



## Avaliação da ecotoxicidade de losartana potássica em *Desmodesmus subspicatus* e *Daphnia magna*

### RESUMO

**Eliane Adams**

[elianeadams@alunos.utfpr.edu.br](mailto:elianeadams@alunos.utfpr.edu.br)  
UTFPR - Universidade Tecnológica  
Federal do Paraná, Campus  
Curitiba, Brasil.

**Rhaissa Dayane Carneiro**

[rhaissa@alunos.utfpr.edu.br](mailto:rhaissa@alunos.utfpr.edu.br)  
UTFPR - Universidade Tecnológica  
Federal do Paraná, Campus  
Curitiba, Brasil.

**Wanessa Algarte Ramsdorf**

[wanessar@utfpr.edu.br](mailto:wanessar@utfpr.edu.br)  
UTFPR - Universidade Tecnológica  
Federal do Paraná, Campus  
Curitiba, Brasil.

Os medicamentos anti-hipertensivos estão entre os fármacos mais encontrados na natureza. O interesse em conhecer os efeitos que essas substâncias podem causar em organismos aquáticos de relevância ecológica aumenta gradualmente. A Losartana potássica é o principal representante dessa classe de medicamentos, sendo o fármaco mais consumido no Brasil nos últimos anos e encontrado em corpos d'água em concentrações na faixa de  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$  e  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da losartana potássica em organismos aquáticos de dois níveis tróficos diferentes, utilizando bioensaios crônicos com *Desmodesmus subspicatus*, conforme a ABNT NBR 12648:2011, e bioensaio agudo com *Daphnia magna*, conforme a ABNT NBR 12713:2016. No ensaio com *D. subspicatus*, o valor preliminar obtido de  $\text{CEO}_{50}$  foi de  $29,2 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . Para *D. magna*, o valor definitivo de  $\text{CE}_{50}$  encontrado foi de  $303.689,0 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . Verificamos assim, maior sensibilidade de *D. subspicatus* ao fármaco pesquisado. Com os bioensaios realizados obtiveram-se dados que auxiliaram na compreensão dos efeitos deste fármaco nos organismos de ambientes aquáticos naturais, evidenciando a toxicidade significativa frente aos organismos-testes empregados e destacando a importância de estudos que investiguem os efeitos adversos de substâncias químicas nos ambientes naturais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fármaco anti-hipertensivo. Bioensaios. Diferentes níveis tróficos.

## INTRODUÇÃO

Atualmente o monitoramento de fármacos residuais no meio ambiente apresenta grande interesse, devido ao fato dessas substâncias serem frequentemente encontradas em efluentes de Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) e em águas naturais, em concentrações na faixa de  $\text{ngL}^{-1}$  e  $\mu\text{gL}^{-1}$  (SOUZA, 2012). Estudos demonstram que várias dessas substâncias parecem ser persistentes no meio ambiente e não são completamente removidas nas ETEs, sendo assim muitos fármacos residuais resistem a vários processos de tratamento convencional de água (BILA, D. M., DEZZOTTI, M., 2003).

Os fármacos anti-hipertensivos são utilizados em todo mundo. São indicados para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica e contribuem para o controle de doenças cardiovasculares (YAMAMOTO, 2014). A losartana potássica é o principal representante dessa classe de medicamentos, sendo o anti-hipertensivo mais consumido no Brasil. Segundo Alvim (2016), a losartana potássica no ano de 2015 foi o quarto medicamento mais vendido e o primeiro no quesito faturamento no Brasil.

Os medicamentos anti-hipertensivos estão entre as dez classes de medicamentos mais encontradas no ambiente aquático (SANTOS et al., 2010). Quando administrada por via oral, 4% da dose de losartana é excretada na urina em sua forma inalterada e 6% na forma de seu metabólito ativo (MERCK, 2015). Em corpos aquáticos brasileiros foram detectadas concentrações de 11,8 a 32  $\text{ng L}^{-1}$  de losartana potássica na região costeira da cidade de Santos - SP (PEREIRA et al., 2016). A legislação brasileira atual não estipula limites para a concentração ambiental de fármacos, mas segundo a resolução Nº 430 do CONAMA (2011), efluentes lançados não devem ocasionar toxicidade aos organismos aquáticos do corpo receptor. Desta forma, surge a necessidade de investigar as consequências ecotoxicológicas do lançamento de fármacos, principalmente no meio aquático.

Uma das formas de se realizar estudos em ecotoxicologia é através de bioensaios que permitem estudar os efeitos tóxicos de contaminantes ou amostras em organismos vivos. A exposição de organismos a agentes tóxicos ou amostras ambientais, em laboratórios, geralmente ocorre por via hídrica. A escolha de organismos representativos do ambiente aquático é muito importante na avaliação de toxicidade de determinado poluente. Geralmente utilizam-se organismos de níveis tróficos diferentes, tendo em vista que estes podem ter sensibilidades distintas (ZAGATTO, 2008).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a toxicidade da losartana potássica em organismos aquáticos pertencentes a diferentes níveis tróficos: consumidores primários (microcrustáceos) e produtores primários (microalgas), através de teste agudo em *Daphnia magna* e teste crônico em *Desmodesmus subspicatus*.

## METODOLOGIA

### 2.2 CULTIVO E TESTE DE TOXICIDADE AGUDA COM *Daphnia magna*

O cultivo e o teste de toxicidade aguda da losartana potássica com *Daphnia magna* foram realizados de acordo com a norma NBR 12713:2016 (ABNT). Esses organismos foram alimentados com microalga unicelular *Desmodesmus subspicatus*, também cultivada no laboratório de Ecotoxicologia. Os neonatos

foram expostos a diferentes concentrações de soluções contendo losartana potássica, por 48 horas, em triplicata e com o controle negativo de água de diluição. As concentrações de losartana potássica utilizadas foram (230.000  $\mu\text{g L}^{-1}$ ; 260.000  $\mu\text{g L}^{-1}$ ; 290.000  $\mu\text{g L}^{-1}$ ; 320.000  $\mu\text{g L}^{-1}$ ; 350.000  $\mu\text{g L}^{-1}$  e 380.000  $\mu\text{g L}^{-1}$ ).

## 2.2 CULTIVO E TESTE DE TOXICIDADE CRÔNICA COM *Desmodesmus subspicatus*

O cultivo e o teste de toxicidade crônica da losartana potássica com *Desmodesmus subspicatus* foram realizados de acordo com a NBR 12648:2011 (ABNT). O cultivo foi mantido em meio de cultura (CHU) conforme a norma; na sala de cultivo em condições controladas. Nos ensaios com *D. subspicatus* o efeito avaliado foi o crescimento algáceo, sendo o tempo de ensaio de 72 horas. O teste foi realizado sobre luminosidade de 7000 lux, mantido sobre agitação constante em mesa agitadora orbital “shaker”, em ambiente com temperatura controlada entre 23 e 27°C. O inóculo utilizado para o teste foi uma pré-cultura de 3 dias e as medidas de concentração foram feitas a partir de contagem na câmara de newbauer. O teste foi feito em triplicata e foram utilizadas as concentrações: 8  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 16  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 32  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 48  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  e 64  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ .

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

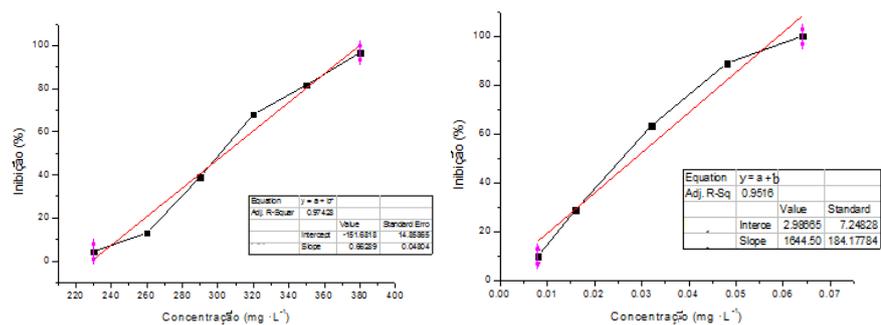
### 3.1 TOXICIDADE AGUDA PARA *Daphnia magna*

Para as concentrações de losartana potássica aplicadas (230.000  $\mu\text{g L}^{-1}$ ; 260.000  $\mu\text{g L}^{-1}$ ; 290.000  $\mu\text{g L}^{-1}$ ; 320.000  $\mu\text{g L}^{-1}$ ; 350.000  $\mu\text{g L}^{-1}$  e 380.000  $\mu\text{g L}^{-1}$ ), e utilizando os resultados obtidos nos ensaios, através do método estatístico Probitas, com o auxílio do programa estatístico BioStat® e Microsoft Excel®, representado pela figura 1 A, foi possível obter o valor de  $\text{CE}_{50}$  de (303.69,0  $\pm$  16.38,0)  $\mu\text{g L}^{-1}$ . O estudo demonstrou que o losartana potássica em exposição aguda em *Daphnia magna* apresentou toxicidade significativa. O valor encontrado de  $\text{CE}_{50}$  no estudo (303.69,0  $\mu\text{g L}^{-1}$ ) comparado ao apresentado na literatura (331.00  $\mu\text{g L}^{-1}$ ) (FDA, 2002), foram muito próximos, com erro relativo de apenas 13,65%, indicando a reprodutibilidade do ensaio e confirmando o valor da  $\text{CE}_{50}$  esperada para o fármaco.

### 3.2 TOXICIDADE CRÔNICA PARA *Desmodesmus subspicatus*

Para os estudos avaliando a exposição crônica da losartana potássica frente a microalga *D. subspicatus*, utilizando os resultados obtidos nos ensaios, com o auxílio do programa estatístico BioStat® e Microsoft Excel®, como representado pela figura 1B, foi possível obter o valor de  $\text{CEO}_{50}$  de (29,2  $\pm$  1,56)  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . O ensaio indicou que a losartana potássica mostrou-se muito tóxica para a microalga. Mas não foram encontrados valores de  $\text{CEO}_{50}$  na literatura a fim de comparação.

Figura 1 – A) Representação gráfica dos índices de inibição de imobilidade da *Daphnia magna* e B) - Representação gráfica dos índices de inibição do crescimento algáceo



## CONCLUSÕES

Através da execução deste trabalho, pode-se concluir que os organismos empregados demonstraram resultados significativos para a toxicidade da losartana potássica, um medicamento muito utilizado atualmente em todo território mundial. Os resultados demonstraram a distinta sensibilidade dos organismos-teste frente ao mesmo fármaco. Foi verificada a maior sensibilidade de *D. subspicatus* ao fármaco pesquisado. Com os bioensaios realizados obtiveram-se dados que auxiliaram na compreensão dos efeitos deste fármaco nos organismos de ambientes aquáticos naturais, evidenciando a toxicidade significativa frente aos organismos-testes empregados e destacando a importância de estudos que investiguem os efeitos adversos de substâncias químicas nos ambientes naturais.

## Evaluation of the ecotoxicity of potassium losartan in *Desmodesmus subspicatus* and *Daphnia magna*

### ABSTRACT

Antihypertensive drugs are among the most commonly found drugs in the wild. The interest in knowing the effects that these substances can have on aquatic organisms of ecological relevance increases gradually. Losartan potassium is the main agent of this class of drugs, being the drug most consumed in Brazil in recent years and found in water bodies in concentrations in the  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  range. The objective of this work was to evaluate the effects of losartan potassium in aquatic organisms of two different trophic levels, using chronic bioassays with *Desmodesmus subspicatus*, according to ABNT NBR 12648:2011, and acute bioassay with *Daphnia magna*, according to ABNT NBR 12713:2016. In the assay with *D. subspicatus*, the preliminary value obtained from  $\text{CEO}_{50}$  was  $29.2 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . For *D. magna*, the final  $\text{CE}_{50}$  value found was  $303,689.0 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . We thus verified a higher sensitivity of *D. subspicatus* to the drug studied. With the bioassays performed data were obtained that helped to understand the effects of this drug in organisms of natural aquatic environments, showing the significant toxicity to the test organisms used and highlighting the importance of studies investigating the adverse effects of chemical substances in natural environments.

**KEYWORDS:** Antihypertensive drug. Bioassays. Different trophic levels.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CNPq – Brasil, a Fundação Araucária e Universidade Tecnológica Federal do Paraná/Brasil.

## REFERÊNCIAS

- ALVIM, Mariana. **Saiba quais foram os remédios mais vendidos no Brasil em 2015**. Lauro Jardim, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<http://blogs.oglobo.globo.com/lauro-jardim/post/saiba-quais-foram-os-remedios-mais-vendidos-no-brasil-em-2015.html>>. Acesso em: 23 mai 2017.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. ABNT. NBR 12648. **Ecotoxicologia aquática – Toxicidade crônica- Método de ensaio com algas (*Clorophyceae*)**. Rio de Janeiro, 2011.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. ABNT. NBR 12713. **Ecotoxicologia aquática - Toxicidade aguda - Método de ensaio com *Daphnia* spp (*Crustacea*, *Cladocera*)**. Rio de Janeiro, 2016.
- BILA, D. M., DEZZOTTI, M. **Fármacos no meio ambiente**. Química Nova, vol 26, nº4, 523-530, COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, 21945-970 Rio de Janeiro – RJ, 2003.
- CONAMA, BRASIL. Ministério do Meio Ambiente, Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução CONAMA nº 430, de 13 de maio de 2011. **“Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente- CONAMA**. Acesso em: 23 mai. 2017.
- MERCK. **Losartana Potássica**. Rio de Janeiro, 2015.
- PEREIRA, C. D. et al. **Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone**. Science of the Total Environment. p. 148 -154, 2016.
- SANTOS, Lúcia H.M.L.M.; ARAÚJO, A.N.; FACHINI, Adriano; PENA, A.; DELERUEMATOS, C.; MONTENEGRO, M.C.B.S.M. **Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment**. Journal of Hazardous Materials, v. 175, p. 45 - 95, 2010.
- SOUZA, Danielle P. **Avaliação de Contaminantes Emergentes do tipo HPA no Riacho Algodoads Suape-PE, e Tratamento via Processo Oxidativo Avançado**. 2012. 103 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.
- United States of America-FDA. **Review of environmental assesment of Coozar tablets.**, 2002.
- YAMAMOTO, Nathália S. **Avaliação ecotoxicológica dos fármacos anti-hipertensivos losartan e valsartan em ouriço-do-mar *Lytechinus variegatus***

---

(*Echinodermata, Echinoidea*). 2014. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ecossistemas Costeiros e Marinhos) - Universidade Santa Cecília, Santos, 2014.

ZAGATTO, Pedro A.; BERTOLETTI, Eduardo. **Ecotoxicologia aquática: princípios e aplicações**. 2. ed. São Carlos, SP: RiMa, 2008.

**Recebido:** 31 ago. 2017.

**Aprovado:** 02 out. 2017.

**Como citar:**

ADAMS, E.; CARNEIRO, R. D.; RAMSDORF, W. A. Avaliação da ecotoxicidade de losartana potássica em *Desmodemus subspicatus* e *Daphnia magna*. In: SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA DA UTFPR, 22., 2017, Londrina. **Anais eletrônicos...** Londrina: UTFPR, 2017. Disponível em: <<https://eventos.utfpr.edu.br/sicite/sicite2017/index>>. Acesso em: XXX.

**Correspondência:**

Eliane Adams

R. Deputado Heitor Alencar Furtado, 5000, Curitiba, Paraná, Brasil.

**Direito autoral:**

Este resumo expandido está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição-Não Comercial 4.0 Internacional.

