

IBUPROFENO INDUZ TOXICIDADE E MUTAGENICIDADE EM DIFERENTES ORGANISMOS MODELO EXPOSTOS A CONCENTRAÇÕES AMBIENTALMENTE RELEVANTES E NÃO RELEVANTE

IBUPROFEN INDUCES TOXICITY AND MUTAGENICITY IN DIFFERENT MODEL ORGANISMS EXPOSED TO ENVIRONMENTALLY RELEVANT AND NON-RELEVANT CONCENTRATIONS

Leonardo Mendes da Silva¹
Vanessa de Souza Vieira Dutra²
Grazielle Vanessa Assis Nascimento³
Paola Nádila Carolina Resende de Paula⁴
Fábio Júnio da Silva⁵

RESUMO

O aumento do consumo de produtos farmacêuticos, como o ibuprofeno, tem levado à sua presença generalizada no meio ambiente, representando riscos para a cadeia trófica. A fim de monitorar a presença de contaminantes farmacêuticos emergentes, é comum o uso de minhocas (*Eisenia fetida*) e alface (*Lactuca sativa*) para o monitoramento ambiental. Este estudo investigou os efeitos da exposição ao ibuprofeno em concentrações ambientalmente relevantes (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) e não relevante (600 mg/L⁻¹) sobre a mortalidade das minhocas, germinação, desenvolvimento inicial de plântulas e efeitos sobre o ciclo celular de *Lactuca sativa*. Os resultados demonstram que concentrações ambientalmente relevantes não foram capazes de induzir mortalidade em minhocas ou reduzir a porcentagem de germinação das sementes de alface. Tais parâmetros foram afetados somente pela concentração não relevante, a qual promoveu 100% de mortalidade e reduziu a germinação em 61,67%. Apesar de não ter afetado a germinação, a concentração de 0,02 mg/L⁻¹ reduziu o comprimento das raízes das plântulas em 18,72% e o comprimento da parte aérea em 20,72%. Além disso, foi constatado que o ibuprofeno pode afetar negativamente a integridade do material genético, induzindo a formação

¹Mestrando em Botânica Aplicada pela Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil. E-mail: leonardoifsudestemg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6510-9005>.

²Graduanda em Licenciatura em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais – Campus Barbacena, Barbacena, Minas Gerais, Brasil. E-mail: vanessasvdutra@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2325-2492>.

³Licenciada em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais – Campus Barbacena, Barbacena, Minas Gerais, Brasil. E-mail: grazielevanessaassis@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7111-5758>.

⁴Licenciada em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais – Campus Barbacena, Barbacena, Minas Gerais, Brasil. E-mail: paolanadila@outlook.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7212-0468>.

⁵Graduando em Licenciatura em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais – Campus Barbacena, Barbacena, Minas Gerais, Brasil. E-mail: fabiosilva.1c26@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2159-5907>.

de micronúcleos em células da raiz, indicando sua mutagenicidade. Na concentração de 0,02 mg/L⁻¹, a frequência de micronúcleos foi de 0,68%, e na concentração de 0,20 mg/L⁻¹, foi de 1,33%. Isso sugere que a presença de ibuprofeno no ambiente pode representar risco para a biodiversidade, ressaltando a necessidade de medidas para minimizar a exposição ao composto e garantir seu uso seguro e responsável.

Palavras-chave: descarte de medicamentos; *Lactuca sativa*; modelos vegetais; micronúcleos; poluição hídrica.

ABSTRACT

The increase in consumption of pharmaceutical products, such as ibuprofen, has led to their widespread presence in the environment, representing risks to the food chain. In order to monitor the presence of emerging pharmaceutical contaminants, earthworms (*Eisenia fetida*) and lettuce (*Lactuca sativa*) are commonly used for environmental monitoring. This study investigated the effects of exposure to ibuprofen at environmentally relevant concentrations (0,02 and 0,20 mg/L⁻¹) and non-relevant concentrations (600 mg/L⁻¹) on earthworm mortality, seed germination, initial seedling development, and effects on the cell cycle of *Lactuca sativa*. The results demonstrate that environmentally relevant concentrations were not able to induce mortality in earthworms or reduce the percentage of lettuce seed germination. Such parameters were only affected by the non-relevant concentration, which caused 100% mortality and reduced germination by 61,67%. Although it did not affect germination, the concentration of 0,02 mg/L⁻¹ reduced the length of the seedling roots by 18,72% and the length of the aerial part by 20,72%. In addition, it was found that ibuprofen can negatively affect the integrity of genetic material, inducing the formation of micronucleus in root cells, indicating its mutagenicity. At a concentration of 0,02 mg/L⁻¹, the frequency of micronucleus was 0,68%, and at a concentration of 0,20 mg/L⁻¹, it was 1,33%. This suggests that the presence of ibuprofen in the environment may represent a risk to biodiversity, highlighting the need for measures to minimize exposure to the compound and ensure its safe and responsible use.

Key words: discard of medicines; *Lactuca sativa*; plant models; micronucleus; water pollution

Artigo recebido em: 25/04/2023

Artigo aprovado em: 11/09/2023

Artigo publicado em: 31/10/2023

INTRODUÇÃO

O uso global de produtos farmacêuticos está aumentando, o que resulta em uma maior presença desses compostos e seus metabólitos nas águas residuais e superficiais (doces e costeiras), impactando o ecossistema aquático¹. Os sistemas convencionais de tratamento de águas residuais municipais não são totalmente

eficazes na remoção desses contaminantes emergentes dos efluentes e dos biossólidos, o que leva a uma ampla ocorrência em águas doces². Além disso, a reutilização de águas residuais tratadas e lodo de esgoto (biossólidos) para irrigação e fertilização do solo aumenta a distribuição desses produtos farmacêuticos e seus metabólitos no meio ambiente, suscitando questões sobre o potencial de acumulação desses compostos nas plantas e sua transferência para outros organismos, incluindo seres humanos, ao longo do tempo^{3,4}.

Entre os produtos farmacêuticos, o ibuprofeno (IBU) é um anti-inflamatório não esteroideal que preocupa devido ao seu elevado consumo mundial e seu potencial impacto ecológico⁵. Ele é considerado um dos produtos farmacêuticos mais encontrados em água doce e tem sido sugerido como um indicador de contaminação⁶. Embora as tecnologias de tratamento de águas residuais possuam alta capacidade de remoção do IBU⁷, ele e seus principais metabólitos humanos (carboxil-IBU e ambos os isômeros hidroxila-IBU) são frequentemente detectados em corpos d'água, representando um potencial perigo ambiental⁵.

Estudos ecotoxicológicos são fundamentais para avaliar os riscos associados ao descarte e presença de medicamentos no meio ambiente terrestre e aquático. No entanto, infelizmente, há uma escassez de pesquisas sobre o tema. Para avaliar o potencial risco dessas substâncias, é possível empregar diferentes bioensaios com organismos modelos. Um dos mais utilizados é o bioensaio com minhocas (*Eisenia fetida* L.), que tem se mostrado eficaz na detecção de efeitos tóxicos de diferentes substâncias, incluindo medicamentos. Através desse bioensaio é possível avaliar uma variedade de *endpoints*, como mortalidade, comportamento, crescimento, reprodução e marcadores bioquímicos. Além disso, a utilização de minhocas nesse tipo de estudo é vantajosa, uma vez que elas são facilmente cultiváveis, possuem um papel importante na ciclagem de nutrientes do solo e são consideradas um organismo modelo para testes ecotoxicológicos devido à sua sensibilidade a diferentes compostos tóxicos^{8,9}.

Além do bioensaio com minhocas, os bioensaios com modelos vegetais também são amplamente utilizados para avaliar o potencial risco da presença de medicamentos no meio ambiente. Os testes com plantas apresentam baixo custo, são padronizados e reconhecidos por organizações internacionais, como a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). Os principais parâmetros de toxicidade avaliados nos bioensaios com modelos vegetais incluem a germinação de sementes, o crescimento das raízes e análise do ciclo celular da raiz. Esses testes permitem uma avaliação rápida e eficiente dos efeitos tóxicos dos medicamentos no meio ambiente e são úteis para orientar estratégias de gerenciamento de riscos^{8,10,11}.

Dentre os modelos vegetais, a alface (*Lactuca sativa* L.) é um organismo amplamente utilizado como modelo em bioensaios ecotoxicológicos devido às suas características favoráveis. Essa planta possui um ciclo de vida curto e germinação rápida, o que permite a realização de testes em um curto período, tornando-a uma opção ideal para estudos de toxicidade em plantas. Além disso, a alface é altamente sensível a vários tipos de produtos químicos, incluindo medicamentos, tornando-a uma escolha ideal para avaliar a toxicidade desses compostos no meio ambiente¹².

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo é avaliar o potencial tóxico do medicamento ibuprofeno em concentrações ambientalmente relevantes e não relevante, utilizando minhocas (*Eisenia fetida*) e alface (*Lactuca sativa*) como organismos modelo. Serão avaliados a mortalidade dos organismos expostos, a germinação e o desenvolvimento inicial das plântulas, bem como os efeitos mutagênicos no ciclo celular do modelo vegetal *Lactuca sativa*. Espera-se que os resultados obtidos neste estudo contribuam para uma melhor compreensão dos efeitos do ibuprofeno no meio ambiente e apoiem a adoção de medidas para minimizar sua presença e impacto na natureza.

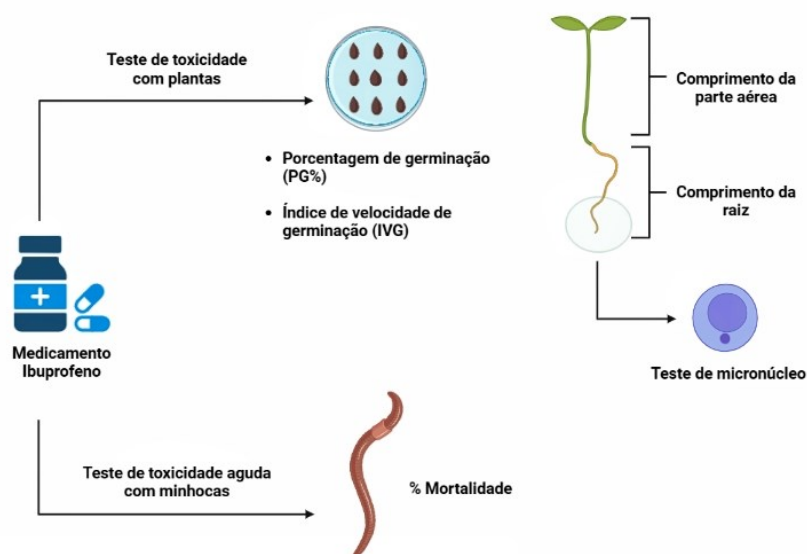
METODOLOGIA

Preparo das soluções

O medicamento Ibuprofeno da empresa farmacêutica Teuto foi adquirido em uma farmácia localizada no município de Lavras, em Minas Gerais, e utilizado para preparar as soluções. Três concentrações do medicamento foram avaliadas: a primeira, de 0,02 mg/L⁻¹, que está dentro da faixa dos níveis detectados no ambiente¹³; a segunda, de 0,20 mg/L⁻¹, que está na faixa dos micropoluentes mais abundantes encontrados em águas de irrigação agrícola¹⁴; e a terceira concentração, de 600 mg/L⁻¹ (dose de uso e não relevante ambientalmente). Além disso, utilizou-se água destilada como grupo controle.

Após o preparo das soluções, foi conduzido o bioensaio com minhocas (*Eisenia fetida*) e com sementes de alface (*Lactuca sativa*) para avaliar o potencial tóxico do medicamento Ibuprofeno e seus efeitos sobre organismos vivos, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 – Bioensaios e parâmetros empregados para avaliar o potencial tóxico do medicamento ibuprofeno em concentrações ambientalmente relevantes (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) e não relevante (600 mg/L⁻¹).



Teste de toxicidade aguda com minhocas (*Eisenia fetida*)

O experimento de toxicidade aguda utilizando *Eisenia fetida* como organismo modelo foi realizado de acordo com as diretrizes da OECD 207⁹ e, por se tratar de um animal invertebrado, não exigiu autorização do comitê de ética. Um total de 40 minhocas adultas (*Eisenia fetida*) foram adquiridas comercialmente de um produtor local, e foram mantidas em esterco bovino úmido na temperatura de 22°C até o momento da realização do experimento.

Foram realizadas dez repetições para cada uma das três concentrações estabelecidas, além do grupo controle. Cada repetição consistiu em uma placa de Petri de poliestireno contendo papel filtro embebido em 1 mL da solução previamente preparada. Uma minhoca foi adicionada em cada placa e as tampas foram perfuradas com quatro furos para permitir a respiração. As placas foram mantidas em ambiente ventilado com temperatura controlada a 20° + 2°C durante 72 horas. Ao final deste período, as placas foram abertas e as minhocas foram estimuladas com o dedo indicador. Aquelas que não responderam ao estímulo foram consideradas mortas.

Teste de toxicidade com *Lactuca sativa* (Análises macroscópicas)

O teste de toxicidade empregando o modelo vegetal *Lactuca sativa* foi realizado de acordo com as diretrizes estabelecidas pela norma ISO 18763:2016¹¹. Para isso, foram utilizadas sementes de alface (*Lactuca sativa* variedade Grandes Lagos) adquiridas no comércio local. O delineamento experimental adotado foi inteiramente casualizado, com quatro tratamentos e seis repetições cada. Cada repetição consistiu em uma placa de Petri, forrada com papel filtro e contendo 10 sementes de alface.

Para cada placa, foram adicionados 3 mL das soluções teste preparadas anteriormente. Em seguida, as placas foram seladas e mantidas em câmara de germinação a 25°C por 72 horas na ausência de luminosidade.

A taxa de germinação das sementes foi avaliada a cada 12 horas para determinar o Índice de velocidade de germinação (IVG) e a porcentagem de germinação (PG%). Após 72 horas de exposição às soluções de Ibuprofeno, as plântulas foram retiradas das placas e o comprimento da parte aérea e radicular foi mensurado com o auxílio de um paquímetro digital.

Teste de toxicidade com *Lactuca sativa* (Análises microscópicas)

Após 72 horas de exposição às diferentes concentrações de ibuprofeno, três radículas foram coletadas aleatoriamente em cada placa de Petri, totalizando 18 radículas por tratamento. As radículas coletadas foram fixadas em fixador Carnoy (3:1 álcool/ácido acético) e armazenadas a -2°C até o momento da análise. Para preparar as amostras para análise, as raízes foram submetidas a um processo de lavagem em água destilada por três vezes, com duração de 5 minutos para cada lavagem. Em seguida, foram submetidas a um processo de hidrólise em HCl 5N por 20 minutos¹⁵.

Para a preparação das lâminas, foram selecionadas duas raízes e a porção meristemática foi descartada, mantendo apenas a porção F1 sobre a lâmina. Uma gota de orceína acética 2% foi adicionada e logo após realizou-se o esmagamento da amostra. As observações foram realizadas em um microscópio óptico binocular, com aumento de 400 vezes. Foram contabilizadas 1000 células por lâmina, totalizando 6000 células por tratamento. A frequência de micronúcleos foi registrada com o intuito de verificar o potencial mutagênico das diferentes concentrações de ibuprofeno.

Análise dos dados

Os dados obtidos do teste de toxicidade aguda com minhocas (*Eisenia fetida*) e com alface (*Lactuca sativa*) foram submetidos à análise de variância. Para comparar as médias de todos os parâmetros analisados, foi utilizado o teste de Scott-Knott, com um nível de significância de 5%, por meio do software estatístico SISVAR.

RESULTADOS

Teste de toxicidade aguda com *Eisenia fetida*

Os resultados do experimento indicaram que as concentrações de ibuprofeno encontradas no ambiente (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) não tiveram um efeito significativo sobre a sobrevivência das minhocas (*Eisenia fetida*). Porém, na concentração de uso que é

considerada não relevante ambientalmente (600 mg/L^{-1}), foi observada 100% de mortalidade dos organismos expostos (Tabela 1).

Tabela 1 – Mortalidade de minhocas (*Eisenia fetida*) expostas a concentrações ambientalmente relevantes ($0,02$ e $0,20 \text{ mg/L}^{-1}$) e não relevante (600 mg/L^{-1}) de ibuprofeno.

Tratamentos (mg/L^{-1})	Mortalidade (%)
Controle	0
0,02	0
0,20	0
600	100*

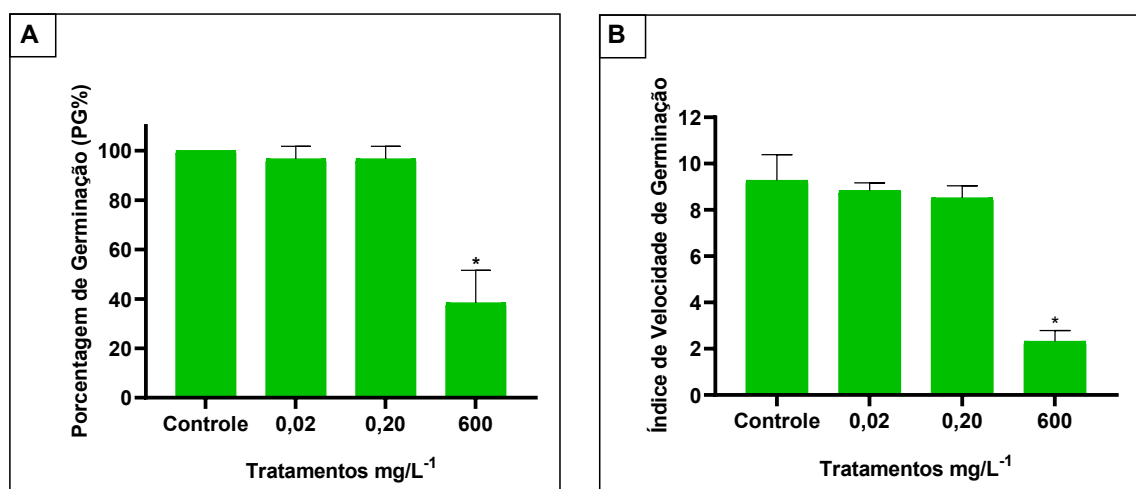
*Difere estatisticamente do grupo controle (Teste de Scott-Knott 5%).

Efeitos sobre a germinação de *Lactuca sativa*

No modelo vegetal *Lactuca sativa*, as concentrações ambientalmente relevantes de ibuprofeno ($0,02$ e $0,20 \text{ mg/L}^{-1}$) não reduziram significativamente a porcentagem de germinação das sementes. Em ambas as concentrações, a redução constatada foi de apenas 3,34% em relação ao grupo controle. No entanto, na concentração de 600 mg/L^{-1} , houve uma redução drástica de 61,67% na porcentagem de germinação em relação ao grupo controle (Figura 2 A).

Ao analisar o índice de velocidade de germinação (IVG) em *Lactuca sativa*, constatou-se que o mesmo foi influenciado somente pela concentração de 600 mg/L^{-1} , que reduziu o IVG em 75,08% em comparação ao controle (conforme apresentado na Figura 2 B).

Figura 2 – Porcentagem de germinação (PG%) e índice de velocidade de germinação (IVG) de sementes de alface (*Lactuca sativa*) expostas a concentrações ambientalmente relevantes ($0,02$ e $0,20 \text{ mg/L}^{-1}$) e não relevante (600 mg/L^{-1}) de ibuprofeno. Os dados encontram-se expressos em média + desvio padrão

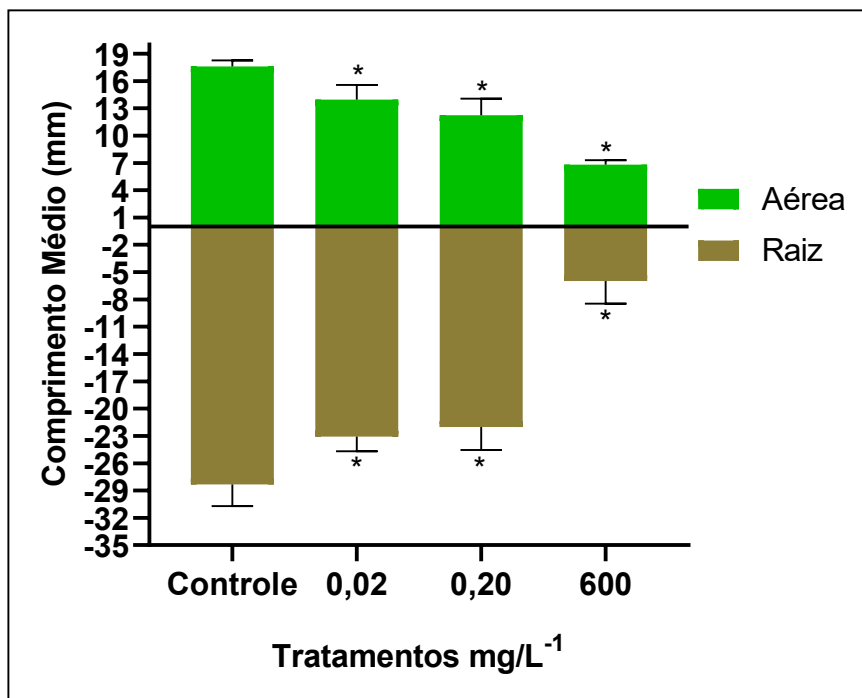


* Difere estatisticamente do grupo controle (teste de Scott-Knott 5%)

Efeitos sobre o crescimento de plântulas de *Lactuca sativa*

Observou-se que tanto as concentrações ambientalmente relevantes (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) quanto a concentração não relevante (600 mg/L⁻¹) de ibuprofeno afetaram significativamente o desenvolvimento inicial das plântulas de *Lactuca sativa*, como pode ser observado na Figura 3. Na concentração de 0,02 mg/L⁻¹, houve uma redução de 20,72% no comprimento da parte aérea e de 18,72% na parte da raiz. Já na concentração de 0,20 mg/L⁻¹, a redução no comprimento da raiz foi de 22,25% e da parte aérea de 30,43%. O resultado mais significativo foi observado na concentração de 600 mg/L⁻¹, que reduziu o comprimento da raiz em 78,94% e o da parte aérea das plântulas em 61,27%, em comparação ao grupo controle (água destilada).

Figura 3 – Comprimento médio de plântulas de *Lactuca sativa* expostas a concentrações ambientalmente relevantes (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) e não relevante (600 mg/L⁻¹) de ibuprofeno. Os dados encontram-se expressos em média + desvio padrão.



* Difere estatisticamente do grupo controle (teste de Scott-Knott 5%)

Efeitos sobre o ciclo celular de *Lactuca sativa*

Após análise da região F1 das raízes de *Lactuca sativa*, foi constatado um aumento no número de micronúcleos (Tabela 2 e Figura 4), tanto nas concentrações ambientalmente relevantes de ibuprofeno (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) e não relevante (600 mg/L⁻¹). Esse resultado indica que o ibuprofeno pode ser genotóxico e mutagênico para as células da raiz de *Lactuca sativa* e que a sua presença no ambiente pode representar um risco para a integridade genômica das plantas e até mesmo de outros organismos vivos.

Tabela 2 - Índice de mutagenicidade obtido ao analisar a região F1 de raízes de *Lactuca sativa* expostas a concentrações ambientalmente relevante (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) e não relevante (600 mg/L⁻¹) de ibuprofeno. Os dados encontram-se expressos em média + desvio padrão.

Tratamentos (mg/L ⁻¹)	Índice de mutagenicidade (%)
Controle	0 ± 0 a
0,02	0,68 ± 0,29 b
0,20	1,33 ± 0,40c
600	3,63 ± 0,67 d

Figura 4 – Comparação entre células normais (A) e células com micronúcleo (indicado pelas setas nas figuras B e C).



DISCUSSÃO

Existem poucos estudos disponíveis na literatura sobre o potencial tóxico do ibuprofeno em organismos terrestres, como a *Eisenia fetida*. Apenas um trabalho foi encontrado, um estudo recente conduzido por Pino et al. (2015)¹⁶ avaliou a toxicidade aguda do ibuprofeno em *Eisenia fetida*, utilizando concentrações variando de 0 a 1000 mg/Kg⁻¹. A concentração que causou 50% de mortalidade (CL₅₀) nos organismos expostos foi de 64,80 mg/Kg⁻¹, sendo que tal concentração está dentro da faixa avaliada em nosso estudo.

No presente estudo, foi observada uma mortalidade de 100% na concentração de 600 mg/L⁻¹, considerada não relevante ambientalmente (Tabela 1). Isso demonstra o potencial tóxico do ibuprofeno para a *Eisenia fetida*, mas é importante ressaltar que essa concentração está bem acima dos limites desse fármaco encontrados em biossólidos ou água reciclada¹⁴.

Constatou-se que as concentrações ambientalmente relevantes de ibuprofeno não afetaram significativamente a germinação e o índice de velocidade de germinação de *Lactuca sativa*, como mostrado na Figura 2. Esses resultados estão de acordo com outros estudos que investigaram os efeitos do ibuprofeno em plantas, como o estudo de Rede et al. (2019)¹⁷, que também observou que a germinação de sementes não foi afetada pelo ibuprofeno em concentrações de 0,01 a 100 nanogramas, e o estudo de Pino et al. (2016)¹⁸, que relatou que a porcentagem de germinação não foi afetada por concentrações mínimas de ibuprofeno e encontrou uma concentração efetiva média (EC₅₀) maior que 1000 mg/L⁻¹.

No entanto, em concentrações extremamente altas (600 mg/L⁻¹), o ibuprofeno inibiu a germinação das sementes de alface (*Lactuca sativa*), indicando a toxicidade da substância nessa concentração para esse organismo vegetal. Estudos demonstram que esse a utilização da alface como organismo modelo é eficiente para detectar a toxicidade de substâncias químicas por meio de análises macroscópicas, como a germinação e o desenvolvimento inicial de plântulas^{8,19}. É importante ressaltar que a germinação de sementes é um processo conservador, sendo considerado o parâmetro menos sensível para avaliar o potencial tóxico de substâncias químicas, já que o tegumento protege o embrião do impacto de poluentes ambientais, como produtos farmacêuticos²⁰.

Ao contrário do que foi observado na germinação, concentrações ambientalmente relevantes do ibuprofeno (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) apresentaram efeitos tóxicos significativos no crescimento da raiz e da parte aérea das plântulas, inibindo o desenvolvimento desses órgãos (Figura 3). Esses parâmetros são mais sensíveis a substâncias químicas, uma vez que envolvem diversas reações metabólicas importantes que podem ser retardadas pelas substâncias avaliadas. Além disso, a raiz é o órgão responsável por absorver nutrientes do meio, tornando-se mais suscetível aos efeitos tóxicos⁸. Essa diminuição no comprimento das plântulas pode estar relacionada também a alterações genotóxicas que foram observadas no ciclo celular de *Lactuca sativa*, conforme demonstrado na Tabela 2 e Figura 4. Como o processo de crescimento das plantas depende de complexos processos celulares que ocorrem em meristemas mitoticamente ativos, é plausível que essas alterações tenham comprometido o desenvolvimento saudável das plântulas de alface²¹.

No estudo de Rede et al. (2016)²², foi observado que o comprimento das raízes e da parte aérea de plantas *Lactuca sativa* expostas a solos contendo concentrações de 3 nanogramas de ibuprofeno foi significativamente reduzido, o que está em consonância com os resultados obtidos no presente estudo. No entanto, outros estudos apresentaram resultados diferentes. Por exemplo, em *Raphanus sativus* L. ou em *Lactuca sativa*, nenhum efeito do ibuprofeno foi detectado²³. Em outro estudo conduzido por Pino et al. (2016)¹⁸, o tratamento com ibuprofeno resultou em um aumento significativo no desenvolvimento da raiz primária de *Lactuca sativa* em comparação com os tratamentos de controle. A diferença encontrada nos diferentes estudos pode ser explicada pelas diferentes concentrações avaliadas pelos autores, bem como pelo uso de cultivares diferentes.

No presente estudo, foi constatado não apenas o potencial tóxico sobre o crescimento das plântulas, mas também o potencial mutagênico do ibuprofeno em todas as concentrações avaliadas em células F1 da raiz de *Lactuca sativa*. (Tabela 2). Diversos autores consideram os micronúcleos como o *endpoint* mais eficaz e simples para avaliar o impacto mutagênico de produtos químicos, porque são uma consequência dos danos causados nas células parentais que não foram reparados ou foram reparados incorretamente e são facilmente observáveis nas células filhas, sendo estruturalmente comparáveis ao núcleo principal, mas em tamanho menor²⁴.

Em outro estudo, foi investigado o potencial citotóxico e genotóxico do ibuprofeno em uma concentração de 0,1%, utilizando como organismo modelo a cebola (*Allium cepa* L.). Os resultados demonstraram que o ibuprofeno apresentou

potencial genotóxico, induzindo a formação de pontes, quebras no DNA e brotos nucleares²⁵. Como mencionado anteriormente, as quebras cromossômicas geradas por agentes genotóxicos são responsáveis pela formação de micronúcleos. Portanto, os resultados desses autores reforçam a evidência do efeito mutagênico do ibuprofeno constatado no presente estudo.

Além disso, outro estudo demonstrou que o ibuprofeno é capaz de induzir a formação de micronúcleos em células de tilápia (*Oreochromis niloticus* L.) em concentrações de 300 ng/L-1²⁶. Em pesquisa realizada com o organismo aquático *Cyprinus carpio* Lesueur, foi observado que a exposição ao ibuprofeno provoca a produção de radicais livres, estresse oxidativo e citogenotoxicidade nos tecidos do organismo²⁷. Esses resultados evidenciam o potencial risco ambiental que este fármaco pode representar para a vida aquática. Estudos com células de mamíferos também indicam que o ibuprofeno pode induzir aberrações cromossômicas e aumento no número de micronúcleos nesses organismos, especialmente em concentrações elevadas²⁸.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados desse estudo, pode-se concluir que, embora as concentrações ambientalmente relevantes de ibuprofeno (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) não tenham afetado a germinação das sementes de alface ou provocado mortalidade em minhocas (*Eisenia fetida*), elas ainda apresentaram potencial tóxico, constatado pela redução significativa no comprimento das plântulas de *Lactuca sativa*.

Além disso, os resultados das análises microscópicas indicam que o ibuprofeno pode danificar o material genético tanto em concentrações ambientalmente relevantes (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) e não relevante (600 mg/L⁻¹), levando à formação de micronúcleos.

Esses resultados apontam que a presença de ibuprofeno no ambiente pode representar um risco para a biodiversidade e a saúde humana. Portanto, é fundamental que medidas sejam tomadas para minimizar a exposição ao composto e garantir que seu uso seja seguro e responsável. Isso pode envolver a implementação de políticas mais rigorosas para o descarte de resíduos, o desenvolvimento de técnicas mais eficazes de tratamento de água e a conscientização sobre os efeitos prejudiciais dos produtos químicos na natureza.

REFERÊNCIAS

1. Fent K, Weston AA, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol.* 2006;76(2):122-159.
2. Onesios KM, Yu JT, Bouwer EJ. Biodegradation and removal of pharmaceuticals and personal care products in treatment systems: a review. *Biodegradation.* 2009;20:441-466.

3. Wu X, Chen H, Zhao Y, Huang Q, Hu Z. Plant uptake of pharmaceutical and personal care products from recycled water and biosolids: a review. *Sci Total Environ.* 2015;536:655-666.
4. Cortés JM, Larsson E, Jönsson JÅ. Study of the uptake of non-steroid anti-inflammatory drugs in wheat and soybean after application of sewage sludge as a fertilizer. *Sci Total Environ.* 2013;449:385-389.
5. Ferrando-Climent L, Collado N, Buttiglieri G, Gros M, Rodriguez-Roda I, Rodriguez-Mozaz S, Barceló D. Comprehensive study of ibuprofen and its metabolites in activated sludge batch experiments and aquatic environment. *Sci Total Environ.* 2012;438:404-413.
6. De Sousa DNR, Mozeto AA, Carneiro RL, Fadini PS. Electrical conductivity and emerging contaminant as markers of surface freshwater contamination by wastewater. *Sci Total Environ.* 2014;484:19-26.
7. Santos LH, Gros M, Rodriguez-Mozaz S, Delerue-Matos C, Pena A, Barceló D, Montenegro MC. Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: identification of ecologically relevant pharmaceuticals. *Sci Total Environ.* 2013;461-462:302-316.
8. Da Silva LM. Impactos dos detergentes no meio ambiente: evidências de um estudo ecotoxicológico. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação.* 2023;9(2):1429-1441.
9. OECD. Test No. 207: Earthworm, Acute Toxicity Tests, Guideline for Testing of Chemicals, 1,984; 1-9. [Acesso em: 30 fev. 2023] Disponível em: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-207-earthworm-acute-toxicity-tests_9789264070042-en.
10. OECD. Test No. 208: Terrestrial Plant Test: Seedling Emergence and Seedling Growth Test. OECD Publishing. 2006; 1-21, 2006. [Acesso em: 04 fev. 2023] Disponível em: <https://doi.org/10.1787/9789264070066-en>.
11. ISO 18763:2016: Soil quality – Determination of the toxic effects of pollutants on germination and early growth of higher plants. ISO (the International Organization for Standardization), 2016; 1-22. [Acesso em: 04 fev. 2023] Disponível em: <https://www.iso.org/standard/63317.html>.
12. Simões MS, Madail RH, Barbosa S, de Lima Nogueira M. Padronização de bioensaios para detecção de compostos alelopáticos e toxicantes ambientais utilizando alface. *Biotemas.* 2013;26(3):29-36.
13. Dordio A, Ferro R, Teixeira D, Palace AJ, Pinto AP, Dias CM. Study on the use of *Typha* spp. for the phytotreatment of water contaminated with ibuprofen. *Int J Environ Anal Chem.* 2011;91(7-8):654-667.

14. Calderon-Preciado D, Renault Q, Matamoros V, Canameras N, Bayona JM. Uptake of organic emergent contaminants in spath and lettuce: an in vitro experiment. *J Agric Food Chem*. 2012;60(8):2000-2007.
15. Guerra M, Souza MJ. Como observar cromossomos: um guia de técnicas em citogenética vegetal, animal e humana. Ribeirão Preto: FUNPEC; 2002 [acesso em 21 fev. 2023]. Disponível em: http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/_uploads/documentos-pessoais/documento-pessoal_52172.pdf.
16. Pino MR, Val J, Mainar AM, Zuriaga E, Español C, Langa E. Acute toxicological effects on the earthworm *Eisenia fetida* of 18 common pharmaceuticals in artificial soil. *Sci Total Environ*. 2015;518:225-237.
17. Rede D, Santos LH, Ramos S, Oliva-Teles F, Antão C, Sousa SR, Delerue-Matos C. Individual and mixture toxicity evaluation of three pharmaceuticals to the germination and growth of *Lactuca sativa* seeds. *Sci Total Environ*. 2019;673:102-109.
18. Pino MR, Muñiz S, Val J, Navarro E. Phytotoxicity of 15 common pharmaceuticals on the germination of *Lactuca sativa* and photosynthesis of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Environ Sci Pollut Res*. 2016;23:22530-22541.
19. Andrade-Vieira LF, Botelho CM, Laviola BG, Palmieri MJ, Praca-Fontes MM. Effects of *Jatropha curcas* oil in *Lactuca sativa* root tip bioassays. *An Acad Bras Cienc*. 2014;86:373-382.
20. Hillis DG, Fletcher J, Solomon KR, Sibley PK. Effects of ten antibiotics on seed germination and root elongation in three plant species. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2011;60:220-232.
21. Da Silva LM, Cimino FF, Borgo AL, Dutra VDSV, de Oliveira JEZ. Avaliação da toxicidade, citotoxicidade e genotoxicidade do infuso dos rizomas de *Curcuma longa* L.(Zingiberaceae). *Rev Fitos*. 2023;17(1):9-17.
22. Rede D, Santos LH, Ramos S, Oliva-Teles F, Antão C, Sousa SR, Delerue-Matos C. Ecotoxicological impact of two soil remediation treatments in *Lactuca sativa* seeds. *Chemosphere*. 2016;159:193-198.
23. Schmidt W, Redshaw CH. Evaluation of biological endpoints in crop plants after exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Implications for phytotoxicological assessment of novel contaminants. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2015;112:212-222.
24. Fernandes TCC, Mazzeo DEC, Marin-Morales MA. Mechanism of micronuclei formation in polyploidized cells of *Allium cepa* exposed to trifluralin herbicide. *Pestic Biochem Physiol*. 2007;88(3):252-259.
25. Gonzales-Llontop LF, Del Rocío Chotón-Calvo M, Chico-Ruíz J. Efecto citotóxico y genotóxico de la dexametasona e ibuprofeno en radículas de cebolla (*Allium cepa* L.). *Manglar*. 2020;17(3):227-232.

26. Ragugnetti M, Adams ML, Guimarães AT, Sponchiado G, De Vasconcelos EC, De Oliveira CMR. Ibuprofen genotoxicity in aquatic environment: an experimental model using *Oreochromis niloticus*. *Water Air Soil Pollut.* 2011;218(1-4):361-364.]
27. Islas-Flores H, Manuel Gómez-Oliván L, Galar-Martínez M, Michelle Sánchez-Ocampo E, Sanjuan-Reyes N, Ortiz-Reynoso M, Dublán-García O, et al. Cytogenotoxicity and oxidative stress in common carp (*Cyprinus carpio*) exposed to a mixture of ibuprofen and diclofenac. *Environ Toxicol.* 2017;32(5):1637-1650.
28. Tripathi R, Pancholi SS, Tripathi P. Genotoxicity of ibuprofen in mouse bone marrow cells in vivo. *Drug Chem Toxicol.* 2012;35(4):389-392.