos ecotoxicológicos foram desenvolvidas.

A Resolução CONAMA, 357/2005, preconiza que “o efluente não deverá causar ou possuir potencial para causar efeitos tóxicos aos organismos aquáticos no corpo receptor, de acordo com os critérios de toxicidade estabelecidos pelo órgão ambiental competente”. Além disso, no CONAMA há limites permissíveis de algumas substâncias, porém, não para fármacos e produtos de cuidado pessoal. Diante disto, alguns autores vêm utilizando a Diretiva Européia 93/67/EEC, que classifica as substâncias químicas em quatro classes diferentes, de acordo com os resultados de toxicidade ou seja, valores de CE50 e CI50 (TAB.76) (MASARWA, 1937; CEC, 1996).

Tabela 76 – Classificação das substâncias de acordo com a Diretiva 93/67/EEC da União Européia.

mg.L ⁻¹	Classificação
CE50 < 0,1	Extremamente tóxicas
0,1 > CE50 < 1	Muito tóxica
1 < CE50 < 10	Tóxica
10 < CE50 < 100	Nocivo
CE50 > 100	Não tóxica

CORTEZ (2011) classificou o fármaco triclosan, baseado em ensaios de ecotoxicidade (mortalidade, taxa de fertilização e desenvolvimento embrionário) com organismos marinhos de acordo com a Diretiva, como uma substância “Muito Tóxica” e “Extremamente Tóxica”, considerando o resultado do ensaio de citotoxicidade.

Já o diclofenaco e o ibuprofeno, foram classificadas como “Prejudiciais”, de acordo com os resultados dos testes de toxicidade aguda com *D. similis* realizados por MENDE et al., (2010). Os autores utilizaram para esta classificação a nomenclatura elaborada por Blaise, fundamentada na Diretiva 93/67/EEC da União Européia. Utilizando a mesma nomenclatura, CASTRO et al. (2009) classificaram o fármaco cloridrato de fluoxetina como um composto tóxico baseado nos ensaios de ecotoxicidade aguda com *D. similis*.

Os valores de CE(I)50 obtidos nos ensaios agudos com Cladocera, considerando todos os tratamentos adotados neste estudo, inserem ambos os fármacos, paracetamol e dipirona sódica, na classe das substâncias nocivas ao ambiente.

A classificação dos fármacos baseada nos ensaios de ecotoxicidade aguda com *D. rerio* classificaria os fármacos estudados como “não tóxicos” (TAB.77). Desta maneira, reforça-se a importância da realização de ensaios ecotoxicológicos com organismos pertencentes a diferentes níveis tróficos. Para maior segurança e preservação dos ecossistemas aquáticos sugere-se a classificação de Dipirona sódica e Paracetamol com base nos ensaios mais sensíveis e neste caso, os ensaios com cladóceras.

Os fármacos classificados de acordo com a Diretiva 93/67/EEC da União Europeia encontrados na literatura estão apresentados na TAB.77.

Tabela 77 – Classificação de dipirona sódica e paracetamol baseada na Diretiva 93/67/EEC da União Europeia de acordo com todos os ensaios do presente estudo.

Organismos-teste	Condição de ensaio	CE(I)50/CL50 (mg.L ⁻¹)	Classificação
dipirona sódica			
<i>C. dubia</i>	Água destilada sem fotoperíodo	27,37	Nocivos
<i>C. dubia</i>	Água natural com fotoperíodo	29,02	
<i>C. dubia</i>	Água destilada com fotoperíodo	31,48	
<i>C. silvestrii</i>	Água natural sem fotoperíodo	38,93	
<i>C. silvestrii</i>	Água natural com fotoperíodo	40,18	
<i>D. similis</i> a 20 °C	Água natural/ com fotoperíodo	61,37	
<i>D. similis</i> a 25 °C	Água natural com fotoperíodo	103,01	Não tóxicos
<i>D. rerio</i>	Água destilada com fotoperíodo	3670	
paracetamol			
<i>C. dubia</i>	Água destilada com fotoperíodo	16,48	Nocivos
<i>C. dubia</i>	Água destilada sem fotoperíodo	18,90	
<i>C. dubia</i>	Água natural com fotoperíodo	23,08	
<i>C. silvestrii</i>	Água natural com fotoperíodo	24,36	
<i>C. silvestrii</i>	Água natural sem fotoperíodo	26,23	
<i>D. similis</i> a 25 °C	Água natural com fotoperíodo	48,89	
<i>D. similis</i> a 20 °C	Água natural com fotoperíodo	74,25	Não tóxicos
<i>D. rerio</i>	Água natural com fotoperíodo	590	

7.4. Estabelecimento dos valores de referência para a proteção da vida aquática em ecossistemas de água doce.

Para o estabelecimento dos valores de referência para a proteção da vida aquática utilizou-se o Protocolo desenvolvido por pesquisadores durante o workshop “Estratégias para definição de critérios ambientais para proteção da saúde humana e do ecossistema, atividade satélite do IX Congresso Brasileiro de Mutagenese, Carcinogenese e Teratogenese Ambiental, promovido pela Sociedade Brasileira de Mutagenese, Carcinogenese e Teratogenese Ambiental (UMBUZEIRO, et al., 2011).

De acordo com UMBUZEIRO, et al., (2011), esta proposta fornece uma primeira sugestão para o desenvolvimento de um protocolo para derivação de critérios de qualidade da água para proteção da vida aquática. Esses critérios são valores numéricos

ou narrativos de um determinado parâmetro de qualidade, estabelecido a partir de informações científicas que buscam garantir concentrações seguras para proteger as comunidades biológicas presentes nos ambientes aquáticos. Além disso, esse critério poderão ser utilizados pelos tomadores de decisão no estabelecimento de padrões e ou regulamentações sobre a qualidade da água para preservação de vida aquática.

A derivação dos critérios de proteção ambiental considera os estudos ecotoxicológicos que evidenciam efeitos na sobrevivência, inibição da emissão de luz, crescimento, desenvolvimento embrionário, fertilização e reprodução de organismos aquáticos.

De acordo com o Protocolo, um critério para água doce poderá ser derivado de acordo com a quantidade de dados de toxicidade existentes aplicando-se fatores avaliação (FA) específicos.

Neste trabalho, foram realizados ensaios crônicos individuais apenas com organismos do mesmo nível trófico. Deste modo, de acordo com o Protocolo, um FA 100 se aplica a uma única CENO (peixe ou *Daphnia*) se esta CENO foi gerada para o nível trófico que mostrou a menor CL50. Se a CENO disponível for de uma espécie que não apresenta a menor CL50, ela não pode ser considerada adequada para proteger outras espécies mais sensíveis.

Apesar da preferência pelos valores de ecotoxicidade obtidos para espécies autóctones, *C.dubia* apresentou uma menor CE(I)50 para ambos os fármacos. Deste modo, baseou-se a derivação do critério na CENO desta espécie. Sendo assim, os valores obtidos (CENO/100) para dipirona sódica ($1,88\text{mg.L}^{-1}/100$) e paracetamol ($3,00\text{mg.L}^{-1}/100$) foi de $0,018\text{mg.L}^{-1}$ e $0,03\text{mg.L}^{-1}$ respectivamente.

Observa-se que estes valores são superiores as concentrações de dipirona sódica ($4,9\mu\text{g.L}^{-1}$ na ETE na Espanha (GOMEZ et al, 2007)), e de paracetamol ($0,050 - 0,014\mu\text{g.L}^{-1}$ em água superficial na Alemanha (WIEGEL 2004); $10\mu\text{g.L}^{-1}$ no Córrego/Estados Unidos (KOLIN 2002) e $0,0003 - 0,0100\mu\text{g.L}^{-1}$ água superficial/Brasil (ALMEIDA, 2005)) encontradas no ambiente. Porém, os estudos relacionados a presença destes fármacos em matrizes ambientais são escassos, deste modo, torna-se necessário maiores informações da presença destes fármacos em águas superficiais.

8. Considerações finais

O desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças contribui grandemente para a qualidade de vida do ser humano. Doenças que anteriormente eram impossíveis de serem tratadas atualmente caminham para um tratamento eficaz e muitas vezes apresentam cura.

Os avanços na medicina e consequentemente da indústria farmacêutica não caminham na mesma velocidade que os estudos dos impactos destas substâncias no ambiente. Para um fármaco ser registrado e lançado no mercado, precisa apresentar estudos de toxicidade referentes a intoxicação humana sendo a ecotoxicidade desconsiderada, porém estas substâncias podem causar efeitos irreversíveis na biota e neste sentido, a contribuição dos fármacos para a qualidade de vida do ser humano torna-se discrepante, uma vez que a qualidade ambiental também é sinônimo de qualidade de vida humana.

Estudos ecotoxicológicos contribuem para o conhecimento dos efeitos destas drogas na biota aquática, e são essenciais para o desenvolvimento de Leis e Diretrizes que visam a proteção dos organismos, além de estabelecer limites para o descarte de efluentes que contenham estas substâncias

Mediante os resultados obtidos neste trabalho, dipirona sódica e paracetamol podem causar efeitos agudos, de embriotoxicidade e ecotoxicidade crônica com efeitos na dinâmica populacional. Além disso, observamos que fatores como fotoperíodo e temperatura podem influenciar na ecotoxicidade aguda destes fármacos. Deste modo, propõe-se uma implantação diferenciada de limites para o descarte destas substâncias em ambientes temperados e tropicais, uma vez temperaturas maiores podem potencializar os efeitos de alguns fármacos.

As concentrações que causaram efeitos aos organismos foram inferiores às concentrações destes fármacos medidas em matrizes ambientais. Entretanto, de acordo com a classificação da Diretiva Européia são substâncias nocivas ao ambiente. Os estudos relacionados a presença deste fármacos em ecossistemas aquáticos, efluentes, sedimento, principalmente no que se refere a dipirona sódica, são bastante escassos, para uma melhor análise de risco ambiental para estas substâncias mais estudos são necessários.

Algas e bactérias apresentam maior sensibilidade a algumas substâncias em relação à Cladoceras e peixes, sendo portanto, possível a interferência destes dois fármacos no ciclo de vida destes produtores primários nas concentrações que já foram encontradas no ambiente, causando assim um desequilíbrio que poderá refletir nas demais espécies. Além disso, fármacos, quando inseridos nos ecossistemas aquáticos, podem sofrer transformações ou interagir com as demais substâncias apresentando sua ecotoxicidade potencializada por sinergismo.

Dipirona sódica e paracetamol estão entre os dez fármacos mais consumidos pela população pelo seu menor preço e fácil aquisição, uma vez que é permitida sua comercialização sem receita médica. É importante ressaltar que o paracetamol é um remédio para dor e febre menos eficaz do que os outros que existem no mercado. Sua

capacidade de baixar febres elevadas (acima de 39,5 graus) é menor do que a da dipirona sódica e dificilmente este fármaco mantém a temperatura corporal baixa por mais de quatro horas*. Diante disso, a população utiliza o paracetamol mais vezes. podendo então este fármaco, chegar em maiores quantidades nos ecossistemas aquáticos.

Outro fator que aumenta a concentração dos fármacos em geral no ambiente é o descarte inadequado. Grande parte da população desconhece as formas correta de descarte destas substâncias como também desconhece a periculosidade das mesmas para o ambiente. De acordo com pesquisas realizadas por UEDA et al., (2009) apenas 28,4% dos entrevistados já se ativeram às questões ambientais relacionadas aos fármacos, e os demais nunca pensaram a respeito.

Além do descarte em lixo comum ou vaso sanitário, existe o hábito da população, principalmente em localidades que não dispõem de sistema de coleta de lixo e no interior, de atear fogo, especialmente ao lixo de banheiro, onde normalmente são descartados os medicamentos e/ou seus frascos. Esta queima descontrolada provoca a formação de substâncias tóxicas, algumas persistentes (CARVALHO, 2009).

Diante desta realidade a ocorrência de fármacos no ambiente aquático tende a aumentar, questão preocupante, uma vez que o saneamento básico é inexistente em muitas regiões e o sistema de tratamento de esgoto convencional, o mais utilizado no Brasil, não é eficaz na remoção completa destas substâncias.

Diante destes fatos é de extrema importância a adoção de medidas mitigadoras, como por exemplo, o desenvolvimento de programas referentes a coleta de remédios vencidos, conscientização da população quanto a problemática ambiental e o descarte adequado destas substâncias.

Alguns países já adotaram medidas referentes a este problema. De acordo com SORENSEN et al. (1998), cerca de 70 a 80% das drogas administradas em fazendas são lançadas ao meio ambiente. Preocupados com este fato, a Suécia proibiu o uso de antibióticos como promotores de crescimento em animais, restringindo as vendas às prescrições veterinárias (RODRIGUES, 2009).

Nos EUA, trinta e seis estados permitem alguma forma de reutilização ou revenda de medicamentos e 17 permitem ambas as práticas (DAUGHTON, 2003). Além disso, o órgão que regula alimentos e medicamentos deste país, "Food and Drug Administration" (FDA), juntamente com "White House Office of National Drug Control Policy" (ONDCP), desenvolveu em 2011 um guia para o descarte correto de medicamentos que fica disponível para população na internet.

O Brasil apresenta o programa "Farmácia Solidária", que já existe há 10 anos Santa Catarina e tem por objetivos a orientação sobre o destino correto dos

medicamentos, arrecadação e doação dos mesmos. Voluntários recolhem sobras de medicamentos nas residências e empresas, montam pequenas farmácias e os remédios são distribuídos, gratuitamente para população (CARVALHO, 2009).

Além disso, em 2005 no Brasil, entrou em vigor o Decreto n.º 5.348 estabelecido pela Anvisa, que regulamenta a atividade de fracionamento de medicamentos (venda de remédios em doses unitárias) pelas farmácias. Após um ano este mesmo órgão estabeleceu na RDC nº80/06 que permite a venda de fracionados também pelas drogarias, função exercida somente pelas farmácias anteriormente. Esta iniciativa, evita o desperdício de remédios.

Segundo SILVA (2005) uma forma de conscientização sobre o descarte de medicamentos de maneira adequada poderia ser realizada através da inserção de um tópico na bula de remédios. A bula deveria ser não somente um instrumento informativo de natureza farmacológico, mas sim conter uma alerta para a contaminação destes compostos no ambiente e informações sobre o destino adequado quanto aos medicamentos vencidos, já que pesquisas realizadas pelo autor demonstram que 63% da população estudada apresenta o hábito de ler a bula.

Ações como as descritas acima contribuem para a redução do perigo da automedicação, racionalização do uso como também evita o desperdício de remédios e o descarte inadequado, porém, como destaca CARVALHO (2009), são iniciativas de educação ambiental, tímidas e pontuais, que apresentam baixa adesão por parte dos usuários. Diante disto, o mesmo autor, destaca a necessidade de campanhas massivas de orientação e coleta de medicamentos fora de validade, inseridas em políticas públicas de saúde e em parcerias entre o Estado, entidades de classe, associações comerciais, e a indústria farmacêutica.

Um aspecto problemático e tão importante quanto às questões mitigadoras relacionadas acima é a definição de estabelecimentos responsáveis pelo recolhimento e destino final de medicamentos vencidos. Estabelecimentos comerciais como farmácias, drogarias e centros de saúde não são obrigados por lei a recolher esses produtos, mesmo se ainda estiverem dentro do prazo de validade (RODRIGUES, 2009).

Além disso, de acordo com estudo realizado por RODRIGUES (2009), normalmente ocorrem negociações entre as farmácia e distribuidoras e/ou laboratórios que produzem os medicamentos. Uma das farmácias entrevistadas pelo autor informou que compras em grandes quantidades forçam os laboratórios a oferecerem descontos para as farmácias cobrirem o risco de perdas com remédios vencidos, porém se a farmácia exigir que o laboratório receba os remédios vencidos, os mesmos ofertam menos descontos, o que acaba sendo menos interessante para as

farmácias, pois o custo do gerenciamento destes medicamentos é inferior ao benefício recebido com os descontos. Deste modo, muitas farmácias ainda não aderiram ou estimulam esta prática de recolhimento de remédios vencidos.

Estes fatos só reforçam a necessidade de estudos ecotoxicológicos e principalmente a inserção destes estudos no protocolo de registro dos fármacos, como também, a conscientização e divulgação massiva dos problemas associados aos fármacos e o meio ambiente.

9. Conclusões

- *D. similis* mantida a 25°C apresentou-se mais resistente nos ensaios ecotoxicológicos agudos com dipirona sódica do que *D. similis* a 20°C.
- *D. similis* mantida a 25°C apresentou-se mais sensível nos ensaios ecotoxicológicos agudos com paracetamol do que *D. similis* a 20°C.
- A água de diluição (água natural e água destilada reconstituídas) influenciou na ecotoxicidade aguda do paracetamol, mas não influenciou na ecotoxicidade aguda de dipirona sódica.
- O fotoperíodo não influenciou na ecotoxicidade aguda de dipirona sódica e paracetamol para *C. dubia* e *C. silvestrii*.
- Dipirona sódica e paracetamol induziram malformações nos embriões de *D. similis* a 20°C.
- Dipirona sódica e paracetamol não apresentaram potencial teratogênico para *D. similis* a 20°C nos ensaios crônicos individuais.
- A temperatura não teve influência nos ensaios crônicos individuais com dipirona sódica e paracetamol para *D. similis* a 20 e a 25°C.
- Como critérios de aceitabilidade da reprodução no controle em testes crônicos populacionais com *D. similis* a 20 e 25°C ficam estabelecidos os valores de 137 (± 94) e 143 (± 84) neonatas, respectivamente.
- Os períodos de duração dos ensaios populacionais para *D. similis* 20 e 25°C são de 14 e 10 dias, respectivamente.
- Como critério de aceitabilidade da reprodução no controle em testes crônicos populacionais com *C. dubia* fica estabelecido como aceitável o valor de 80 (± 30) neonatas.
- O período de duração do ensaio populacional para *C. dubia* é de 7 dias.

- A temperatura não influenciou nos ensaios crônicos populacionais com dipirona sódica e paracetamol para *D. similis* a 20 e a 25°C.
- Dipirona sódica e paracetamol podem ser classificados como substâncias "nocivas" ao ambiente de acordo com a Directiva Européia 93/67/EEC, baseando-se nos valores de CE(I)50 obtidos nos ensaios agudos com *D. similis*, *C. dubia* e *C. silvestrii*.
- Dipirona sódica e paracetamol podem ser classificados como substâncias "não tóxicas" ao ambiente de acordo com a Directiva Européia 93/67/EEC, baseando-se no valor de CL(I)50 obtidos nos ensaios agudos com *D. rerio*.

10. Referências Bibliográficas

ABE, T., SAITO, H., NIIKURA, Y., SHIGEOKA, T., NAKANO, Y. Embryonic development assay with *Daphnia magna*: application to toxicity of aniline derivatives. Chemosphere, v. 45, n. 5, p. 487-49, 2001.

AEM – AVALIAÇÃO ECOSSISTÊMICA DO MILÊNIO: Ecossistemas e bem-estar humano: Vivendo além dos nossos meios. 2006.

ALEXANDER, F.E., PATHEAL, S.L., BIONDI, A., BRANDALISE, S., KAMEL, A.M. Transplacental Chemical Exposure and Risk of Infant Leukemia with MLL. Cancer Res., v. 61, p. 2542–2546, 2001.

AMORIM, F.F. Remoção dos contaminantes orgânicos β -estradiol e saxitoxinas (STX, Neo-STX e dc-STX) por meio de nanofiltração: avaliação em escala de bancada. dissertação universidade de Brasília. Monografia. Faculdade de tecnologia, 2007.133p.

ANDRADE, E.D. Terapeutica medicamentosa em odontologia. São Paulo, S.P.: Artes Médicas. 2002.

ANDREOZZI, R., RAFFAELE, M., NICKLAS, P. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. Chemosphere, v. 50, n. 10, p. 1319-1330, 2003.

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

ARMENGOL, J. Zooplankton crustaceans in Spanish reservoirs. Verein. Limnol., v. 20, 1652-1656. 1978 .

ARKHIPCHUK, V.V., GONCHARUK, V.C., CHERNYKH, V.P, MALOSHTAN, L.N, GRITSENKO, I.S. Use of a complex approach for assessment of metamizole sodium and acetylsalicylic acid toxicity, Genotoxicity and cytotoxicity. J. Appl. Toxicol., v. 24, p. 401-407. 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Ecotoxicologia aquática - Toxicidade aguda-Método de ensaio com *Daphnia spp* (Crustacea, Cladocera,). Rio de Janeiro: ABNT, 2009. (NBR – 12713).

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Ecotoxicologia aquática - Toxicidade crônica – Método de ensaio com *Ceriodaphnia spp* (Crustacea, Cladocera). Rio de Janeiro: ABNT, 2010. (NBR – 13373).

ASTM - AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS: Standard Guide for Conducting the Frog Embryo Teratogenesis Assay—*Xenopus* (FETAX).1991.

AZEVEDO, F.A, CHASIN, A.M. As bases toxicológicas da ecotoxicologia. São Paulo, S.P.: Intertox, Rima, 2003.

BARROSO, M.F.S. Efeitos ecotoxicológicos de pesticidas e factores abióticos em *Daphnia magna*. 2009. Tese (Doutorado), Universidade do Porto. Portugal.

- BARTELS, P., VON TÜMPLING W., 2007. "Solar radiation influence on the decomposition process of diclofenac in surface waters", Science of Total Environmental, Vol. 374, pp. 143-155.
- BECKMAN, W. Crystallization of Pharmaceutical Compounds-Polymorphs, Pseudo-Polymorphs and Particle Formation. Eng. Life. Sci., v. 3, p. 113-120, 2003.
- BENTUR, Y.; COHEN, O. Dipyrone overdose. J Toxicol Clin Toxicol, v.42, n.3, p.261-265, 2004.
- BERTOLETTI, E.; GOLDSTEIN, E.G.; ZAGATTO, PA. Variabilidade de testes de toxicidade com peixes. Ambiente, v. 3, n. 1, p. 52-58, 1989.
- BIANCHINI, A., MARTINS, S. E., JORGE, M. B. O. modelo ligante biótico e suas aplicações em ecotoxicologia. Disponível em <http://www.inct-ta.furg.br/english/difusao/CONSEMA.pdf>. Acesso: 23 de Maio de 2011.
- BILA, M.D. & DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. Quim. Nova. v. 26, n. 4, p. 523-530. 2003.
- BODAR, C.W.M., ZEE, A.V.D., VOOGT, P.A., WYNNE, H., ZANDEE, D.L. Toxicity of Heavy Metals to Early Life Stages of *Daphnia magna*. Ecotoxicol. Environ. Saf., v. 17, n. 3, p. 333-338, 1989.
- BOHRER, M.B.C., Biomonitoramento das Lagoas de Tratamento Terciário dos Efluentes Líquidos Industriais (SITEL) do Pólo Petroquímico do Sul, Triunfo, RS, através da Comunidade Zooplânctônica, 1995. Tese (Doutorado) em Ecologia e Recursos Naturais. Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos.
- BOTERO, W.G. Substâncias húmicas: interações com nutrientes e contaminantes. 2010. Tese (Doutorado). Universidade Paulista Júlio Mesquita Filho, Araraquara.
- BRENTANO, D M. Desenvolvimento e aplicação do teste de toxicidade crônica com *Daphnia magna*: Avaliação de efluentes tratados de um aterro sanitário. Tese (Doutorado). 99p Universidade Federal de Santa Catarina -UFSC. 2006.
- BRICKS, L. F. Analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais: Toxicidade parte I. Pediatria, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 126-136, 1998.
- BRIGID B., ZHOU, J., MYERS, L., TURNER, N., KOHN, R. Combined Effect of Ethanol and Acetaminophen on the Central Nervous System of *Daphnia magna*. Impulse: The Premier Journal for Undergraduate Publications in the Neurosciences. 6p. 2010.
- BROOKS, B.W., TURNER, P.K., STANLEY, J.K., WESTON, J.J., GLIDEWELL, E.A., FORAN, C.M., SLATTERY, M. LaPOINT, T.W., HUGGETT, D.B. Waterborne and Sediment Toxicity of Fluoxetine to Select Organism. Chemosphere, V. 52, P. 135 – 142. 2003.
- BURATINI-MENDE S.V. Efeitos do meio de cultivo sobre a sobrevivência, produtividade e sensibilidade de *Ceriodaphnia dubia*. 2002. Dissertação (Mestrado), Universidade de São Paulo.
- CARVALHO, E. V., FERREIRA, E., SANTOS, L. M. C. Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos. Revista Brasileira de Toxicologia 22, n.1-2 (2009).

CALLEJA, M.C., GELADI, P., PERSONE, G. Qsar models for predicting the acute toxicity of selected organic chemicals with diverse structures to aquatic non-vertebrates and humans. SAR and QSAR in Environ. Res., v.2, issue 3, p. 193-234. 1994.

CASTRO, F.J., MOURA, D. M. A., CORTEZ, F. S., SANTOS, A. R., CÉSAR, A. Avaliação da toxicidade do fármaco Cloridrato de fluoxetina sobre o organismo *D.similis*. Revista Ceciliana, v. 1, n.2, p.155 -160, 2009.

CEC (Commission of the European Communities). Technical guidance document in support of commission directive 93/67/ EEC on risk assessment for new notified substances. Part II, environmental risk assessment. Luxembourg: Office for official publication of the European Communities; 1996.

CETESB – COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL. Variáveis de qualidade das águas (Online). Disponível em: <http://www.cetesb.sp.gov.br>. Acesso em: 07/04/2011.

CHENG, S. H., WAL, A.W.K, HUNG SO, C.& WU, R.S.W. Cellular and molecular basis of cadmium-induced deformities in zebrafish embryos. Environmental toxicology and chemistry, v.19, n° 12. p. 3024-3031. 2000.

CHRISTENSEN, F. M. Pharmaceuticals in the environment--a human risk? Regul. Toxicol. Pharmacol., v. 28, n. 3, p. 212-21. 1998.

CLARKE, R., KING, J. O atlas da água."O mapeamento completo do recurso mais precioso do planeta". São Paulo, S.P. Publifolha. 2005.

COSTA, O.V. Multiplicidade estrutural do paracetamol no estado sólido. 2009. Dissertação (Mestrado). Universidade católica de Goiás. Goiânia.

CORDANI, Umberto G. e TAIOLI, Fabio. "A Terra, a humanidade e o desenvolvimento sustentável" In: TEIXEIRA, Wilson [et al.] (org) Decifrando a Terra. 2ª reimpressão. São Paulo: Oficina de Textos, 2003.

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

COSTA, O.V. Multiplicidade estrutural do paracetamol no estado sólido. 2009. Dissertação (Mestrado). Universidade católica de Goiás. Goiânia.

CRANE, M., NEWMAN, M.,C.. what level of effects is a no observed effect? Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. 19, No. 2, pp. 516–519, 2000.

CULLEN, P. The turbulent boundary between water science and water msknAgtnmnt. Freshwater Biology, 24,20 1-209. 1990.

DAY, K., KAUSHIK, N.K. An assessment of the chronic toxicity os synthetic pyrethroid, fencalerate, to *Daphnia galeata mendotae*, using life tables. Environ. Pollu., v. 44, p. 213-226, 1987.

DAUGHTON, C.G. Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while reduction, and future directions. *Environmental Health Perspectives*, 2003, v.111, n.5, pp. 775-785.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY: Meeting on pharmaceuticals in the environment. National exposure research laboratory. Las Vegas. 2005.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY.: Methods for measuring the acute toxicity of effluents and receiving waters to freshwater and marine organisms. Washington, U.S.A: EPA, 2002 (821-R-02-1).

ERBA, C.M. 2011. Avaliação da remoção de compostos farmacológicos em filtro ecológico seguido por Filtro de carvão granular biologicamente ativado

ERGÜN, H., FRATTARELLI, D. A. C., ARANDA, J. V. Characterization of the role of Physicochemical factors on the hydrolysis of dipyrone. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v. 35, n. 3, p. 479-487, 2004. Caroline Moço Erba. -- Ilha Solteira : [s.n.], 2011. 131p.

FELDMANN, D.F.; ZUEHLKE, S., HEBERER, T. Occurrence, fate and assessment of polar metamizole (dipyrone) residues in hospital and municipal wastewater. *Chemosphere*, v.71, n.9, p.1754-1764, 2008.

FENT, K., WESTON, A., CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicol.*, v. 76, n. 9, p. 122-159. 2006.

FERRARI, B., MÖNS, R., VOLL AT, B., FRAYS SE , B., PAXEUS, N., POLLIO , A., GARRIC, J. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk produces suficiente for the protection of the aquatic environment?. *Environ. Toxicol. Chem*, v.23 p. 1344-1354, 2004.

FETAX - FROG EMBRYO TERATOGENESIS ASSAY - *Xenopus* (FETAX) Prepared by The National Toxicology Program (NTP) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM) National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) 2000.

FILCK, J., SODERSTROM, H., LINDBERG, R.H., PHAN, C., TYSKLIND, M., LARSSON, D.G.J., Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2009. 28(12): p. 2522-2527.

FISHER, S.W., WADLEIGH, R.W. Effects of temperature on the acute toxicity and uptake of lindane by *Chironomus riparius* (Meigen) (Diptera: Chironomidae). *J. Econ. Entomol.*, v.78, p.1222-1226, 1985.

FONSECA, A.L. A biologia das espécies *Daphnia laevis*, *Ceriodaphnia silvestrii* (Crustacea, Cladocera) e *Poecillia reticulata* (Pisces, Poecillidae) e o comportamento destes em testes de toxicidade aquática com efluentes industriais. 1991. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo (EESC/USP), São Carlos.

FOX, H. M. The haemoglobin of *Daphnia*. *Proc. R. Soc.Lond. (Biol.)* 135, p.195 -211. 1948.

GARRISON, A.W., POPE, J.D., ALLEN, F.R. In: Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water; KEITH, C.H., Ann arbor Science Publishers: Ann Arbor, 1976, cap. 30.

GEORGETTI, M., S. 2010. Avaliação química e ecotoxicológica de Efluentes químicos, visando seu reuso. Dissertação (Mestrado). São Carlos.

GIRI, A.K., MUKHOPADHYAY, A. Mutagenicity assay in Salmonella and in vivo sister chromatid exchange in bone marrow cells of mice for four pyrazolone derivatives. Mutat. Res., v. 420, p. 15-25, 1998.

GÓMEZ, M. J. SIRTORI, C., MEZCUA, M., FERNÁNDEZ-ALBA, A.R., AGÜERA, A. Photodegradation study of three dipyrone metabolites in various water systems: Identification and toxicity of their photodegradation products. Water Research, v. 42,p. 2698-2706, 2008.

AGUERA, A. Pilot survey monitoring pharmaceuticals and related compounds in a sewage treatment plant located on the Mediterranean coast. Chemosphere, v. 66, p. 993-1002. 2007. GIRI, A.K., MUKHOPADHYAY, A. Mutagenicity assay in Salmonella and in vivo sister chromatid exchange in bone marrow cells of mice for four pyrazolone derivatives. Mutat. Res., v. 420, p. 15-25, 1998.

GRILLO, M.C. 2009. Uso racional de antitérmicos em pediatria. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA. monografia. Brasília 34p.

HALLING-SORENSEN, B. NIELSEN, S. N., LANZKY, P. F., et al., 1998, "Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment - A Review", Chemosphere, v. 36, n. 2 (Jan), pp. 357-393.

HAMILTON, A. L, SAETHER, L. W. O. A. The occurrence of characteristic deformities in the chironomid larvae of several Canadian lakes. Can. Entomol. n°103, p.393-368. 1971

HAMILTON, M.A., RUSSO, R.C., THURSTON, R.V. Trimmed Spearman–Karber method for estimating median lethal concentrations in toxicity bioassays. Environ. Sci. Technol., v. 11, n. 7, p. 714-719, 1977.

HAMMERS-WIRTZ,M., RATTE, H.T. Offspring fitness in *Daphnia*: Is the *Daphnia* reproduction test appropriate for extrapolating effects on the population level? Environ. Toxicol. Chem., v.19, issue 7, p. 1856–1866, 2009.

HANAZATO, T. Pesticides effects on freshwater zooplankton: an ecological perspective. Environ. Pollut., v. 112 p. 1-10, 2001.

HENSCHEL, K.P., WENZEL, A., DIEDERICH, M., FLIEDNER, A. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. Reg. Toxicol. Pharmacol., v. 25, p. 220-225. 1997.

HEUGENS, E.H.W., HENDRIKS, A.A.J., DEKKER, T., VAN STRAALLEN, N.M., ADMIRAAL, W. A Review of the Effects of Multiple Stressors on Aquatic Organisms and Analysis of Uncertainty Factors for Use in Risk Assessment. Crit. Rev. Toxicol., v. 3, n. 3, p.247–284. 2001.

HIRSCH, R., TERNES, T., HABERER, K., KRATZ, K. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. The Sci. Total Environ., v. 225, issue 1-2, p. 109-118, 1999.

HOFFMANN, D., . ULSON, A. A.S., GUELLI, S.M.A. Simulação da influência da variação da temperatura sobre a degradação de compostos de efluentes têxteis em rios através de um modelo unidimensional. In: V Congresso brasileiro de engenharia química em iniciação científica (COBEC IC), 24 a 27 de julho de 2005, Campinas. Trabalho oral...Campinas S.P.

HOKE, R.A. & ANKLEY, G.T. Application of frog embryo teratogenesis assay - *Xenopus* to ecological risk assessment. *Environmental toxicology and chemistry*. V. 24. n° 10. p. 2677-2690. 2005.

IPCC-INTERGOVERNMENTAL PANEL ON CLIMATE CHANGE. Climate Change 2007: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Working Group II Contribution to the Intergovernmental Panel on Climate Change Fourth Assessment Report Summary for Policymakers. 2007.

JACONETTI, P. C. M. Validação de ensaios ecotoxicológicos com organismos autóctones *Daphnia laevis* e *Ceriodaphnia silvestrii*. 2005. Dissertação (Mestrado). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

JAWECKIL, G., PERSONE, G. Toxicity of selected pharmaceuticals to the anostracan crustacean *Thamnocephalus platyurus*. *Environ. Sci. Poll.*, v. 13, n. 1, p.22-27, 2006.

JEFFREY, D.W. Biomonitoring of Freshwaters, Estuaries and Shallow Seas: a commentary on requirements for environmental quality control. 1987.

KAREIVA P, STARK J, WENNERGREN U. Using demographic theory, community ecology and spatial models to illuminate ecotoxicology. LAMPERT 1986.

KAST-HUTCHESON, K., RIDER, C.V., LEBLANC, G.A. The fungicide propiconazole interferes with embryonic development of the crustacean *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.*, v. 20, n. 3, p. 502–509, 2001.

KOOIJMAN, S. Population dynamics on the basis of budgets. In: JOHAN A.J, DIEKMAN, O. The dynamics of physiologically structured populations. Berlin, p. 226-297, 1986.

KOLPIN, D.W., FURLONG, E. T., MEYER, M. T., THURMMAN, E. M., ZAUGG, S. D., BARBER, L. B., BUXTON, H. T. Pharmaceuticals, hormones and other organic wastewater contaminants in U.S. Streams, 1999 – 2000: A national reconnaissance. *Environ Sci Technol.*, v.36, n. 6, p. 1202-1211, 2002.

KRAUSE, L.G.T. Degradação do antibiótico Sulfanitoxazol na ozonização e avaliação da atividade antimicrobiana. 2009. Tese (Doutorado). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

KWOK, K.W.H. Comparison of tropical and temperate freshwater animal species acute sensitivities to chemicals: Implications for deriving safe extrapolation factors. *Integrated Environmental assessment and management*. V.3, n°1 p 49-6. 2007.

KUHN, R., PATTARD, M., PERNAK, K.D., WITER, A. Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. *Water Res.*, v. 23, n. 4, p. 495-499. 1989.

LAYER, R.C., DIXON, D.G, BURNISON, K. Copper and cadmium binding to fish gills: Estimates of metal-gill stability constants and modeling of metal accumulation. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, v.50, p. 2678-2687, 1993.

LAMEIRA, V. Estudo dos efeitos letais e subletais (reprodução e teratogênese) do fármaco Triclosan para *Daphnia similis*, *Ceriodaphnia dubia*, *Ceriodaphnia silvestrii* (CLADOCERA, CRUSTACEA). 2008. Dissertação (mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

LAMEIRA, V. Validação de *Daphnia laevis* (crustacea: branchiopoda) em ensaios de ecotoxicidade. 2003. Monografia – Universidade de Santo Amaro, Faculdade de Biologia, São Paulo.

LAMPERT, W., FLECKNER, W., POTT, E., SCHÖBER, U., STORKEL, K. Herbicide effects on planktonic systems of different complexity. *Hydrobiologia*. V. 189, p. 415-424. 1989.

LYE KOH, H., HALLAM, T.G., LING LEE, H. Combined effects of environmental and chemical stressors on a model *Daphnia* population. *Ecol. Model.*, v. 103, p. 19-32. 1997.

MAGALHÃES, D.P. & FILHO, A. S. F. A ecotoxicologia como ferramenta no biomonitoramento de ecossistemas aquáticos. *Oecol.Bras.*, 12 (3); 355-381. 2008.

MAIER, M.H. 1987. Ecologia da bacia do rio Jacaré Pepira (47°55' – 48°55'W; 22°30' – 21°55'S – Brasil): qualidade da água do rio principal. *Ciência e Cultura*, 39(2): 164-185.

MARSHALL, J.S. Population dynamics of *Daphnia galeata mendotae* as modified by chronic cadmium stress. *J. Fish. Res. Board Can.* 35:461-469. 1978.

MASARWA, A., RACHMILOVICH-CALLS, S., MEYERSTEIN, N. E MEYERSTEIN, N. E MEYERSTEIN, D. *Coord. Chem. Rev.*, 2005, 249, 1937.

MATSUMURA-TUNDISI, T., RIETZELER, A. C, ESPINDOU, E. L. G., & TUNDISI, J. G. Predation on *C. cornuta* and *Brachionus calyciflorus* by two *Mesocyclops* species coexisting in Barra Bonita reservr (SP, Brazil). *Hidrobiología*. 198 p.41 - 155. 1990.

MEIRELER, M. A. O. M., Uso de antibióticos e resistência bacteriana: aspectos socioeconômico e comportamentais e seu impacto clínico e ecológico. 2008. monografia Universidade federal de minas gerais. 47p.

MELETTI, P. C Avaliação da degradação ambiental por meio de testes de toxicidade com sedimento e de análises histopatológicas em peixes. 168p. Tese (Doutorado). Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo. 2003.

MELO, S. A. S.; TROVÓ, A. G.; BAUTITZ, I. R.; NOGUEIRA, R. F. P. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. *Química Nova*. v. 32, n. 1, p. 188 - 197, 2009.

MENDES, F.R.; MOREIRA, B. S. S; CORTEZ, F.S.; SANTOS, A.R.; CÉSAR, A. Avaliação do efeito agudo dos fármacos ibuprofeno e diclofenaco através de teste de toxicidade com *Daphnia similis*. *Revista Ceciliana*, v.2, p. 9012, 2010.

MEREGALLI, G. PLUYMERS, L. OLLEVER. F. Induction of mouthpart deformities in *Chironomus riparius* larvae exposed to 4-nonyphenol. *Environmental Pollution* 111, p. 241-246. 2001.

MORAES, M., C., F. Estudos dos efeitos da radiação ionizante na toxicidade aguda de efluentes que apresentam surfactantes aniônicos. 2004. Dissertação (Mestrado). Instituto de pesquisas energéticas e nucleares. São Paulo.

NAIME, R.; FAGUNDES, R.S. 2005. Controle da qualidade da água do Arroio Portão, RS. Pesquisa Em Geociências, 32(1):27-35.. CIACCIO in NAIME E FAGUNDES 2005

NANDINI, S., PICAZO-PAEZ, E.A., SARMA, S.S.S. The combined effects of heavy metals (copper and zinc), temperature and food (*Chlorella vulgaris*) level on the demographic characters of *Moina macrocopa* (Crustacea: Cladocera). J. Environ. Sci. Health, v. 42, p. 1433-1442, 2007.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Testing for effects of chemicals on ecosystems. National Academy Press, Washington, DC. 1981

NEWMAN, MC and MA. UNGER. Fundamentals of Ecotoxicology, second edition. CRC Press LLC, Boca Raton, Florida. 458 pp. 2003.

NOGUEIRA, P. F. M., SANTOS, M. A. P. F. & MELÃO M. G.G. 2003. Efeitos da temperatura e alimento sobre as características bionômicas de *Ceriodaphnia silvestrii* (Cladocera, Daphnidae). In: Congresso Brasileiro de Limnologia, IX, 20-25 julho, 2003, Universidade Federal de Juiz de Fora, Resumos ... Juiz de Fora.

NORBERG - KING, TJ. 1993. A Linear Interpolation Method for Sub-lethal Toxicity: The Inhibition Concentration (ICp) Approach, Version 2.0. National Effluent Toxicity Assessment Center Technical Report 03-93. U.S. Environmental Protection Agency, Du-luth, MN

NOVELLI, A. Efeito do Vertimec 18CE e de seu princípio ativo, a abamectina, em ambiente aquáticos: uma análise laboratorial e in situ. 2010. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, São Carlos.

ODUM, E.P. Ecologia . Rio de Janeiro. R.J.: Guanabara Koogan, 1983.

OECD - Organization For Economic Co-Operation And Development. Guidelines 202: *Daphnia* sp. Acute immobilization test and reproduction test -. Paris, 1984.

OECD - Organization For Economic Co-Operation And Development. Guidelines 211: *Daphnia magna*. Reproduction test.. Paris, 1998.

OECD - Organization For Economic Co-Operation And Development. Guidelines 202: *Daphnia* sp., acute immobilization test and reproduction test - Paris, 2006.

OHTA, T., TOKISHITA, 8., SHIGA, Y., HANAZATO, T., YAMAGATA, H. Anassay system for detecting environmental toxicants with cultured cladoceran eggs n vitro: Malformation induced by ethylenethiourea. Environ Res A 77:43-48. 1998.

OJUMURA, D. T. Estudos ecotoxicológicos com as espécies *Argyrodiaptomus furcatus* e *Notodiaptomis iheringi* (Copepoda, Calaoidea). 2011. Universidade de São Paulo, escola de engenharia de São Carlos, São Carlos.

OLIVEIRA, M.D., FERREIRA, C.J. Estudos limnológicos para o monitoramento da bacia hidrográfica do rio Miranda, Pantanal Sul. Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento, Embrapa, v. 54, p. 62, 2003.

OLIVEIRA - NETO, A.L., BOTTA- PASCHOAL, C.M.R. Sensibilidade do cladocero lacustre planctônico *Ceriodaphnia silvestrii* (Família Daphniidae) aos metais, cádmio, cromo e chumbo. Em: Ecotoxicologia: Perspectivas para o século XXI. EVALDO, L.G.E., PASCHOAL, C.M.R.B., ROCHA, O., CAMINO, M.B. São Paulo, Ed. Rima Artes e textos, p.537-543. 2000.

OLIVEIRA, R; DOMINGUES, I., GRISOLIA, C.K., SOARES, M.V.M. Effects of triclosan on zebrafish early-life stages and adults. Environ Sci Pollut Res (2009) 16:679–688 DOI 10.1007/s11356-009-0119-3.

Organização Mundial da Saúde. “WHO Information Note – Issue 1: Towards Implementation of UN General Assembly Resolution A/RES/64/265: Prevention and Control of Non-Communicable Disease,” Genebra, 23 de julho de 2010. www.who.int/nmh/events/2011/information_note_20100723.pdf.

ORGANIZATION ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. *Daphnia* sp, acute immobilization test and reproduction test. Paris: OECD 2006 (Guideline:202).

PAMPLONA, J. H. Avaliação dos efeitos tóxicos da Dipirona Sódica em peixes Rhamdia quelen: estudo bioquímico, hematológico e histopatológico. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2009.

PAQUIN, P., DI TORO, D.M., SANTORE, R.C., TRIVEDI, D., WU, K. A Biotic Ligand Model of the acute toxicity of metals: III. Application to fish and *Daphnia* exposure to silver. Office of Research and Development, Washington. 1999.

PERCEBON, C.M., BITTENCOURT, A.V., FILHO, E.F.R. Diagnóstico da temperatura das águas dos principais rios de Blumenau, SC. Boletim Paranaense de Geociências, n.56, p. 7 – 19. 2005.

PÉREZ-ESTRADA, L.A., MALDONADO, M.I., GERNJAK, W., AGÜERA, A., FERNÁNDEZ-ALBA, A.R., BALLESTEROS, M.M.; MALATO, S. Decomposition of diclofenac by solar driven photocatalysis at pilot plant scale. Catalysis Today, v. 101, n. 3, p. 219-226, 2005.

PUSCEDDU, F.H., LAMEIRA, V., BOHRER, M.B. Efeitos crônicos do fármaco Triclosan sobre *Ceriodaphnia dubia* através de ensaios crônicos de ecotoxicologia. In: VIII. Congresso SETAC LA- Ecotoxicología y Desarrollo Sustentable, 2007, Montevideo. Congresso SETAC LA., 2007.

RAND, G.M., PETROCELLI, S.R. Fundamentals of Aquatic Toxicology: Methods and Applications. New York, N.Y.: Hemisphere Publishing Corporation, 1985.

RAVERA, O.; *Ann. Chim.* (Rome, Italy) 2004, 94, 495.

RIETZLER, A.C. Alimentação, ciclo de vida e análise da coexistência de espécies de na represa de Barra Bonita, São Paulo. 1995. Tese (Doutorado). Universidade de São Carlos.

RODRIGUES., C. R. B. aspectos legais do descarte de fármacos. Dissertação. 2009 Universidade Tecnológica federal do parana.122p.

RODRIGUES, F.M.S.C., Estudo dos efeitos de paracetamol em parâmetros reprodutivos e comportamentais de *D.magna*. 2010. Dissertação (Mestrado), Universidade Fernando Pessoa, Porto.

ROMÃO, L.P.C., CASTRO, G.R., ROSA, A.H.; ROCHA, J.C., PADILHA, P.M., SILVA, H.C. Tangential flow ultrafiltration: an alternative methodology for determination of complexation parameters in organic matter from waters and soils samples from Brazilian regions. *Anal. Bioanal. Chem.*, v. 375, p. 1097-1100, 2003.

ROSA, G.B. Estudo dos efeitos do fármaco Propranolol para *Ceriodaphnia silvestrii* (CLADOCERA, CRUSTACEA) com ênfase em efeitos nas populações. 2008. Dissertação (Mestrado) Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

SACHER, A. I.; Nghiem, L. D.; Waite, T. removal of the natural hormone estrone from aqueous solutions using nanofiltration and reverse osmosis. *Environmental science technology*, v.37, n.1, p.182-188, 2003.

SACHER, F., LOCHOW, E., BETHMANN, D., BRAUCH, H. J., 2001, "Occurrence of drugs in surface waters", *Vom Wasser*, v. 90, pp. 233-243.

SAMPAIO, E. V. Composição, abundância e diversidade das comunidades zooplancônicas em reservatórios do sudeste do Brasil (bacia dos rios Paranapanema e Alto São Francisco). Tese (Doutorado). Universidade Federal de São Carlos. 2002.

SANSEVERINO, M. T. V. et al. Manual de teratogênese. Editora da Universidade. 556p. 2005.

SHURIN, J.B. DODSON, S.I. Sublethal toxic effects of cyanobacteria and nonylphenol on environmental sex determination and development in *Daphnia*. *Environ.toxicol. Chem.* 16 (6), 1269 – 1276. 1997.

SILVA, Carla Grazieli Azevedo da and COLLINS, Carol H.. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. *Quím. Nova*[online]. 2011, vol.34, n.4, pp. 665-676. ISSN 0100-4042. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422011000400020>.

SILVA; A.M. Avaliação ecotoxicológica do agrotóxico permetrina através de ensaios de toxicidade com invertebrados aquáticos. 2005. Dissertação (Mestrado). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

SOBRAL, O., CHASTINET, C , NOGUEIRA, A., SOARES, M. A. M. N. GONÇALVES, F., RIBEIRO, R. In vitro development of parthenogenetic eggs: a fast ecotoxicology test with *Daphnia magna*? *Ecotoxicology and safety*, 174179. 2001.

SODRE, F. F., MONTAGNER, C. C , LOCATELLI, M. A. E., JARDIM, W. F. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos em águas superficiais da região de Campinas (SP, Brasil). *J. Braz. Soc. Ecotoxicol.*, v. 2, n°2, p.187- 196. 2007.

SOUZA, N.C.S. Avaliação de micropoluentes emergente em esgotos e águas superficiais. 2011. Tese (Doutorado). Universidade federal do Ceará, Fortaleza.

SPONCHIADO, G. Avaliação ecotoxicológica de 17 β -estradiol por meio de parâmetros genéticos utilizando *Oreochromis niloticus*. 2008. Dissertação. Universidade positivo.curitiba.90p.

STACKELBERG, P. E., FURLONG, E. T., MEYER, M. T., et al., 2004, "Persistence of

Pharmaceutical Compounds and other Organic Wastewater Contaminants in a Conventional Drinking - Water - Treatment Plant”, Science Total Environmental , v. 329, n. 1-3 (Ago), pp. 99-113.

STUMPF, M., TERNES, T.A., ROLF-DIETER W., RODRIGUES, S.V., BAUMANN, W. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. The Sci. Environ., v. 22, p. 135-141, 1999.

SUNDA, W.G., HANSEN, P.J. Chemical speciation of copper in river water: effect of total copper, pH, carbonate, and dissolved organic matter. IN: JENNE, E.A. Chemical modelling in aqueous systems. Washington, ACS Symposium Series 93, 1979.

TERNES, T. A.; STUMPF, M.; MUELLER, J.; HABERER, K.; WILKEN, R.-D.; SERVOS, M.; Sci. Total Environ. 1999, 225, 81.

TIETGE, J., ANKLEY, G.T., DEFOR, D.L, HOLCOMBE, G.W., KATHLEEN, M.J. Effects of water quality on development of *Xenopus laevis*: A frog embryo teratogenesis assay-*Xenopus* assessment of surface water associated with malformations in native anurans. Environmental Teratology and Chemistry, v.19. n° 8, 2114-2121. 2000.

TROVÓ, A.G., NOGUEIRA, R.F.P., AGÜERA, A.; FERNÁNDEZ-ALBA, A.R., SIRTORI, C., MALATO, S. Degradation of sulfamethoxazole in water by solar photo-Fenton. Chemical and toxicological evaluation. Chemosphere, v. 77, n. 10, p. 1292-1298, 2009.

TUCCI, C.E.M. Hidrologia: Ciência e Aplicação. Porto Alegre, Editora da UFRGS/ABRH, 2004.

UEDA.J; TAVERANO. R; MAROSTEGA.V; PAVAN. W Impacto ambiental do esgoto de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema. Revista Ciências do Ambiente On -Line Julho, 2009 Volume 5, Número 1.

USEPA (2006). “Endocrine disrupter screening program-assay status table.”<http://www.epa.gov/scipoly/oscpdocs/pubs/assayvalidation/status.htm> , consultada em 19:19h do dia 03/04/06.

USEPA - ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY: Meeting on pharmaceuticals in the environment. National exposure research laboratory. Las Vegas. 2005.

USEPA - ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. EPA-821-R-02-1: Methods for measuring the acute toxicity of effluents and receiving waters to freshwater and marine organisms. Washigton, U.S.A. 2002.

USEPA - ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. EPA – OPPTS850130/; DAOHNA CHRONIC TOXICITY TEST. PUBLIC DRAFT. 1996.

VALE, N. Desmistificando o uso da Dipirona. Disponível em http://www.saj.med.br/uploaded/File/novos_artigos/126%20-%20Desmistificando%20o%20Uso%20da%20Dipirona.pdf. acessado 25/04/2012.

VAN LEEUWEN, C.J., NIEBEEK, G., RIJKEBOER, M. Effects of chemical stress on the population dynamics of *Daphnia magna*: A comparison of two test procedures. *Environ. Saf.*, v. 14, n. 1, p.1-11. 1987.

VAN LEEUWEN, C.J., W.J. LUTTMER and PS. GRIFFIOEN. The use of cohorts and populations in chronic toxicity studies with *Daphnia magna*: A cadmium example. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 9:26-39. 1985.

WEST, I., GULLEY, D. *Western Ecosystems Technology. TOXTAT 3.4 Computer Program.* University of Wyoming. Wyoming. USA, 1996.

WIEGEL. S., AULINGER, A., BROCKMEYER. R., HARMS, H, LOFFLER, J., REINCKE, H., SCHMIDT, R., STACHEL, B., TUMPLING, W., WANKE, A. Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere*, v. 57, p. 107–126. 2004.

WILLIAMSON, C.E. Linking predation risk models with behavior mechanisms: identifying population bottlenecks . *Ecol. davis*, v. 74, p. 320-331, 1993.

WINBERG, G. G. *Methods for the estimation of production of aquatic animals.* New York, N.Y. Academic Press, 175p. 1971

ZHANG, L., GIBBLE, R., BAER, K.N. The effects of 4-nonyphenol and ethanol on acute toxicity, embryo development and reproduction in *Daphnia magna*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, v. 55, n. 3, p. 330-337. 2003.

ZUCCATO, E., CALAMARI, D., NATANGELO, M. Presence of therapeutic drugs in the environment. *The lance.* v. 355, issue 9217, p. 1789-1790, 2000.

**ANEXO A - ECOTOXICIDADE AGUDA DE DIPIRONA SÓDICA - INFLUÊNCIA DA
TEMPERATURA (*D. similis*)**

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
preliminar	31/08/2010	Dipirona sódica	Natural reconstituída lote 67	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>D.similis</i> (25°C)
7,1	169,0	6,78	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,10	7,10	169,0	169,0	6,78	7,1	controle	0	0	0	
A 10	6,89	7,15	235,0	241,0	6,67	7,2	A 10	0	0	0	
B 20	6,82	7,03	246,0	245,0	6,54	7,0	B 20	0	0	0	
C 40	6,86	6,88	237,0	244,0	6,70	7,1	C 40	1	0	1	
D 80	6,81	6,88	248,0	246,0	6,56	7,0	D 80	2	3	2	
E 100	6,85	6,84	260,0	243,0	6,58	7,1	E 100	5	5	5	
Data parâmetros iniciais		31/08/2010									
Data parâmetros finais		02/09/2010									

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	02/09/2010	Dipirona sódica	Natural reconstituída lote 67	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>D.similis</i> (25°C) (lote 1)
7,0	122,0	8,2	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade (mg.L^{-1})		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,0	7,08	122,0	128,2	8,0	8,2	controle	0	0	0	0
A 33,60	6,81	6,80	128,0	133,3	8,2	8,4	A 33,60	1	0	0	1
B 56,46	6,81	6,87	135,1	140,9	8,2	8,5	B 56,46	0	1	1	0
C 94,83	6,75	6,60	151,0	148,2	8,3	8,5	C 94,83	2	1	2	3
D 159,32	6,75	6,49	138,4	166,0	8,0	8,6	D 159,32	4	5	5	4
E 267,66	6,75	6,26	169,3	188,7	8,1	8,5	E 267,66	5	4	5	5
Data parâmetros iniciais		02/09/2010									
Data parâmetros finais		04/09/2010									

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	02/09/2010	Dipirona sódica	Natural reconstituída lote 67	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>D.similis</i> (25°C) (lote 2)
7,0	122,0	8,2		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,00	7,02	122,0	128,8	8,0	8,3	controle	0	0	0	0
A 33,60	6,85	6,68	128,0	132,0	8,2	8,4	A 33,60	0	0	0	0
B 56,46	6,81	6,87	135,0	142,1	8,4	8,6	B 56,46	0	2	1	0
C 94,83	6,81	6,83	151,0	152,0	8,4	8,6	C 94,83	5	4	3	3
D 159,32	6,75	6,26	138,4	142,3	8,6	8,7	D 159,32	5	4	5	5
E 267,66	6,75	6,17	169,3	178,0	8,2	8,3	E 267,66	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			02/09/2010								
Data parâmetros finais			04/09/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	04/09/2010	Dipirona sódica	Natural reconstituída (lote 67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo-teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>D.similis</i> (25°C)
7,00	122,0	7,9		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,0	7,06	122,0	120,0	7,9	7,1	controle	0	0	0	0
A 33,60	6,94	6,67	145,7	162,2	7,6	7,26	A 33,60	0	0	0	0
B 56,46	6,9	6,51	150,0	169,1	7,5	7,16	B 56,46	1	1	0	1
C 94,83	6,87	6,54	157,7	175,9	7,9	7,16	C 94,83	2	1	0	1
D 159,32	6,91	6,38	170,1	194,2	7,8	7,5	D 159,32	2	4	2	3
E 267,66	6,97	6,20	188,0	226,0	7,6	6,53	E 267,66	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			04/09/2010								
Data parâmetros finais			06/09/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	04/09/2010	Dipirona sódica	Natural reconstituída (lote 67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição				
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	Duração	Organismo-teste
7.08	122.0	7.9	48 h	<i>D.similis</i> (20°C)
Responsável: Vaessa Lameira				

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,0	7,06	122,0	120,0	7,9	7,1	controle	0	0	0	0
A 33,60	6,94	6,67	145,7	162,2	7,6	7,26	A 33,60	0	2	1	0
B 56,46	6,9	6,51	150,0	169,1	7,5	7,16	B 56,46	2	3	3	4
C 94,83	6,87	6,54	157,7	175,9	7,9	7,16	C 94,83	4	4	3	4
D 159,32	6,91	6,38	170,1	194,2	7,8	7,5	D 159,32	4	5	5	4
E 267,66	6,97	6,20	188,0	226,0	7,6	6,53	E 267,66	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			04/09/2010								
Data parâmetros finais			06/09/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	09/09/2010	Dipirona sódica	Natural reconstituída (lote 67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição				
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	Duração	Organismo-teste
			48 h	<i>D. similis</i> (20°C)
7.0	160.0	8.2		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,0	7,06	160,0	167,8	8,02	7,8	controle	0	0	0	0
A 33,60	6,97	6,57	185,5	199,0	8,0	7,61	A 33,60	0	1	0	0
B 56,46	6,94	6,87	189,5	200,0	7,94	7,56	B 56,46	1	3	3	3
C 94,83	7,04	7,02	189,3	198,8	7,98	7,57	C 94,83	4	4	5	5
D 159,32	7,10	6,98	208,3	212,0	7,99	7,68	D 159,32	5	5	3	5
E 267,66	7,07	7,06	226,0	230	8,01	7,76	E 267,66	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			09/09/2010								
Data parâmetros finais			11/09/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	28/10/2010	Dipirona sódica	Natural reconstituída (lote 67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo-teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>D.similis</i> (20°C)
7,0	133,6	8,0	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,06	7,07	133,6	135,1	8,0	8,0	controle	0	0	0	0
A 20,0	7,05	6,70	135,8	154,1	7,79	7,46	A 20,0	1	0	0	0
B 33,60	6,96	6,57	139,0	147,3	7,8	7,28	B 33,60	2	0	1	0
3C 56,46	6,99	6,52	141,6	152,9	7,84	6,79	C 56,46	2	4	2	2
D 94,83	6,99	6,48	150,0	162,9	7,88	6,84	D 94,83	1	3	4	4
E 159,32	6,98	6,39	160,1	179,3	7,83	6,89	E 159,32	3	4	5	5
F 267,66	6,86	6,58	171,0	189,1	7,82	6,27	F 267,66	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			28/10/2010								
Data parâmetros finais			30/10/2010								

**ANEXO B - ECOTOXICIDADE AGUDA DE DIPIRONA SÓDICA - INFLUÊNCIA DA
ÁGUA DE DILUIÇÃO (*C. dubia*)**

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
Preliminar	28/08/2010	Dipirona Sódica	Água natural reconstituída (67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>C. dubia</i>
7,2	160,8	8,2		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,20	7,45	160,8	165,8	8,09	8,0	controle	0	0	0	0
A 10	7,41	7,49	168,9	178,8	8,08	8,0	A	0	0	0	0
B 20	7,39	7,45	170,1	188,9	8,09	7,89	B	1	2	0	0
C 40	7,59	7,45	169,9	198,9	8,06	7,90	C	2	4	3	1
D 80	7,39	7,36	198,0	201,0	8,05	7,78	D	5	5	5	5
E 160	7,39	7,35	201,0	232,0	8,06	7,78	E	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais		28/08/2010									
Data parâmetros finais		30/08/2010									

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	31/08/2010	Dipirona sódica	Água natural reconstituída (67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>C. dubia</i>
7,1	168,0	6,78		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade (mg.L^{-1})		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,1	7,0	- não leu	- não leu	6,78	6,72	controle	0	2	0	0
A 20	6,82	6,59	246	260	6,54	6,9	A 20	2	2	1	2
B 33,6	7,12	6,68	245	257	6,49	6,8	B 33,6	3	0	3	3
C 56,45	6,88	6,87	243	269	6,51	6,8	C 56,45	4	4	4	4
D 94,83	6,78	6,83	238	272	6,56	6,7	D 94,83	5	5	5	4
E 159,32	6,85	6,92	242	287	6,58	6,9	E 159,32	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais		31/08/2010									
Data parâmetros finais		02/08/2010									

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	02/09/2010	Dipirona sódica	Água natural reconstituída (67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>C. dubia</i>
7,0	122,0	8,2	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,0	7,06	122,0	147,2	8,0	8,0	controle	0	0	0	0
A 20	6,85	6,82	128,0	145,9	8,2	7,98	A 20	3	2	1	0
B 33,6	6,81	6,79	151,0	145,6	8,2	7,77	B 33,6	3	3	4	1
C 56,45	6,75	6,85	138,4	139,0	8,2	7,77	C 56,45	4	4	4	4
D 94,83	6,75	6,95	151,7	155,9	8,3	7,76	D 94,83	5	4	5	5
E 159,32	6,76	6,98	169,7	169,1	8,0	8,00	E 159,32	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			02/09/2010								
Data parâmetros finais			04/09/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	14/09/2010	Dipirona sódica	Água natural reconstituída (68)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo-teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>C. dubia</i>
7,0	167,0	8,0	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,0	7,06	167,0	169,0	8,04	8,06	controle	0	0	0	0
A 11,9	6,98	6,99	168,0	162,9	8,21	8,32	A 11,9	0	0	0	0
B 20,0	6,99	6,90	153,0	164,6	8,22	8,35	B 20,0	0	0	1	0
C 33,6	6,77	6,85	143,4	149,9	8,22	8,35	C 33,6	3	2	0	2
D 56,45	6,77	6,88	158,7	156,0	8,23	8,34	D 56,45	3	2	3	4
E 94,83	6,75	6,78	169,5	169,0	8,12	8,54	E 94,83	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			14/09/2010								
Data parâmetros finais			16/09/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	11/09/2010	Dipirona sódica	Água destilada reconstituída	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo-teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>C. dubia</i>
7,0	144,0	-		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,0	6,88	144,0	167,7	-	-	controle	0	0	2	0
A 11,9	7,03	7,26	140,3	139,5	-	-	A 11,9	0	0	0	0
B 20,0	7,03	7,09	144,9	139,7	-	-	B 20,0	0	1	3	0
C 33,6	7,05	7,43	140,8	149,3	-	-	C 33,6	2	3	3	0
D 56,45	7,05	7,31	145,9	150,1	-	-	D 56,45	3	2	3	3
E 94,83	7,05	7,39	140,1	159,6	-	-	E 94,83	4	4	5	5
Data parâmetros iniciais			11/09/2010		- medida não realizada						
Data parâmetros finais			13/09/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	14/09/2010	Dipirona sódica	Água destilada reconstituída	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo-teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>C. dubia</i> (lote 1)
6,9	145,9	-		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	6,9	6,5	145,9	168,9	-	-	controle	0	0	0	0
A 11,9	6,8	6,8	144,5	154,6	-	-	A 11,9	0	0	3	2
B 20,0	6,9	6,7	143,5	155,5	-	-	B 20,0	4	3	2	0
C 33,6	6,9	6,7	154,8	158,9	-	-	C 33,6	4	3	3	3
D 56,45	6,9	6,7	142,5	144,3	-	-	D 56,45	5	5	5	5
E 94,83	6,9	6,5	144,8	154,6	-	-	E 94,83	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			14/09/2010		- medida não realizada						
Data parâmetros finais			16/09/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	14/09/2010	Dipirona sódica	Água destilada reconstituída	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo-teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>C. dubia</i> (lote 2)
6,9	145,9	quebrado	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	6,9	6,5	145,9	168,9	-	-	controle	0	0	0	0
A 11,9	6,8	6,8	144,5	154,6	-	-	A 11,9	1	4	0	0
B 20,0	6,9	6,7	143,5	155,5	-	-	B 20,0	2	0	2	1
C 33,6	6,9	6,7	154,8	158,9	-	-	C 33,6	3	3	3	2
D 56,45	6,9	6,7	142,5	144,3	-	-	D 56,45	5	5	5	5
E 94,83	6,9	6,5	144,8	154,6	-	-	E 94,83	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			14/09/2010		- medida não realizada						
Data parâmetros finais			16/09/2010								

**ANEXO C - ECOTOXICIDADE AGUDA DE DIPIRONA SÓDICA - INFLUÊNCIA DO
FOTOPERÍODO (*C. dubia*)**

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	05/07/2011	Dipirona sódica	Água destilada reconstituída sem fotoperíodo	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade (µS.cm ³)	O.D. (mg.L ⁻¹)	48H	<i>C. dubia</i>
7,00	154,3	8,0	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L ⁻¹)	pH		Condutividade (µS.cm ³)		O.D. (mg.L ⁻¹)		Concentrações (mg.L ⁻¹)	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,00	7,02	154,3	165,2	8,0	8,72	controle	0	0	0	0
A 20,0	7,02	7,00	142,1	174,6	8,64	8,74	A 20,0	1	2	0	2
B 33,6	6,99	6,98	223	187,5	8,64	8,80	B 33,6	2	4	3	0
C 56,45	6,98	6,98	230	218	8,72	8,79	C 56,45	5	4	5	5
D 94,83	6,79	6,89	274	179,8	8,54	8,02	D 94,83	5	4	5	5
E 159,3	6,79	6,88	309	189,0	8,64	8,75	E 159,3	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			05/07/2011								
Data parâmetros finais			07/07/2011								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	13/07/2011	Dipirona sódica	Água destilada reconstituída sem fotoperíodo	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade (µS.cm ³)	O.D. (mg.L ⁻¹)	48H	<i>C. dubia</i> (lote 1)
7,00	158,4	8,04	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L ⁻¹)	pH		Condutividade (µS.cm ³)		O.D. (mg.L ⁻¹)		Concentrações (mg.L ⁻¹)	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,00	7,07	158,4	162,0	8,04	8,23	controle	0	0	0	0
A 20,0	7,02	7,03	171,3	188,4	8,04	8,43	A 20,0	5	2	0	0
B 33,6	7,03	7,06	178,3	188,7	8,05	8,22	B 33,6	4	4	4	4
C 56,45	7,01	6,98	184,9	199,0	8,04	8,33	C 56,45	5	5	4	4
D 94,83	6,98	6,88	212	242,0	8,08	8,23	D 94,83	5	5	5	5
E 159,3	6,89	6,74	- não leu	- não leu	8,04	8,05	E 159,3	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			13/07/2011								
Data parâmetros finais			15/07/2011								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	13/07/2011	Dipirona sódica	Água destilada reconstituída sem fotoperíodo	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)	O.D. (mg.L^{-1})	48H	<i>C. dubia</i> (lote 2)
7,00	158,4	8,04		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,00	7,07	158,4	162,0	8,04	8,23	controle	0	0	0	0
A 20,0	7,02	7,03	171,3	188,4	8,04	8,43	A 20,0	5	2	2	0
B 33,6	7,03	7,06	178,3	188,7	8,05	8,22	B 33,6	4	3	4	4
C 56,45	7,01	6,98	184,9	199,0	8,04	8,33	C 56,45	5	5	5	5
D 94,83	6,98	6,88	212	242,0	8,08	8,23	D 94,83	5	5	5	5
E 159,3	6,89	6,74	- não leu	- não leu	8,04	8,05	E 159,3	5	5	5	5

Data parâmetros iniciais

13/07/2011

Data parâmetros finais

15/07/2011

**ANEXO D - ECOTOXICIDADE AGUDA DE DIPIRONA SÓDICA - INFLUÊNCIA DO
FOTOPERÍODO (*C. silvestrii*)**

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	31/08/2010	Dipirona sódica	Água natural reconstituída com fotoperíodo (lote 67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)	O.D. (mg.L^{-1})	48H	<i>C. silvestrii</i>
7,1	Não leu	6,78	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,1	7,0	Não leu	Não leu	6,78	6,72	controle	0	0	0	0
A 20,0	6,82	6,59	246	260	6,54	6,9	A 20,0	0	0	0	0
B 33,6	7,12	6,68	245	257	6,49	6,9	B 33,6	0	0	3	2
C 56,45	6,88	6,87	243	269	6,56	6,9	C 56,45	5	5	4	5
D 94,83	6,78	6,83	238	272	6,51	66,8	D 94,83	5	5	5	5
E 159,3	6,85	6,92	242	287	6,58	6,9	E 159,3	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			31/08/2010								
Data parâmetros finais			02/09/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	02/09/2010	Dipirona sódica	Água natural reconstituída com fotoperíodo (lote 67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)	O.D. (mg.L^{-1})	48H	<i>C. silvestrii</i>
7,0	122,0	8,2	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)		O.D. (mg.L^{-1})		Concentrações (mg.L^{-1})	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,0	7,08	122,0	122,8	8,0	8,2	controle	0	0	0	0
A 20,0	6,85	7,12	128,0	134,0	8,2	8,4	A 20,0	0	0	0	0
B 33,6	6,81	6,80	151,0	133,3	8,2	8,7	B 33,6	1	2	2	4
C 56,45	6,75	6,60	138,4	140,9	8,2	8,4	C 56,45	5	4	4	4
D 94,83	6,75	6,49	169,7	148,2	8,3	8,5	D 94,83	4	5	5	5
E 159,3	6,76	6,26	151,7	166,0	8,0	8,6	E 159,3	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			02/09/2010								
Data parâmetros finais			04/09/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	04/09/2010	Dipirona sódica	Água natural reconstituída com fotoperíodo (lote 67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade (µS.cm ³)	O.D. (mg.L ⁻¹)	48H	<i>C. silvestrii</i>
7,01	122,0	7,1	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L ⁻¹)	pH		Condutividade (µS.cm ³)		O.D. (mg.L ⁻¹)		Concentrações (mg.L ⁻¹)	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,0	7,06	122,0	120,0	7,9	7,1	controle	0	1	0	0
A 20,0	6,9	7,02	145,7	167,2	7,68	7,26	A 20,0	0	1	0	0
B 33,6	6,94	6,67	150,1	162,2	7,67	7,16	B 33,6	2	2	2	1
C 56,45	6,9	6,51	152,0	169,1	7,6	7,16	C 56,45	2	4	3	4
D 94,83	6,87	6,54	157,7	175,9	7,52	7,15	D 94,83	5	5	5	5
E 159,3	6,91	6,38	188,7	194,2	7,48	7,14	E 159,3	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			04/09/2010								
Data parâmetros finais			06/09/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	29/03/2011	Dipirona sódica	Água natural reconstituída sem fotoperíodo (lote 74)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade (µS.cm ³)	O.D. (mg.L ⁻¹)	48H	<i>C. silvestrii</i> (lote 1)
-	127,3	7,86	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L ⁻¹)	pH		Condutividade (µS.cm ³)		O.D. (mg.L ⁻¹)		Concentrações (mg.L ⁻¹)	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	-	-	127,3	143,0	7,86	7,0	controle	1	0	0	0
A 20,0	-	-	159,4	147,5	8,5	6,98	A 20,0	0	0	0	1
B 33,6	-	-	165,5	153,1	8,51	6,91	B 33,6	2	0	1	1
C 56,45	-	-	170,4	161,3	8,52	6,88	C 56,45	3	3	4	3
D 94,83	-	-	165,0	166,5	8,49	7,08	D 94,83	4	5	5	5
E 159,3	-	-	189,0	176,6	8,5	6,64	E 159,3	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			29/03/2011				- medida não realizada				
Data parâmetros finais			31/03/2011								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	29/03/2011	Dipirona sódica	Água natural reconstituída sem fotoperíodo (lote 74)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade (µS.cm ³)	O.D. (mg.L ⁻¹)	48H	<i>C. silvestrii</i> (lote 2)
quebrado	127,3	7,86		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L ⁻¹)	pH		Condutividade (µS.cm ³)		O.D. (mg.L ⁻¹)		Concentrações (mg.L ⁻¹)	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	-	-	127,3	143,0	7,86	7,0	controle	0	0	0	0
A 20,0	-	-	159,4	147,5	8,5	6,98	A 20,0	0	1	1	1
B 33,6	-	-	165,5	153,1	8,51	6,91	B 33,6	3	1	2	1
C 56,45	-	-	170,4	161,3	8,52	6,88	C 56,45	5	5	4	4
D 94,83	-	-	165,0	166,5	8,49	7,08	D 94,83	4	5	5	5
E 159,3	-	-	189,0	176,6	8,5	6,64	E 159,3	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			29/03/2011								
Data parâmetros finais			31/03/2011								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	13/07/2011	Dipirona sódica	Água natural reconstituída com fotoperíodo (lote 79)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade (µS.cm ³)	O.D. (mg.L ⁻¹)	48H	<i>C. silvestrii</i>
7,01	156,6	8,02		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L ⁻¹)	pH		Condutividade (µS.cm ³)		O.D. (mg.L ⁻¹)		Concentrações (mg.L ⁻¹)	organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final		1	2	3	4
controle	7,01	7,56	156,6	160,1	8,02	8,05	controle	0	0	0	0
A 20,0	7,09	7,09	143,3	148,9	8,02	8,15	A 20,0	0	3	0	0
B 33,6	7,12	7,23	145,9	156,9	8,03	8,27	B 33,6	1	3	4	3
C 56,45	7,14	7,15	153,5	154,8	8,02	8,32	C 56,45	5	4	5	3
D 94,83	7,18	7,17	164,7	178,9	8,02	8,33	D 94,83	5	5	5	5
E 159,3	7,98	7,88	176,2	189,9	8,04	8,23	E 159,3	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			13/07/2011								
Data parâmetros finais			15/07/2011								

ANEXO E - ECOTOXICIDADE AGUDA DE DAPIRONA SÓDICA - *D. rerio*

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	1/12/2011	Dipirona sódica	Água destilada reconstituída	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade (µS.cm ⁻¹)	O.D. (mg.L ⁻¹)	96 h	<i>D. rerio</i> (25°C)
7,20	130,9	7,00		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (g.L ⁻¹)	pH		Condutividade (µS.cm ⁻¹)		O.D. (mg.L ⁻¹)		Nº organismos mortos
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	
controle	7,20	7,45	130,9	160,2	7,00	7,09	2
A 0,4	6,89	7,32	450	310	6,99	7,05	0
B 0,8	6,88	6,50	401	480	6,90	6,59	2
C 1,6	6,98	6,50	700	810	6,66	6,60	2
D 3,2	6,98	6,54	1330	1524	6,57	6,62	5
E 6,2	6,97	6,67	2920	-	6,43	6,59	8
F 12,8	6,69	6,54	-	-	6,43	6,50	10
Data parâmetros iniciais	01/12/2012						
Data parâmetros finais	05/12/2012						

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	19/12/2011	Dipirona sódica	Água destilada reconstituída	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade (µS.cm ⁻¹)	O.D. (mg.L ⁻¹)	96 h	<i>D. rerio</i> (25°C)
7,28	131,9	7,10		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (g.L ⁻¹)	pH		Condutividade (µS.cm ⁻¹)		O.D. (mg.L ⁻¹)		Nº organismos mortos
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	
controle	6,99	7,00	132,0	144,9	7,20	7,10	1
A 0,8	6,79	6,61	189,0	204,0	7,00	6,98	1
B 1,6	6,83	6,70	255,0	254,0	7,01	6,92	1
C 3,2	6,98	6,82	385,0	317,0	7,02	6,93	4
D 6,2	7,15	6,87	650,0	648,0	7,00	6,90	8
E 12,8	7,25	6,99	1272	1234,0	6,98	6,49	10
							10
Data parâmetros iniciais	12/02/2012						
Data parâmetros finais	16/02/2012						
	- e20 (NÃO LEU)						

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	12/02/2012	Dipirona sódica	Água destilada reconstituída	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	96 h	<i>D.rerio</i> (25°C)
6,99	132,0	7,60		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (g.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		Nº organismos mortos
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	
controle	7,28	7,38	131,9	160,2	7,10	7,00	1
A 0,8	6,98	7,28	451	307	6,83	6,61	1
B 1,6	6,98	6,61	410	472	6,61	6,63	1
C 3,2	7,01	6,53	692	813	6,40	6,59	4
D 6,2	7,01	6,59	1319	1518	6,39	6,66	8
E 12,8	7,10	6,62	2920	-	6,45	6,40	10

Data parâmetros iniciais 19/12/2011

Data parâmetros finais 23/12/2011

- e20 (NÃO LEU)

**ANEXO F - ECOTOXICIDADE CRÔNICA DE DIPIRONA SÓDICA - INFLUÊNCIA DA
TEMPERATURA (*D. similis*)**

Teste: 1		Substância teste: Dipirona Organismo-teste: <i>D. smilis</i> 20°C		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
21/01	controle	7,00	9,80	140,2	151,0	7,12	8,20
23/01		7,13	8,69	140,2	138,3	7,60	9,98
25/01		7,19	8,59	140,0	137,3	7,89	9,3
27/01		7,05	8,45	156,3	155,2	7,27	8,74
29/01		7,02	8,98	155,2	152,1	7,55	8,86
31/01		7,14	8,40	148,9	154,6	7,60	8,60
02/02		7,06	8,54	169,0	161,2	7,60	8,78
21/01	A 1,5625mg.L ⁻¹	7,06	9,80	141,2	151,0	7,08	8,22
23/01		7,19	8,69	135,2	138,3	7,60	7,89
25/01		7,12	8,59	132,0	137,3	7,89	8,8
27/01		7,07	8,45	144,3	155,2	7,27	8,21
29/01		7,12	8,98	150,2	152,1	7,55	8,45
31/01		7,18	8,40	140,9	154,6	7,60	8,60
02/02		7,00	8,54	162,0	162,2	7,60	8,78
21/01	B 3,125mg.L ⁻¹	7,11	8,05	132,,9	133,5	7,86	8,87
23/01		7,00	7,55	135,1	138,9	7,24	8,02
25/01		6,99	8,00	134,2	148,2	8,80	8,79
27/01		7,04	8,05	132,9	133,5	8,99	8,46
29/01		7,01	7,55	134,9	138,9	8,30	8,89
31/01		7,00	8,00	132,8	148,2	8,22	8,66
02/02		7,19	8,05	132,9	133,5	8,50	8,69
21/01	C 6,25mg.L ⁻¹	7,12	7,55	135,1	138,9	8,12	8,56
23/01		7,00	8,00	133,9	148,2	7,99	8,45
25/01		7,14	7,42	134,9	140,2	7,29	8,60
27/01		7,08	7,93	132,8	133,7	7,85	8,77
29/01		7,02	7,96	134,6	137,8	7,90	8,76
31/01		7,14	7,42	133,2	140,2	7,89	8,60
02/02		7,07	7,93	132,8	133,7	7,85	8,77
21/01	D 12,5mg.L ⁻¹	7,14	7,55	135,1	138,9	8,12	8,56
21/01	E 25,0mg.L ⁻¹	7,14	7,52	135,0	138,9	8,12	8,56

Teste: 2		Substância teste: Paracetamol Organismo-teste: <i>D. smilis</i> 20°C		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 76			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
13/05	controle	7,10	8,88	135,6	139,9	7,99	9,91
15/05		7,12	8,42	136,2	142,0	7,99	8,89
17/05		7,15	8,2	132,8	138,9	8,00	8,90
19/05		7,10	8,98	137,1	139,2	8,10	8,60
21/05		7,08	7,32	136,3	137,0	8,15	8,15
23/05		7,09	8,22	134,0	135,1	8,44	8,09
25/05		7,12	9,00	135,2	132,9	7,90	9,00
13/05	A 1,5625mg.L ⁻¹	7,10	8,88	135,6	139,9	7,99	9,91
15/05		7,12	8,42	136,2	142,0	7,99	8,89
17/05		7,15	8,2	132,8	138,9	8,00	8,90
19/05		7,10	8,98	137,1	139,2	8,10	8,60
21/05		7,08	7,32	136,3	137,0	8,15	8,15
23/05		7,09	8,22	134,0	135,1	8,44	8,09
25/05		7,12	9,00	135,2	132,9	7,90	9,00
13/05	B 3,125mg.L ⁻¹	7,10	8,98	135,6	139,9	7,99	9,91
15/05		7,11	8,55	136,2	142,0	7,99	8,89
17/05		7,12	8,66	133,5	138,9	8,00	8,90
19/05		7,04	8,99	137,1	139,2	8,10	8,60
21/05		7,06	7,89	136,0	137,0	8,15	8,15
23/05		7,00	8,89	134,5	135,1	8,44	8,09
25/05		7,10	9,10	134,3	132,9	7,90	9,00
13/05	C 6,25mg.L ⁻¹	7,17	8,89	135,6	139,9	7,99	9,91
15/05		7,10	8,88	136,0	142,0	7,99	8,89
17/05		7,16	8,57	135,0	138,9	8,00	8,90
19/05		7,09	8,67	134,2	139,2	8,10	8,60
21/05		7,03	7,89	135,3	137,0	8,15	8,15
23/05		7,07	8,94	133,9	135,1	8,44	8,09
25/05		7,10	9,00	132,9	132,9	7,90	9,00
13/05	D 12,5mg.L ⁻¹	7,12	8,90	135,0	139,9	7,97	9,91
15/05		7,02	8,54	136,2	142,0	7,98	8,89
17/05		7,09	8,09	130,8	138,9	8,07	8,40
19/05		7,02	8,90	137,9	139,2	8,17	8,70
21/05		7,06	7,30	135,9	137,0	8,18	8,55
23/05		7,06	8,20	139,0	135,1	8,4	8,29
25/05		7,09	8,09	134,2	132,9	7,96	9,20
13/05	E 25,0mg.L ⁻¹	7,02	8,80	133,5	139,9	7,99	9,90
15/05		7,07	8,40	135,0	142,0	7,97	8,79
17/05		7,09	8,3	130,0	138,9	8,08	8,90
19/05		7,09	8,90	136,2	139,2	8,14	8,90
21/05		7,00	7,32	135,3	137,0	8,18	8,45
23/05		7,08	8,22	130,0	135,1	8,42	8,39
25/05		7,12	9,00	130,2	132,9	7,91	9,10

Teste:3		Substância teste: Paracetamol Organismo-teste: <i>D. smilis</i> 20°C		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 74			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
18/05	controle	7,10	8,88	145,6	139,9	7,99	9,91
20/05		7,12	8,42	147,5	142,0	7,99	8,89
23/05		7,15	8,2	140,8	138,9	8,00	8,90
25/05		7,10	8,98	145,1	139,2	8,10	8,60
27/05		7,08	7,32	155,0	137,0	8,15	8,15
30/05		7,09	8,22	144,0	135,1	8,44	8,09
01/06		7,12	9,00	144,1	132,9	7,90	9,00
18/05	A 3,125mg.L ⁻¹	7,10	8,88	147,8	139,9	7,99	9,91
20/05		7,12	8,42	141,0	142,0	7,99	8,89
23/05		7,15	8,2	144,2	138,9	8,00	8,90
25/05		7,10	8,98	153,0	139,2	8,10	8,60
27/05		7,08	7,32	143,2	137,0	8,15	8,15
30/05		7,09	8,22	143,5	135,1	8,44	8,09
01/06		7,12	9,00	133,4	132,9	7,90	9,00
18/05	B 6,25mg.L ⁻¹	7,10	8,98	146,3	139,9	7,99	9,91
20/05		7,11	8,55	140,1	142,0	7,99	8,89
23/05		7,12	8,66	143,5	138,9	8,00	8,90
25/05		7,04	8,99	152,8	139,2	8,10	8,60
27/05		7,06	7,89	153,4	137,0	8,15	8,15
30/05		7,00	8,89	144,0	135,1	8,44	8,09
01/05		7,10	9,10	132,3	132,9	7,90	9,00
18/05	C 12,5mg.L ⁻¹	7,17	8,89	145,0	139,9	7,99	9,91
20/05		7,10	8,88	143,1	142,0	7,99	8,89
23/05		7,16	8,57	142,6	138,9	8,00	8,90
25/05		7,09	8,67	151,0	139,2	8,10	8,60
27/05		7,03	7,89	152,5	137,0	8,15	8,15
30/05		7,07	8,94	143,0	135,1	8,44	8,09
01/05		7,10	9,00	132,3	132,9	7,90	9,00
18/05	D 25,0mg.L ⁻¹	7,12	8,90	135,0	139,9	7,97	9,91
20/05		7,02	8,54	136,2	142,0	7,98	8,89
23/05		7,09	8,09	130,8	138,9	8,07	8,40
25/05		7,02	8,90	137,9	139,2	8,17	8,70
27/05		7,06	7,30	135,9	137,0	8,18	8,55
30/05		7,06	8,20	139,0	135,1	8,4	8,29
01/05		7,09	8,09	134,2	132,9	7,96	9,20
18/05	E 50,0mg.L ⁻¹	7,02	8,80	133,5	139,9	7,99	9,90
20/05		7,07	8,40	135,0	142,0	7,97	8,79
23/05		7,09	8,3	130,0	138,9	8,08	8,90
25/05		7,09	8,90	136,2	139,2	8,14	8,90
27/05		7,00	7,32	135,3	137,0	8,18	8,45
30/05		7,08	8,22	130,0	135,1	8,42	8,39
01/05		7,12	9,00	130,2	132,9	7,91	9,10

Ensaio 1																					
Data	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Cont.											A										
21/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
24/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
26/03	19	.	7	11	9	12	.	M	.	9	+	9	8	.	.	.	.	.	.	.	
28/03	.	3	.	.	.	.	7	.	4	.	.	.	.	11	11	7	11	9	8	10	
30/03	2	.	11	.	.	.	.	.	.	8	.	.	16	.	.	.	.	.	.	.	
01/04	.	8	.	.	2	8	7	.	8	.	.	.	.	.	1	1	10	2	.	.	
03/04	20	.	.	3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	11	.	.	.	10	4	.	
04/04	.	.	.	.	6	8	9	.	9	.	.	.	.	.	10	8+	.	.	.	.	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
B											C										
21/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
24/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
26/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
28/03	9	8	5	8	7	.	8	10	16	12	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
30/03	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8	6	3	.	.	.	5	.	.	
01/04	.	.	12	11	.	4	.	1	.	.	12	.	.	.	.	4	5	2	9	9	
03/04	9	.	.	.	8	.	7	.	.	7	.	.	8	.	13	.	.	14	+	.	
04/04	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	15	.	15	.	.	.	.	.	.	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
D											E										
21/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
24/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.	.	.	.	+	+	.	.	
26/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2	
28/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
30/03	.	2	.	.	.	8	2	2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
01/04	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
03/04	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
04/04	1	.	1	2	.	6	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	

Ensaio 2																				
Data	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cont.	A																			
13/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17/05	10	.	7	6	9	12	7	+	.	9	+	.	8	.	7	11	9	8	11	10
19/05	.	3	.	.	.	.	.	.	4	.	.	.	.	11	.	.	.	.	.	.
21/05	2	10	10	5	2	.	7	.	.	.	.	9	.	.	.	.	2	.	.	.
23/05	.	.	6	.	.	8	.	.	8	8	.	.	16	.	1	10	.	.	1	.
25/05	20	8	.	10	.	.	9	.	.	.	.	.	.	11	.	.	10	4	10	.
27/05	.	.	7	3	6	8	.	.	9	.	.	.	.	.	8+	.	.	.	.	.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B	C																			
13/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17/05	.	.	5	8	7	.	8	10	10	11	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.
19/05	9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8	6	3	.	4	5	5	.	.
21/05	.	8	.	.	.	4	.	1	.	.	.	.	.	.	5	.	.	.	.	9
23/05	.	+	12	11	8	.	7	.	.	2	12	.	8	.	.	.	.	2	.	.
25/05	.	.	.	.	.	.	.	.	6	.	.	15	.	15	8	.	.	.	9	.
27/05	.	.	1	.	.	.	.	.	.	7	.	.	.	.	.	.	.	14	+	.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D	E																			
13/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17/05	.	2	.	.	.	6	2	2	1	.	.	+	.	.	.	.	+	+	.	.
19/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
21/05	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23/05	1	.	.	2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
25/05	.	.	.	.	.	8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2	.
27/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Ensaio 3																				
Data	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cont.	A																			
18/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22/05	.	1	.	.	.	.	8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
24/05	18	11	19	15	22	23	.	8	20	13	20	.	19	20	15	14	16	16	18	20
26/05	26	21	29	30	21	19	14	18	25	21	29	20	26	23	8	12	21	5	22	21
28/05	17	21	24	11	23	16	25	37	19	.	27	35	26	33	26	31	31	28	16	21
30/05	31	28	34	21	33	23	33	27	30	32	28	20	26	20	26	30	.	20	22	28
01/06	23	21	23	25	35	30	27	21	35	34	30	20	.	.	.	.	.	.	.	20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B										C									
24/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
27/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
29/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
31/03	14	6	33	1	5	3	2	3	.	.	18	.	11	.	6	.	.	.	12
02/03	22	11	17	16	11	28	20	10	8	1	1	2	.	.	.	12	.	10	.
04/04	30	27	19	25	32	.	11	5	14	14	.	1	.	3	.	.	.	.	3
06/04	33	27	32	24	34	.	12	27	18	3	.	1	.	.	.	.	19	8	+
07/04	25	33	14	34	35	26	21	.	8	14	.	+	.	.	+	.	.	.	.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D										E									
24/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
27/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
29/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
31/03	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.
02/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
04/04	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
06/04	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
07/04	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Teste: 1		Substância teste: Dipirona Organismo-teste: <i>D. smilis</i> 25°C		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
21/01	controle	7,01	9,90	140,2	152,0	7,62	8,10
23/01		7,11	8,56	140,2	144,3	7,63	9,90
25/01		7,12	8,45	140,0	146,4	7,80	9,32
27/01		7,09	8,22	156,3	164,1	7,27	8,86
21/01	A 1,5625mg.L ⁻¹	7,06	9,80	141,2	151,0	7,08	8,22
23/01		7,19	8,69	135,2	138,3	7,60	7,80
25/01		7,12	8,59	132,0	137,3	7,89	8,82
27/01		7,07	8,45	144,3	155,2	7,27	9,10
21/01	B 3,125mg.L ⁻¹	7,11	8,05	132,9	133,5	7,86	8,87
23/01		7,00	7,55	135,1	138,9	7,24	8,02
25/01		6,99	8,00	134,2	148,2	8,80	8,79
27/01		7,04	8,05	132,9	133,5	8,99	8,46
21/01	C 6,25mg.L ⁻¹	7,12	7,55	135,1	138,9	8,12	8,56
23/01		7,00	8,00	133,9	148,2	7,99	8,45
25/01		7,14	7,42	134,9	140,2	7,29	8,60
27/01		7,08	7,93	132,8	133,7	7,85	8,77
21/01	D 12,5mg.L ⁻¹	7,14	7,55	135,1	138,9	8,12	8,56
23/01		7,02	8,03	133,9	148,2	7,99	8,45
25/01		7,14	7,36	134,9	140,2	7,29	8,60
27/01		7,03	7,82	132,8	133,7	7,85	8,77
21/01	E 25,0mg.L ⁻¹	7,14	7,52	135,0	138,9	8,12	8,56
23/01		7,02	8,08	133,3	148,2	7,99	8,45
25/01		7,17	7,40	144,0	140,4	7,29	8,60
27/01		7,02	7,92	154,9	133,7	7,85	8,77

Teste: 2		Substância teste: Dipironal Organismo-teste: <i>D. smilis</i> 25°C		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 76			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
03/05	controle	7,10	8,88	160,9	170,0	7,99	9,91
05/05		7,12	8,42	155,3	154,0	7,99	8,89
07/05		7,15	8,2	144,9	140,9	8,00	8,90
09/05		7,10	8,98	154,0	156,2	8,10	8,60
11/05		7,09	7,32	160,3	156,0	8,15	8,15
03/05	A 1,5625mg.L ⁻¹	7,10	8,78	165,0	155,2	7,99	9,91
05/05		7,12	8,30	130,3	129,0	7,99	8,89
07/05		7,15	8,33	134,3	129,0	8,00	8,90
09/05		7,17	8,36	138,2	136,9	8,10	8,60
11/05		7,10	8,44	160,4	153,0	7,90	9,00
03/05	B 3,125mg.L ⁻¹	7,10	8,38	162,0	156,0	7,99	9,91
05/05		7,11	8,34	136,4	122,4	7,99	8,89
07/05		7,09	8,32	135,2	124,9	8,00	8,90
09/05		7,14	8,33	133,2	129,9	8,10	8,60
11/05		7,08	7,90	160,6	130,0	8,15	8,15
03/05	C 6,25mg.L ⁻¹	7,07	8,89	162,0	152,0	7,99	9,91
05/05		7,10	8,88	139,3	142,0	7,99	8,89
07/05		7,16	8,57	132,4	148,3	8,00	8,90
09/05		7,09	8,67	130,3	129,1	8,10	8,60
11/05		7,03	7,89	160,9	147,0	8,15	8,15
03/05	D 12,5mg.L ⁻¹	7,12	8,90	135,0	139,9	7,97	9,91
05/05		7,02	8,54	136,2	142,0	7,98	8,89
07/05		7,09	8,09	130,8	138,9	8,07	8,40
09/05		7,02	8,90	137,9	130,1	8,17	8,70
11/05		7,06	7,30	135,9	130,0	8,18	8,55
03/05	E 25,0mg.L ⁻¹	7,02	8,80	135,0	139,9	7,99	9,90
05/05		7,07	8,40	136,2	142,0	7,97	8,79
07/05		7,09	8,3	130,8	128,3	8,08	8,90
09/05		7,09	8,90	137,9	129,0	8,14	8,90
11/05		7,00	7,32	135,9	127,0	8,18	8,45

Teste:3	Substância teste: Dipirona Organismo-teste: <i>D. smilis</i> 25°C	Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 74						
		Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
			inicial	final	inicial	final	inicial	final
18/05	controle	7,10	8,88	145,6	139,9	7,99	9,91	
20/05		7,12	8,42	147,5	142,0	7,99	8,89	
23/05		7,15	8,2	140,8	138,9	8,00	8,90	
25/05		7,10	8,98	145,1	139,2	8,10	8,60	
27/05		7,08	7,32	155,0	137,0	8,15	8,15	
18/05	A 3,125mg.L ⁻¹	7,10	8,88	147,8	139,9	7,99	9,91	
20/05		7,12	8,42	141,0	142,0	7,99	8,89	
23/05		7,15	8,2	144,2	138,9	8,00	8,90	
25/05		7,10	8,98	153,0	139,2	8,10	8,60	
27/05		7,08	7,32	143,2	137,0	8,15	8,15	
18/05	B 6,25mg.L ⁻¹	7,10	8,98	146,3	139,9	7,99	9,91	
20/05		7,11	8,55	140,1	142,0	7,99	8,89	
23/05		7,12	8,66	143,5	138,9	8,00	8,90	
25/05		7,04	8,99	152,8	139,2	8,10	8,60	
27/05		7,06	7,89	153,4	137,0	8,15	8,15	
18/05	C 12,5mg.L ⁻¹	7,17	8,89	145,0	139,9	7,99	9,91	
20/05		7,10	8,88	143,1	142,0	7,99	8,89	
23/05		7,16	8,57	142,6	138,9	8,00	8,90	
25/05		7,09	8,67	151,0	139,2	8,10	8,60	
27/05		7,03	7,89	152,5	137,0	8,15	8,15	
18/05	D 25,0mg.L ⁻¹	7,12	8,90	135,0	139,9	7,97	9,91	
20/05		7,02	8,54	136,2	142,0	7,98	8,89	
23/05		7,09	8,09	130,8	138,9	8,07	8,40	
25/05		7,02	8,90	137,9	139,2	8,17	8,70	
27/05		7,06	7,30	135,9	137,0	8,18	8,55	
18/05	E 50,0mg.L ⁻¹	7,02	8,80	133,5	139,9	7,99	9,90	
20/05		7,07	8,40	135,0	142,0	7,97	8,79	
23/05		7,09	8,3	130,0	138,9	8,08	8,90	
25/05		7,09	8,90	136,2	139,2	8,14	8,90	
27/05		7,00	7,32	135,3	137,0	8,18	8,45	

Ensaio 1																					
Data	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Contr.											A										
21/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
24/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
26/03	4	15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
28/03	.	16	21	11	10	12	8	8	19	6	8	16	11	9	6	10	6	8	9	7	
30/03	.	.	.	5	.	.	.	.	.	17	33	37	36	20	34	29	31	33	34	32	
01/04	32	31	38	32	39	47	40	43	25	19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
03/04	.	24	.	.	.	.	.	.	.	.	16	35	17	25	21	27	13	21	16	12	
04/04	.	.	.	10	16	9	2	.	19	20	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
B											C										
21/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
24/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
26/03	12	4	6	5	8	8	6	8	2	3	.	3	6	3	2	.	21	.	9	10	
28/03	17	25	28	26	19	25	26	22	20	29	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
30/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
01/04	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
03/04	16	.	.	.	.	19	24	24	22	8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
04/04																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
D											E										
21/03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
24/03	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Ensaio 2																					
Data	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Contr.	A																				
03/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
05/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
07/05	16	+	11	25	9	9	28	5	9	6	34	14	18	10	13	24	11	23	29	30	
09/05	.		10	16	6	4	8	4	6	12	.	.	16	.	.	.	.	.	.	.	
11/05	9		10	.	.	.	.	.	.	.	3	9	.	14	2	2	3	.	11	.	
13/05	15		10	10	10	10	10	10	10	10	.	.	21	+	+	.	.	.	.	5	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
B	C																				
03/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
05/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
07/05	11	8	9	13	27	10	13	13	11	16	12	14	13	11	34	6	9	9	19	.	
09/05	.	.	.	.	.	7	20	.	.	7	.	.	.	.	.	8	22	.	.	7	
11/05	4	20	14	15	2	.	.	24	2	.	14	2	4	11	.	14	.	20	9	.	
13/05	1	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.	2	.	.	.	.	.	.	.	.	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
D	E																				
03/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
05/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
07/05	22	29	14	8	34	15	10	8	10	10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
09/05	9	.	.	.	.	.	.	.	3	4	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
11/05	6	6	13	8	.	.	2	.	+	+	.	2	.	1	.	.	2	.	.	1	
13/05		2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	

Ensaio 3																				
Data	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Contr.											A									
18/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23/05	12	12	1	6	5	.	5	8	8	8	.	9	7	.	14	9	11	8	5	8
25/05	35	.	.	16	19	27	9	10	12	8	12	6	22	28	28	26	21	16	7	18
27/05	.	15	14	12	11	3	19	.	2	16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
28/05	.	10	11	.	.	.	.	18	10	.	26	34	15	15	13	13	20	18	11	18
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B											C									
18/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23/05	10	7	7	12	.	7	10	17	7	7	13	5	.	.	.	12	4	10	10	10
25/05	33	14	17	18	13	.	18	.	21	16	.	.	16	13	6	.	.	15	.	10
27/05	.	.	.	.	.	13	.	8	.	.	16	16	17	.	10	14	18	.	39	.
28/05	14	23	17	17	14	19	10	16	26	25	29	15	.	27	14	18	18	22	8	37
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D											E									
18/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20/05	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23/05	.	5	7	.	.	.	.	.	11	.	.	.	.	.	.	4	.	.	10	7
25/05	26	.	.	18	15	2	24	11	.	27	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.
27/05	9	12	12	14	.	.	.	+	19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
28/05	.	14	13	.	6	2	29	.	16	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

ANEXO G - ECOTOXICIDADE CRÔNICA DE DIPIRONA SÓDICA (*C. dubia*)

Teste: 1 Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 69					
Organismo-teste: <i>C.dubia</i>		Duração: 7 dias					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
05/11	controle	7,10	8,00	137,1	139,1	7,60	8,00
08/11		7,09	7,20	132,0	135,6	7,80	7,87
10/11		7,01	8,23	129,1	138,5	7,60	8,00
05/11	A 0,234mg.L ⁻¹	7,05	8,12	130,5	144,2	7,60	8,01
08/11		7,06	7,93	133,5	131,9	7,80	8,09
10/11		7,04	8,28	129,2	123,4	7,61	8,00
05/11	B 0,469mg.L ⁻¹	7,04	8,22	130,8	133,6	7,6	7,88
08/11		7,03	7,41	136,1	130,6	7,81	7,91
10/11		6,98	8,33	130,2	129,5	7,69	7,98
05/11	C 0,938mg.L ⁻¹	7,05	8,10	130,6	130,8	7,71	7,88
08/11		7,04	7,84	133,6	133,8	7,72	7,84
10/11		6,95	8,22	131,1	130,8	7,65	7,90
05/11	D 1,875mg.L ⁻¹	7,06	8,16	130,6	129,5	7,69	7,80
08/11		7,04	7,42	139,1	132,0	7,83	7,76
10/11		6,93	8,13	131,3	130,2	7,74	7,80
05/11	E 3,75mg.L ⁻¹	7,06	7,80	130,0	131,8	7,6	8,01
08/11		7,06	8,00	134,6	130,4	7,91	7,88
10/11		7,81	8,10	128,6	130,4	7,81	8,03

Ensaio 1																				
Data	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
05/11	Contr.										A									
08/11	1	.	3	2	.	1	.	.	1	.	2	.	.	.	.	2	3	2	.	3
09/11	4	6	.	7	3	.	4	4	.	.	.	3	6	4	5	.	6	5	4	.
10/11	5	6	9	7	6	7	5	7	8	9	7	6	5	6	7	9	1	.	7	6
11/11	11	10	11	9	10	10	7	.	7	7	10	10	.	7	9	10	9	7	11	9
12/11	.	.	11	14	.	15	1	10	12	13	11	.	9	.	1	10	10	10	.	9
05/11	B										C									
08/11	2	2	1	.	.	4	.	1	1	2	.	2	3	1	.	3	.	.	.	4
09/11	.	.	4	4	4	.	4	.	.	4	.	8	.	5	.	.	.	6	2+	4
10/11	6	6	.	5	9	9	7	7	4	1	.	9	6	6	.	4	5	7	.	.
11/11	9	11	10	5	11	11	5	9	10	9	m	.	10	.	m	7	6	10	.	7
12/11	11	13	13	3	.	.	5	12	13	10	.	11	12	12	.	9	.	13	.	10
05/11	D										E									
08/11	.	2	1	.	3	.	.	2	1	4	.	.	1	.	.	3	3	3	.	.
09/11	.	.	.	5	.	3	2	.	5	.	.	7	4	1	3	.	.	5	.	3
10/11	.	4	4	4	5	5	7	3	1	4	4	3	4	5	4	5	4	.	5	4
11/11	m	6	7	.	7	8	11	9	7	8	.	10	9	5	5	8	9	8	6	10
12/11	.	10	.	9	.	.	.	13	12	12	6	.	.	1	4	10	11	12	.	.

m = macho

Teste: 2		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 70			
Organismo-teste: <i>C.dubia</i>		Duração: 7 dias					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
11/11	controle	7,08	8,20	170,1	172,0	7,60	8,00
14/11		7,08	8,44	147,3	156,1	7,73	8,33
16/11		7,07	8,30	151,8	152,9	7,07	8,33
11/11	A 0,469mg.L ⁻¹	7,30	7,69	173,3	164,0	7,62	7,40
14/11		7,39	7,60	150,0	154,1	7,60	6,50
16/11		7,06	7,65	154,5	163,1	7,10	7,79
11/11	B 0,938mg.L ⁻¹	7,33	7,58	173,4	163,7	7,60	8,30
14/11		7,34	7,72	149,1	149,1	7,72	6,70
16/11		7,00	7,59	153,5	160,2	7,15	7,50
11/11	C 1,875mg.L ⁻¹	7,27	7,57	174,1	162,3	7,70	6,39
14/11		7,37	7,70	170,2	149,2	7,72	6,60
16/11		6,95	7,44	150,3	163,5	7,15	6,65
11/11	D 3,75mg.L ⁻¹	7,22	7,66	174,4	160,3	7,62	6,44
14/11		7,34	7,10	149,4	145,1	7,68	6,62
16/11		6,95	7,40	152,8	148,1	7,12	6,70
11/11	E 7,5mg.L ⁻¹	7,18	7,22	175,1	166,9	7,62	6,57
14/11		7,30	7,44	149,9	165,9	7,68	6,70
16/11		6,89	7,39	156,9	163,0	7,10	6,74

Ensaio 2																						
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Contr.											A										
11/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
13/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15/11		3	3	3	13	4	4	6	4	5	4		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
16/11		10	12	6	.	5	8	8	7	5	7		10	12	11	8	11	11	12	13	7	13
17/11		.	10	.	14	12	14	12	13	11	12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
18/11		11	.	10	4	.	.	.	.	3	5		9	12	9	11	10	9	12	13	11	12
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11/11	B	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		C	.	.	.	.	.	.	.	.	.
13/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
16/11		8	12	13	10	8	8	9	9	12	15		12	11	9	10	12	10	9	13	12	10
17/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
18/11		12	13	10	10	12	10	10	15	13	9		8	7	11	22	10	21	11	12	8	10
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11/11	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		E	.	.	.	.	.	.	.	.	.
13/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
16/11		13	13	9	9	9	16	12	4	8	8		4	6	5	3	4	4	4	10	7	4
17/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
18/11		10	12	11	15	9	8	10	11	8	10		2	8	6	.	9	.	11	11	.	.

Teste: 3		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71			
Organismo-teste: <i>C.dubia</i>			Duração: 7 dias				
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
18/11	controle	6,98	7,09	193,4	165,7	7,71	7,93
20/11		7,20	7,18	189,9	200	7,85	8,03
23/11		7,00	7,77	170,4	210	7,90	8,20
18/11	A 0,469mg.L ⁻¹	6,68	7,77	141,8	156,1	7,70	7,25
20/11		7,38	7,91	190,5	157,9	7,91	8,53
23/11		6,63	7,89	193,9	193,7	7,62	8,22
18/11	B 0,938mg.L ⁻¹	6,87	7,94	156,1	153,8	7,72	7,27
20/11		7,36	8,02	190,1	199,0	7,96	8,53
23/11		6,64	7,90	173,1	202	7,70	8,28
18/11	C 1,875mg.L ⁻¹	6,88	8,57	155,5	154,2	8,0	7,64
20/11		7,35	7,39	140,8	199	7,93	8,30
23/11		6,81	7,92	172,7	205	7,81	8,44
18/11	D 3,750mg.L ⁻¹	6,91	8,03	172,7	172,1	7,99	7,26
20/11		7,36	7,52	190,6	205	8,03	8,32
23/11		6,79	7,96	194,1	198,0	7,79	8,48
18/11	E 7,50mg.L ⁻¹	7,00	8,06	194,1	198,0	8,04	7,16
20/11		7,31	7,93	191,7	205	7,94	8,39
23/11		6,90	8,08	173,7	205	7,82	8,58

Ensaio 3																							
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Contr.												A											
18/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
20/11		.	1	3	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
22/11		3	2	7	6	4	.	.	4	4	.		13	15	12	8	11	12	13	8	9	1	
23/11		10	8	12	6	9	5	1	6	2	6		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
24/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		12	11	10	11	12	13	13	18	9	11	
25/11		10	7	9	11	11	3	3	8	8	1		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
18/11	B	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
20/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
22/11		11	13	11	9	14	8	10	.	17	10			15	15	14	13	11	13	11	14	17	14
23/11		.	2	.	.	.	.	.	.	.	.			.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
24/11		11	13	10	12	17	8	8	9	14	10			12	10	13	18	11	11	10	14	20	20
25/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.		.	.	.	.	.	.	.	.	.
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
18/11	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
20/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22/11		15	.	10	8	8	9	15	5	7	3			6	4	1	.	.	.	.	6	.	.
23/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.			1	.	6	2	12	1	3	2	1	+
24/11		13	2	2	10	7	9	11	12	4	.			.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
25/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.		.	.	.	.	.	.	.	.	.

ANEXO H - ECOTOXICIDADE CRÔNICA DE DIPIRONA SÓDICA (*C. silvestrii*)

Teste: 1		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 69			
Organismo-teste: <i>C.silvestrii</i>				Duração: 7 dias			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
22/10	controle	7,06	7,2	133,0	140,0	7,2	9,13
25/10		7,06	7,40	132,0	134,0	8,0	9,13
27/10		7,00	6,95	134,0	178,1	8,0	9,00
22/10	A 0,234mg.L ⁻¹	6,61	7,15	131,0	125,0	8,0	9,61
25/10		6,94	7,21	133,9	142,7	9,02	8,02
27/10		6,67	7,0	138,6	138,8	7,90	9,50
22/10	B 0,469mg.L ⁻¹	7,08	7,98	160,5	161,6	7,67	10,17
25/10		6,82	8,58	133,7	134,4	8,58	7,85
27/10		7,52	8,10	138,4	136,5	8,10	9,98
22/10	C 0,937mg.L ⁻¹	6,97	8,48	161,0	162,8	7,60	10,73
25/10		6,89	7,08	132,7	137,5	8,82	8,05
27/10		7,88	7,08	138,0	138,1	8,68	9,92
22/10	D 1,875mg.L ⁻¹	6,94	7,55	162,2	166,5	7,58	8,78
25/10		6,91	7,05	131,9	136,5	8,86	7,91
27/10		7,41	6,91	140,9	140,7	7,56	8,89
22/10	E 3,75mg.L ⁻¹	6,91	7,40	161,0	165,1	7,56	9,05
25/10		6,95	7,08	133,5	137,6	8,92	7,91
27/10		7,43	7,20	140,9	138,5	8,10	9,98
22/10	F 7,50mg.L ⁻¹	6,89	7,58	161,6	167,8	7,49	9,46
25/10		7,00	7,20	132,5	139,0	8,93	9,24
27/10		7,21	7,21	142,5	139,7	7,55	8,37

Ensaio 1																						
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Contr.											A										
22/10		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
24/10		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		1	.	.	.	.	.	.	.	.	.
26/10		4	5	5	6	5	3	5	2	4	6		6	6	4	3	6	5	7	6	8	4
27/10		.	.	.	.	.	.	.	6	6	8		.	.	.	2	3	5	5	3	3	2
28/10		3	2	2	.	2	4	2	2	3	4		6	6	5	.	.	8	.	10	1	8
29/10		7	6	10	8	8	7	8	5	2	.		8	8	10	7	7	.	10	.	9	.
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	B	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		C	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22/10		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
24/10		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
26/10		5	6	5	5	5	7	4	5	4	4		6	5	4	6	6	5	4	5	4	6
27/10		4	5	4	2	4	1	4	1	4	4		2	3	3	4	6	5	9	5	5	4
28/10		.	.	.	.	.	.	6	9	5	3		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
29/10		6	6	4	10	8	9	.	.	1	3		5	5	8	7	.	7	11	8	4	6
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		E	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22/10		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
24/10		2	.	.	.	.	.	3	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
26/10		.	5	.	5	6	.	5	4	3	4		4	4	5	5	5	4	.	5	5	6
27/10		6	3	4	2	3	5	2	4	4	3		2	2	1	1	1	.	3	.	.	.
28/10		3	.	.	.	.	.	2	5	.	.		.	.	.	.	.	3	.	5	.	5
29/10		1	5	2	7	7	4	8	.	4	8		5	3	4	2	1	3	6	.	10	2
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10											
22/10	F	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.											
24/10		.	.	.	.	.	.	1	.	1	.											
26/10		.	1	.	.	+	.	.	+	.	.											
27/10		.	.	.	.	.	1	4	.	.	.											
28/10		.	.	.	1	.	.	.	.	.	.											
29/10		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.											

Teste: 2		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 69			
Organismo-teste: <i>C.silvestrii</i>				Duração: 7 dias			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	Inicial	Final
28/10	controle	7,09	8,06	131,6	132,7	8,00	8,56
31/10		7,07	7,50	134,8	139,1	7,98	7,13
02/10		7,07	7,46	134,9	138,2	6,96	7,93
28/10	A 0,234mg.L ⁻¹	7,08	7,52	135,4	135,1	7,81	7,90
31/10		7,16	7,12	135,4	184,2	7,90	8,91
02/10		7,15	7,46	134,9	140,9	7,86	7,64
28/10	B 0,469mg.L ⁻¹	7,07	7,42	132,8	136,2	7,85	7,94
31/10		7,10	7,16	134,6	139,7	7,9	8,74
02/10		7,11	7,75	133,2	138,5	7,89	7,66
28/10	C 0,937mg.L ⁻¹	7,10	7,54	132,8	134,9	7,81	7,59
31/10		6,95	7,42	134,6	133,9	7,89	8,75
02/10		6,94	7,52	136,1	136,1	7,67	7,86
28/10	D 1,875mg.L ⁻¹	7,11	7,49	133,9	133,9	7,42	7,52
31/10		6,93	7,47	135,1	138,9	7,47	8,46
02/10		6,90	7,49	135,0	144,2	7,49	7,89
28/10	E 3,75mg.L ⁻¹	7,09	7,48	132,2	132,9	7,87	7,54
31/10		6,93	7,84	135,2	140,6	7,88	7,89
02/10		6,90	7,61	134,9	141,0	7,68	8,14
28/10	F 7,5mg.L ⁻¹	7,09	7,48	133,1	139,1	7,97	7,62
31/10		6,94	7,84	138,2	145,0	7,62	7,76
02/10		6,90	7,81	136,3	141,6	7,61	8,48

Ensaio 2																						
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
28/10	Contr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
30/10		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
01/11		3	3	4	2	1	2	5	3	2	3		3	4	3	4	4	6	3	3	4	5
03/11		6	5	9	6	7	7	6	7	6	12		9	15	10	8	7	8	8	11	8	12
4/11		8	9	3	10	7	6	4	9	10	5		5	.	1	.	4	5	.	.	2	6
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
28/10	B	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
30/10		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
01/11		2	3	2	3	3	2	4	5	5	5		4	2	4	2	3	2	3	3	2	3
03/11		15	6	7	7	3	6	6	5	8	10		4	7	7	5	5	9	7	6	6	13
4/11		8	6	1	2	4	4	6	4	5	.		3	2	3	4	5	4	2	4	2	5
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
28/10	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
30/10		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
01/11		2	2	4	1	2	1	2	9	2	3		3	1	1	2	2	1	.	2	6	1
03/11		8	5	14	4	5	12	8	12	6	14		2	8	1	2	2	2	2	6	3	8
4/11		3	2	4	5	.	.	.	.	.	.		5	9	2	4	4	3	2	9	9	1
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
28/10	F	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
30/10		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
01/11		1	3	1	2	2	1	3	1	3	1		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
03/11		.	.	.	.	.	.	2	1	.	1		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
4/11		1	3	1	2	2	1	6	.	3	1		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Teste: 3		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 68			
		Organismo-teste: <i>C.silvestrii</i>		Duração: 7 dias			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
04/11	controle	7,0	8,11	135,6	138,0	8,0	8,13
07/11		7,06	7,35	129,5	133,8	7,67	8,13
09/11		7,10	8,40	133,4	140,4	7,60	8,22
04/11	A 0,234mg.L ⁻¹	7,0	8,10	136,1	139,2	8,0	8,58
07/11		7,13	7,02	129,8	132,4	7,67	9,0
09/11		7,01	8,02	133,1	138,2	7,59	9,10
04/11	B 0,469mg.L ⁻¹	6,98	8,03	137,9	133,7	7,60	8,59
07/11		7,29	7,39	129,7	139,1	7,64	9,10
09/11		7,03	7,30	132,8	142,3	7,59	9,15
04/11	C 0,938mg.L ⁻¹	6,94	8,08	138,2	133,4	7,62	8,52
07/11		7,23	7,89	129,9	135,4	7,71	8,17
09/11		7,03	7,98	133,2	136,6	7,60	8,26
04/11	D 1,875mg.L ⁻¹	6,82	8,20	138,9	138,9	7,59	8,72
07/11		7,22	7,64	129,9	129,9	7,74	8,17
09/11		7,05	7,89	134,2	134,2	7,61	8,15
04/11	E 3,750mg.L ⁻¹	6,82	8,58	138,9	7,50	7,5	9,15
07/11		7,32	7,70	130,0	7,74	7,74	8,23
09/11		7,06	7,45	133,8	7,63	7,63	8,80

Ensaio 3																						
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
04/11	Contr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
06/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	
07/11		4	5	.	.	.	.	.	5	4	4		.	.	.	.	1	.	.	4	.	.
08/11		6	6	6	6	7	7	6	6	5	8		6	m	3	12	8	5	8	m	10	7
10/11		10	.	10	.	8	8	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11/11		12	10	.	11	10	14	8	10	10	9		14		12	6	9	13	16		19	2
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
04/11	B	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
06/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	
07/11		.	.	.	.	.	.	.	2	.	.		.	.	.	.	.	+	.	.	.	.
08/11		3	+	.	6	10	6	7	11	10	+		10	+	9	6	5		8	8	9	9
10/11		.		+	.	.	.	.	.	.	.		.		.	.	.	.		7	.	.
11/11		11			3	10	9	8	17	8			7		12	8	9		7+	+	9	10
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
04/11	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
06/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	
07/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	
08/11		8	.	8	5	.	7	10	+	10	9		2	8	6	4	6	5	6	3	+	+
10/11		.	.	.		7	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11/11		6	6	8	8	.	6	3		10	15		2	9	14	8	9	5	4	5		

**ANEXO I - ESTABELECIMENTO DAS CONDIÇÕES DE ENSAIO POPULACIONAL
PARA *D. similis* (20 e 25°C) - volume e duração**

Volume

Experimento 1 (*D. similis* a 25°C)

Número de indivíduos 1 ORGANISMO/25ML						
Dias/Réplicas	Ensaio 1	Ensaio 2	Ensaio 3	MÉDIA	DP	CV
1	5	5	5	5,0	0,0	0
2	5	5	5	5,0	0,0	0
3	5	5	5	5,0	0,0	0
4	5	5	5	5,0	0,0	0
5	5	5	5	5,0	0,0	0
6	14	22	5	13,7	8,5	62%
7	46	46	58	50,0	6,9	14%
8	98	99	118	105,0	11,3	11%
9	122	123	138	127,7	9,0	7%
10	139	122	157	139,3	17,5	13%
Número de indivíduos						
OECD 211 (1998) 250mL/5organismos 1 ORGANISMO/50 ML						
Dias/Réplicas	1	2	3	MÉDIA	DP	CV
1	5	5	5	5,0	0,0	0
2	5	5	5	5,0	0,0	0
3	5	5	5	5,0	0,0	0
4	5	5	5	5,0	0,0	0
5	5	5	5	5,0	0,0	0
6	5	13	25	14,3	10,1	70%
7	43	53	52	49,3	5,5	11%
8	128	147	156	143,7	14,3	10%
9	128	168	172	156,0	24,3	16%
10	133	185	186	168,0	30,3	18%
Número de indivíduos						
ABNT 200mL/5organismos E OECD 202 (1984) 1 ORGANISMO/40 ML						
Dias/Réplicas	1	2	3	MÉDIA	DP	CV
1	5	5	5	5,0	0,0	0
2	5	5	5	5,0	0,0	0
3	5	5	5	5,0	0,0	0
4	5	5	5	5,0	0,0	0
5	5	5	5	5,0	0,0	0
6	15	5	5	8,3	5,8	69%
7	57	58	63	59,3	3,2	5%
8	121	120	122	121,0	1,0	1%
9	125	123	164	137,3	23,1	17%
10	125	124	174	141,0	28,6	20%

Experimento 2

Número de indivíduos						
Dias/Réplicas	1 organismo por 25 ml					
	1	2	3	MÉDIA	DP	CV
1	5	5	5	5,0	0,0	0
2	5	5	5	5,0	0,0	0
3	5	5	5	5,0	0,0	0
4	5	5	5	5,0	0,0	0
5	5	5	5	5,0	0,0	0
6	5	5	5	5,0	0,0	0
7	53	51	59	54,3	4,2	8%
8	154	173	154	160,3	11,0	7%
8	184	200	232	205,3	24,4	12%
10	239	250	269	252,7	15,2	6%
Dias/Réplicas	OECD 211 (1998) 250mL/5organismos 1 ORGANISMO/50 ML					
	1	2	3	MÉDIA	DP	CV
1	5	5	5	5,0	0,0	0
2	5	5	5	5,0	0,0	0
3	5	5	5	5,0	0,0	0
4	5	5	5	5,0	0,0	0
5	5	5	5	5,0	0,0	0
6	5	5	5	5,0	0,0	0
7	56	50	69	58,3	9,7	17%
8	176	156	180	170,7	12,9	8%
9	245	242	246	244,3	2,1	1%
10	316	265	304	295,0	26,7	9%
Número de indivíduos						
Dias/Réplicas	ABNT 200mL/5organismos E OECD 202 (1984) 1 ORGANISMO/40 ML					
	1	2	3	MÉDIA	DP	CV
1	5	5	5	5,0	0,0	0
2	5	5	5	5,0	0,0	0
3	5	5	5	5,0	0,0	0
4	5	5	5	5,0	0,0	0
5	5	5	5	5,0	0,0	0
6	5	5	5	5,0	0,0	0
7	45	39	54	46,0	7,5	16%
8	166	167	157	163,3	5,5	3%
9	220	232	212	221,3	10,1	5%
10	294	261	260	271,7	19,3	7%

Experimento 3

Número de indivíduos						
Dias/Réplicas	1 organismo por 25 ml					
	1	2	3	MÉDIA	DP	CV
1	5	5	5	5,0	0,0	0
2	5	5	5	5,0	0,0	0
3	5	5	5	5,0	0,0	0
4	5	5	5	5,0	0,0	0
5	5	5	5	5,0	0,0	0
6	28	5	5	12,7	13,3	105%
7	50	63	55	56,0	6,6	12%
8	187	176	170	177,7	8,6	5%
9	195	197	218	203,3	12,7	6%
10	200	223	237	220,0	18,7	8%
Número de indivíduos						
Dias/Réplicas	OECD 211 (1998) 250mL/5organismos 1 ORGANISMO/50 ML					
	1	2	3	MÉDIA	DP	CV
1	5	5	5	5,0	0,0	0
2	5	5	5	5,0	0,0	0
3	5	5	5	5,0	0,0	0
4	5	5	5	5,0	0,0	0
5	5	5	5	5,0	0,0	0
6	30	5	5	13,3	14,4	1
7	65	66	58	63,0	4,4	7%
8	240	206	192	212,7	24,7	12%
9	267	306	197	256,7	55,2	22%
10	285	322	233	280,0	44,7	16%
Número de indivíduos						
Dias/Réplicas	ABNT 200mL/5organismos E OECD 202 (1984) 1 ORGANISMO/40 ML					
	1	2	3	MÉDIA	DP	CV
1	5	5	5	5,0	0,0	0
2	5	5	5	5,0	0,0	0
3	5	5	5	5,0	0,0	0
4	5	5	5	5,0	0,0	0
5	5	5	5	5,0	0,0	0
6	15	5	5	8,3	5,8	69%
7	50	41	47	46,0	4,6	10%
8	76	57	83	72,0	13,5	19%
9	102	114	146	120,7	22,7	19%
10	102	233	259	198,0	84,1	42%

Duração

Dias	Número de organismos (<i>D.similis</i> 20°C)								
	Experimento 1			Experimento 2			Experimento 3		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2	5	5	5	5	5	5	5	5	5
3	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
6	12	5	5	13	24	5	5	5	5
7	60	59	15	54	43	49	50	71	66
8	60	68	40	54	52	73	56	64	74
9	125	163	159	119	107	136	76	86	86
10	172	198	167	122	147	102	100	104	106
11	197	220	177	139	162	232	125	115	130
12	222	226	180	174	175	237	159	131	142
13	239	250	187	184	220	249	200	193	213
14	261	317	260	252	251	330	202	196	213
15	293	347	297	286	296	364	208	196	224
16	280	342	297	286	292	350	212	200	208
17	288	315	285	286	283	359	219	201	208
18	251	267	260	257	249	303	223	194	200
19	260	275	286	257	265	315	224	196	191
20	244	250	279	255	249	268	198	192	188
21	244	250	278	236	250	289	198	192	188

DIA	Número de organismos <i>D.similis</i> (25°C)								
	Experimento 1			Experimento 2			Experimento 3		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2	5	5	5	5	5	5	5	5	5
3	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4	5	5	5	5	5	5	13	20	30
5	75	43	60	51	56	77	70	95	71
6	180	150	142	205	188	170	107	157	179
7	185	172	253	224	194	194	222	242	198
8	300	258	300	230	220	300	252	290	257
9	249	287	300	267	242	296	258	284	257
10	249	287	300	293	269	274	267	298	257
11	241	251	300	269	246	342	186	168	189
12	245	255	298	194	195	240	172	136	172
13	234	224	264	194	162	207	145	120	142
14	194	179	183	191	155	195	154	164	151
15	186	164	172	164	217	192	163	173	161
16	171	162	160	127	234	189	176	222	176
17	168	160	152	168	160	152	206	254	200
18	157	158	142	110	224	168	212	274	240
19	126	142	153	110	228	188	208	254	236
20	242	243	214	169	296	222	201	220	225
21	251	253	232	196	329	289	194	220	218

**ANEXO J - ESTABELECIMENTO DAS CONDIÇÕES DE ENSAIO POPULACIONAL
PARA *C.duia* (25°C) - duração**

Duração

Dias	Experimento 1			Experimento 2			Experimento 3		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2	5	5	5	5	5	5	5	5	5
3	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4	12	18	21	12	10	15	5	18	20
5	34	45	27	24	26	28	20	18	24
6	42	57	67	34	41	37	48	52	56
7	71	65	79	72	72	72	73	89	98
8	110	95	141	127	96	124	93	101	125
9	188	229	265	260	220	219	198	222	165
10	266	253	252	308	279	332	248	257	211
11	303	226	270	342	279	340	322	312	256
12	266	253	252	340	262	320	366	368	320
13	260	251	250	332	262	318	374	368	328
14	256	242	248	292	256	318	385	368	331
15	230	230	232	298	258	315	322	364	349
16	244	242	242	300	258	239	328	344	326
17	265	212	251	302	260	250	337	282	300
18	204	178	220	190	180	187	349	354	324
19	194	155	210	151	109	118	369	370	351
20	149	129	135	150	126	155	440	469	460
21	196	178	165	200	183	155	357	352	320

**ANEXO K - ECOTOXICIDADE POPULACIONAL DE DIPIRONA SÓDICA -
INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA (*D. similis*)**

Teste: 1		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)		Duração: 7 dias		Alga e ração como alimento							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
21/01	controle	7,00	9,80	140,2	151,0	7,12	8,20	5	5	5	5
23/01		7,13	8,69	140,2	138,3	7,60	9,98	5	5	5	5
25/01		7,19	8,59	140,0	137,3	7,89	9,3	5	5	5	5
27/01		7,05	8,45	156,3	155,2	7,27	8,74	13	5	5	5
29/01		7,02	8,98	155,2	152,1	7,55	8,86	63	67	74	84
31/01		7,14	8,40	148,9	154,6	7,60	8,60	165	150	180	108
02/02		7,06	8,54	169,0	161,2	7,60	8,78	200	166	195	204
04/02								190	154	202	179
21/01	A 1,56mg.L ⁻¹	7,06	9,80	141,2	151,0	7,08	8,22	5	5	5	5
23/01		7,19	8,69	135,2	138,3	7,60	7,89	5	5	5	5
25/01		7,12	8,59	132,0	137,3	7,89	8,8	5	5	5	5
27/01		7,07	8,45	144,3	155,2	7,27	8,21	5	5	5	5
29/01		7,12	8,98	150,2	152,1	7,55	8,45	62	86	68	40
31/01		7,18	8,40	140,9	154,6	7,60	8,60	154	184	130	130
02/02		7,00	8,54	162,0	162,2	7,60	8,78	172	213	160	138
04/02								161	190	142	159
21/01	B 3,125mg.L ⁻¹	7,11	8,05	132,,9	133,5	7,86	8,87	5	5	5	5
23/01		7,00	7,55	135,1	138,9	7,24	8,02	5	5	5	5
25/01		6,99	8,00	134,2	148,2	8,80	8,79	5	5	5	5
27/01		7,04	8,05	132,9	133,5	8,99	8,46	5	5	5	5
29/01		7,01	7,55	134,9	138,9	8,30	8,89	63	60	76	76
31/01		7,00	8,00	132,8	148,2	8,22	8,66	127	120	162	142
02/02		7,19	8,05	132,9	133,5	8,50	8,69	147	139	184	146
04/02								149	161	177	164

Teste: 1		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)		Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
21/01	C 6,25mg.L ⁻¹	7,12	7,55	135,1	138,9	8,12	8,56	5	5	5	5
23/01		7,00	8,00	133,9	148,2	7,99	8,45	5	5	5	5
25/01		7,14	7,42	134,9	140,2	7,29	8,60	5	5	5	5
27/01		7,08	7,93	132,8	133,7	7,85	8,77	3	4	4	2
29/01		7,02	7,96	134,6	137,8	7,90	8,76	41	41	70	30
31/01		7,14	7,42	133,2	140,2	7,89	8,60	93	97	107	70
02/02		7,07	7,93	132,8	133,7	7,85	8,77	118	105	127	82
04/02								130	122	129	86
21/01	D 12,5mg.L ⁻¹	7,14	7,55	135,1	138,9	8,12	8,56	5	5	5	5
23/01		7,02	8,03	133,9	148,2	7,99	8,45	5	5	5	5
25/01		7,14	7,36	134,9	140,2	7,29	8,60	5	5	5	5
27/01		7,03	7,82	132,8	133,7	7,85	8,77	5	5	5	5
29/01		7,00	7,78	134,6	137,8	7,90	8,76	6	9	4	5
31/01		7,12	7,33	133,2	140,2	7,89	8,60	8	10	5	13
02/02		7,00	7,90	132,8	133,7	7,85	8,77	12	11	5	19
04/02								10	14	5	23
21/01	E 24,0mg.L ⁻¹	7,14	7,52	135,0	138,9	8,12	8,56	5	5	5	5
23/01		7,02	8,08	133,3	148,2	7,99	8,45	5	5	5	5
25/01		7,17	7,40	144,0	140,4	7,29	8,60	5	0	0	0
27/01		7,02	7,92	154,9	133,7	7,85	8,77	5	3	5	5
29/01		7,07	7,87	159,0	137,8	7,90	8,76	4	3	5	3
31/01		7,13	7,33	135,1	140,2	7,89	8,60	4	5	5	3
02/02		7,00	7,90	149,0	133,7	7,85	8,77	5	5	5	3
04/02								5	6	2	3

Teste: 2		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)		Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
13/05	controle	7,10	8,88	135,6	139,9	7,99	9,91	5	5	5	5
15/05		7,12	8,42	136,2	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5
17/05		7,15	8,2	132,8	138,9	8,00	8,90	5	5	5	5
19/05		7,10	8,98	137,1	139,2	8,10	8,60	5	5	5	5
21/05		7,08	7,32	136,3	137,0	8,15	8,15	64	49	50	50
23/05		7,09	8,22	134,0	135,1	8,44	8,09	119	123	109	121
25/05		7,12	9,00	135,2	132,9	7,90	9,00	167	161	159	135
27/05								191	257	247	315
13/05	A B 3,125mg.L ⁻¹	7,10	8,88	135,6	139,9	7,99	9,91	5	5	5	5
15/05		7,12	8,42	136,2	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5
17/05		7,15	8,2	132,8	138,9	8,00	8,90	5	5	5	5
19/05		7,10	8,98	137,1	139,2	8,10	8,60	5	5	5	5
21/05		7,08	7,32	136,3	137,0	8,15	8,15	60	62	77	44
23/05		7,09	8,22	134,0	135,1	8,44	8,09	142	157	134	138
25/05		7,12	9,00	135,2	132,9	7,90	9,00	197	210	195	242
27/05								246	227	208	278
13/05	B 6,25mg.L ⁻¹	7,10	8,98	135,6	139,9	7,99	9,91	5	5	5	5
15/05		7,11	8,55	136,2	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5
17/05		7,12	8,66	133,5	138,9	8,00	8,90	5	5	5	5
19/05		7,04	8,99	137,1	139,2	8,10	8,60	5	5	5	5
21/05		7,06	7,89	136,0	137,0	8,15	8,15	66	36	52	30
23/05		7,00	8,89	134,5	135,1	8,44	8,09	106	120	102	47
25/05		7,10	9,10	134,3	132,9	7,90	9,00	130	232	199	229
27/05								280	286	278	288

Teste: 2	Substância teste: Dipirona	Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71						Responsável: Vanessa Lameira				
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)			Duração: 7 dias			Alga e ração como alimento						
Data	Concentrações	pH	Condutividade		O.D.			1	2	3	4	
13/05	C12,5mg.L ⁻¹	7,10	8,88	136,0	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5	
15/05		7,16	8,57	135,0	138,9	8,00	8,90	5	5	5	5	
17/05		7,09	8,67	134,2	139,2	8,10	8,60	5	5	5	5	
19/05		7,03	7,89	135,3	137,0	8,15	8,15	5	5	5	5	
21/05		7,07	8,94	133,9	135,1	8,44	8,09	5	5	5	5	
23/05		7,10	9,00	132,9	132,9	7,90	9,00	5	5	5	5	
25/05		7,10	9,00	132,9	132,9	7,90	9,00	20	8	4	8	
27/05								20	45	56	8	
13/05	D 25,0mg.L ⁻¹	7,12	8,90	135,0	139,9	7,97	9,91	5	5	5	5	
15/05		7,02	8,54	136,2	142,0	7,98	8,89	5	5	5	5	
17/05		7,09	8,09	130,8	138,9	8,07	8,40	0	0	2	1	
19/05		7,02	8,90	137,9	139,2	8,17	8,70			2	1	
21/05		7,06	7,30	135,9	137,0	8,18	8,55			2	1	
23/05		7,06	8,20	139,0	135,1	8,4	8,29			2	4	
25/05		7,09	8,09	134,2	132,9	7,96	9,20			3	4	
27/05										3	4	
13/05	E 25,0mg.L ⁻¹	7,02	8,80	133,5	139,9	7,99	9,90	5	5	5	5	
15/05		7,07	8,40	135,0	142,0	7,97	8,79	5	5	5	5	
17/05		7,09	8,3	130,0	138,9	8,08	8,90	5	5	5	5	
19/05		7,09	8,90	136,2	139,2	8,14	8,90	0	0	0	0	

Teste: 3		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 74				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)		Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
18/05	controle	7,10	8,88	145,6	139,9	7,99	9,91	5	5	5	5
20/05		7,12	8,42	147,5	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5
23/05		7,15	8,2	140,8	138,9	8,00	8,90	5	5	5	5
25/05		7,10	8,98	145,1	139,2	8,10	8,60	5	5	5	5
27/05		7,08	7,32	155,0	137,0	8,15	8,15	5	5	5	5
30/05		7,09	8,22	144,0	135,1	8,44	8,09	55	84	143	13
01/06		7,12	9,00	144,1	132,9	7,90	9,00	174	175	242	59
02/06								348	302	335	156
18/05	A 1,5625mg.L ⁻¹	7,10	8,88	147,8	139,9	7,99	9,91	5	5	5	5
20/05		7,12	8,42	141,0	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5
23/05		7,15	8,2	144,2	138,9	8,00	8,90	5	5	5	5
25/05		7,10	8,98	153,0	139,2	8,10	8,60	5	5	4	1
27/05		7,08	7,32	143,2	137,0	8,15	8,15	5	5	4	16
30/05		7,09	8,22	143,5	135,1	8,44	8,09	173	14	120	196
01/06		7,12	9,00	133,4	132,9	7,90	9,00	294	124	182	296
02/06								326	180	258	300
18/05	B 3,125mg.L ⁻¹	7,10	8,98	146,3	139,9	7,99	9,91	5	5	5	5
20/05		7,11	8,55	140,1	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5
23/05		7,12	8,66	143,5	138,9	8,00	8,90	5	5	5	5
25/05		7,04	8,99	152,8	139,2	8,10	8,60	4	5	5	5
27/05		7,06	7,89	153,4	137,0	8,15	8,15	20	24	4	5
30/05		7,00	8,89	144,0	135,1	8,44	8,09	28	7	81	128
01/06		7,10	9,10	132,3	132,9	7,90	9,00	126	64	184	204
02/06								240	146	267	323

Teste: 3	Substância teste: Dipirona	Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71						Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)		Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
18/05	C 6,25mg.L ⁻¹	7,17	8,89	145,0	139,9	7,99	9,91	5	5	5	5
20/05		7,10	8,88	143,1	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5
23/05		7,16	8,57	142,6	138,9	8,00	8,90	5	5	5	5
25/05		7,09	8,67	151,0	139,2	8,10	8,60	5	5	5	5
27/05		7,03	7,89	152,5	137,0	8,15	8,15	5	17	4	5
30/05		7,07	8,94	143,0	135,1	8,44	8,09	96	88	99	9
01/06		7,10	9,00	132,3	132,9	7,90	9,00	136	139	149	107
02/06								200	200	200	250
18/05	D 12,5mg.L ⁻¹	7,12	8,90	135,0	139,9	7,97	9,91	5	5	5	5
20/05		7,02	8,54	136,2	142,0	7,98	8,89	5	5	5	5
23/05		7,09	8,09	130,8	138,9	8,07	8,40	5	5	5	5
25/05		7,02	8,90	137,9	139,2	8,17	8,70	5	5	5	5
27/05		7,06	7,30	135,9	137,0	8,18	8,55	5	5	5	5
30/05		7,06	8,20	139,0	135,1	8,4	8,29	5	70	5	28
01/06		7,09	8,09	134,2	132,9	7,96	9,20	6	70	30	30
02/06								22	68	5	72
18/05	E 25,0mg.L ⁻¹	7,12	8,90	135,0	139,9	7,97	9,91	5	5	5	5
20/05		7,02	8,54	136,2	142,0	7,98	8,89	5	5	5	5
23/05		7,09	8,09	130,8	138,9	8,07	8,40	1	2	4	5
25/05		7,02	8,90	137,9	139,2	8,17	8,70	0	3	4	5
27/05		7,06	7,30	135,9	137,0	8,18	8,55		3	3	5
30/05		7,06	8,20	139,0	135,1	8,4	8,29		3	3	5
01/06		7,09	8,09	134,2	132,9	7,96	9,20		3	2	5
02/06									4	2	5

Teste: 1	Substância teste: Dipirona	Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 76						Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (25°C)		Duração: 10 dias				Alga e ração como alimento					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
21/01	controle	7,01	9,90	140,2	152,0	7,62	8,10	5	5	5	5
23/01		7,11	8,56	140,2	144,3	7,63	9,90	5	5	5	5
25/01		7,12	8,45	140,0	146,4	7,80	9,32	34	31	13	55
27/01		7,09	8,22	156,3	164,1	7,27	8,86	67	76	86	99
28/01									140	160	150
21/01	A 0,78.L ⁻¹	7,06	9,80	141,2	151,0	7,08	8,22	5	5	5	5
23/01		7,19	8,69	135,2	138,3	7,60	7,80	5	5	5	5
25/01		7,12	8,59	132,0	137,3	7,89	8,82	19	32	51	15
27/01		7,07	8,45	144,3	155,2	7,27	9,10	108	88	98	76
28/01			7,12	8,98	150,2	154,0	7,55	8,50	158	145	142
21/01	B 1,561mg.L ⁻¹	7,02	7,93	149,7	159,5	8,33	8,51	5	5	5	5
23/01		7,12	7,89	155,9	166,1	8,40	8,50	5	5	5	5
25/01		7,13	7,95	150,2	138,7	8,51	8,66	35	38	34	39
27/01		7,06	7,98	131,0	139,0	8,42	8,59	109	87	76	67
28/01									170	130	140
21/01	C 3,125mg.L ⁻¹	7,12	7,55	135,1	138,9	8,12	8,49	5	5	5	5
23/01		7,00	8,00	133,9	148,2	7,99	8,64	5	5	5	5
25/01		7,14	7,42	134,9	140,2	7,29	8,49	30	18	28	11
27/01		7,08	7,93	132,8	133,7	7,85	8,57	52	36	30	39
28/01									100	86	82

Teste: 1		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (25°C)		Duração: 10 dias		Alga e ração como alimento							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
21/01	D 6,25mg.L ⁻¹	7,14	7,55	135,1	138,9	8,12	8,56	5	5	5	5
23/01		7,02	8,03	133,9	148,2	7,99	8,45	5	5	5	5
25/01		7,14	7,36	134,9	140,2	7,29	8,60	30	18	28	11
27/01		7,03	7,82	132,8	133,7	7,85	8,77	52	36	30	39
28/01								100	86	82	89
21/01	E 7,5mg.L ⁻¹	7,08	8,19	159,4	160,4	8,44	8,65	5	5	5	5
23/01		7,12	8,23	144,2	138,9	8,47	8,58	5	5	5	5
25/01		7,13	8,52	130,2	144,6	8,54	8,66	4	6	5	5
27/01		7,16	8,55	122,0	133,0	8,48	9,90	4	6	5	5
28/01								8	6	6	6

Teste: 2		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (25°C)		Duração: 7 dias		Alga e ração como alimento							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
03/05	controle	7,10	8,88	160,9	170,0	7,99	9,91	5	5	5	5
05/05		7,12	8,42	155,3	154,0	7,99	8,89	5	5	5	5
07/05		7,15	8,2	144,9	140,9	8,00	8,90	5	5	5	5
09/05		7,10	8,98	154,0	156,2	8,10	8,60	70	58	58	69
11/05		7,09	7,32	160,3	156,0	8,15	8,15	182	150	179	154
13/06								241	200	233	220
03/05	A 0,78mg.L ⁻¹	7,10	8,78	165,0	155,2	7,99	9,91	5	5	5	5
05/05		7,12	8,30	130,3	129,0	7,99	8,89	5	5	5	5
07/05		7,15	8,33	134,3	129,0	8,00	8,90	5	5	5	5
09/05		7,17	8,36	138,2	136,9	8,10	8,60	60	41	24	46
11/05		7,10	8,44	160,4	153,0	7,90	9,00	161	150	88	105
13/06								216	220	137	150
03/05	B 3,125mg.L ⁻¹	7,10	8,38	162,0	156,0	7,99	9,91	5	5	5	5
05/05		7,11	8,34	136,4	122,4	7,99	8,89	5	5	5	5
07/05		7,09	8,32	135,2	124,9	8,00	8,90	3	5	5	5
09/05		7,14	8,33	133,2	129,9	8,10	8,60	4	59	27	31
11/05		7,08	7,90	160,6	130,0	8,15	8,15	53	150	121	183
13/06								110	220	200	222
03/05	C 3,125mg.L ⁻¹	7,07	8,89	162,0	152,0	7,99	9,91	5	5	5	5
05/05		7,10	8,88	139,3	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5
07/05		7,16	8,57	132,4	148,3	8,00	8,90	5	5	5	5
09/05		7,09	8,67	130,3	129,1	8,10	8,60	66	29	22	47
11/05		7,03	7,89	160,9	147,0	8,15	8,15	161	147	96	156
13/06								180	160	160	200

Teste: 2		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)		Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
03/05	D 6,25mg.L ⁻¹	7,12	8,90	135,0	139,9	7,97	9,91	5	5	5	5
05/05		7,02	8,54	136,2	142,0	7,98	8,89	5	5	5	5
07/05		7,09	8,09	130,8	138,9	8,07	8,40	5	5	5	5
09/05		7,02	8,90	137,9	130,1	8,17	8,70	18	80	31	28
11/05		7,06	7,30	135,9	130,0	8,18	8,55	83	177	127	86
13/06								100	209	170	138
03/05	E 12,5mg .L ⁻¹	7,12	8,90	135,0	139,9	7,97	9,91	5	5	5	5
05/05		7,02	8,54	136,2	142,0	7,98	8,89	5	5	5	5
07/05		7,09	8,09	130,8	138,9	8,07	8,40	5	5	5	5
09/05		7,02	8,90	137,9	130,1	8,17	8,70	6	10	3	4
11/05		7,06	7,30	135,9	130,0	8,18	8,55	54	117	8	28
13/06								60	132	53	60

Teste: 3	Substância teste: Dipirona	Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 77						Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (25°C)		Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
18/05	controle	7,10	8,88	145,6	139,9	7,99	9,91	5	5	5	5
20/05		7,12	8,42	147,5	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5
23/05		7,15	8,2	140,8	138,9	8,00	8,90	5	5	5	5
25/05		7,10	8,98	145,1	139,2	8,10	8,60	37	63	81	76
27/05		7,08	7,32	155,0	137,0	8,15	8,15	98	110	145	100
28/05								208	134	192	176
18/05	A 3,125mg.L ⁻¹	7,10	8,88	147,8	139,9	7,99	9,91	5	5	5	5
20/05		7,12	8,42	141,0	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5
23/05		7,15	8,2	144,2	138,9	8,00	8,90	5	5	5	5
25/05		7,10	8,98	153,0	139,2	8,10	8,60	50	44	54	55
27/05		7,08	7,32	143,2	137,0	8,15	8,15	150	180	165	190
28/05								172	223	195	236
18/05	B 6,25mg.L ⁻¹	7,10	8,98	146,3	139,9	7,99	9,91	5	5	5	5
20/05		7,11	8,55	140,1	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5
23/05		7,12	8,66	143,5	138,9	8,00	8,90	5	5	5	5
25/05		7,04	8,99	152,8	139,2	8,10	8,60	50	22	13	49
27/05		7,06	7,89	153,4	137,0	8,15	8,15	128	161	109	122
28/05								209	204	209	210
18/05	C 12,5mg.L ⁻¹	7,17	8,89	145,0	139,9	7,99	9,91	5	5	5	5
20/05		7,10	8,88	143,1	142,0	7,99	8,89	5	5	5	5
23/05		7,16	8,57	142,6	138,9	8,00	8,90	5	5	5	5
25/05		7,09	8,67	151,0	139,2	8,10	8,60	51	5	16	5
27/05		7,03	7,89	152,5	137,0	8,15	8,15	88	50	91	46
28/05								176	93	88	103

Teste: 3		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 77				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (25°C)		Duração: 7 dias		Alga e ração como alimento							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
18/05	D 6,25mg.L ⁻¹	7,12	8,90	135,0	139,9	7,97	9,91	5	5	5	5
20/05		7,02	8,54	136,2	142,0	7,98	8,89	5	5	5	5
23/05		7,09	8,09	130,8	138,9	8,07	8,40	3	4	4	5
25/05		7,02	8,90	137,9	139,2	8,17	8,70	3	4	4	28
27/05		7,06	7,30	135,9	137,0	8,18	8,55	3	2	2	86
28/05								3	2	2	0
18/05	E 12,5mg .L ⁻¹	7,02	8,80	133,5	139,9	7,99	9,90	5	5	5	5
20/05		7,07	8,40	135,0	142,0	7,97	8,79	1	5	5	5
23/05		7,09	8,3	130,0	138,9	8,08	8,90	5	5	6	5
25/05		7,09	8,90	136,2	139,2	8,14	8,90	5	5	6	5
27/05		7,00	7,32	135,3	137,0	8,18	8,45	5	5	6	5
28/05								4	4	4	4

ANEXO L - ECOTOXICIDADE POPULACIONAL DE DIPIRONA SÓDICA - (*C.dubia*)

Teste: 1		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 69					Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>C. dubia</i>												
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		Concentrações	1	2	3	4
		inicial	final	inicial	final	inicial	Final					
28/10	controle	7,10	7,88	133,6	130,9	7,90	9,11	controle	5	5	5	5
30/10		7,07	7,32	134,8	138,0	7,98	7,16		5	5	5	5
01/11		7,07	7,22	134,9	136,9	6,96	7,66		25	20	25	29
04/11									80	82	90	88
28/10	A 0,12mg.L ⁻¹	7,08	7,84	135,4	134,1	7,81	8,69	A 0,12mg.L ⁻¹	5	5	5	5
30/10		7,16	7,44	135,4	139,3	7,90	8,84		5	5	5	5
01/11		7,15	7,33	134,9	137,8	7,86	8,03		28	19	24	29
04/11									82	78	117	119
28/10	B 0,469mg.L ⁻¹	7,07	7,93	132,8	133,7	7,85	8,77	B 0,469mg.L ⁻¹	5	5	5	5
30/10		7,00	7,96	134,6	137,8	7,90	8,76		5	5	5	5
01/11		7,11	7,42	133,2	140,2	7,89	8,60		26	28	29	27
04/11									98	80	93	86
28/10	C 0,938mg.L ⁻¹	7,10	7,54	132,8	133,2	7,81	8,51	C 0,938mg.L ⁻¹	5	5	5	5
30/10		6,95	8,08	134,6	138,6	7,89	8,88		5	5	5	5
01/11		6,94	7,55	136,1	144,2	7,67	8,77		30	21	25	25
04/11									77	73	79	86
28/10	D 1,875mg.L ⁻¹	7,11	8,05	132,9	133,5	7,76	8,69	D 1,875mg.L ⁻¹	5	5	5	5
30/10		6,93	7,55	135,1	138,9	7,86	8,89		5	5	5	5
01/11		6,90	8,00	135,0	148,2	7,68	8,79		21	22	26	23
04/11									55	62	71	89
28/10	E 3,75mg.L ⁻¹	7,09	8,11	132,2	134,0	7,87	8,35	E 3,75mg.L ⁻¹	5	5	5	5
30/10		6,93	7,85	135,2	148,2	7,88	7,70		5	5	5	5
01/11		6,90	8,05	134,9	150,3	7,68	8,80		22	23	16	25
04/11									47	65	63	85
28/10	F 7,5mg.L ⁻¹	7,09	7,81	133,1	134,3	7,97	8,69	F 7,5mg.L ⁻¹	5	5	5	5
30/10		6,94	7,86	138,2	145,6	7,62	7,98		5	5	5	5
01/11		6,90	8,10	136,3	152,5	7,60	8,86		9	7	7	6
04/11									9	12	7	8

Teste: 2		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 69				Responsável: Vanessa Lameira				
Organismo-teste: <i>C. dubia</i>		Duração: 7 dias						Alga e ração como alimento				
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		Concentrações	1	2	3	4
		inicial	final	inicial	final	inicial	final					
09/11	controle	7,00	7,63	132,3	134,3	8,00	8,75	controle	5	5	5	5
11/11		7,08	7,16	144,0	144,5	7,88	8,30		5	5	21	5
13/11		7,00	7,18	160,0	165,2	7,73	8,22		16	15	20	20
16/11									66	82	83	86
10/11	A 0,234mg.L ⁻¹	7,38	8,60	134,0	144,2	7,82	7,45	A 0,234mg.L ⁻¹	5	5	5	5
13/11		7,29	8,51	168,0	166,2	6,47	8,23		5	5	5	5
15/11		7,11	7,29	162,4	166,9	7,79	8,37		22	20	17	17
17/11									99	73	97	121
10/11	B 0,469mg.L ⁻¹	7,44	7,58	134,2	145,9	7,87	7,0	B 0,469mg.L ⁻¹	5	5	5	5
13/11		7,12	7,55	166,7	167,0	6,48	8,33		5	5	5	5
15/11		7,10	7,44	163,5	169,9	7,99	8,48		18	21	20	20
17/11									68	90	82	89
10/11	C 0,938mg.L ⁻¹	7,38	7,83	134,7	144,3	7,94	7,15	C 0,938mg.L ⁻¹	5	5	5	5
13/11		7,45	7,67	166,8	165,0	6,75	8,60		5	8	5	5
15/11		7,12	7,88	163,1	170,3	7,97	8,52		20	15	24	22
17/11									70	79	100	100
10/11	D 1,875mg.L ⁻¹	7,34	7,81	134,5	146,4	7,97	7,18	D 1,875mg.L ⁻¹	5	5	5	5
13/11		7,54	7,66	167,4	165,7	6,77	8,64		5	5	5	5
15/11		7,12	7,89	165,5	177,2	7,99	8,69		24	21	22	22
17/11									88	93	86	96
10/11	E 3,75mg.L ⁻¹	7,34	7,75	134,4	146,0	8,07	7,16	E 3,75mg.L ⁻¹	5	5	5	5
13/11		7,51	7,54	167,6	167,8	6,65	8,60		5	5	5	5
15/11		7,13	7,78	163,7	178,3	8,04	8,70		21	18	22	25
17/11									70	95	49	64
10/11	F 7,5mg.L ⁻¹	7,35	7,78	134,6	147,0	8,10	7,18		5	5	5	5
13/11		7,58	7,56	167,6	168,8	6,68	8,65		5	5	5	5
15/11		7,18	7,80	166,8	179,2	8,06	8,74		8	8	7	4
17/11									10	5	4	8

Teste: 3		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira				
Organismo-teste: <i>C dubia</i>				Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento				
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		Concentrações	1	2	3	4
		inicial	final	inicial	final	inicial	final					
18/11	controle	6,98	7,14	193,4	156,6	7,71	8,36	controle	5	5	5	5
20/11		7,20	7,61	189,9	229	7,85	7,94		5	5	5	5
23/11		7,00	7,77	170,4	210	7,90	8,20		62	55	56	57
25/11									90	82	76	87
18/11	A 0,469mg.L ⁻¹	6,68	7,61	191,8	156,1	7,70	8,24	A 0,469mg.L ⁻¹	5	5	5	5
20/11		7,38	7,41	190,5	190,1	7,91	8,04		5	5	5	5
23/11		6,63	7,89	193,9	173,1	7,62	8,22		65	60	38	54
25/11									114	96	80	100
18/11	B 0,938mg.L ⁻¹	6,87	7,13	156,1	155,1	7,72	8,51	B 0,938mg.L ⁻¹	5	5	5	5
20/11		7,36	7,41	190,1	206	7,96	8,03		5	5	5	5
23/11		6,64	7,90	173,1	202	7,70	8,28		67	65	52	52
25/11									101	91	111	111
18/11	C 1,875mg.L ⁻¹	6,88	7,47	155,5	158,0	8,0	8,39	C 1,875mg.L ⁻¹	5	5	5	5
20/11		7,35	7,64	140,8	203	7,93	8,35		5	5	5	5
23/11		6,81	7,92	172,7	205	7,81	8,44		27	52	54	48
25/11									58	83	80	94
18/11	D 3,750mg.L ⁻¹	6,91	7,56	172,7	174,1	7,99	8,36	D 3,750mg.L ⁻¹	5	5	5	5
20/11		7,36	7,36	190,6	204	8,03	8,04		5	5	5	5
23/11		6,79	7,96	194,1	206	7,79	8,48		25	36	21	26
25/11									50	73	42	48
18/11	E 7,5mg.L ⁻¹	7,00	7,56	194,1	196,7	8,04	8,30	E 7,5mg.L ⁻¹	5	5	5	5
20/11		7,31	7,42	191,7	206	7,94	8,18		5	5	5	5
23/11		6,90	8,08	173,7	205	7,82	8,58		5	6	6	5
25/11									5	6	8	3

ANEXO M - ECOTOXICIDADE POPULACIONAL DE DAPIRONA SÓDICA - (*C.silvestrii*)

Teste: 1		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 69				Responsável: Vanessa Lameira				
Organismo-teste: <i>C. silvestrii</i>				Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento				
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		Concentrações	1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final					
22/10	controle	7,06	7,2	133,0	140,0	7,2	9,13	controle	5	5	5	5
25/10		7,06	7,40	132,0	134,0	8,0	9,13		9	7	16	12
27/10		7,00	6,95	134,0	178,1	8,0	9,00		54	43	62	40
29/10	1							1	90	100	159	88
22/10	A 0,234mg.L ⁻¹	6,61	7,15	131,0	125,0	8,0	9,61	A 0,234mg.L ⁻¹	5	5	5	5
25/10		6,94	7,21	133,9	142,7	9,02	8,02		6	11	13	14
27/10		6,67	7,0	138,6	138,8	7,90	9,50		32	45	58	46
29/10									51	130	100	94
22/10	B 0,469mg.L ⁻¹	7,08	7,98	160,5	161,6	7,67	10,17	B 0,469mg.L ⁻¹	5	5	5	5
25/10		6,82	8,58	133,7	134,4	8,58	7,85		14	23	21	25
27/10		7,52	8,10	138,4	136,5	8,10	9,98		39	70	56	54
29/10									119	138	94	140
22/10	C 0,937mg.L ⁻¹	6,97	8,48	161,0	162,8	7,60	10,73	C 0,937mg.L ⁻¹	5	5	5	5
25/10		6,89	7,08	132,7	137,5	8,82	8,05		21	10	16	14
27/10		7,88	7,08	138,0	138,1	8,68	9,92		60	38	53	51
29/10									126	60	85	72
22/10	D 1,875mg.L ⁻¹	6,94	7,55	162,2	166,5	7,58	8,78	D 1,875mg.L ⁻¹	5	5	5	5
25/10		6,91	7,05	131,9	136,5	8,86	7,91		19	19	11	16
27/10		7,41	6,91	140,9	140,7	7,56	8,89		50	45	40	48
29/10									74	92	68	81
22/10	E 3,75mg.L ⁻¹	6,91	7,40	161,0	165,1	7,56	9,05	E 3,75mg.L ⁻¹	5	5	5	5
25/10		6,95	7,08	133,5	137,6	8,92	7,91		13	9	5	10
27/10		7,43	7,20	140,9	138,5	8,10	9,98		38	31	24	22
29/10									47	34	47	39
22/10	F 7,50mg.L ⁻¹	6,89	7,58	161,6	167,8	7,49	9,46	F 7,50mg.L ⁻¹	5	5	5	5
25/10		7,00	7,20	132,5	139,0	8,93	9,24		4	6	5	4
27/10		7,21	7,21	142,5	139,7	7,55	8,37		4	5	5	6
29/10									4	7	5	7

Teste: 2		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 69				Responsável: Vanessa Lameira				
Organismo-teste: <i>C. silvestrii</i>				Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento				
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		Concentrações	1	2	3	4
		inicial	final	inicial	final	inicial	final					
09/11	controle	7,00	6,78	132,3	178,4	8,00	8,28	controle	5	5	5	5
11/11		7,08	7,13	144,0	144,4	7,88	8,15		5	5	5	5
13/11		7,00	7,19	160,0	167,6	7,73	8,28		19	14	11	7
16/11									95	63	90	92
09/11	A 0,234mg.L ⁻¹	7,38	8,6	134,0	145,2	7,82	7,5	A 0,75mg.L ⁻¹	5	5	5	5
11/11		7,29	7,45	168,0	167,7	6,47	8,45		5	5	5	5
13/11		7,11	7,22	162,4	166,9	7,79	8,48		19	23	32	15
16/11									91	105	87	85
09/11	B 0,469mg.L ⁻¹	7,44	8,42	134,2	145,2	7,87	7,58	B 1,5mg.L ⁻¹	5	5	5	5
11/11		7,12	7,42	166,7	167,7	6,48	8,46		5	5	5	5
13/11		7,10	7,22	163,5	167,9	7,99	8,55		16	17	14	14
16/11									72	91	99	72
09/11	C 0,938mg.L ⁻¹	7,38	8,0	134,7	146,1	7,99	7,27	C 3,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
11/11		7,45	7,38	166,8	168,0	6,75	8,47		5	5	5	5
13/11		7,12	7,34	163,1	177,9	7,97	8,53		17	15	16	20
16/11									80	86	79	77
09/11	D 1,875mg.L ⁻¹	7,34	7,63	134,5	152,5	7,97	6,96	D 6,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
11/11		7,54	7,42	167,4	167,0	6,77	8,52		5	5	5	5
13/11		7,12	7,39	163,5	178,3	7,99	8,47		14	13	9	17
16/11									72	69	65	85
09/11	E 3,750mg.L ⁻¹	7,34	8,20	134,4	144,9	8,07	7,32	E 12,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
11/11		7,51	7,37	167,6	167,3	6,65	8,49		5	5	5	5
13/11		7,13		163,7	177,7	8,04	8,55		12	9	19	16
16/11									52	43	68	75

Teste: 3		Substância teste: Dipirona		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 70				Responsável: Vanessa Lameira				
		Organismo-teste: <i>C. silvestrii</i>		Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento				
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		Concentrações	1	2	3	4
		inicial	final	inicial	final	inicial	final					
18/11	controle	6,98	7,54	193,4	154,4	7,71	8,25	controle	5	5	5	5
20/11		7,20	8,11	189,9	202	7,85	8,37		5	5	5	5
23/11		7,0	7,87	170,4	189,0	7,90	8,23		53	65	48	72
25/11									85	93	76	91
18/11	A 0,469mg.L ⁻¹	6,68	7,36	191,8	158,1	7,70	7,98	A 0,469mg.L ⁻¹	5	5	5	5
20/11		7,38	7,54	190,5	201	7,91	8,25		5	5	5	5
23/11		6,63	7,35	197,9	205	7,62	8,26		48	53	48	64
25/11									71	90	72	81
18/11	B 0,9385mg.L ⁻¹	6,87	7,56	156,1	156,5	7,72	8,00	B 0,9385mg.L ⁻¹	5	5	5	5
20/11		7,36	7,45	190,1	203	7,96	8,30		5	5	5	5
23/11		6,74	7,38	173,1	206	7,70	8,33		56	40	45	40
25/11									79	75	71	78
18/11	C 1,875mg.L ⁻¹	6,88	7,38	155,5	159,3	8,0	8,37	C 1,875mg.L ⁻¹	5	5	5	5
20/11		7,35	7,33	190,8	203	7,93	8,06		5	5	5	5
23/11		6,81	7,44	172,7	203	7,81	8,44		59	55	54	26
25/11									100	91	89	52
18/11	D 3,750mg.L ⁻¹	6,91	7,57	172,7	175,5	7,99	8,78	D 3,750mg.L ⁻¹	5	5	5	5
20/11		7,36	7,40	190,6	203	8,03	8,17		5	5	5	5
23/11		6,79	7,44	194,1	206	7,79	8,42		28	45	41	28
25/11									53	75	63	63
18/11	E 7,50 mg.L ⁻¹	7,00	7,49	194,1	197,3	8,04	8,62	E 7,50 mg.L ⁻¹	5	5	5	5
20/11		7,31	7,61	191,7	213	7,94	8,26		5	5	5	5
23/11		6,90	7,66	173,7	210	7,82	8,44		6	6	6	6
25/11									6	7	8	6

**ANEXO N - ECOTOXICIDADE AGUDA DE PARACETAMOL - INFLUÊNCIA DA
TEMPERATURA (*D. similis*)**

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
Preliminar	10/08/2010	Paracetamol	Natural reconstituída lote 67	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>D.similis</i> (25°C)
7,2	132,0	8,0		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,2	7,1	132,0	157,0	8,0	8,2	0	0	0	0
A 10	6,82	7,09	142,0	159,0	8,2	9,87	1	1	0	0
B 20	6,56	7,17	143,0	153,2	8,2	9,2	2	0	0	1
C 40	6,48	7,14	144,3	147,2	8,3	9,0	0	1	2	1
D 80	6,81	7,20	142,3	144,0	8,3	8,9	5	4	5	4
E 160	6,78	7,11	142,1	149,1	8,3	8,6	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais		10/08/2010								
Data parâmetros finais		12/08/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	24/08/2010	Paracetamol	Natural reconstituída lote 67	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>D.similis</i> (25°C)
7,1	149,0	8,3		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade (mg.L^{-1})		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	Inicial	final	1	2	3	4
controle	7,1	7,53	149,0	179,0	8,30	8,20	0	0	0	0
A 20,00	7,47	7,54	162,2	318	8,60	8,30	0	2	0	1
B 33,60	7,55	7,52	159,1	322	8,60	8,50	1	2	2	1
C 56,46	7,54	7,55	158,0	320	8,20	8,60	4	3	4	4
D 94,83	7,76	7,56	159,3	322	8,47	8,60	5	4	5	5
E 159,32	7,61	7,59	158,4	322	8,47	8,70	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais		24/08/2010								
Data parâmetros finais		26/08/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	26/08/2010	Paracetamol	Natural reconstituída lote 67	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>D.similis</i> (25°C)
7,0	160,0	8,2	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,0	7,47	160,0	178,0	8,2	8,6	0	0	0	1
A 20,00	7,45	7,42	237	244	8,6	8,6	0	0	2	0
B 33,60	7,54	7,42	236	246	8,5	8,5	0	0	1	1
C 56,46	7,58	7,46	244	254	8,7	8,67	2	3	2	4
D 94,83	7,47	7,43	253	267	8,8	8,77	3	5	4	5
E 159,32	7,58	7,57	257	278	8,7	8,87	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			26/08/2010							
Data parâmetros finais			28/08/2012							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	28/08/2010	Paracetamol	Natural reconstituída (lote 67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo-teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>D.similis</i> (25°C)
7,19	Com problemas (-)		Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,0	7,06	-	-	7,9	8,2	0	0	0	0
A 20,00	6,94	6,67	-	-	8,23	8,6	0	0	0	0
B 33,60	6,9	6,51	-	-	8,33	8,6	1	1	0	1
C 56,46	6,87	6,54	-	-	8,47	8,7	2	1	0	1
D 94,83	6,91	6,38	-	-	8,52	8,9	2	4	2	3
E 159,32	6,97	6,20	-	-	8,67	8,8	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			28/08/2010							
Data parâmetros finais			30/08/2010							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	15/09/2010	Paracetamol	Natural reconstituída (lote 68)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição		Duração	Organismo-teste	
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	<i>D.similis</i> (20°C)	
7,07	132,0	8,01	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,07	7,18	132,0	144,0	8,01	8,24	0	0	0	0
A 20,00	6,97	6,66	135,7	170,2	8,03	8,36	0	0	0	0
B 33,60	6,97	6,41	160,0	169,1	8,03	8,37	0	0	0	0
C 56,46	6,88	6,44	168,7	185,9	8,08	8,34	1	0	0	0
D 94,83	6,95	6,48	168,1	188,2	8,06	8,46	4	4	1	5
E 159,32	6,96	6,30	187,0	200,0	8,07	8,56	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			15/09/2010							
Data parâmetros finais			17/09/2010							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	29/09/2010	Paracetamol	Natural reconstituída (lote 68)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição		Duração	Organismo-teste	
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	<i>D.similis</i> (20°C)	
7,0	164,0	8,2	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,0	7,2	164,0	170,0	7,44	7,98	0	0	0	0
A 20,00	6,487	6,87	192,8	199,0	7,53	7,6	1	0	0	0
B 33,60	6,92	6,99	192,1	201,0	7,49	7,6	0	1	0	0
C 56,46	6,85	6,95	190,7	209,9	7,51	7,6	0	1	1	0
D 94,83	6,85	6,99	193,8	239,0	7,50	7,35	5	4	4	4
E 159,32	6,86	7,09	206	267,0	7,65	7,7	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			29/09/2010							
Data parâmetros finais			1/10/2010							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	28/10/2010	Paracetamol	Natural reconstituída (lote 74)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo-teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>D.similis</i> (20°C)
7,00	132,9	7,71	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,00	7,24	132,9	199,0	7,71	8,00	0	0	0	0
A 20,0	7,15	6,89	131,7	151,6	7,59	8,01	0	0	0	0
B 33,60	6,99	7,08	132,0	136,1	7,67	8,00	2	0	0	0
3C 56,46	6,99	7,10	131,6	128,3	7,68	8,09	0	1	1	0
D 94,83	7,02	7,16	132,9	128,1	7,67	8,06	4	3	4	5
E 159,32	7,00	7,02	131,8	134,1	7,69	8,01	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			28/10/2010							
Data parâmetros finais			30/10/2010							

**ANEXO O - ECOTOXICIDADE AGUDA DE PARACETAMOL - INFLUÊNCIA DA
ÁGUA DE DILUIÇÃO (*C. dubia*)**

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
Preliminar	10/08/2010	Paracetamol	Água natural reconstituída (67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>C. dubia</i>
7,2	132,0	8,0		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,2	7,1	132,0	164,0	8,0	9,17	0	0	0	0
A 5	6,87	7,05	182,0	184,7	8,6	9,87	0	0	0	0
B 10	6,82	7,09	166,0	152,0	8,6	9,8	0	0	0	0
C 20	6,56	7,17	182,1	187,3	8,7	9,8	2	1	3	4
D 40	6,48	7,14	167,8	175,8	8,6	9,6	5	5	5	5
E 80	6,81	7,20	188,0	190,5	8,4	9,77	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais		10/08/2010								
Data parâmetros finais		12/08/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	17/08/2010	Paracetamol	Água natural reconstituída (67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>C. dubia</i>
7,1	142,2	7,62		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade (mg.L^{-1})		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final				
controle	7,1	7,0	142,2	162,1	7,62	7,78	0	0	0	0
A 10,0	7,05	7,03	143,1	140,3	8,16	8,2	0	0	0	0
B 14,1	7,0	6,99	142,4	144,0	8,21	8,2	0	1	2	0
C 19,9	6,99	6,97	143,4	152,0	8,21	8,2	2	2	2	2
D 28,0	6,98	6,97	141,9	152,0	8,22	8,2	3	2	3	3
E 39,5	6,95	6,89	142,0	152,0	8,19	8,2	3	5	5	5
Data parâmetros iniciais		17/08/2010								
Data parâmetros finais		19/08/2010								

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	19/08/2010	Paracetamol	Água natural reconstituída (67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>C. dubia</i> (lote 1)
7,1	178,5	8,17	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,1	7,16	178,5	179,0	8,17	8,22	0	0	0	0
A 10,0	7,35	7,42	180,2	199,0	8,33	8,45	1	0	0	0
B 14,1	7,22	7,42	178,7	187,8	8,52	8,66	0	1	0	0
C 19,9	7,22	7,54	181,3	197,9	8,47	8,54	1	2	2	2
D 28,0	7,25	7,65	181,0	189,5	8,59	8,76	4	2	3	3
E 39,5	7,06	7,05	190,1	200,0	8,49	8,54	4	5	4	4
F 55,7	7,10	7,06	190,7	201,0	8,51	8,61	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			19/08/2010							
Data parâmetros finais			21/08/2010							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	19/08/2010	Paracetamol	Água natural reconstituída (67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo-teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>C. dubia</i> (lote 2)
7,1	178,0	8,17	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,1	7,16	178,5	179,0	8,17	8,22	0	0	0	0
A 10,0	7,35	7,42	180,2	199,0	8,33	8,45	1	0	0	0
B 14,1	7,22	7,42	178,7	187,8	8,52	8,66	2	2	0	0
C 19,9	7,22	7,54	181,3	197,9	8,47	8,54	3	2	3	2
D 28,0	7,25	7,65	181,0	189,5	8,59	8,76	5	4	1	4
E 39,5	7,06	7,05	190,1	200,0	8,49	8,54	5	5	4	5
F 55,7	7,10	7,06	190,7	201,0	8,51	8,61	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			19/08/2010							
Data parâmetros finais			21/08/2010							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	21/08/2010	Paracetamol	Água destilada reconstituída	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição		O.D.	Duração	Organismo-teste
pH	Condutividade	(mg.L⁻¹)		<i>C. dubia</i>
	($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		48 h	
7,1	143,7	8,2		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L ⁻¹)	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L ⁻¹)		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,2	7,3	143,7	146,9	8,2	8,6	0	0	0	0
A 10,0	7,13	6,81	134,4	146,0	8,1	8,7	1	2	2	0
B 14,1	7,33	6,84	134,1	145,3	8,0	8,2	1	3	2	2
C 19,9	7,27	6,85	134,5	146,5	8,2	8,3	2	3	3	3
D 28,0	7,3	6,93	133,9	126,1	8,6	8,4	4	5	5	5
E 39,5	7,27	6,97	133,7	145,3	8,3	8,4	5	5	5	5
F 55,7	7,18	6,95	132,1	147,7	8,4	8,6	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			21/08/2010							
Data parâmetros finais			23/08/2010							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	24/08/2010	Paracetamol	Água destilada reconstituída	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição		O.D.	Duração	Organismo-teste
pH	Condutividade	(mg.L⁻¹)		<i>C. dubia</i>
	($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		48 h	
7,0	142,0	8,3		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (mg.L ⁻¹)	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L ⁻¹)		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,1	7,2	142,0	146,8	8,3	8,2	1	1	0	0
A 10,0	7,07	7,3	150,0	157,6	8,2	8,54	2	1	1	0
B 14,1	7,08	6,99	147,3	154,8	8,4	8,62	1	1	3	3
C 19,9	7,07	6,96	145,0	153,2	8,4	8,68	3	3	3	2
D 28,0	7,1	6,95	148,0	158,9	8,6	8,37	5	4	5	4
E 39,5	7,11	6,91	147,2	153,1	8,19	8,42	5	5	4	5
F 55,7	7,18	6,92	147,6	153,6	8,2	8,22	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			24/08/2010							
Data parâmetros finais			26/08/2010							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	31/08/2010	Paracetamol	Água destilada reconstituída	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo-teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	48 h	<i>C. dubia</i> (lote 2)
6,96	140,0	6,82	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	6,96	7,1	140,0	155,8	6,82	7,2	0	0	0	2
A 10,0	6,96	7,13	142,9	156,2	6,64	7,23	1	1	1	0
B 14,1	6,94	7,10	142,2	155,0	6,71	7,42	4	2	2	0
C 19,9	6,66	6,88	142,3	154,8	6,60	7,21	5	3	3	3
D 28,0	6,85	6,98	145,3	165,3	6,67	7,19	4	4	5	5
E 39,5	6,86	6,98	145,1	168,9	6,51	7,08	5	5	4	4
F 55,7	6,81	6,83	145,8	169,1	6,58	7,04	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais					31/08/2010					
Data parâmetros finais					02/09/2010					

**ANEXO P - ECOTOXICIDADE AGUDA DE PARACETAMOL - INFLUÊNCIA DO
FOTOPERÍODO (*C. dubia*)**

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	19/07/2011	Paracetamol	Água destilada reconstituída sem fotoperíodo	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)	O.D. (mg.L^{-1})	48H	<i>C. dubia</i>
7,00	160,0	7,8	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,09	7,13	160,0	190,0	7,8	7,6	0	0	0	0
A 14,1	7,12	7,16	90,7	190,6	7,64	7,77	1	1	2	3
B 19,9	6,98	7,0	99,7	147,7	7,68	7,62	5	4	4	4
C 28,8	6,98	7,01	102,8	145,2	7,82	7,44	5	5	5	5
D 39,5	6,90	6,97	102,3	166,8	7,72	7,91	5	5	5	5
E 55,7	6,99	6,98	106,0	164,6	7,70	7,47	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			19/07/2011							
Data parâmetros finais			21/07/2011							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	16/08/2011	Paracetamol	Água destilada reconstituída sem fotoperíodo	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)	O.D. (mg.L^{-1})	48H	<i>C. dubia</i> (lote 1)
7,01	126,5	7,91	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,01	7,17	126,5	189,0	7,91	7,92	0	0	0	1
A 10,0	7,02	7,23	160,2	176,3	7,81	7,88	0	0	1	0
B 14,1	7,02	7,16	127,2	183,5	7,68	7,90	1	1	1	0
C 19,9	7,00	7,08	127,9	169,7	7,8	7,86	1	1	1	1
D 28,8	6,98	6,94	159,2	186,3	7,9	7,91	1	2	2	5
E 39,5	6,86	6,99	144,1	200	7,78	7,78	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			16/08/2011							
Data parâmetros finais			18/08/2011							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	18/07/2011	Dipirona sódica	Água destilada reconstituída sem fotoperíodo	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S} \cdot \text{cm}^3$)	O.D. ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	48H	<i>C. dubia</i> (lote 2)
7,00	100,0	6,77	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	pH		Condutividade ($\mu\text{S} \cdot \text{cm}^3$)		O.D. ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,00	7,07	100,0	112,0	6,77	7,00	0	0	0	0
A 10,0	7,02	7,03	62,4	78,9	6,78	6,88	2	1	0	1
B 14,1	7,03	7,06	57,8	77,5	6,44	6,67	4	3	2	2
C 19,9	7,01	6,98	53,2	78,3	6,52	6,56	4	4	1	5
D 28,8	6,98	6,88	59,7	72,1	6,49	6,58	5	3	5	5
E 39,5	6,89	6,74	56,6	72,5	7,60	7,8	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			18/07/2011							
Data parâmetros finais			20/07/2011							

**ANEXO Q - ECOTOXICIDADE AGUDA DE PARACETAMOL - INFLUÊNCIA DO
FOTOPERÍODO (*C. silvestrii*)**

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	17/08/2010	Paracetamol	Água natural reconstituída com fotoperíodo (lote 67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)	O.D. (mg.L^{-1})	48H	<i>C. silvestrii</i>
7,1	142,2	7,62	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,1	6,93	142,2	163,9	7,62	8,22	0	0	0	0
A 10,0	7,05	6,96	143,1	143,1	8,16	8,83	0	0	0	0
B 14,1	7,0	7,0	142,4	142,4	8,21	8,93	0	0	1	1
C 19,9	6,99	6,98	143,4	143,4	8,21	8,89	1	1	1	0
D 28,0	6,98	7,01	141,9	141,9	8,22	8,99	3	3	2	3
E 39,5	6,95	6,98	142,0	142,0	8,19	8,99	5	4	3	4
Data parâmetros iniciais			17/08/2010							
Data parâmetros finais			19/09/2010							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	19/08/2010	Paracetamol	Água natural reconstituída com fotoperíodo (lote 67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)	O.D. (mg.L^{-1})	48H	<i>C. silvestrii</i>
7,1	178,5	8,17	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,1	7,09	178,5	174,9	8,17	8,22	0	0	0	0
A 10,0	7,35	6,96	180,2	171,4	8,33	8,39	0	1	0	0
B 14,1	7,22	7,03	178,7	164,7	8,52	8,76	0	0	0	1
C 19,9	7,22	6,91	181,3	170,8	8,47	8,68	1	2	3	2
D 28,0	7,25	7,03	181,0	174,4	8,59	8,72	2	4	2	3
E 39,5	7,06	6,95	190,1	173,7	8,49	8,64	3	4	5	5
F 55,7	7,10	6,84	190,7	182,0	8,52	8,65	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			19/08/2010							
Data parâmetros finais			21/08/2010							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	24/08/2010	Paracetamol	Água natural reconstituída com fotoperíodo (lote 67)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)	O.D. (mg.L^{-1})	48H	<i>C. silvestrii</i>
7,1	149,0	8,3	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,1	7,2	149,0	154,7	8,3	8,5	0	0	0	1
A 10,0	7,47	7,3	152,0	165,7	8,2	8,6	1	1	0	0
B 14,1	7,55	6,99	153,0	163,7	8,3	8,6	1	2	3	1
C 19,9	7,62	7,2	147,8	176,7	8,4	8,7	1	2	3	4
D 28,0	7,51	7,34	148,2	177,6	8,5	8,6	4	3	3	4
E 39,5	7,63	7,62	152,0	178,4	8,6	8,2	3	4	4	4
F 55,7	7,63	7,64	155,8	179,8	8,5	8,2	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			24/08/2010							
Data parâmetros finais			26/08/2010							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	22/03/2011	Paracetamol	Água natural reconstituída sem fotoperíodo (lote 74)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)	O.D. (mg.L^{-1})	48H	<i>C. silvestrii</i>
7,1	132,9	7,71	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,1	-	132,9	139,0	7,71	8,0	1	0	0	1
A 14,1	-	-	132,3	145,0	7,84	8,1	1	0	1	1
B 19,9	-	-	131,3	148,1	7,81	8,0	1	1	1	0
C 28,0	-	-	131,2	150,1	7,93	7,9	2	1	4	1
D 39,5	-	-	131,3	149,6	7,96	7,8	3	2	3	5
E 55,7	-	-	131,8	174,5	7,72	7,9	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais			29/03/2011							
Data parâmetros finais			31/03/2011							

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	23/03/2011	Paracetamol	Água natural reconstituída sem fotoperíodo (lote 74)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição		O.D.	Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)	(mg.L^{-1})	48H	<i>C. silvestrii</i>
7,2	150,0	7,48	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,2		150,0	160,0	7,71	7,74	0	0	0	0
A 14,1	--		151,6	152,0	7,48	7,76	0	0	0	2
B 19,9			151,7	176,6	7,41	7,64	2	0	2	3
C 28,0			151,9	166,3	7,48	7,48	5	2	3	2
D 39,5			151,8	164,8	7,47	7,8	5	5	5	5
E 55,7			152,2	178,1	7,42	7,52	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais					23/03/2011					
Data parâmetros finais					25/03/2011					

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	08/06/2011	Paracetamol	Água natural reconstituída com fotoperíodo (lote 77)	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição		O.D.	Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)	(mg.L^{-1})	48H	<i>C. silvestrii</i>
7,01	132,7	8,26	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (mg.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^3$)		O.D. (mg.L^{-1})		organismos imóveis/réplica (48h)			
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	1	2	3	4
controle	7,01	7,56	132,7	143,5	8,25	8,43	0	0	0	0
A 14,1	7,19	7,37	122,8	144,6	8,25	8,67	0	2	2	1
B 19,9	7,12	7,35	125,4	154,7	8,27	8,33	2	2	5	2
C 28,0	7,13	7,45	126,7	134,6	8,27	8,42	5	5	4	5
D 39,5	7,20	7,37	127,1	136,8	8,28	8,34	5	5	5	5
E 55,7	7,47	7,58	127,4	140,1	8,28	8,54	5	5	5	5
Data parâmetros iniciais					08/06/2011					
Data parâmetros finais					10/06/2011					

ANEXO R - ECOTOXICIDADE AGUDA DE PARACETAMOL (*D. rerio*)

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
1	20/12/2011	Paracetamol	Água destilada reconstituída	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	96 h	<i>D. rerio</i> (25°C)
7,20	137,9	7,20		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (g.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		N° organismos mortos
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	
controle	7,20	7,00	137,9	144,2	7,20	7,10	0
A 0,2	7,38	6,80	197,0	148,0	6,80	8,13	1
B 0,4	7,46	7,02	140,9	146,1	7,02	8,12	2
C 0,8	7,52	6,89	140,9	149,7	6,89	8,14	7
D 1,6	7,57	6,87	134,6	149,7	6,87	8,10	10
E 3,2	7,58	6,75	151,2	151,2	6,75	8,10	10
Data parâmetros iniciais		20/12/2011					
Data parâmetros finais		24/12/2011					

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
2	20/12/2011	Paracetamol	Água destilada reconstituída	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	96 h	<i>D. rerio</i> (25°C)
7,20	137,9	7,20		Responsável: Vanessa Lameira

Concentrações (g.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		N° organismos mortos
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	
controle	7,20	7,00	137,9	144,2	7,20	7,10	0
A 0,8	7,38	6,80	197,0	148,0	6,80	8,13	0
B 1,6	7,46	7,02	140,9	146,1	7,02	8,12	2
C 3,2	7,52	6,89	140,9	149,7	6,89	8,14	3
D 6,2	7,57	6,87	134,6	149,7	6,87	8,10	4
E 12,8	7,58	6,75	151,2	151,2	6,75	8,10	10
Data parâmetros iniciais		20/12/2011					
Data parâmetros finais		24/12/2011					

Teste	Data	Substância teste	Tipo de água de diluição	
3	12/02/2012	Paracemol	Água destilada reconstituída	
Parâmetros físico-químicos da água de diluição			Duração	Organismo teste
pH	Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	O.D. (mg.L^{-1})	96 h	<i>D. rerio</i> (25°C)
7,15	132,0	7,07	Responsável: Vanessa Lameira	

Concentrações (g.L^{-1})	pH		Condutividade ($\mu\text{S.cm}^{-1}$)		O.D. (mg.L^{-1})		N° organismos mortos
	inicial	final	inicial	final	inicial	final	
controle	7,15	7,10	132,0	120,8	7,07	7,00	1
A 0,8	7,08	6,99	130,2	120,8	7,07	7,60	3
B 1,6	7,18	6,99	124,4	113,0	7,08	7,66	3
C 3,2	7,17	7,02	116,3	113,8	7,08	7,78	3
D 6,2	7,26	7,04	114,8	113,7	7,09	7,34	8
E 12,8	7,27	7,09	114,9	111,6	7,10	7,36	10

Data parâmetros iniciais 12/02/2012

Data parâmetros finais 16/02/2012

**ANEXO S - ECOTOXICIDADE CRÔNICA DE PARACETAMOL - INFLUÊNCIA
DA TEMPERATURA (*D.similis*)**

Substância teste: Paracetamol Teste: 1 Organismo-teste: <i>D. smilis</i> 20°C Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 75							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
28/04	controle	7,02	7,88	136,5	160,1	7,98	8,30
30/04		7,12	7,90	142,6	148,2	8,02	8,43
02/05		7,10	7,83	141,1	144,5	8,40	8,66
05/05		7,04	7,89	123,0	139,3	8,00	8,23
07/05		7,06	8,02	158,7	167,4	7,69	8,44
09/05		7,00	8,45	145,3	158,9	7,20	8,59
11/05		7,01	8,60	144,2	166,9	8,19	8,99
28/04	A 1,5625mg.L ⁻¹	7,05	7,83	139,7	152,7	8,00	8,36
30/04		7,13	7,80	141,3	145,8	8,06	8,49
02/05		7,18	7,90	141,9	146,9	8,33	8,63
05/05		7,08	7,93	141,1	145,6	8,08	8,26
07/05		7,12	8,12	125,7	140,5	7,68	8,43
09/05		7,08	8,48	158,9	160,4	7,23	8,51
11/05		7,04	8,67	146,3	167,3	8,20	9,00
28/04	B 3,125mg.L ⁻¹	7,06	7,84	138,3	159,1	8,06	8,44
30/04		7,18	7,87	143,9	146,9	8,07	8,46
02/05		7,20	7,92	141,1	145,6	8,30	8,77
05/05		7,25	7,95	144,0	146,2	8,07	8,34
07/05		7,16	8,13	143,7	158,4	7,69	8,46
09/05		7,09	8,50	159,1	165,3	7,25	8,59
11/05		7,06	8,69	146,9	145,3	8,23	9,10
28/04	C 6,25mg.L ⁻¹	7,28	8,38	138,2	59,2	8,08	8,46
30/04		6,65	9,73	141,5	141,5	8,08	8,41
02/05		7,91	8,25	142,6	154,0	8,35	8,76
05/05		7,46	7,88	143,7	147,5	8,08	8,38
07/05		7,76	7,79	141,6	249,6	7,64	8,42
09/05		7,79	8,45	144,5	154,7	7,27	8,54
11/05		7,78	8,53	140,5	147,3	8,24	9,00
28/04	D 12,5mg.L ⁻¹	7,27	8,28	139,0	151,0	8,08	8,45
30/04		6,72	9,37	142,6	142,6	8,07	8,46
02/05		7,98	8,21	143,7	150,7	8,38	8,71
05/05		7,53	8,22	141,6	147,9	8,07	8,32
07/05		7,85	8,28	144,6	154,8	7,69	8,40
09/05		7,89	8,56	144,1	156,9	7,29	8,52
11/05		7,82	8,85	148,9	160,2	8,29	9,01
28/04	E 25,0mg.L ⁻¹	7,23	8,10	138,5	138,5	8,14	8,40
30/04		6,82	9,23	140,7	140,7	8,15	8,36
02/05		7,97	8,32	148,1	148,1	8,43	8,65
05/05		7,52	8,39	148,1	149,3	8,16	8,33
07/05		7,86	8,38	146,8	159,0	7,77	8,20
09/05		7,92	8,29	150,9	159,6	7,58	8,67

Substância teste: Paracetamol							
Teste: 2 Organismo-teste: <i>D. smilis</i> 20°C Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 76							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
13/05	controle	7,14	7,49	130,6	155,8	7,94	6,65
15/05		7,05	7,54	160,0	158,3	6,97	8,22
17/05		7,04	7,54	154,0	152,1	8,02	7,88
19/05		7,05	7,83	142,5	155,9	7,20	7,89
21/05		7,01	8,74	165,4	152,1	7,70	7,87
23/05		7,09	8,63	159,0	150,9	7,98	7,46
25/05		7,04	8,86	143,4	145,0	8,09	9,00
13/05	A 1,5625mg.L ⁻¹	7,16	7,47	132,7	156,0	7,15	6,68
15/05		7,08	7,56	162,5	157,9	6,72	7,77
17/05		7,03	7,54	157,3	154,0	7,92	7,89
19/05		7,08	7,87	145,3	157,3	7,29	8,95
21/05		7,02	8,78	169,2	154,1	7,44	7,65
23/05		7,02	8,63	160,2	155,3	7,45	7,63
25/05		7,06	8,89	153,2	148,0	7,25	7,49
13/05	B 3,125mg.L ⁻¹	7,14	7,49	145,9	157,2	7,18	6,50
15/05		7,09	7,62	164,5	158,1	6,68	7,88
17/05		7,05	7,68	168,2	155,6	7,93	8,75
19/05		7,06	7,80	169,3	158,2	7,44	7,89
21/05		7,07	8,87	171,2	156,5	7,69	8,90
23/05		7,03	8,53	169,2	156,2	7,28	7,62
25/05		7,08	8,99	168,2	149,3	7,24	7,50
13/05	C 6,25mg.L ⁻¹	7,18	7,50	149,3	158,3	7,28	7,01
15/05		7,12	7,59	167,5	158,8	6,65	6,65
17/05		7,08	7,70	167,6	157,7	7,91	8,18
19/05		7,06	7,87	170,9	159,5	7,46	7,76
21/05		7,08	8,98	170,9	157,3	7,76	7,84
23/05		7,09	8,65	172,1	156,2	7,39	7,87
25/05		7,17	8,93	170,3	149,8	7,28	7,68
13/05	D 12,5mg.L ⁻¹	7,19	7,57	152,1	159,3	7,22	7,00
15/05		7,14	7,63	166,3	158,9	6,72	7,00
17/05		7,09	7,74	168,3	158,9	7,95	8,47
19/05		7,13	7,89	174,0	160,2	7,38	7,84
21/05		7,15	8,77	170,9	162,8	7,90	8,02
23/05		7,18	8,69	173,8	158,9	7,42	7,69
25/05		7,28	8,98	170,9	150,3	7,35	7,72
13/05	E 25,0mg.L ⁻¹	7,19	7,68	156,0	160,0	7,28	7,15
15/05		7,15	7,68	167,1	167,8	6,75	8,90
17/05		7,16	7,72	168,9	168,9	8,0	8,00
19/05		7,15	7,88	177,2	166,6	7,38	8,01
21/05		7,17	8,71	175,6	164,9	7,90	7,64

Substância teste: Paracetamol Teste:3 Organismo-teste: <i>D. smilis</i> 20°C Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 77							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
18/05	controle	7,03	7,18	132,0	132,0	7,80	7,66
20/05		7,06	7,22	123,0	123,0	7,60	6,65
23/05		7,1	7,40	134,0	134,0	7,76	7,80
25/05		7,12	7,47	146,5	146,5	7,44	7,66
27/05		7,05	7,13	151,1	152,1	8,02	8,12
30/05		7,15	7,28	138,8	138,8	8,01	8,18
01/06		7,08	8,00	140,7	160,6	8,06	8,80
18/05	A 0,78 1mg.L ⁻¹	7,04	7,19	130,0	140,1	8,00	8,67
20/05		7,14	7,44	141,0	138,7	8,52	8,60
23/05		7,08	7,18	140,7	157,0	6,76	6,43
25/05		7,18	7,32	148,5	146,2	7,74	7,24
27/05		7,07	7,28	150,2	152,9	8,03	8,14
30/05		7,18	7,46	144,9	140,5	8,01	8,22
01/06		7,10	7,22	154,2	164,6	8,05	8,85
18/05	B 1,5625mg.L ⁻¹	7,07	7,22	150,3	142,3	8,02	8,48
20/05		7,13	7,12	131,1	138,8	8,8	7,66
23/05		7,13	7,28	145,8	135,5	7,75	6,70
25/05		7,18	7,20	150,9	155,3	7,75	7,15
27/05		7,09	7,35	153,4	153,1	8,03	8,22
30/05		7,16	7,30	145,0	141,4	8,09	8,25
01/05		7,13	7,42	156,1	165,7	8,15	8,90
18/05	C 3,125mg.L ⁻¹	7,00	7,22	131,9	140,1	8,52	8,68
20/05		7,13	7,46	139,5	148,8	6,88	6,65
23/05		7,08	7,30	149,1	158,2	7,78	7,30
25/05		7,15	7,22	145,3	148,1	7,86	7,72
27/05		7,12	7,25	154,0	153,1	8,03	8,22
30/05		7,14	7,32	147,3	141,4	8,09	8,25
01/05		7,12	7,37	155,8	165,7	8,15	8,90
18/05	D 7,5mg.L ⁻¹	7,06	7,44	133,4	143,8	8,66	8,68
20/05		7,13	7,20	143,1	146,4	6,92	6,99
23/05		7,16	7,30	153,3	153,8	7,76	7,32
25/05		7,13	7,34	147,5	148,2	7,30	7,40
27/05		7,09	7,32	152,4	153,5	8,06	8,25
30/05		7,15	7,30	148,3	143,3	8,15	8,55
01/05		7,16	7,37	155,1	166,7	8,18	8,50
18/05	E 25,0mg.L ⁻¹	7,05	7,44	132,2	142,1	8,57	6,99
20/05		7,10	7,24	142,7	140,1	6,95	6,86
23/05		7,10	7,37	148,8	147,7	7,03	6,70
25/05		7,08	7,38	146,0	150,0	7,13	6,77
27/05		7,16	7,43	147,0	148,0	7,08	6,88
30/05		7,16	7,40	148,0	159,3	7,16	7,00

Ensaio 1																						
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
28/04	Controle	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
30/04		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
02/05		.	.	.	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
05/05		16	+	15	14	1	20	.	18	11	12	.	19	m	m	24	12	14	13	14.	16.	+
07/05		37	.	.	17	16	.	.	.	.	10+	.	33	.	.	38	16	36	37	27	50	.
09/05		.	.	41	22	8	31	.	38	38	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11/05		10	.	19	.	3	22	.	14	14	.	.	20	.	.	15	19	10	12	19	15	.
12/05		1	.	.	30	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
28/04	B	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
30/04		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
02/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
05/05		16	1	9	+	m	12	14	15	m	12	.	10	16	17	15	4	18	18	15	18	20
07/05		24	18	30	.	.	45	38	33	.	12	.	.	19	8	.	.	.	26	14	17	13
09/05		19	10	19	.	.	+	17	18	.	20	.	20	20	13	30	36	10	7	7	5	+
11/05		.	.	.	.	.	.	4	.	.	.	.	+	19	17	27	21	16	28	.	+	.
12/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	6	.	.	.	.
28/04	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	E	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
30/04		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
02/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
05/05		15	11	16	5	16	20	18	15	16	16	.	.	.	+	.	+	.	4	3	10	10
07/05		.	.	.	13	21	15	11	23	.	6	.	.	.	.	.	.	.	.	8	.	.
09/05		42	+	48	23	15	15	22	18	20	18	.	10	5+	.	+	.	+	25	24	+	+
11/05		3	.	10	18	17	19	14	9	22	17	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.
12/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.	.

Ensaio 2																						
Data	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
13/05	Controle	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
15/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
19/05		9	11	9	9	11	9	13	10	10		10	12	10	8	11	13	10	10	5	9	9
21/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23/05		34	28	31	27	12	26	25	30	12		25	28	39	16	36	35	31	17	26	27	22
25/05		.	.	.	.	21	.	.	.	.		.	11	8+	.	.	.	4	24	.	.	10
27/05		9	16	15	16	11	5	.	.	10		5	.		14	17	12	7	6	10	11	19
13/05	B	.	.	.	.	.	.	.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
15/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
19/05		.	7	12	13	12	9	7	8	13		12	3	9	5	5	10	9	10	9	12	8
21/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23/05		8	23	13+	26	23	33	12	12	26		33	12	15	+	12	8	5	15	5+	20	20
25/05		+	+		7	+	.	22	18	11		11	1+	19		24	21+	9	18		2	9
27/05					6		16	10	.	.		.		+		+		13+	19		2+	9+
13/05	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
15/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
19/05		13	11	8	9	15	9	8	14	5		10	5	5	.	5	3	2	5	7	.	6
21/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23/05		14	+	10	.	11	10	13	18	12		12	3	+	22	6	3	16	.	1	1	.
25/05		+	+	+	23	11+	21	6	14+	19		4	12		.	16	17	.	15	7	+	5
27/05					12		13	18		12		20	13		12+	14	7	10	9	10		12

Ensaio 3																					
Data	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
18/05	Controle	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
25/05		5	6	11	14	11	12	11	21	11		10	10	6	16	14	.	14	21	16	6
27/05		10	12	19	26	20	10	14	12	7	.	13	7	17	20	19	5	15	19	15	.
29/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	21	.
31/05		18	22	27	27	13	15	12	12	8	23	12	18	18	18	23	14	22	15	16	28
02/05		26	21	38	17	12	12	18	10	16	24	7	10	16	10	16	10	12	15	18	.
18/05	B	.	.	.	.	.	.	.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
25/05		10	8	11	15	7	11	9	17	16	18	10	15	10	15	12	10	6	14	12	11
27/05		17	10	15	13	.	9	9	+	10	21	10	14	12	9	9	.	10	22	14	.
29/05			14	16	21	16	20	17		17	23	1.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
31/05		15	24	.	2	15	15	11		.	.	11	17	15	20	15	12	23	22	18	22
02/05		10	1	15	10	5	.	.		15	18	16	20	18	21	21	15	19	13	22	.
18/05	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
25/05		11	.	9	4	13	12	12	7	13	14	5	16	.	7	19	17	18	.	.	.
27/05		.	13	12	10	19	22	19	.	9	16	16	.	.	.	.	.	.	24	20	10
		.	2	4	17	.	2	.	.	.	.	21	20	22	20	22	21	18	.	.	.
29/05																					
31/05		33	28	18	14	20	22	20	13	18	14	13	16	22	2	2	7	6	6	.	.
02/05		.	.	19	.	15	16	20	21	13	19	.	.	.	.	.	11	.	3	.	.

Substância teste: Paracetamol Teste: 1 Organismo-teste: <i>D. smilis</i> 25°C Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 75							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
20/04	controle	7,00	7,12	142,0	154,7	8,03	8,13
22/04		7,02	7,33	151,5	152,0	7,47	7,61
25/05		7,03	7,70	153,0	155,4	7,64	8,30
27/05		7,10	7,87	142,6	142,8	7,65	8,44
29/05		7,13	7,99	150,7	142,8	7,70	8,03
20/04	A 3,125mg.L ⁻¹	7,01	7,16	144,0	158,1	8,03	8,13
22/04		7,04	7,44	154,6	155,3	7,47	7,61
25/05		7,01	7,58	158,1	142,1	7,64	8,30
27/05		7,03	7,70	143,0	145,0	7,65	8,44
29/05		7,01	7,77	150,1	141,3	7,70	8,03
20/04	B 6,25mg.L ⁻¹	7,06	7,18	144,5	149,3	8,02	8,05
22/04		7,05	7,78	154,2	151,0	7,82	8,04
25/05		7,03	7,16	160,2	152,9	7,87	8,01
27/05		7,04	7,24	148,1	141,5	7,88	8,32
29/05		7,04	7,32	150,7	144,8	8,0	8,39
20/04	C 12,5mg.L ⁻¹	7,01	7,25	148,3	150,3	8,07	8,09
22/04		7,05	7,22	158,4	158,9	8,09	8,14
25/05		7,09	7,67	154,2	157,9	8,05	8,33
20/04	D 25,0mg.L ⁻¹	7,03	7,27	150,3	160,4	8,08	8,00
20/04	E 50,0 mg.L ⁻¹	7,06	7,23	177,2	178,2	8,00	7,09

Substância teste: Paracetamol Teste: 2 Organismo-teste: <i>D. smilis</i> 25°C Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 75							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
06/05	controle	7,20	7,99	123,0	141,7	7,30	8,00
08/05		7,00	7,10	144,0	140,3	7,30	8,00
11/05		7,01	7,16	132,9	143,1	7,20	8,02
13/05		7,00	7,32	140,3	140,8	7,52	8,10
15/05		7,02	7,46	128,3	135,2	7,24	8,05
06/05	A 1,5625mg.L ⁻¹	7,22	8,10	124,1	141,1	7,32	8,15
08/05		7,00	7,10	144,0	140,7	7,44	8,20
11/05		7,01	7,16	132,9	144,0	7,42	8,26
13/05		7,00	7,32	140,3	147,0	7,60	8,33
15/05		7,02	7,46	128,3	138,2	7,30	8,12
06/05	B 3,125mg.L ⁻¹	7,20	8,08	122,9	143,1	7,38	8,10
08/05		7,04	7,45	140,9	142,1	7,40	8,16
11/05		7,05	7,34	133,8	143,0	7,46	8,28
13/05		7,09	7,44	142,8	147,3	7,58	8,44
15/05		7,08	7,40	138,9	138,7	7,32	8,28
06/05	C 6,25mg.L ⁻¹	7,22	8,18	141,3	143,1	7,38	8,10
08/05		7,06	7,49	141,6	142,1	7,40	8,16
11/05		7,03	7,38	143,7	143,0	7,46	8,28
13/05		7,12	7,40	149,5	147,3	7,58	8,44
15/05		7,05	7,36	144,5	138,7	7,32	8,28
06/05	D 12,5mg.L ⁻¹	7,20	8,10	142,8	142,9	7,40	8,12
08/05		7,09	7,49	140,9	140,2	7,46	8,15
11/05		7,07	7,32	144,8	145,0	7,49	8,30
13/05		7,16	7,45	150,4	146,7	7,59	8,42
15/05		7,25	7,38	143,9	139,8	7,30	8,30
06/05	E 25,0mg.L ⁻¹	7,19	8,13	148,0	142,8	7,38	7,49
08/05		7,10	7,56	148,1	148,1	7,30	8,32
11/05		7,09	7,08	145,0	149,1	7,61	8,39
13/05		7,12	7,02	145,9	149,6	7,44	8,66

Substância teste: Paracetamol Teste: 3 Organismo-teste: <i>D. smilis</i> 25°C Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 75							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
01/06	controle	7,00	8,00	142,8	133,6	8,36	8,29
03/06		7,00	8,12	133,0	107,8	6,66	7,18
05/06		7,03	8,20	132,7	136,7	8,26	8,77
07/06		7,09	8,10	140,3	132,8	8,56	8,56
10/06		7,07	8,11	180,5	192,0	8,44	8,42
01/06	A 1,5625mg.L ⁻¹	7,08	7,60	130,2	129,1	7,60	8,29
03/06		7,00	7,79	133,0	136,9	6,66	6,78
05/06		7,03	8,20	112,7	116,7	8,26	8,77
07/06		7,09	8,10	140,3	132,8	8,50	8,56
10/06		7,07	8,11	180,5	135,4	8,51	8,42
01/06	B 3,125mg.L ⁻¹	7,00	7,63	122,9	142,3	7,66	8,10
03/06		7,09	7,45	120,9	136,8	6,69	7,00
05/06		7,04	7,34	110,8	114,7	8,54	8,80
07/06		7,06	7,44	142,8	107,7	8,55	8,77
10/06		7,10	7,40	138,9	135,7	7,32	8,28
01/06	C 6,25mg.L ⁻¹	7,06	7,76	129,0	133,3	7,68	8,30
03/06		7,02	7,48	122,9	123,4	6,69	6,16
05/06		7,09	7,47	110,7	111,7	8,44	8,67
07/06		7,10	7,40	142,8	135,9	8,44	8,68
10/06		7,19	7,39	135,2	136,2	7,43	8,50
01/06	D 12,5mg.L ⁻¹	7,20	8,10	129,3	137,1	7,32	8,07
03/06		7,09	7,49	122,4	124,1	7,65	6,23
05/06		7,07	7,32	110,0	108,0	6,78	8,61
07/06		7,16	7,45	132,1	156,7	8,46	8,50
10/06		7,25	7,38	136,9	157,8	8,42	8,55
01/06	E 25,0mg.L ⁻¹	7,19	8,13	148,9	133,6	7,08	8,32
03/06		7,10	7,56	122,5	124,8	7,03	6,27
05/06		7,09	7,08	100,3	111,1	8,00	8,34
07/06		7,12	7,02	126,8	137,0	8,51	8,59
10/06		7,20	7,00	169,0	180,0	8,57	8,50

Ensaio 1																						
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20/04	Controle	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22/04		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
25/05		18	19	12	17	19	20	20	19	17	25		23	24	18	18	17	26	+	+	13	5
27/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
29/05		21	17	10	9	14	30	12	26	28	10		15	27	17	14	20	24			29	20
30/05		17	15	27	15	30	15 ⁺	39	25	12	13		25	.	35	+	10	10			18	9
B		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20/04		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22/04		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
25/05		30	11	24	13	10	+	13	+	27	25		22	18	8	+	+	+	1+	+	19	10
27/05		+	+	+	+	+		.		.	.		+	+	+						14	50
29/05								17		17	16										+	+
30/05								+		+	+											
D		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	E	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20/04		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22/04		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Ensaio 2																						
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
06/05	Controle	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
08/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11/05		15	10	16	13	11	15	13	7	11	4		8	10	5	12	8	6	11	11	6	15
13/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15/05		16	18	24	+	18	26	24	44	25	17		34	32	36	23	13	20	34	19	34	20
16/05		18	32	17		34	5	30	10	25	26			22	12+	34	18	1	14	40	+	40
	B	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
06/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
08/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11/05		14	10	12	11	3	7	11	4	6	8		11	10	2	6	13	13	7	11	11	8
13/05													.	+	.	.	.	.	.	.	.	.
15/05		27	18	41	37	10	18	15	18	21	11		14		10	6	25	14	33	21	8	15
16/05		2	10+	7+	+	26	10+	12	28	10	+		37+		+	+	15	20	+	+	10+	+
	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	E	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
06/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
08/05		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11/05		.	.	14	9	8	14	11	8	8	4		1	.	1	.	.	.	.	.	5	1
13/05		10	18	16	7	21	16	21	10	10	2		11	4	+	1+	2	9+	14	31	3+	5+
15/05		6	22	5+	25	29	12	13	28	+	+		+	+								
16/05		+				+	+	+	+													

Ensaio 3																						
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
01/06	Controle	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
03/06		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
05/06		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
07/06		6	.	6	7	5	.	6	.	9	.		12	7	.	+	6	3	+	8	.	6
09/06		1	7	8	14	5	12	10	4	+	.		6	15	11		10	2		13	.	4
10/06		14	18	4	14	14	22	17	30		22		1	14	7		10	7		16	8	12
11/06		12	.	14	6	17	7	6	.		.			15	10		14	7		12	10	.
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
01/06	B	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
03/06		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
05/06		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	5	.	9	.	.	.	5	.
07/06		6	6	.	6	9	8	.	6	.			12	19	10	8	.	9	18 +	13	9	11
09/06		16	8	6	13	11	12	10	12	22	4		.	.	.	.	+	19		8+	13	15
10/06		16	7	12	7	13	12	20	16	10	12		14	19 +	12	6					15	1
11/06		+	11	1	1	13	14	.	16	+	>		.		21	16					.	.
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
01/06	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
03/06		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
05/06		.	.	.	+	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
07/06		12	12	5		7	7	.	.	.	.		5	6	.	4	.	6	.	.	.	.
09/06		.	+	+		10	10	18	16	10	5		10	.	1	12	8	10	5	8	.	18
10/06		10 +				+	+	+	16 +	17	24		+	12	11 +	+	19	+	4+	18 +	5	14
11/06														11 +			+				+	10

ANEXO T - ECOTOXICIDADE CRÔNICA DE PARACETAMOL - (*C.dubia*)

Teste: 1		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 68			
Organismo-teste: <i>C.dubia</i>		Duração: 7 dias					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
23/09	controle	7,00	8,38	170,0	211,0	8,0	10,16
25/09		7,08	7,27	164,5	178,3	7,56	8,28
27/09		7,01	8,30	162,0	189,5	8,0	8,67
29/09		7,04	8,37	161,8	174,3	8,2	8,65
23/09	A 3,0mg.L ⁻¹	6,64	8,04	190,0	192,3	7,99	9,65
25/09		7,3	7,28	166,4	178,0	7,53	8,41
27/09		7,04	8,45	162,5	186,8	8,10	8,25
29/09		7,06	8,47	164,8	187,4	8,40	8,79
23/09	B 6,0mg.L ⁻¹	7,01	8,32	172,1	174,0	8,0	10,47
25/09		7,11	7,55	165,4	176,6	7,57	8,53
27/09		7,05	8,02	163,7	175,8	8,2	8,49
29/09		7,06	8,34	162,3	176,9	8,26	8,46
23/09	C 12,0mg.L ⁻¹	6,91	8,54	171,0	174,0	7,96	10,69
25/09		7,09	7,75	165,5	179,1	7,60	9,09
27/09		7,15	7,86	163,4	182,4	8,1	9,45
29/09		7,2	8,58	176,8	184,6	8,67	8,95
23/09	D 24,0mg.L ⁻¹	6,92	8,58	171,6	172,0	7,98	10,79
25/09		7,08	7,43	165,0	177,1	7,66	8,70
27/09		7,12	7,87	163,5	185,4	8,26	9,25
29/09		7,14	8,36	176,5	186,1	8,64	8,47
23/09	E 48,0mg.L ⁻¹	8,5	7,68	181,9	177,0	7,9	9,47

		Ensaio 1																					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Data		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
23/09	controle	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	a	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
24/09		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
25/09		.	.		3	6	.	5	.		4	.		4	.	3	.	.		5	3	2	.
26/09		3	4	7	4	.	.	3	4	.	2		.	4	.	3	3	3	.	.	.		4
27/09		11	7	9	.	8	7	8	.	7	7		5	7	7	5	5	8	9	7	3	5	
28/09		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		8	.	7	9	7	8	9	11	9	6	
29/09		.	12	.	7	8	6	.	8	5	8		.	8	.	.	.	.	.	8	10	.	
30/09		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
23/09	b	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	c	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
24/09		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
25/09		.	3	.	.	.	4	4	.	.	2	.	.	.	.	4	+	2	.	4	.	.	
26/09		4	.	4	2	4	.	.	4	4	.		3	4	.	.	.	.	.	.	.	.	
27/09		7	7	8	6	6	7	8	5	4	5		.	.	.	.	.	+	+	1	+	+	
28/09		8	7	6	7	9	4	9	8	.	9		.	.	.	.	.	.	.	1+	.	.	
29/09		.	.	.	.	.	4	6	.	7	5		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
30/09		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
23/09	d	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
24/09		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
25/09		.	.	.	.	+	.	.	.	.	+		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
26/09		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
27/09		.	.	.	.	.	+	+	+	+	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
28/09		+	+	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
29/09		.	.	.	+	+	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
30/09		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	

Teste: 2		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71			
Organismo-teste: <i>C.dubia</i>		Duração: 7 dias					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
09/12	controle	7,0	8,22	142,0	154,6	8,0	9,8
12/12		7,02	8,43	160,0	168,9	8,09	9,8
14/12		7,1	8,45	155,9	172,4	8,01	9,4
09/12	A 0,325mg.L ⁻¹	6,62	8,02	141,3	156,9	7,9	9,78
12/12		6,70	8,22	154,8	176,2	8,09	9,15
14/12		7,04	8,34	160,5	168,3	8,0	9,4
09/12	B 0,75mg.L ⁻¹	6,65	8,02	148,6	159,1	7,82	9,88
12/12		6,70	7,55	154,8	169,3	7,99	9,45
14/12		7,01	8,25	178,0	188,0	8,01	9,10
09/12	C 1,5mg.L ⁻¹	6,81	8,04	138,8	145,8	8,0	9,04
12/12		6,79	7,70	158,9	165,2	7,89	9,98
14/12		7,03	7,57	180,9	190,3	8,05	9,23
09/12	D 3,0mg.L ⁻¹	6,79	8,02	138,5	144,9	8,2	9,11
12/12		6,77	7,43	162,1	176,3	7,90	9,45
14/12		7,0	7,86	174,9	183,4	8,1	9,91
09/12	E 6,0mg.L ⁻¹	6,79	7,99	138,0	148,3	8,0	9,0
12/12		6,73	7,90	165,9	176,7	7,88	8,3
14/12		7,01	7,98	188,9	189,4	8,0	7,5

		Ensaio 2																				
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
09/12	Con T.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	a	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
10/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
11/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
12/12		.	.	.	.	4	.	4	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
13/12		5	6	6	6	.	6	5	4	4	5	.	5	4	4	5	5	4	5	.	.	4
14/12		9	10	9	7	8	9	5	7	6	.	.	8	4	1	8	1	9	1	3	2	8
15/12	.	11	.	.	11	.	.	.	.	7	.	1	6	1	1	6	1	6	1	12	8	
16/12	+	.	.	1	1	.	1	1	1	1	1	.	.	.	.	.	0	.	2	.	.	
09/12	b	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
10/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
11/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
12/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	4	3	6	.	5	.	
13/12		4	4	5	1	4	4	5	4	1	4	.	6	5	4	5	.	.	.	5	.	5
14/12		9	7	2	9	9	9	9	8	6	7	.	3	8	9	1	8	6	1	6	10	8
15/12	.	.	.	.	11	.	.	4	7	.	.	.	.	.	.	9	8	1	1	10	1	
16/12	8	9	9	1	.	1	1	7	.	8	.	.	1	1	1	1	1	.	1	11	+	
09/12	d	.	.	.	.	.	.	.	.	.	e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
10/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
11/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
12/12		.	.	.	.	.	.	+	4	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
13/12		4	4	4	4	5	6	.	.	4	3	.	1	8	1	7	2	8	9	9	5	1
14/12		8	10	8	3	6	8	.	.	4	3	.	0	.	0	.	2	8	9	9	5	1
15/12	.	.	.	.	.	6	.	1	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	6	1	
16/12	8	12	1	1	9	5	.	9	.	.	2	2	1	2	7	.	6	1	1	.	.	
			0	2									2					1	0			

Teste: 3		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71			
Organismo-teste: <i>C.dubia</i>		Duração: 7 dias					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
16/12	controle	7,0	8,56	158,8	167,9	7,56	8,89
18/11		7,18	8,45	143,1	159,9	7,8	8,45
21/11		7,12	8,56	146,9	167,2	7,58	9,65
16/12	A 0,75mg.L ⁻¹	7,05	9,00	157,4	176,8	7,68	8,70
18/11		7,15	9,10	150,6	168,5	7,85	8,73
21/11		7,18	8,89	142,7	164,7	7,98	9,25
16/12	B 1,5mg.L ⁻¹	6,85	8,87	159,6	175,3	7,63	8,64
18/11		7,27	8,59	158,3	169,7	7,65	8,76
21/11		7,38	8,87	143,7	164,8	7,85	8,99
16/12	C 3,0mg.L ⁻¹	6,85	8,89	158,8	175,4	7,55	8,54
18/11		7,26	8,56	165,3	165,8	7,62	8,65
21/11		7,31	8,80	150,4	172,7	8,19	8,86
16/12	D 6,0mg.L ⁻¹	6,86	8,53	158,8	170,0	7,61	9,00
18/11		7,21	8,44	163,2	185,4	7,45	9,15
21/11		7,43	8,60	143,0	188,7	8,13	8,90
16/12	E 12,0mg.L ⁻¹	6,84	6,68	159,4	180,9	7,64	8,80
18/11		6,61	4,47	215,0	228,0	7,45	8,28
21/11		6,67	6,58	140,4	159,0	8,24	8,81

		Ensaio 3																				
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
16/12	controle	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
18/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
19/12		3	4	4	2	6	6	3	3	6	3	.	4	+	10	7	m	3	4	5	6	6
20/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	5	7	.	.	.
21/12		10	+	10	5	6	6	6	3	6	10	.	3	.	5	6	.	5	7	8	8	12
22/12		6	.	10	7	8	8	9	10	12	8	.	.	.	10	6	.	.	.	11	6	5
23/12																						
16/12	B	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
18/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
19/12		2	2	5	2	5	3	4	5	8	5	.	11	16	.	14	15	15	10	m	m	4
20/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
21/12		10	9	4	2	5	.	10	10	10	10	.	9	5	7+	9	7	3	9	.	.	7
22/12		10	11	8	19	12	+	+	12	11	8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23/12																						
16/12	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
18/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
19/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20/12		11	12	13	12	+	+	+4	+	+	12	.	7	10	8	8	11	4	+	+	+	+
21/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22/12		7	+	7	1	.	.	.	.	.	.	7+	1	.	.	.	.	+	.	.	.	.
23/12																						

ANEXO T - ECOTOXICIDADE CRÔNICA DE PARACETAMOL - (*C.silvestrii*)

Teste: 1		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 70			
Organismo-teste: <i>C.silvestrii</i>		Duração: 7 dias					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	Inicial	final
26/11	controle	7,02	6,98	159,0	159,3	8,30	8,30
29/11		7,08	7,10	160,0	164,5	8,20	8,50
01/12		7,10	7,25	131,4	140,6	8,30	8,32
26/11	A 0,188mg.L ⁻¹	7,18	7,88	182,0	184,3	8,30	8,32
29/11		7,14	7,74	182,0	186,7	7,91	8,35
01/12		7,16	7,62	186,0	189,3	8,03	8,46
26/11	B 0,375mg.L ⁻¹	7,18	8,01	181,6	184,3	8,00	8,35
29/11		7,14	7,87	182,0	186,2	8,02	8,44
01/12		7,12	7,76	185,3	188,3	8,08	8,40
26/11	C 0,75mg.L ⁻¹	7,22	8,02	181,6	184,2	8,06	8,32
29/11		7,00	7,88	180,9	187,9	8,01	8,43
01/12		7,01	7,79	164,3	188,5	8,10	8,54
26/11	D 1,5mg.L ⁻¹	7,20	7,75	180,4	183,4	8,04	8,39
29/11		7,06	7,80	164,3	188,9	8,03	8,32
01/12		7,07	7,70	162,0	189,8	8,10	8,35
26/11	E 3,0mg.L ⁻¹	7,19	7,84	180,5	187,9	8,00	8,27

Ensaio 1																							
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
09/12	controle	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	a	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
10/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
11/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
12/12		.	4	2	4	2	4	.	2	.	3	.	2	.	5	.	6	m	m	.	.	.	
13/12		m	6	1	9	4	7	2	7	4	7	.	.	4	.	.	.	.	.	.	.	2	
14/12		.	.	.	.	7	.	6	10	7	.	.	.	10	6	7	5	7	.	.	8	5	5
15/12		.	5	.	12	.	13	7	.	.	10	.	.	12	.	11	10	9	.	.	9	.	.
16/12		.	9	5	14	9	13	.	13	5	11	.	.	9	12	13	.	1	.	.	12	5	8
09/12	b	c																					
10/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
11/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
12/12		.	4	3	.	2	.	.	2	.	.	.	.	.	4	.	.	5	4	4	.	3	
13/12		4	.	.	3	.	4	3	.	2	5	.	3	1	8	4	4	5	.	5	m	6	
14/12		7	8	8	6	7	8	6	7	6	10	.	7	7	.	7	10	10	8	10	.	11	
15/12		.	12	6	.	10	.	9	8	10	.	.	.	.	13	.	7	.	8	.	.	.	
16/12		7	.	3	9	10	8	.	.	.	.	.	11	11	7	10	1	12	.	11	.	7	
09/12	d	e																					
10/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
11/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
12/12		2	.	.	.	.	3	4	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
13/12		.	4	4	4	4	.	.	4	3	3	.	4	+	4	+	+	4	4	4	4	+	
14/12		6	8	7	8	7	7	8	4	6	14	.	8	.	3	.	.	7	11	3	7	.	
15/12		10	.	.	.	9	11	2	9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	6	.	
16/12		1	8	12	9	.	.	.	1	9	.	.	5	.	7	.	.	.	5	8	.	.	

Teste: 2		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71			
Organismo-teste: <i>C.dubia</i>		Duração: 7 dias					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	Final	inicial	final	inicial	final
09/12	controle	7,0	8,22	142,0	154,6	8,0	9,8
12/12		7,02	8,43	160,0	168,9	8,09	9,8
14/12		7,1	8,45	155,9	172,4	8,01	9,4
09/12	A 0,325mg.L ⁻¹	6,62	8,02	141,3	156,9	7,9	9,78
12/12		6,70	8,22	154,8	176,2	8,09	9,15
14/12		7,04	8,34	160,5	168,3	8,0	9,4
09/12	B 0,75mg.L ⁻¹	6,65	8,02	148,6	159,1	7,82	9,88
12/12		6,70	7,55	154,8	169,3	7,99	9,45
14/12		7,01	8,25	178,0	188,0	8,01	9,10
09/12	C 1,5mg.L ⁻¹	6,81	8,04	138,8	145,8	8,0	9,04
12/12		6,79	7,70	158,9	165,2	7,89	9,98
14/12		7,03	7,57	180,9	190,3	8,05	9,23
09/12	D 3,0mg.L ⁻¹	6,79	8,02	138,5	144,9	8,2	9,11
12/12		6,77	7,43	162,1	176,3	7,90	9,45
14/12		7,0	7,86	174,9	183,4	8,1	9,91
09/12	E 6,0mg.L ⁻¹	6,79	7,99	138,0	148,3	8,0	9,0
12/12		6,73	7,90	165,9	176,7	7,88	8,3
14/12		7,01	7,98	188,9	189,4	8,0	7,5

Ensaio 2																							
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
26/11	controle	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	a	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
28/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
29/11		4	2	1	4	4	4	4	4	4	4	.	4	4	5	4	5	4	4	3	2	3	
01/12		5	4	5	.	8	5	5	4	4	7	.	4	6	2	7	6	6	4	5	4	5	
02/12		.	4	2	.	5	7	3	6	5	4	.	5	8	6	6	6	6	5	5	6	4	
03/12	b	4	8	.	1	6	12	6	10	.	5	.	.	.	.	8	11	8	4	8	.	.	
26/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	c	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
28/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
29/11		2	.	2	2	4	.	3	.	.	3	.	4	4	6	4	.	7	.	4	.	.	
01/12		.	8	5	5	.	11	.	9	9	4	.	5	5	6	.	1	8	6	3	10	6	
02/12		.	6	7	7	3	5	4	6	.	4	.	7	6	8	4	.	8	.	5	5	.	
03/12		.	.	7	8	8	2	.	7	.	8	.	8	.	7	.	.	.	.	9	.	8	
26/11	d	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
28/11		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
29/11		.	.	.	.	.	4	3	.	4	4	.	2	3	3	2	2	4	3	4	.	.	
01/12		9	+	4+	+	+	5+	+	4+	5	5+	.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	.	
02/12		6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	
03/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Teste: 3		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 68			
		Organismo-teste: <i>C.dubia</i>		Duração: 7 dias			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final
16/12	controle	7,0	8,56	158,8	167,9	7,56	8,89
18/11		7,18	8,45	143,1	159,9	7,8	8,45
21/11		7,12	8,56	146,9	167,2	7,58	9,65
16/12	A 0,75mg.L ⁻¹	7,05	9,00	157,4	176,8	7,68	8,70
18/11		7,15	9,10	150,6	168,5	7,85	8,73
21/11		7,18	8,89	142,7	164,7	7,98	9,25
16/12	B 1,5mg.L ⁻¹	6,85	8,87	159,6	175,3	7,63	8,64
18/11		7,27	8,59	158,3	169,7	7,65	8,76
21/11		7,38	8,87	143,7	164,8	7,85	8,99
16/12	C 3,0mg.L ⁻¹	6,85	8,89	158,8	175,4	7,55	8,54
18/11		7,26	8,56	165,3	165,8	7,62	8,65
21/11		7,31	8,80	150,4	172,7	8,19	8,86
16/12	D 6,0mg.L ⁻¹	6,86	8,53	158,8	170,0	7,61	9,00
18/11		7,21	8,44	163,2	185,4	7,45	9,15
21/11		7,43	8,60	143,0	188,7	8,13	8,90
16/12	E 12,0mg.L ⁻¹	6,84	6,68	159,4	180,9	7,64	8,80
18/11		6,61	4,47	215,0	228,0	7,45	8,28
21/11		6,67	6,58	140,4	159,0	8,24	8,81

Ensaio 3																						
Data		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
16/12	controle	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	a	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
17/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
18/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
19/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
20/12		m	4	4	5	5	6	5	5	6	4	.	4	4	4	4	M	6	5	1	M	6
21/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
22/12		.	5	5	5	5	5	4	4	5	9	.	4	4	4	5	.	6	6	.	.	6
23/12		8	5	9	14	8	10	.	9	8	.	8	8	7	7	.	11	10	6	.	11	
16/12	b	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	c	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
17/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
18/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
19/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
20/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
21/12		8	11	8	8	12	m	8	14	m	13	.	+	11	+	11	+	6	7	5	7	10
22/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	7	.	7+	.	7+	6	8	5	6
23/12		5+	+	7	7	+	.	8	9	.	2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
16/12	d	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
17/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
18/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
19/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
20/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
21/12		8	10	9+	1	m	m	2	+	7	6	.	.	.	.	2	.	2.	2	10	10	M
22/12		6+	8+	.	10+	.	.	+	.	+	6	.	+	+	+	+	+	10+	.	.	.	
23/12		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		

**ANEXO U - ECOTOXICIDADE POPULACIONAL DE PARACETAMOL -
INLUÊNCIA DA TEMPERATURA (*D. similis*)**

Teste: 1 Substância teste: Paracetamol Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71 Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)								Responsável: Vanessa Lameira			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final	5	5	5	5
29/04	controle	7,02	7,88	143,6	136,1	7,35	8,52	5	5	5	5
31/04		7,12	7,90	142,6	145,0	6,97	8,71	5	5	5	5
02/05		7,10	7,83	141,1	142,0	8,02	7,40	5	5	5	5
04/05		7,04	7,89	123,0	140,3	7,20	7,81	38	60	46	67
06/05		7,06	8,02	158,7	150,6	7,70	8,00	76	69	61	70
08/05		7,00	8,45	160,6	154,8	7,57	8,23	89	92	80	85
10/05		7,01	8,60	152,6	158,9	8,20	8,44	131	117	102	127
12/05								149	128	153	151
29/04	A 1,56mg.L ⁻¹	7,05	7,83	139,7	141,6	7,15	8,59	5	5	5	5
31/04		7,13	7,80	145,8	146,1	6,72	9,02	5	5	5	5
02/05		7,18	7,90	143,2	142,4	7,92	7,99	5	5	5	5
04/05		7,08	7,93	141,1	140,8	7,29	7,84	60	69	81	79
06/05		7,12	8,12	144,0	148,3	7,44	8,34	86	93	96	89
08/05		7,08	8,48	160,2	178,9	7,73	8,38	119	142	110	133
10/05		7,04	8,67	157,2	178,2	8,22	8,46	132	166	148	155
12/05								148	182	167	172
29/04	B 3,125mg.L ⁻¹	7,06	7,84	138,3	138,2	7,18	8,51	5	5	5	5
31/04		7,18	7,87	146,4	144,5	6,68	8,84	5	5	5	5
02/05		7,20	7,92	142,9	149,1	7,93	8,20	5	5	5	5
04/05		7,25	7,95	140,7	139,0	7,44	7,85	35	32	43	74
06/05		7,16	8,13	143,7	150,1	7,69	8,46	73	71	77	84
08/05		7,09	8,50	162,4	179,2	7,76	8,48	105	83	97	88
10/05		7,06	8,69	160,2	182,1	8,28	8,61	110	128	129	96
12/05								161	148	144	130

Teste: 1 Substância teste: Paracetamol Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71 Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)								Responsável: Vanessa Lameira			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
29/04	C 6,25mg.L⁻¹	7,28	8,38	138,2	136,1	7,35	8,52	5	5	5	5
31/04		6,65	9,73	141,5	145,0	6,97	8,71	5	5	5	5
02/05		7,91	8,25	142,9	142,0	8,02	7,40	5	5	5	5
04/05		7,46	7,88	141,3	140,3	7,20	7,81	61	+	17	56
06/05		7,76	7,79	144,5	150,6	7,70	8,00	108		66	99
08/05		7,79	8,45	163,2	167,8	8,01	8,54	150		99	157
10/05		7,78	8,53	166,3	168,2	8,32	8,43	167		137	156
12/05								175		178	156
29/04	D 12,5mg.L⁻¹	7,27	8,28	139,0	141,6	7,15	8,59	5	5	5	5
31/04		6,72	9,37	142,6	146,1	6,72	9,02	5	5	5	5
02/05		7,98	8,21	143,7	142,4	7,92	7,99	5	5	5	5
04/05		7,53	8,22	141,6	140,8	7,29	7,84	46	58	17	15
06/05		7,85	8,28	144,6	148,3	7,44	8,34	66	81	62	85
08/05		7,89	8,56	164,1	178,9	7,73	8,38	81	95	87	93
10/05		7,82	8,85	165,9	178,2	8,22	8,46	115	115	+	116
12/05								73	152		130
29/04	E 24,0mg.L⁻¹	7,23	8,10	138,5	136,0	7,28	8,48	5	5	5	5
31/04		6,82	9,23	140,7	139,5	6,75	9,38	5	5	5	5
02/05		7,97	8,32	143,8	149,1	8,0	8,64	5	5	5	5
04/05		7,52	8,39	148,1	139,0	7,38	8,35	15	5	5	5
06/05		7,86	8,38	145,0	148,2	7,61	8,53	21	14	12	15
08/05		7,92	8,29	164,0	179,0	7,75	8,48	18	17	15	18
10/05		7,86	8,37	163,7	172,1	8,22	8,61	28	53	43	33
12/05								66	+	58	11

Teste: 2 Substância teste: Paracetamol Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71 Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)								Responsável: Vanessa Lameira			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final	5	5	5	5
02/06	controle	7,00	7,08	144,3	154,2	7,22	8,43	5	5	5	5
04/06		7,06	7,10	145,5	148,2	6,88	7,56	5	5	5	5
06/06		7,02	7,53	140,1	142,1	7,58	8,23	5	5	5	5
08/06		7,09	7,98	142,0	148,9	7,62	8,43	5	5	5	5
10/06		7,08	8,12	156,0	160,3	7,80	8,19	20	17	17	33
12/06		7,04	8,55	162,6	176,8	7,58	8,29	104	110	107	110
14/06		7,05	8,89	145,6	156,8	8,36	8,51	192	168	218	193
16/06								215	204	235	207
02/06	A 0,78mg.L ⁻¹	7,06	7,12	155,8	167,0	7,26	8,43	5	5	5	5
04/06		7,08	7,18	165,0	174,8	6,87	7,56	5	5	5	5
06/06		7,01	7,53	154,1	182,2	7,52	8,23	5	5	5	5
08/06		7,13	7,84	165,0	188,8	7,68	8,43	5	5	5	5
10/06		7,17	8,09	173,0	182,3	7,89	8,19	36	31	18	18
12/06		7,06	8,75	176,9	178,0	7,51	8,29	112	105	88	117
14/06		7,08	8,59	175,6	186,8	8,42	8,51	184	150	137	170
16/06								226	212	170	238
02/06	B 3,125mg.L ⁻¹	7,06	7,12	138,3	138,2	7,26	8,51	5	5	5	5
04/06		7,18	7,80	146,4	144,5	6,63	8,84	5	5	5	5
06/06		7,20	7,65	142,9	149,1	7,97	8,20	4	5	5	5
08/06		7,25	7,29	140,7	139,0	7,64	7,85	4	5	5	5
10/06		7,16	8,00	143,7	150,1	7,79	8,46	28	5	43	5
12/06		7,09	8,40	162,4	179,2	7,72	8,48	93	80	111	79
14/06		7,06	8,62	160,2	182,1	8,24	8,61	142	118	156	128
16/06								191	150	200	151

Teste: 2 Substância teste: Paracetamol Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71 Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)								Responsável: Vanessa Lameira			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final	5	5	5	5
02/06	C 3,125mg.L ⁻¹	7,16	7,23	139,2	148,2	7,25	8,43	5	5	5	5
04/06		7,13	7,76	145,1	146,3	6,64	8,65	5	5	5	5
06/06		7,25	7,45	145,4	159,6	7,92	8,34	5	5	5	5
08/06		7,22	7,76	142,3	146,0	7,60	7,82	5	5	5	5
10/06		7,19	8,23	144,2	145,1	7,70	8,24	33	5	5	34
12/06		7,00	8,40	162,4	178,9	7,73	8,58	88	89	93	82
14/06		7,06	8,76	160,2	180,1	8,26	8,71	142	130	157	147
16/06								167	10	160	157
02/06	D 6,25mg.L ⁻¹	7,18	7,83	138,2	143,2	7,32	8,46	5	5	5	5
04/06		7,16	7,86	145,0	147,3	6,94	8,76	5	5	5	5
06/06		7,22	7,45	145,7	159,6	7,81	8,44	5	5	5	5
08/06		7,20	7,77	141,6	145,0	7,50	7,68	5	5	5	5
10/06		7,18	8,28	143,1	145,4	7,77	8,34	38	5	37	14
12/06		7,03	8,30	160,4	179,0	7,72	8,60	30	70	75	80
14/06		7,07	8,61	165,4	180,5	8,27	8,71	+	6	135	130
16/06									+	+	+
02/06	E 12,5mg .L ⁻¹	7,14	7,72	136,2	144,2	7,23	8,48	5	5	5	5
04/06		7,12	7,88	145,6	148,2	6,98	8,45	5	5	5	5
06/06		7,25	7,42	145,2	159,8	7,80	8,42	5	5	5	5
08/06		7,29	7,32	142,0	145,9	7,60	7,99	5	5	5	5
10/06		7,13	8,19	145,1	146,5	7,78	8,33	20	17	5	16
12/06		7,09	8,43	165,4	177,0	7,70	8,63	43	54	58	50
14/06		7,09	8,54	168,2	182,0	8,26	8,62	32	114	83	103
16/06								+	+	+	+

Teste: 3 Substância teste: Paracetamol Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 77 Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C) Duração: 7 dias Alga e ração como alimento								Responsável: Vanessa Lameira			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
14/06	controle	7,12	7,56	154,8	156,9	7,20	8,60	5	5	5	5
17/06		7,14	7,26	160,8	160,1	7,62	7,89	5	5	5	5
19/06		7,10	7,39	145,0	156,1	8,29	8,66	5	5	5	5
20/06		7,10	7,29	134,2	133,2	8,42	8,54	35	31	30	44
22/06		7,00	7,59	167,2	168,2	7,96	8,31	82	71	83	75
24/06		7,06	7,23	129,4	145,9	8,01	8,67	120	109	103	113
26/06		7,12	7,33	140,6	150,3	8,40	8,66	174	176	148	153
28/06								174	176	158	153
14/06	A 0,78mg.L ⁻¹	7,15	7,58	155,0	162,3	7,22	8,66	5	5	5	5
17/06		7,13	7,43	162,0	165,8	7,66	7,91	5	5	5	5
19/06		7,17	7,44	148,9	159,8	8,23	8,76	5	5	5	5
20/06		7,15	7,39	138,1	142,1	8,46	8,64	35	15	30	48
22/06		7,07	7,62	168,0	170,1	7,97	8,60	53	42	73	81
24/06		7,07	7,26	133,9	144,9	8,08	8,72	78	78	92	101
26/06		7,10	7,31	141,6	160,2	8,44	8,68	124	113	165	160
28/06								152	110	126	130
14/06	B 3,125mg.L ⁻¹	7,15	7,55	158,8	167,1	7,26	8,57	5	5	5	5
17/06		7,17	7,80	167,0	176,0	7,58	7,98	5	5	5	5
19/06		7,13	7,65	168,0	160,5	8,29	8,67	5	5	5	5
20/06		7,17	7,29	152,8	166,3	8,48	8,59	28	19	41	37
22/06		7,06	8,00	166,9	176,3	7,82	8,66	47	44	90	59
24/06		7,09	8,40	143,7	154,0	8,16	8,72	104	64	100	105
26/06		7,14	8,62	142,9	164,8	8,49	8,71	138	91	119	124
28/06								145	100	119	124

Teste: 3		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)		Duração: 7 dias		Alga e ração como alimento							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
14/06	C 3,125mg.L ⁻¹	7,14	7,63	160,9	167,1	7,26	8,43	5	5	5	5
17/06		7,18	7,25	166,5	176,0	7,58	8,65	5	5	5	5
19/06		7,19	7,89	169,3	160,5	8,29	8,34	5	5	5	5
20/06		7,19	7,89	160,2	166,3	8,48	7,82	48	16	53	35
22/06		7,08	8,14	167,9	176,3	7,82	8,24	96	40	54	46
24/06		7,13	8,66	146,9	154,0	8,16	8,58	100	72	79	49
26/06		7,19	8,67	144,9	164,8	8,49	8,71	102	118	90	52
28/06								102	130	90	55
14/06	D 6,25mg.L ⁻¹	7,18	7,83	138,2	163,2	7,24	8,46	5	5	5	5
17/06		7,16	7,86	145,0	162,2	7,55	8,77	5	5	5	5
19/06		7,22	7,45	145,7	159,3	8,26	8,42	5	5	5	5
20/06		7,20	7,77	141,6	154,0	8,42	7,67	5	5	5	5
22/06		7,18	8,28	143,1	165,7	7,89	8,33	43	27	15	60
24/06		7,03	8,30	160,4	172,0	8,19	8,67	65	67	45	83
26/06		7,07	8,61	165,4	190,4	8,56	8,70	80	92	91	81
28/06								110	140	74	75
14/06	E 12,5mg .L ⁻¹	7,19	87,83	138,2	164,6	7,26	8,52	5	5	5	5
17/06		7,18	7,92	148,5	166,9	7,58	8,65	5	5	5	5
19/06		7,36	7,52	144,3	155,5	8,24	8,44	5	5	5	5
20/06		7,32	7,89	148,5	153,3	8,48	7,74	18	16	15	21
22/06		7,26	8,29	142,2	168,6	7,83	8,32	58	50	60	49
24/06		7,13	8,35	166,5	178,2	8,16	8,66	93	206	80	84
26/06		7,18	8,51	165,4	195,3	8,56	8,74	138	142	104	136
28/06								120	60	90	90

Teste: 1		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 76				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (25°C)		Duração: 10 dias		Alga e ração como alimento							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
13/05	controle	7,02	7,98	150,0	152,2	8,22	8,48	5	5	5	5
16/05		7,12	7,97	132,7	137,7	8,45	8,66	5	5	5	5
18/05		7,16	7,77	153,3	154,3	8,54	8,48	26	39	21	33
20/05		7,03	7,87	135,2	132,4	8,49	8,32	76	110	50	100
23/05								174	179	129	200
13/05	A 1,56mg.L ⁻¹	7,04	7,93	149,7	159,5	8,33	8,51	5	5	5	5
16/05		7,10	7,89	155,9	166,1	8,40	8,50	5	5	5	5
18/05		7,13	7,95	150,2	138,7	8,51	8,66	51	65	40	46
20/05		7,06	7,98	131,0	139,0	8,42	8,59	109	65	40	46
23/05								109	134	160	115
13/05	B 3,125mg.L ⁻¹	7,02	7,93	149,7	159,5	8,33	8,51	5	5	5	5
16/05		7,12	7,89	155,9	166,1	8,40	8,50	5	5	5	5
18/05		7,13	7,95	150,2	138,7	8,51	8,66	42	51	44	38
20/05		7,06	7,98	131,0	139,0	8,42	8,59	86	100	76	121
23/05								174	230	169	187
13/05	C 6,25mg.L ⁻¹	7,06	8,00	149,9	159,7	8,40	8,49	5	5	5	5
16/05		7,18	8,02	157,8	159,8	8,55	8,64	5	5	5	5
18/05		7,12	8,37	132,9	138,5	8,43	8,49	47	57	32	50
20/05		7,08	8,32	130,0	139,9	8,59	8,57	92	106	111	97
23/05								92	106	100	97

Teste: 1		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (25°C)		Duração: 10 dias		Alga e ração como alimento							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
13/05	D 12,5mg.L ⁻¹	7,08	8,09	160,0	160,3	8,42	8,50	5	5	5	5
16/05		7,18	8,28	158,9	160,4	8,59	8,70	5	5	5	5
18/05		7,10	8,44	136,2	139,5	8,48	8,40	36	53	39	117
20/05		7,15	8,46	138,1	149,0	8,50	8,56	79	114	95	94
23/05								70	114	140	0
13/05	E 24,0mg.L ⁻¹	7,08	8,19	159,4	160,4	8,44	8,65	5	5	5	5
16/05		7,12	8,23	144,2	138,9	8,47	8,58	5	5	5	5
18/05		7,13	8,52	130,2	144,6	8,54	8,66	22	18	15	20
20/05		7,16	8,55	122,0	133,0	8,48	9,90	49	44	30	34
23/05								+	+	+	+

Teste: 2		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (25°C)		Duração: 7 dias		Alga e ração como alimento							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
02/06	controle	7,00	7,48	144,3	155,2	7,93	8,43	5	5	5	5
04/06		7,06	7,30	145,5	152,8	7,99	7,56	5	5	5	5
06/06		7,02	7,66	140,1	149,1	7,58	8,23	5	5	5	5
08/06		7,09	7,90	142,0	149,9	7,62	8,43	83	64	65	60
10/06		7,08	8,87	156,0	169,7	7,80	8,19	168	130	149	185
12/06								180	142	159	185
02/06	A 0,78mg.L ⁻¹	7,06	7,56	155,8	167,0	8,34	8,43	5	5	5	5
04/06		7,08	7,23	165,0	174,8	8,37	8,41	5	5	5	5
06/06		7,01	7,44	154,1	182,2	8,25	8,68	5	5	5	5
08/06		7,13	7,77	165,0	188,8	8,32	8,65	64	37	56	65
10/06		7,17	8,88	173,0	182,3	8,45	8,59	135	114	135	146
12/06								169	153	135	150
02/06	B 3,125mg.L ⁻¹	7,06	7,12	138,3	138,2	8,42	8,54	5	5	5	5
04/06		7,18	7,80	146,4	144,5	8,42	8,61	5	5	5	5
06/06		7,20	7,65	142,9	149,1	8,36	8,73	5	5	5	5
08/06		7,25	7,29	140,7	139,0	8,43	8,65	60	62	70	61
10/06		7,16	8,00	143,7	150,1	8,50	8,58	145	112	154	97
12/06								162	153	140	125
02/06	C 3,125mg.L ⁻¹	7,16	7,23	139,2	148,2	7,25	8,43	5	5	5	5
04/06		7,13	7,76	145,1	146,3	6,64	8,65	5	5	5	5
06/06		7,25	7,45	145,4	159,6	7,92	8,34	5	5	5	5
08/06		7,22	7,76	142,3	146,0	7,60	7,82	84	72	67	87
10/06		7,19	8,23	144,2	145,1	7,70	8,24	123	141	127	132
12/06								150	180	140	140

Teste: 2		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (20°C)		Duração: 7 dias		Alga e ração como alimento							
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
02/06	D 6,25mg.L ⁻¹	7,18	7,83	138,2	143,2	7,32	8,46	5	5	5	5
04/06		7,16	7,86	145,0	147,3	6,94	8,76	5	5	5	5
06/06		7,22	7,45	145,7	159,6	7,81	8,44	5	5	5	5
08/06		7,20	7,77	141,6	145,0	7,50	7,68	88	92	80	77
10/06		7,18	8,28	143,1	145,4	7,77	8,34	142	142	81	148
12/06								142	142	66	150
02/06	E 12,5mg .L ⁻¹	7,14	7,72	136,2	144,2	7,23	8,48	5	5	5	5
04/06		7,12	7,88	145,6	148,2	6,98	8,45	5	5	5	5
06/06		7,25	7,42	145,2	159,8	7,80	8,42	5	5	5	5
08/06		7,29	7,32	142,0	145,9	7,60	7,99	46	57	62	7
10/06		7,13	8,19	145,1	146,5	7,78	8,33	+	+	244	+
12/06										245	

Teste: 3 Substância teste: Paracetamol Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 77 Organismo-teste: <i>D. similis</i> (25°C)								Responsável: Vanessa Lameira			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
14/06	controle	7,12	7,56	154,8	156,9	7,20	8,28	5	5	5	5
16/06		7,14	7,26	160,8	152,3	7,62	8,63	5	5	5	5
18/06		7,10	7,39	145,0	154,7	8,29	8,68	5	5	5	5
20/06		7,10	7,29	134,2	154,9	8,42	8,79	58	82	54	51
22/06		7,00	7,59	167,2	160,0	7,96	8,43	96	143	120	120
24/06								150	104	150	126
14/06	A 0,78mg.L ⁻¹	7,13	7,43	162,0	136,7	7,66	8,23	5	5	5	5
16/06		7,17	7,44	148,9	149,8	8,23	8,76	5	5	5	5
18/06		7,15	7,39	138,1	163,3	8,46	8,55	5	5	5	5
20/06		7,07	7,62	168,0	155,8	7,97	8,60	37	57	62	42
22/06		7,07	7,26	133,9	165,3	8,08	8,76	100	90	65	98
24/06								100	90	70	100
14/06	B 3,125mg.L ⁻¹	7,15	7,55	158,8	151,7	7,26	8,23	5	5	5	5
17/06		7,17	7,80	167,0	151,4	7,58	7,98	5	5	5	5
19/06		7,13	7,65	168,0	155,9	8,29	8,30	5	5	5	5
20/06		7,17	7,29	152,8	168,0	8,48	8,59	60	58	42	55
22/06		7,06	8,00	166,9	160,2	7,82	8,66	105	80	61	55
24/06								105	80	61	80
14/06	C 3,125mg.L ⁻¹	7,14	7,63	160,9	167,1	7,26	8,31	5	5	5	5
17/06		7,18	7,25	166,5	176,0	7,58	8,40	5	5	5	5
19/06		7,19	7,89	169,3	160,5	8,29	8,27	5	5	5	5
20/06		7,19	7,89	160,2	166,3	8,48	8,48	80	75	42	30
22/06		7,08	8,14	167,9	176,3	7,82	8,38	82	77	45	80
24/06								98	123	123	144

Teste: 3		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 77				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>D. similis</i> (25°C)				Duração: 7 dias		Alga e ração como alimento					
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final				
14/06	D 6,25mg.L ⁻¹	7,18	7,83	138,2	163,2	7,24	8,42	5	5	5	5
17/06		7,16	7,86	145,0	162,2	7,55	8,33	5	5	5	5
19/06		7,22	7,45	145,7	159,3	8,26	8,40	5	5	5	5
20/06		7,20	7,77	141,6	154,0	8,42	8,54	79	51	59	72
22/06		7,18	8,28	143,1	165,7	7,89	8,87	95	111	123	134
24/06								95	161	123	134
14/06	E 12,5mg .L ⁻¹	7,19	87,83	138,2	164,6	7,26	8,53	5	5	5	5
17/06		7,18	7,92	148,5	166,9	7,58	8,38	5	5	5	5
19/06		7,36	7,52	144,3	155,5	8,24	8,34	5	5	5	5
20/06		7,32	7,89	148,5	153,3	8,48	8,48	5	5	5	5
22/06		7,26	8,29	142,2	168,6	7,83	8,67	81	+	82	80
24/06								126		+	134

**ANEXO V - ECOTOXICIDADE POPULACIONAL DE PARACETAMOL (C.
dubia)**

Teste: 1		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 68				Responsável: Vanessa Lameira				
Organismo-teste: <i>C.dubia</i>				Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento				
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		Concentrações	1	2	3	4
		inicial	final	inicial	final	inicial	final					
23/09	controle	7,00	8,38	170,0	211,0	8,0	10,16	controle	5	5	5	5
25/09		7,08	7,27	164,5	178,3	7,56	8,28		5	5	5	5
27/09		7,01	8,30	162,0	189,5	8,0	8,67		30	20	18	22
29/09		7,04	8,37	161,8	174,3	8,2	8,65		39	37	40	32
30/09									70	74	98	75
23/09	A 3,0mg.L ⁻¹	6,64	8,04	190,0	192,3	7,99	9,65	A 3,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
25/09		7,3	7,28	166,4	178,0	7,53	8,41		5	5	5	5
27/09		7,04	8,45	162,5	186,8	8,10	8,25		22	16	25	19
29/09		7,06	8,47	164,8	187,4	8,40	8,79		37	30	31	39
30/09									76	60	80	73
23/09	B 6,0mg.L ⁻¹	7,01	8,32	172,1	174,0	8,0	10,47	B 6,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
25/09		7,11	7,55	165,4	176,6	7,57	8,53		5	5	5	5
27/09		7,05	8,02	163,7	175,8	8,2	8,49		19	18	19	21
29/09		7,06	8,34	162,3	176,9	8,26	8,46		30	24	28	53
30/09									84	75	77	96
23/09	C 12,0mg.L ⁻¹	6,91	8,54	171,0	174,0	7,96	10,69	C 12,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
25/09		7,09	7,75	165,5	179,1	7,60	9,09		5	5	5	5
27/09		7,15	7,86	163,4	182,4	8,1	9,45		16	15	15	15
29/09		7,2	8,58	176,8	184,6	8,67	8,95		16	15	18	18
30/09									23	23	26	35
23/09	D 24,0mg.L ⁻¹	6,92	8,58	171,6	172,0	7,98	10,79	D 24,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
25/09		7,08	7,43	165,0	177,1	7,66	8,70		5	5	5	5
27/09		7,12	7,87	163,5	185,4	8,26	9,25		8	6	4	3
29/09		7,14	8,36	176,5	186,1	8,64	8,47		2	6	3	1
30/09									2	0	3	0
23/09	E 48,0mg.L ⁻¹	8,5	7,68	181,9	177,0	7,9	9,47	E 48,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
25/09									+	+	+	+

Teste: 2		Substância teste: Paracetamol				Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira			
Organismo-teste: <i>C.dubia</i>		Duração: 7 dias								Alga e ração como alimento			
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		Concentrações	1	2	3	4	
		inicial	final	inicial	final	inicial	final						
10/11	controle	7,00	8,80	142,0	160,9	8,0	9,31	controle	5	5	5	5	
13/11		7,10	7,27	175,2	174,3	8,01	8,28		5	5	21	5	
15/11		7,09	8,90	147,0	165,3	7,6	8,86		53	53	55	52	
									89	86	90	74	
10/11	A 0,75mg.L ⁻¹	6,62	8,44	141,3	165,4	7,9	8,86	A 0,75mg.L ⁻¹	5	5	5	5	
13/11		7,0	7,69	177,0	152,8	7,91	7,89		11	5	5	5	
15/11		7,15	8,87	149,7	167,3	7,41	8,72		45	43	50	54	
									88	75	76	92	
10/11	B 1,5mg.L ⁻¹	6,65	8,36	148,6	166,2	7,82	8,67	B 1,5mg.L ⁻¹	5	5	5	5	
13/11		7,09	8,32	173,1	152,8	7,90	7,70		5	5	5	5	
15/11		7,14	8,89	148,0	168,9	7,54	8,74		47	38	35	40	
									84	76	78	95	
10/11	C 3,0mg.L ⁻¹	6,81	9,13	138,8	165,4	8,0	8,99	C 3,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5	
13/11		7,11	7,99	173,1	152,4	7,91	7,81		5	8	5	5	
15/11		7,14	8,89	148,4	167,4	7,49	8,76		50	39	54	62	
									82	90	78	80	
10/11	D 6,0mg.L ⁻¹	6,79	8,50	138,5	265,8	8,2	8,71	D 6,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5	
13/11		7,10	7,53	173,2	154,5	7,95	7,63		5	5	5	5	
15/11		7,14	8,47	148,0	169,2	7,49	8,78		+	10	+	48	
										10		48	
10/11	E 12,0mg.L ⁻¹	6,79	8,34	138,0	166,4	8,0	8,69	E 12,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5	
13/11		7,16	7,76	172,6	152,6	7,94	8,10		4	5	5	5	
15/11		7,11	8,34	148,2	158,0	7,43	8,67		21	24	27	29	
									7	+	+	41	

Teste: 3		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira				
Organismo-teste: <i>C.dubia</i>				Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento				
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		Concentrações	1	2	3	4
		inicial	final	inicial	final	inicial	final					
16/12	controle	7,0	8,56	158,8	167,9	7,56	8,89	controle	5	5	5	5
18/11		7,18	8,45	143,1	159,9	7,8	8,45		5	5	5	5
21/11		7,12	8,56	146,9	167,2	7,58	9,65		59	41	42	45
23/11									104	76	77	70
16/12	A 0,75mg.L ⁻¹	7,05	9,00	157,4	176,8	7,68	8,70	A 0,75mg.L ⁻¹	5	5	5	5
18/11		7,15	9,10	150,6	168,5	7,85	8,73		5	5	5	5
21/11		7,18	8,89	142,7	164,7	7,98	9,25		61	56	54	60
23/11									100	80	66	82
16/12	B 1,5mg.L ⁻¹	6,85	8,87	159,6	175,3	7,63	8,64	B 1,5mg.L ⁻¹	5	5	5	5
18/11		7,27	8,59	158,3	169,7	7,65	8,76		5	5	5	5
21/11		7,38	8,87	143,7	164,8	7,85	8,99		59	54	63	67
23/11									86	72	0	80
16/12	C 3,0mg.L ⁻¹	6,85	8,89	158,8	175,4	7,55	8,54	C 3,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
18/11		7,26	8,56	165,3	165,8	7,62	8,65		5	5	5	5
21/11		7,31	8,80	150,4	172,7	8,19	8,86		38	45	60	54
23/11									59	69	90	0
16/12	D 6,0mg.L ⁻¹	6,86	8,53	158,8	170,0	7,61	9,00	D 6,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
18/11		7,21	8,44	163,2	185,4	7,45	9,15		5	5	5	5
21/11		7,43	8,60	143,0	188,7	8,13	8,90		42	51	67	46
23/11									+	63	20	1
16/12	E 12,0mg.L ⁻¹	6,84	6,68	159,4	180,9	7,64	8,80	E 12,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
18/11		6,61	4,47	215,0	228,0	7,45	8,28		5	5	5	5
21/11		6,67	6,58	140,4	159,0	8,24	8,81		50	48	+	+
23/11									+	53		

**ANEXO W - ECOTOXICIDADE POPULACIONAL DE PARACETAMOL - (C.
silvestrii)**

Teste: 1		Substância teste: Paracetamol		Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71				Responsável: Vanessa Lameira				
Organismo-teste: <i>C. silvestrii</i>				Duração: 7 dias				Alga e ração como alimento				
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		Concentrações	1	2	3	4
		inicial	final	inicial	Final	inicial	final					
10/12	controle	7,00	7,95	142,0	161,7	8,00	9,0	controle	5	5	5	5
13/12		7,10	7,78	175,2	178,9	8,01	8,89		5	5	5	5
15/12		7,15	7,56	175,6	176,9	8,23	8,90		40	56	51	33
17/12									60	100	92	60
10/12	A 0,75mg.L ⁻¹	7,02	7,56	141,3	158,6	7,9	8,90	A 0,75mg.L ⁻¹	5	5	5	5
13/12		7,10	7,63	176,4	153,0	8,00	8,92		7	6	5	5
15/12		7,25	7,30	178,9	178,6	8,20	8,76		10	28	49	43
17/12									25	35	80	66
10/12	B 1,5mg.L ⁻¹	6,65	7,54	148,6	156,2	7,82	8,88	B 1,5mg.L ⁻¹	5	5	5	5
13/12		6,89	7,72	176,8	152,8	7,99	8,95		5	12	5	9
15/12		7,02	7,26	179,9	189,8	8,22	8,69		24	49	49	42
17/12									55	63	85	75
10/12	C 3,0mg.L ⁻¹	6,81	7,58	138,8	160,8	8,0	8,90	C 3,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
13/12		6,87	7,97	175,9	152,3	7,87	8,57		13	7	7	11
15/12		7,0	7,31	188,9	198,2	8,32	8,73		24	28	48	23
17/12									59	50	78	51
10/12	D 6,0mg.L ⁻¹	6,79	7,62	138,5	164,3	8,2	8,89	D 6,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
13/12		6,87	7,85	179,2	152,4	7,95	8,08		11	10	8	6
15/12		7,02	7,28	189,9	198,5	8,13	8,76		25	27	43	38
17/12									48	56	80	64
10/12	E 12,0mg.L ⁻¹	6,79	7,23	138,0	169,8	8,0	8,80	E 12,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
13/12		6,80	7,46	175,9	153,9	8,07	7,91		11	5	5	6
15/12		6,90	7,15	188,1	201	8,22	7,90		15	+	13	21
17/12									42		+	29

Teste: 2	Substância teste: Paracetamol	Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 71						Responsável: Vanessa Lameira				
Organismo-teste: <i>C.dubia</i>		Duração: 7 dias						Alga e ração como alimento				
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		Concentrações	1	2	3	4
		inicial	final	inicial	final	inicial	final					
16/12	controle	7,00	8,56	158,8	167,9	7,56	8,89	controle	5	5	5	5
18/12		7,18	8,45	143,1	159,9	7,8	8,45		6	4	5	6
21/12		7,12	8,56	146,9	167,2	7,58	9,65		41	38	25	23
23/12									78	70	67	40
16/12	A 0,75mg.L ⁻¹	7,05	9,00	157,4	176,8	7,68	8,70	A 0,75mg.L ⁻¹	5	5	5	5
18/12		7,15	9,27	150,6	152,0	7,85	9,35		5	5	5	5
21/12		7,18	8,89	142,7	164,7	7,98	9,25		25	29	49	30
23/12									40	39	70	78
16/12	B 1,5mg.L ⁻¹	7,08	8,87	159,6	175,3	7,63	8,64	B 1,5mg.L ⁻¹	5	5	5	5
18/12		7,27	8,56	152,3	154,2	7,65	8,83		5	5	5	5
21/12		7,13	8,87	143,7	164,8	7,85	8,99		27	19	35	3
23/12									57	26	50	+
16/12	C 3,0mg.L ⁻¹	7,09	8,89	158,8	175,4	7,55	8,54	C 3,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
18/12		7,26	9,12	165,3	153,2	7,62	9,31		5	8	5	5
21/12		7,16	8,89	150,4	172,7	8,19	8,86		21	23	54	17
23/12									+	1	54	17
16/12	D 6,0mg.L ⁻¹	7,00	8,53	158,8	170,0	7,61	9,00	D 6,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
18/12		7,21	7,97	163,2	185,4	7,45	9,15		5	5	5	5
21/12		7,43	8,76	143,0	188,7	8,13	8,90		+	10	+	48
23/12										10		48
16/12	E 12,0mg.L ⁻¹	7,01	6,68	159,4	180,9	7,64	8,80	E 12,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
18/12		7,24	7,97	215,0	158,0	7,45	8,29		5	5	5	5
21/12		7,18	7,20	140,4	159,0	8,24	8,81		18	11	+	+
23/12									7	8		

Teste: 3	Substância teste: Paracetamol	Tipo de água de diluição: água natural reconstituída lote 75						Responsável: Vanessa Lameira				
Organismo-teste: <i>C.dubia</i>		Duração: 7 dias						Alga e ração como alimento				
Data	Concentrações	pH		Condutividade		O.D.		Concentrações	1	2	3	4
		inicial	final	inicial	final	inicial	final					
26/04/2011	controle	7,0	7,56	147,0	141,4	7,94	10,9	controle	5	5	5	5
28/04		7,01	7,51	136,5	144,6	8,06	9,90		5	5	5	5
30/04		7,2	8,04	145,7	142,5	8,16	9,4,5		6	4	5	6
02/04		7,16	8,16	148,9	160,5	8,22	10,44		17	6	11	10
03/04									70	75	84	69
26/04	A 0,75mg.L ⁻¹	7,02	7,50	137,5	141,6	8,15	10,13	A 0,75mg.L ⁻¹	5	5	5	5
28/04		7,00	7,55	149,1	146,8	7,79	9,99		5	5	5	5
30/04		7,23	7,96	142,4	143,2	8,13	9,56		19	12	20	14
02/04		7,20	7,99	144,6	157,9	8,24	9,99		51	52	58	41
03/04									66	65	72	64
26/04	B 1,5mg.L ⁻¹	7,04	7,46	136,2	141,1	8,11	9,45	B 1,5mg.L ⁻¹	5	5	5	5
28/04		7,01	7,90	149,0	146,2	7,70	9,57		5	5	5	5
30/04		7,36	7,90	140,2	142,8	8,10	9,81		9	31	23	25
02/04		7,27	7,84	142,6	154,7	8,25	9,90		16	76	52	60
03/04									21	95	52	60
26/04	C 3,0mg.L ⁻¹	7,03	7,45	137,5	138,1	8,09	9,90	C 3,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
28/04		7,07	7,89	149,1	145,2	7,73	9,42		5	5	5	5
30/04		7,32	7,55	142,4	138,9	8,09	9,76		5	5	5	5
02/04		7,26	7,28	144,6	146,8	8,22	9,87		26	10	20	17
03/04									+	+	+	17
26/04	D 6,0mg.L ⁻¹	7,07	7,36	137,5	138,9	8,11	9,38	D 6,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
28/04		7,14	7,84	149,1	142,7	7,73	9,44		5	5	5	5
30/04		7,39	7,44	142,4	137,1	8,10	9,24		5	5	5	5
02/04		7,29	6,99	144,6	136,7	8,25	9,36		9	21	15	12
03/04									+	+	+	2+
26/04	E 12,0mg.L ⁻¹	7,10	7,12	137,5	138,4	8,14	9,90	E 12,0mg.L ⁻¹	5	5	5	5
28/04		7,16	7,23	149,1	144,8	7,78	9,40		5	5	5	5
30/04		7,37	7,26	142,4	136,2	8,09	9,32		5	8	5	12
02/04		7,28	7,20	144,6	130,1	8,24	9,28		+	5	+	2
03/04										5		2