

AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE AGUDA E CRÔNICA DA DIPIRONA PARA BIOINDICADORES AQUÁTICOS

Gustavo Lorenção Bravin; Jéssica Dutra Ferreira; Ingrid Lins Noé; Lavinia Teodoro dos Reis; Cristiane dos Santos Vergilio.

¹LABTOX/LECA – Laboratório de Ecotoxicologia / Laboratório de Estudos em Ciências Ambientais – Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Alto Universitário S/N, Guararema - 29500-000 – Alegre-ES, Brasil
bravingustavo9@gmail.com, jessicadutra017@gmail.com, ingridlnoe@gmail.com, lavinia.tdreis@gmail.com, cristiane.vergilio@ufes.br.

Resumo

O uso de medicamentos gera resíduos provenientes da metabolização dos medicamentos pelo corpo humano. Esses resíduos chegam ao ambiente aquático, podendo causar efeitos tóxicos aos organismos. O estudo utilizou os bioindicadores *Raphidocelis subcapitata* (microalga), *Daphnia similis* e *Ceriodaphnia dubia* (microcrustáceos) para avaliar a toxicidade da dipirona como contaminante ambiental, sendo testadas as concentrações de 5, 50, 500, 5.000, 50.000 e 500.000 µg/L. Avaliou-se a imobilidade de *D. similis*, a imobilidade e reprodução de *C. dubia* e a inibição do crescimento das algas. O ensaio com *D. similis* mostrou um efeito tóxico agudo a partir da concentração de 50.000 µg/L, enquanto os ensaios com *C. dubia* e *R. subcapitata* demonstraram a toxicidade crônica, a partir das concentrações de 500 µg/L e 50 µg/L, respectivamente. Com isso, os dados do presente estudo alertam para o potencial de toxicidade crônica dos resíduos de dipirona, que podem afetar o crescimento e a reprodução dos organismos aquáticos, ressaltando a importância de estratégias de tratamento de resíduos farmacêuticos, e do esgoto doméstico, que podem conter tais substâncias.

Palavras-chave: *Daphnia similis*. *Raphidocelis subcapitata*. *Ceriodaphnia dubia*. Fármacos. Dipirona.

Área do Conhecimento: Ciências Biológicas - Ecologia

Introdução

O uso de medicamentos pelo mundo aumentou significativamente nos últimos anos levando à liberação de resíduos no ambiente. Alguns medicamentos, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tiveram seu consumo elevado, principalmente durante a pandemia de COVID-19 (NASCIMENTO et al., 2023). Esses resíduos são provenientes da metabolização do medicamento no organismo, provenientes da sua fórmula original ou metabólitos, que são eliminados pela urina.

Tais compostos chegam ao meio ambiente através do esgoto doméstico, que não passam por um tratamento adequado e são direcionados aos rios e córregos. Além disso, o descarte incorreto de fármacos também reflete na contaminação ambiental, uma vez que gera mais resíduo a ser liberado em ecossistemas aquáticos (SANDERSON et al., 2004).

Nesse sentido, o estudo sobre possíveis efeitos tóxicos agudo e crônico de concentrações ambientalmente relevantes sobre a sobrevivência e reprodução de organismos aquáticos são de extrema importância para diversos fármacos.

A dipirona (DIP), juntamente com outros AINEs, estão entre os medicamentos mais encontrados em águas superficiais (NASCIMENTO et al., 2023). Por sua função de antitérmico e analgésico, e por ser um medicamento de baixo custo, a DIP possui um alto consumo dentro da população humana. Isso, combinado com a escassez de tratamento de esgoto eficiente, eleva sua concentração superficial em ambientes aquáticos. Segundo estudos, a concentração do fármaco em águas superficiais variou de 0 (não detectado) a 1858,02 µg/L (NASCIMENTO et al., 2023), o que ativa um alerta sobre ecotoxicidade desse composto para biota aquática. Contudo, muitos processos de degradação podem ocorrer com a molécula da DIP, como a irradiação solar, ou a biodegradação por microrganismos (CICCOTTI et al., 2009). Ainda assim, a presença e detecção da substância em águas superficiais demonstra que parte

da molécula permanece no ambiente, o que pode gerar uma exposição crônica aos organismos aquáticos de diferentes níveis tróficos.

Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo avaliar o potencial dos efeitos tóxicos da dipirona (metamizol) para diferentes organismos bioindicadores aquáticos, utilizando os ensaios ecotoxicológicos com o microcrustáceo *Daphnia similis* para avaliação da toxicidade aguda, e com o microcrustáceo *Ceriodaphnia dubia* e a microalga *Raphidocelis subcapitata* para avaliação da toxicidade crônica.

Metodologia

As soluções de DIP foram preparadas a partir do fármaco comercial em forma de comprimido de 1g. Um comprimido foi macerado para preparo uma solução de 500.000 µg/L em água destilada. Diluições foram realizadas a partir da solução de 500.000 µg/L em água destilada para obtenção das concentrações de 5, 50, 500, 5.000 e 50.000 µg/L.

O ensaio toxicológico agudo com *D. similis* foi realizado de acordo com a normativa NBR 12713 (ABNT, 2016). Neonatos entre 6 h e 24 h de idade foram distribuídos nos tubos de ensaio, contendo 10 mL de cada solução-teste e meio MS no grupo controle. Para todos os tratamentos, foram preparadas 10 replicatas experimentais, sendo inseridos 5 neonatos em cada tubo, totalizando 50 organismos expostos por tratamento. O experimento foi incubado no escuro, em BOD à temperatura de 21°C por 48 h. Ao final do ensaio, foram contabilizados os organismos imóveis (critério de letalidade).

O ensaio crônico com *Ceriodaphnia dubia* foi realizado de acordo com a normativa NBR 13373 (ABNT, 2017). Os neonatos com idade entre 6 h e 24 h foram distribuídos em recipientes com 15 mL de solução teste, sendo um organismo por recipiente, totalizando 10 organismos por concentração testada. O experimento foi realizado com 10 réplicas de cada concentração-teste, além do controle em meio MS. Os organismos foram mantidos em incubadora BOD a 24°C, com fotoperíodo de 12 h a 16 h de luz, por 7 dias a 8 dias, com troca da solução teste a cada 2 a 3 dias e alimentação diária. Nos dias de troca, os organismos foram contabilizados, juntamente com o número de neonatos. Ao final do experimento, foi analisado a imobilidade (número de adultas) e reprodução dos organismos (número de neonatos).

O ensaio de toxicidade crônica com *R. subcapitata* foi realizado seguindo a normativa NBR 12648 (ABNT, 2018), adaptado para tubos de ensaio. As microalgas (1×10^4 células) foram distribuídas em tubos de ensaio, contendo 10 mL de soluções-teste e meio L.C. Oligo no grupo controle, sendo preparadas 10 réplicas experimentais de cada tratamento. As microalgas foram incubadas em BOD a 24°C, sob luz fluorescente contínua por 72 h. Ao final do experimento, as algas foram fixadas com 0,5 mL de formol tamponado a 10%. Após a fixação, retirou-se 10 µL de cada réplica para contagem de células em microscópio óptico, utilizando uma câmara de Neubauer. A densidade óptica (DO) à 750 nm também foi avaliada como parâmetro de monitoramento do crescimento algáceo.

Ao início e final dos experimentos foram medidos os parâmetros físico-químicos de oxigênio dissolvido (OD), potencial hidrogeniônico (pH), condutividade elétrica e temperatura. Para análise estatística dos dados foi utilizada a análise de variância One-Way ANOVA, seguido do teste de Tuckey, considerando uma margem de erro de 5%. Os cálculos e gráficos foram feitos com o software Graphpad Prism.

Resultados

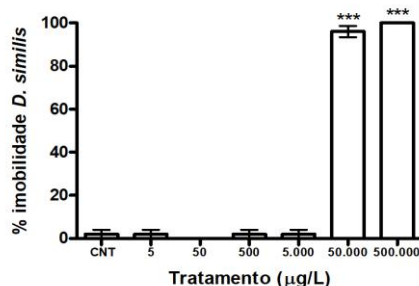
O ensaio de toxicidade aguda com *D. similis* evidenciou um efeito tóxico (imobilidade dos organismos) a partir da concentração de 50.000 µg/L (Figura 1).

O ensaio com *Ceriodaphnia dubia* evidenciou efeito tóxico agudo na sobrevivência (redução no número organismos expostos) (Figura 2a) e crônicos através da prole (redução no número médio de neonatos) (Figura 2b), a partir da concentração de 500 µg/L, com exceção da concentração de 5000 µg/L, onde não foram observados efeitos significativos em tais variáveis. A concentração de 500.000 µg/L induziu letalidade total dos organismos expostos desde 48 h do experimento.

O ensaio com *R. subcapitata* evidenciou um potencial de toxicidade crônica (inibição do crescimento) a partir da concentração de 50 µg/L (Figura 3a). Os dados da contagem foram mais sensíveis em demonstrar a inibição do crescimento algáceo em relação à DO, visto que a redução da DO foi observada apenas após o tratamento com 500.000 µg/L (Figura 3b).

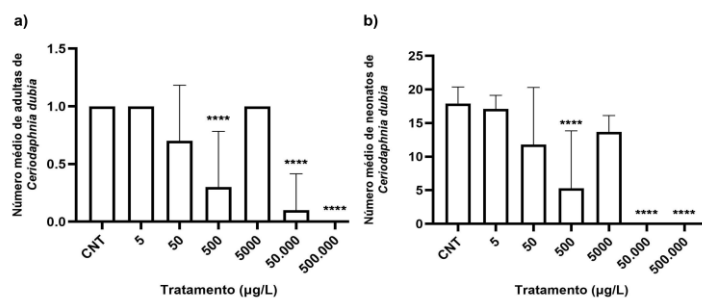
A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

Figura 1 - Percentual de imobilidade de organismos de *Daphnia similis* expostas a concentrações crescentes de dipirona comercial.



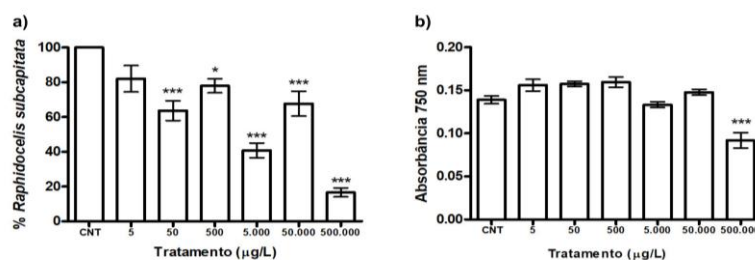
Fonte: Os autores.

Figura 2 - Exposição de *Ceriodaphnia dubia* a concentrações progressivas de dipirona comercial. a) Número médio de organismos. b) número médio de neonatos.



Fonte: Os autores

Figura 3 - Inibição do crescimento das microalgas *Raphidocelis subcapitata* após exposição a concentrações progressivas de dipirona comercial. a) percentual algáceo. b) densidade óptica 750 nm.



Fonte: Os autores.

Discussão

Os dados do presente estudo despertam preocupação, uma vez que a faixa da concentração onde foram observados efeitos crônicos com microcrustáceo *C. dubia* (500 µg/L) e com a microalga *R. subcapitata* (50 µg/L) está dentro dos níveis encontrados em águas superficiais (0 - 1858 µg/L) (NASCIMENTO et al., 2023). Tais dados alertam para possíveis efeitos na sobrevivência e no crescimento ou reprodução dos organismos expostos.

Em relação a toxicidade aguda, os dados do presente estudo indicam que a DIP induziu mortalidade dos organismos apenas em concentrações elevadas, a partir da concentração de 50.000 µg/L. Tais concentrações são difíceis de serem atingidas naturalmente nos ecossistemas aquáticos, com exceção de situações pontuais de liberação de resíduos farmacêuticos sem tratamento adequado.

Quando se discute sobre contaminação de fármacos ao ambiente, também devem ser consideradas as interações que as moléculas desses medicamentos são capazes de realizar. Um fármaco não é

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

encontrado sozinho no meio ambiente, visto que diferentes medicamentos são consumidos por diversas pessoas todos os dias. Isso pode ser ainda mais tóxico aos organismos do meio aquático, visto que interações medicamentosas são de grande risco. A contaminação com esses resíduos pode tornar bactérias que vivem no ambiente resistentes ao fármaco. Isso traz à tona efeitos indesejáveis, inclusive ao ser humano, já que ele pode estar suscetível à essas bactérias resistentes (DA SILVA et al., 2023).

Os estudos relacionados à ecotoxicologia da DIP ainda são escassos na literatura, uma vez que é um fármaco que é metabolizado muito rapidamente. Além disso, muitos processos de degradação podem ocorrer com a molécula da DIP, como a irradiação solar, ou a biodegradação por microrganismos (CICCOTTI et al., 2009). Ainda assim, a presença e reincidência da droga em águas superficiais mostra que existe uma exposição crônica de organismos do ambiente ao fármaco. Estudos com a espécie de peixe *Rhamdia quelen* em exposição às concentrações de 0,5, 5 e 50 µg/L na água por 15 dias, evidenciou uma redução de 47,3% da sua concentração nas primeiras 24 h, e 56,24% em 48h. No entanto, os organismos testados apresentaram, ao final dos 15 dias, lesões nos rins posteriores como necroses e alargamento do espaço de bowman, além de um aumento significativo no número de néfrons. Além disso, também foram evidenciados danos no DNA de células sanguíneas (PAMPLONA et al., 2011).

Conclusão

O estudo realizado mostrou que o fármaco dipirona possui um potencial efeito tóxico aos organismos testados, em concentrações ambientalmente relevantes, evidenciando a importância do estudo sobre contaminantes emergentes, como os fármacos, no ambiente aquático. Concomitante a isso, o estudo traz a perspectiva da importância do tratamento de esgoto para retirada do resíduo de fármacos, que representa um risco potencial de toxicidade aos organismos aquáticos.

Referências

ABNT. NBR 12713: 2016. Ecotoxicologia aquática — Toxicidade aguda — Método de ensaio com *Daphnia* spp (Crustacea, Cladocera). Rio de Janeiro, 2016.

ABNT. NBR 12648: 2018. Ecotoxicologia aquática - Toxicidade crônica - Método de ensaio com algas (Chlophyceae). Rio de Janeiro, 2018.

ABNT. NBR 13373: 2017. Ecotoxicologia aquática — Toxicidade crônica — Método de ensaio com *Ceriodaphnia* spp (Crustacea, Cladocera). Rio de Janeiro, 2017.

CICCOTTI, Larissa et al. **Degradação da Dipirona e seus Metabólitos por Processos Químicos e Biológicos**. Resumos, 2009. Disponível em: <https://www.sbq.org.br/32ra/cdrom/resumos/T0997-1.pdf>. Acesso em: 23 de maio de 2025.

DO NASCIMENTO, R.F., DE CARVALHO FILHO, J.A.A., NAPOLEÃO, D.C. et al. **Presença de anti-inflamatórios não esteroidais em águas semiáridas brasileiras**. *Água Ar Solo Pollut* 234, 225 (2023). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11270-023-06239-2>. Acesso em: 20 de maio de 2025.

LAMEIRA, Vanessa. **Estudo dos efeitos ecotoxicológicos dos fármacos paracetamol e dipirona sódica para organismos aquáticos**. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso (Doutorado em Ciências de Tecnologia Nuclear - Materiais) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85134/tde-06032013-141130/publico/2012LameiraEstudo.pdf>. Acesso em: 20 de maio de 2025.

PAMPLONA JH, Oba ET, da Silva TA, Ramos LP, Ramsdorf WA, Cestari MM, Ribeiro CA, Zamprônio AR, de Assis HC. **Efeitos subcrônicos da dipirona sobre a espécie de peixe *Rhamdia quelen***.

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

Ecotoxicol Environ Saf. 2011; Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2010.09.010>. Acesso em: 20 de maio de 2025.

SANDERDON, Hans *et al.* **Classificação e priorização dos riscos ambientais de produtos farmacêuticos em águas superficiais.** ScienceDirect, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2003.12.006>. Acesso em: 18 de maio de 2025.

Silva, Vanessa Wayne Palhares da et al. Descarte de medicamentos e os impactos ambientais: uma revisão integrativa da literatura. *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. v. 28, n. 4 [Acessado 31 Agosto 2025], pp. 1113-1123. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232023284.05752022>>. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-81232023284.05752022>. Acesso em: 31/08/2025.

Agradecimentos

A UFES e ao LABTOX/LECA pelo apoio e estrutura, e a FAPES pelo apoio financeiro.