

Ecotoxicidade do ibuprofeno em concentrações ambientalmente relevantes e não relevantes sobre a germinação e desenvolvimento inicial de plântulas de trigo (*Triticum aestivum* L.)

*Ecotoxicity of ibuprofen at environmentally relevant and non-relevant concentrations on the germination and initial development of wheat (*Triticum aestivum* L.) seedlings*

Leonardo Mendes da **SILVA**^{1,3}; Fábio Júnio da **SILVA**²; Leidiane Aparecida da Cunha **SILVA**² & Natalia Rosa **GALISA**²

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos tóxicos do ibuprofeno em concentrações ambientalmente relevantes (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) e não relevantes (600 mg/L⁻¹) sobre o modelo vegetal *Triticum aestivum* (trigo). As sementes foram expostas a diferentes concentrações, e avaliaram-se a porcentagem de germinação (PG%), o índice de velocidade de germinação (IVG) e o comprimento da raiz e da parte aérea das plântulas, bem como o índice de toxicidade. A PG% foi afetada somente pela concentração mais alta (600 mg/L⁻¹), reduzindo-se em 20%. A concentração de 0,20 mg/L⁻¹ não afetou a germinação, mas reduziu significativamente o IVG em 17,14%. Além disso, ambas as concentrações afetaram significativamente o comprimento da raiz e da parte aérea das plântulas. O índice de toxicidade revelou que as concentrações de 0,02 e 0,20 mg/L⁻¹ foram tóxicas para o trigo em 5,79% e 13,37%, respectivamente. Os resultados evidenciam que o ibuprofeno é capaz de afetar os organismos vivos, mesmo em concentrações mínimas, o que ressalta a necessidade de monitorar e controlar sua presença em sistemas aquáticos e terrestres.

Palavras-chave: bioensaios vegetais; descarte de medicamentos; Ecotoxicologia.

ABSTRACT

This work aimed to evaluate the toxic effects of ibuprofen at environmentally relevant (0.02 and 0.20 mg/L⁻¹) and non-relevant (600 mg/L⁻¹) concentrations on the plant model *Triticum aestivum* (wheat). The seeds were exposed to different concentrations and the percentage of germination (PG%), the germination speed index (IVG) and the length of the root and aerial part of the seedlings, as well as the toxicity index were evaluated. PG% was affected only by the highest concentration (600 mg/L⁻¹), decreasing by 20%. The concentration of 0.20 mg/L⁻¹ did not affect germination, but significantly reduced the IVG by 17.14%. Furthermore, both concentrations significantly affected root and shoot length of seedlings. The toxicity index revealed that concentrations of 0.02 and 0.20 mg/L⁻¹ were toxic to wheat in 5.79% and 13.37%, respectively. The results show that ibuprofen is able to affect living organisms, even in minimal concentrations, which highlights the need to monitor and control its presence in aquatic and terrestrial systems.

Keywords: disposal of medicines; Ecotoxicology; plant bioassays.

Recebido em: 11 maio 2023

Aceito em: 7 ago. 2023

¹ Universidade Federal de Lavras (Ufla), Trevo Rotatório Professor Edmir Sá Santos, s/n – CEP 37203-202, Lavras, MG, Brasil.

² Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais – campus Barbacena, Barbacena, MG, Brasil.

³ Autor para correspondência: leonardoifsudestemg@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Estudos e pesquisas científicas na área de medicamentos farmacêuticos são essenciais para compreender como esses compostos afetam os órgãos-alvo e como sua estrutura química pode ser mantida para obter o efeito terapêutico desejado (TORCHILIN, 2000). No entanto ainda há muito a ser descoberto sobre os efeitos fisiológicos e ecológicos de tais compostos em outras espécies e ecossistemas (ELLIS, 2006; VATOVEC *et al.*, 2017). A liberação de compostos farmacêuticos no meio ambiente é uma preocupação crescente, por causa do risco que apresenta tanto para a saúde humana quanto para o meio ambiente em geral (LI, 2014). É importante destacar que muitos medicamentos utilizados na medicina humana não são completamente absorvidos pelo organismo, pois se sabe que, em vez disso, mais de 50% da dose é excretada pelas fezes ou pela urina, entrando no sistema de esgoto sem terem sido completamente transformados (TIWARI *et al.*, 2017). Além disso, muitos medicamentos vencidos ou não ingeridos são descartados diretamente no meio ambiente, sem passar por tratamentos adequados, em função da falta de protocolos padronizados ou políticas regulatórias para seu o descarte (PINTO *et al.*, 2014).

O ibuprofeno é um medicamento do grupo dos anti-inflamatórios, não esteroidal, frequentemente indicado em diversas partes do mundo para tratar uma ampla gama de condições, incluindo dores, febre, inflamações e enxaquecas (SEABRA, 2015). De acordo com dados de Straits Research (2023), o mercado global de ibuprofeno deve atingir aproximadamente US\$687,77 milhões em 2023. Entretanto é notável a presença desse composto em águas superficiais e sedimentos, o que tem chamado a atenção da comunidade científica para os possíveis impactos negativos na saúde humana e no meio ambiente (HOLLING *et al.*, 2012).

A presença de ibuprofeno no meio ambiente pode afetar negativamente a fauna aquática, os microrganismos, os animais e as plantas (GONZÁLEZ-NARANJO *et al.*, 2013; XIA *et al.*, 2017). Embora as estações de tratamento de águas residuais removam cerca de 80% do ibuprofeno da água, ainda há uma quantidade significativa presente no efluente, o que pode impactar negativamente o ambiente receptor (BŘEZINOVA *et al.*, 2018).

Para avaliar os riscos e os possíveis impactos ambientais dos medicamentos no meio ambiente, é fundamental realizar testes que permitam avaliar os efeitos desses compostos sobre os organismos vivos (OECD, 2006). Uma alternativa é o uso de modelos vegetais em bioensaios, haja vista que bioensaios com plantas são métodos confiáveis, fáceis de manusear, relativamente baratos, apresentam resultados rápidos e podem substituir os ensaios com organismos animais (ISO, 2016). Outra vantagem é que os bioensaios com plantas são reconhecidos e normatizados por organizações internacionais, o que aumenta sua validade científica, sendo os principais parâmetros avaliados com esses bioensaios a germinação de sementes e o crescimento das plântulas (DA SILVA, 2023).

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o potencial tóxico do medicamento ibuprofeno em concentrações ambientalmente relevantes e não relevantes sobre a germinação e o desenvolvimento inicial de plântulas de trigo (*Triticum aestivum* L.).

METODOLOGIA

PREPARO DAS SOLUÇÕES

Para preparar as soluções, adquiriu-se comercialmente o medicamento ibuprofeno, produzido pela empresa farmacêutica Teuto, em uma farmácia localizada em Lavras, Minas Gerais. Foram avaliadas três concentrações do medicamento: com 0,02 mg/L⁻¹, que está de acordo com a faixa de níveis detectados no ambiente (DORDIO *et al.*, 2011); com 0,20 mg/L⁻¹, representando os micropoluentes mais frequentes em águas de irrigação agrícola (CALDERON-PRECIADO *et al.*, 2012); e com 600 mg/L⁻¹, correspondendo à dosagem empregada em aplicações terapêuticas, destacando-se que, do ponto de vista ambiental, essa concentração não ostenta relevância, ou seja, até o

presente momento não se reporta à identificação dessa concentração *in situ* nos ecossistemas naturais. No grupo controle, utilizou-se água destilada.

Após o preparo das soluções, empregou-se o teste de toxicidade, como demonstrado na figura 1.

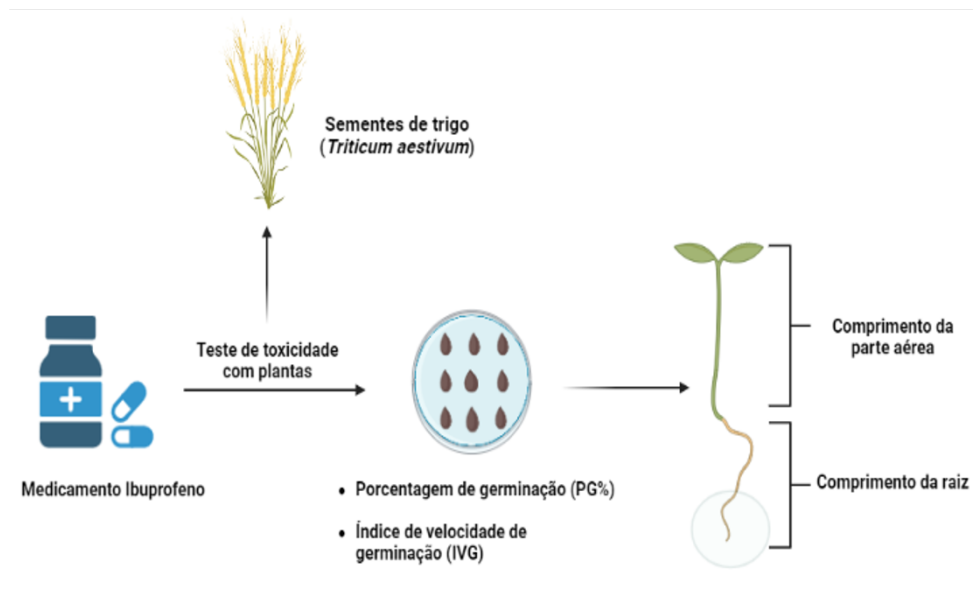


Figura 1 – Bioensaio e parâmetros empregados para acessar o potencial tóxico do medicamento ibuprofeno em concentrações ambientalmente relevante e não relevante. Fonte: primária (2023).

TESTE DE TOXICIDADE COM TRIGO (*Triticum aestivum*)

O teste de toxicidade com o modelo vegetal *Triticum aestivum* (trigo) foi conduzido de acordo com as diretrizes estabelecidas pela norma ISO 18763:2016, com algumas pequenas modificações (ISO, 2016). O trigo é um organismo recomendado pela OECD 208 para testes ecotoxicológicos, pois possui sementes uniformes e germinação rápida, tornando-se um modelo adequado para avaliar a toxicidade de substâncias químicas sobre plantas (OECD, 2006).

Adquiriram-se as sementes de trigo usadas no teste em uma loja local. Um delineamento experimental inteiramente casualizado foi adotado, com quatro tratamentos e seis repetições para cada um deles. Cada repetição consistiu em uma placa de Petri contendo 10 sementes de trigo dispostas sobre papel-filtro embebido com 3 ml das soluções teste previamente preparadas. As placas foram seladas e mantidas em câmara de germinação, à temperatura de 24°C e sem exposição à luz, por um período de 72 horas.

Ao longo do período de exposição, avaliaram-se a porcentagem de germinação (PG%) e o índice de velocidade de germinação (IVG) a cada 12 horas. Após 72 horas, as plântulas foram removidas das placas e o comprimento da parte aérea e radicular foi mensurado por meio de um paquímetro digital.

Para avaliar a toxicidade das diferentes concentrações do medicamento ibuprofeno sobre o modelo vegetal *Triticum aestivum*, recorreu-se ao índice de toxicidade. Para isso, utilizaram-se as médias obtidas para cada parâmetro analisado nos tratamentos, como a porcentagem de germinação (PG%), o índice de velocidade de germinação (IVG), o comprimento da raiz (CR) e o comprimento da parte aérea das plântulas (CPA). O índice de toxicidade foi calculado seguindo a fórmula:

$$\text{Índice de toxicidade} = \frac{\text{PG\%} + \text{IVG} + \text{CR} + \text{CPA} (\text{tratamento})}{\text{PG\%} + \text{IVG} + \text{CR} + \text{CPA} (\text{controle})} \times 100 - 100$$

ANÁLISE DOS DADOS

Os dados provenientes do teste de toxicidade empregando o modelo vegetal *Triticum aestivum* foram submetidos a análise de variância. A fim de comparar as médias de todos os parâmetros analisados, usou-se o teste de Scott-Knott, com um nível de significância de 5%, por intermédio do software estatístico SISVAR.

RESULTADOS

EFEITOS SOBRE A GERMINAÇÃO

As concentrações de ibuprofeno consideradas ambientalmente relevantes (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹), ou seja, aquelas que já foram previamente identificadas no ecossistema (DORDIO *et al.*, 2011; CALDERON-PRECIADO *et al.*, 2012), não afetaram a porcentagem de germinação (PG%) do modelo vegetal *Triticum aestivum*. A porcentagem de germinação somente foi afetada pela dose de uso (600 mg/L⁻¹), a qual inibiu a germinação em 20% (figura 2A).

Em relação ao índice de velocidade de germinação (IVG), observou-se que, na concentração 0,20 mg/L⁻¹ (considerada ambientalmente relevante), o ibuprofeno reduziu significativamente o IVG em 17,14% em comparação com o grupo controle (água destilada). No entanto o resultado mais significativo foi obtido novamente na concentração não relevante ambientalmente (600 mg/L⁻¹), que inibiu o IVG em 38,47% (figura 2B).

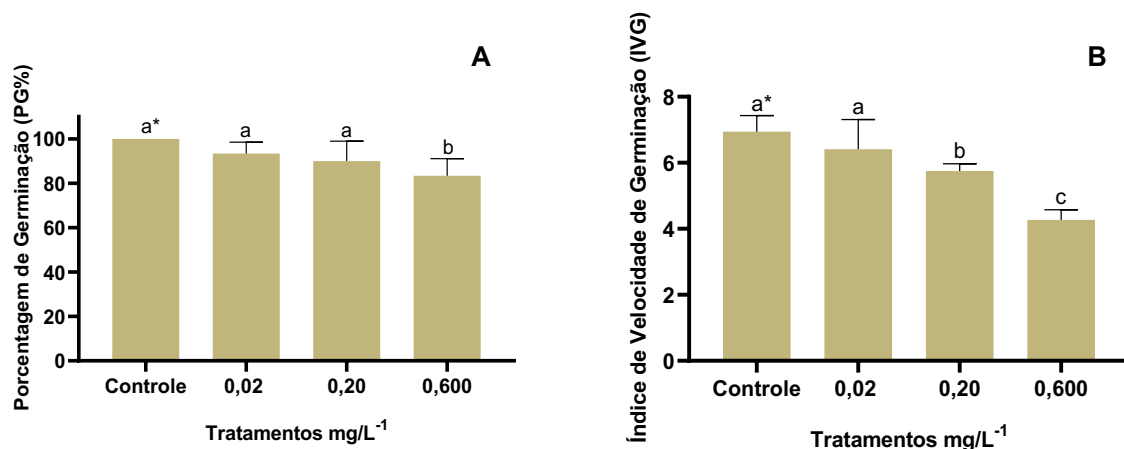


Figura 2 – Porcentagem de germinação (PG%) e índice de velocidade de germinação (IVG) de sementes de trigo (*Triticum aestivum*) expostas aos diferentes tratamentos contendo ibuprofeno em concentrações ambientalmente relevantes (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) e não relevante (600 mg/L⁻¹). Os dados encontram-se expressos em média + desvio padrão. * Médias seguidas pelas mesmas letras não diferem estatisticamente entre si pelo teste de Scott-Knott 5%. Fonte: primária (2023).

EFEITOS SOBRE O DESENVOLVIMENTO INICIAL DE PLÂNTULAS

Na concentração de 0,20 mg/L⁻¹, considerada ambientalmente relevante, o ibuprofeno também afetou o desenvolvimento inicial das plântulas. Essa concentração reduziu o comprimento da raiz em 16,97% e o comprimento da parte aérea em 22,15%, em comparação com o grupo controle (figura 3). Por outro lado, a dose de uso do medicamento (600 mg/L⁻¹), que é considerada não relevante do ponto de vista ambiental, resultou em uma redução ainda mais significativa no comprimento da parte aérea (47,87%) e no comprimento da raiz (53,87%) (figura 3).

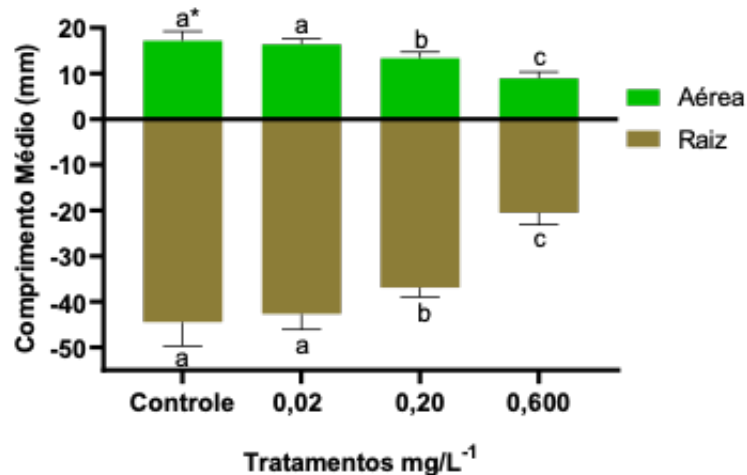


Figura 3 – Comprimento médio de plântulas de trigo (*Triticum aestivum*) expostas aos diferentes tratamentos contendo ibuprofeno em concentrações ambientalmente relevantes (0,02 e 0,20 mg/L⁻¹) e não relevante (600 mg/L⁻¹). Os dados encontram-se expressos em média + desvio padrão. * Médias seguidas pelas mesmas letras não diferem estatisticamente entre si pelo teste de Scott-Knott 5%. Fonte: primária (2023).

DADOS DE TOXICIDADE

Por meio do cálculo de toxicidade, constatou-se que o efeito tóxico do ibuprofeno é dose dependente, dado que o maior efeito tóxico foi encontrado na concentração de 600 mg/L⁻¹, seguida pelas concentrações de 0,20 e 0,02 mg/L⁻¹, respectivamente (tabela 1).

Tabela 1 – Grau de toxicidade das diferentes concentrações de ibuprofeno avaliadas sobre o modelo vegetal *Triticum aestivum*. Fonte: primária (2023).

| Tratamentos (mg/L ⁻¹) | Índice de toxicidade (%) |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Controle (água destilada) | 0 |
| 0,02 | 5,79 |
| 0,20 | 13,37 |
| 600 | 30,56 |

DISCUSSÃO

Estudos que avaliam o potencial impacto de medicamentos em organismos vivos são escassos. Na presente pesquisa, constatou-se que o ibuprofeno, em concentrações ambientalmente relevantes, não apresentou efeitos tóxicos sobre a porcentagem de germinação das sementes (figura 2A). Tais resultados são semelhantes aos de outros trabalhos, como o de Hammad *et al.* (2018), no qual sementes de milho foram expostas a uma concentração de 2,5 g/L⁻¹ de ibuprofeno e não tiveram sua germinação inibida. Em outra investigação, utilizando alface (*Lactuca sativa* L.) como organismo modelo, Pino *et al.* (2016) notaram que concentrações de 1000 mg/L⁻¹ de ibuprofeno afetaram a germinação da espécie em apenas 12%. An *et al.* (2009) demonstraram que a germinação de sementes de trigo (*Triticum aestivum*) expostas a paracetamol não foi afetada.

Embora a germinação não seja um parâmetro muito sensível para avaliar o potencial tóxico de substâncias químicas, uma vez que o tegumento impede que o embrião entre em contato direto com o composto (HILLIS *et al.*, 2011; DA SILVA, 2023), é importante destacar que, na dose terapêutica padrão de 600 mg/L⁻¹, se verificou uma redução significativa na germinação (figura 2A). Todavia é improvável que essa concentração seja naturalmente encontrada no meio ambiente, visto que grande parte do medicamento é metabolizada pelo organismo humano ao ser consumido, e a fração

não metabolizada é excretada pela urina e fezes, resultando em quantidades mínimas que chegam ao ambiente. Mesmo no caso de descarte direto do medicamento no ambiente, sua concentração é gradualmente influenciada por diversos fatores, como temperatura, luminosidade, salinidade, pH e lixiviação pela água, culminando em uma redução considerável da concentração inicial ao longo do tempo (DÍAZ-CRUZ *et al.*, 2003).

Dados recentes indicam que o ibuprofeno pode ser detectado em concentrações variando de 150 ng/L¹ a 10 µg/L¹ em águas superficiais, sedimentos (5-900 ng/g¹) e em organismos, como fitoplâncton (29 ng/g¹), zoobentos (10,48 ng/g¹) e fígado de peixe (49,0 ng/g¹ dw) (BATUCAN *et al.*, 2022). Esses valores sugerem a presença de ibuprofeno em diferentes níveis tróficos na cadeia alimentar, o que evidencia a necessidade de mais estudos sobre os possíveis efeitos ecológicos do composto.

Apesar de não ter afetado a germinação na concentração de 0,20 mg/L¹ (ambientalmente relevante), o ibuprofeno reduziu o índice de velocidade de germinação (IVG), demonstrando os efeitos tóxicos sobre esse parâmetro (figura 2B). Substâncias químicas, como medicamentos e aleloquímicos, podem não apresentar efeitos tóxicos perceptíveis no processo de germinação, mas são capazes de afetar a velocidade de germinação, promovendo alterações na curva de distribuição e distúrbios fisiológicos na semente, resultando em uma germinação mais lenta (RODRIGUEZ *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2023).

Da mesma forma, a concentração de 0,20 mg/L¹ de ibuprofeno reduziu o comprimento das plântulas de *Triticum aestivum* expostas (figura 3). Diversos estudos têm demonstrado que o crescimento e o desenvolvimento inicial das plântulas são os parâmetros mais sensíveis para avaliar o potencial tóxico de substâncias químicas. Assim, um estudo recente demonstrou que plântulas de milho tiveram seu crescimento e peso fresco reduzidos quando expostas a concentrações de 2,5 g/L¹ de ibuprofeno (HAMMAD *et al.*, 2018), corroborando os resultados do presente estudo. No entanto é importante ressaltar que alguns estudos apresentaram resultados diferentes, com os modelos vegetais *Raphanus sativus* L. e *Lactuca sativa*, em que nenhum efeito tóxico do ibuprofeno foi constatado (SCHMIDT & REDSHAW, 2015).

No presente estudo, a concentração de 600 mg/L¹ (dose de uso) foi a que teve maior efeito tóxico sobre o modelo vegetal *Triticum aestivum* (conforme exposto na tabela 1). O comprimento da raiz foi o parâmetro mais afetado por essa concentração (figura 3). Estudos anteriores indicam que as raízes de trigo são mais suscetíveis à toxicidade de poluentes em comparação com outras partes da planta, possivelmente em virtude do maior acúmulo de produtos farmacêuticos nas raízes em comparação com as folhas e caules (AN *et al.*, 2009; DODGEN *et al.*, 2013). No estudo de An *et al.* (2009), plantas de *Triticum aestivum* expostas ao paracetamol apresentaram valores de EC₅₀ (ou seja, a concentração que inibiu o crescimento da raiz em 50%) de 668 mg/L¹. No presente estudo, a concentração de 600 mg/L¹ causou uma redução de 47,87% no comprimento da raiz, resultado bastante próximo ao dos autores mencionados.

Ainda que o metabolismo vegetal seja distinto do metabolismo animal, pesquisas com plantas têm sido utilizadas como um indicador para alertar a sociedade sobre os efeitos prejudiciais do descarte inadequado de medicamentos no ecossistema (AN *et al.*, 2009; HILLIS *et al.*, 2011; PINO *et al.*, 2016; HAMMAD *et al.*, 2018). Além disso, os resultados obtidos por meio de bioensaios com plantas podem ser considerados uma alternativa aos testes realizados em modelos animais, uma vez que o DNA é a molécula responsável pela transmissão da informação genética e apresenta propriedades universais entre os organismos eucarióticos (FISKEJÖ, 1985; LEME & MARIN-MORALES, 2009; MAURO *et al.*, 2014). Nesse sentido, se uma substância for capaz de causar danos ao DNA de uma planta, ela deve ser considerada como potencialmente prejudicial ao DNA de outros organismos (RANK & NIELSEN, 1994).

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos na presente pesquisa indicam que o ibuprofeno, em concentrações ambientalmente relevantes, não apresenta efeitos tóxicos significativos na porcentagem de

germinação das sementes de trigo (*Triticum aestivum*). Porém as concentrações mais elevadas do composto (0,20 e 600 mg/L⁻¹) demonstraram impactos negativos no índice de velocidade de germinação e no desenvolvimento da raiz e da parte aérea das plântulas. Ademais, o índice de toxicidade apontou que a maior toxicidade (30,56%) foi observada na concentração mais alta (600 mg/L⁻¹), enquanto a menor toxicidade (5,79%) foi constatada na concentração mais baixa (0,02 mg/L⁻¹).

Os achados da presente pesquisa enfatizam a importância da avaliação cuidadosa dos efeitos dos produtos farmacêuticos no ambiente e a necessidade de compreender melhor como tais compostos podem afetar os vegetais e outros organismos dos ecossistemas. É necessário adotar medidas para reduzir a liberação de produtos farmacêuticos no meio ambiente e promover a investigação de alternativas mais seguras e sustentáveis para o uso desses compostos.

REFERÊNCIAS

- An, J., Zhou, Q., Sun, F. & Zhang, L. Ecotoxicological effects of paracetamol on seed germination and seedling development of wheat (*Triticum aestivum* L.). *Journal of Hazardous Materials*. 2009; 169(1-3): 751-757.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.04.011>
- Batucan, N. S. P., Tremblay, L. A., Northcott, G. L. & Matthaei, C. D. Medicating the environment? A critical review on the risks of carbamazepine, diclofenac and ibuprofen to aquatic organisms. *Environmental Advances*. 2022; 7: 100164.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2021.100164>
- Březinova, T. D., Vymazal, J., Koželuh, M. & Kule, L. Occurrence and removal of ibuprofen and its metabolites in full-scale constructed wetlands treating municipal wastewater. *Ecological Engineering*. 2018; 120: 1-5.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecoleng.2018.05.020>
- Calderon-Preciado, D., Renault, Q., Matamoros, V., Canameras, N. & Bayona, J. M. Uptake of organic emergent contaminants in spath and lettuce: an in vitro experiment. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2012; 60(8): 2000-2007.
Doi: <https://doi.org/10.1021/jf2046224>
- Da Silva, L. M. Impactos dos detergentes no meio ambiente: evidências de um estudo ecotoxicológico. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2023; 9(2): 1429-1441.
Doi: <https://doi.org/10.51891/rease.v9i2.8883>
- Díaz-Cruz, M. S., de Alda, M. J. L., & Barcelo, D. Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2003; 22(6): 340-351.
Doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(03\)00603-4](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(03)00603-4)
- Díaz-Cruz, M. S., de Alda, M. J. L., López, R. & Barceló, D. Determination of estrogens and progestogens by mass spectrometric techniques (GC/MS, LC/MS and LC/MS/MS). *Journal of Mass Spectrometry*. 2003; 38(9): 917-923.
Doi: 10.1002/jms.529
- Dodgen, L. K., Li, J., Parker, D. & Gan, J. J. Uptake and accumulation of four PPCP/EDCs in two leafy vegetables. *Environmental Pollution*. 2013; 182: 150-156.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.06.038>
- Dordio, A., Ferro, R., Teixeira, D., Palace, A. J., Pinto, A. P. & Dias, C. M. Study on the use of *Typha* spp. for the phytotreatment of water contaminated with ibuprofen. *International Journal of Environmental and Analytical Chemistry*. 2011; 91(7-8): 654-667.
Doi: <https://doi.org/10.1080/03067311003782708>
- Ellis, J. B. Pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in urban receiving waters. *Environmental Pollution*. 2006; 144(1): 184-189.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2005.12.018>

Fiskesjö, G. The *Allium* test as a standard in environmental monitoring. *Hereditas*. 1985; 102(1): 99-112.
Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1985.tb00471.x>

González-Naranjo, V., Boltes, K. & Biel, M. Mobility of ibuprofen, a persistent active drug, in soils irrigated with reclaimed water. *Plant, Soil and Environment*. 2013; 59(2): 68-73.
Doi: <https://doi.org/10.17221/590/2012-PSE>

Hammad, H. M., Zia, F., Bakhat, H. F., Fahad, S., Ashraf, M. R., Wilkerson, C. J. & Shahid, M. Uptake and toxicological effects of pharmaceutical active compounds on maize. *Agriculture, Ecosystems & Environment*. 2018; 258: 143-148.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.agee.2018.02.022>

Hillis, D. G., Fletcher, J., Solomon, K. R. & Sibley, P. K. Effects of ten antibiotics on seed germination and root elongation in three plant species. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2011; 60: 220-232.
Doi: <https://doi.org/10.1007/s00244-010-9624-0>

Holling, C. S., Bailey, J. L., Heuvel, B. V. & Kinney, C. A. Uptake of human pharmaceuticals and personal care products by cabbage (*Brassica campestris*) from fortified and biosolids-amended soils. *Journal of Environmental Monitoring*. 2012; 14(11): 3029-3036.
Doi: <https://doi.org/10.1039/C2EM30456B>

ISO – International Organization for Standardization. ISO 18763:2016: Soil quality – determination of the toxic effects of pollutants on germination and early growth of higher plants. 2016. [Acesso em: 13 fev. 2023]. Disponível em: <https://www.iso.org/standard/63317.html>.

Leme, D. M. & Marin-Morales, M. A. *Allium cepa* test in environmental monitoring: a review on its application. *Mutation Research / Reviews in Mutation Research*. 2009; 682(1): 71-81.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2009.06.002>

Li, W. C. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environmental pollution*. 2014; 187: 193-201.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.01.015>

Mauro, M. O., Pesarini, J. R., Marin-Morales, M. A., Monreal, M. T. F. D., Monreal, A. C. D., Mantovani, M. S., & Oliveira, R. J. Evaluation of the antimutagenic activity and mode of action of the fructooligosaccharide inulin in the meristematic cells of *Allium cepa* culture. *Genetics and Molecular Research*. 2014: 4808-4819.
Doi: <http://dx.doi.org/10.4238/2014.February.14.14>

OECD – Organization for Economic Co-operation and Development. Test n. 208: terrestrial plant test: seedling emergence and seedling growth test. 2006. [Acesso em: 14 fev. 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1787/9789264070066-en>.

Pino, M. R., Muñiz, S., Val, J. & Navarro, E. Phytotoxicity of 15 common pharmaceuticals on the germination of *Lactuca sativa* and photosynthesis of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016; 23: 22530-22541.
Doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7446-y>

Pinto, G. M. F., da Silva, K. R., Pereira, R. F. A. B. & Sampaio, S. I. Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil. *Engenharia Sanitária Ambiental*. 2014; 19(3): 219-224.

Rank, J. & Nielsen, M. H. Evaluation of the *Allium* anaphase-telophase test in relation to genotoxicity screening of industrial wastewater. *Mutation Research / Environmental Mutagenesis and Related Subjects*. 1994; 312(1): 17-24.
Doi: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(94\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0165-1161(94)90004-3)

Rodrigues, L. C. D. A., Barbosa, S., Pazin, M., Maselli, B. D. S., Beijo, L. A. & Kummrow, F. Fitotoxicidade e citogenotoxicidade da água e sedimento de córrego urbano em bioensaio com *Lactuca sativa*. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*. 2013; 17: 1099-1108.
Doi: <https://doi.org/10.1590/S1415-43662013001000012>

Schmidt, W. & Redshaw, C. H. Evaluation of biological endpoints in crop plants after exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Implications for phytotoxicological assessment of novel contaminants. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2015; 112: 212-222.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.11.008>

Seabra, C. I. R. Farmacocinética do ibuprofeno [Dissertação de Mestrado]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde; 2015.

Silva, L. M. da, Silva, F. J. da, Borgo, A. L., Dutra, V. S. V. & Nascimento, C. M. S. Potencial fitoquímico e fitotóxico do extrato aquoso obtido das sementes de urucum (*Bixa orellana* L.). In: Vilar, F. C. R. & da Silva, T. B. Plantas medicinais e suas potencialidades. Guarujá: Editora Científica Digital; 2023. p. 110-122.
Doi: <https://doi.org/10.37885/2211111087>

Straits Research. Ibuprofen market: Information by dosage form (tablet, suspension and solution), application (blood cancer, others), end users, and regional outlook – Forecast Till 2026. 2023. [Acesso em: 10 fev. 2023]. Disponível em: <https://straitsresearch.com/report/ibuprofen-market>

Tiwari, B., Sellamuthu, B., Ouarda, Y., Drogui, P, Tyagi, R. D. & Buelna, G. Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach. *Bioresource Technology*. 2017; 224: 1-12.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.11.042>

Torchilin, V. P. Drug targeting. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2000; 11: 81-91.
Doi: [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(00\)00166-4](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(00)00166-4)

Vatovec, C., Van Wagoner, E. & Evans, C. Investigating sources of pharmaceutical pollution: survey of over-the-counter and prescription medication purchasing, use, and disposal practices among university students. *Journal of Environmental Management*. 2017; 198: 348-352.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.04.101>

Xia, L., Zheng, L. & Zhou, J. L. Effects of ibuprofen, diclofenac and paracetamol on hatch and motor behavior in developing zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*. 2017; 182: 416-425.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.054>