

PUC-Campinas EESC USP Comitês PCJ

APRESENTAM:

SUSTENTARE & WIPIS2023

WORKSHOP INTERNACIONAL

SUSTENTABILIDADE, INDICADORES E GESTÃO DE RECURSOS HÍDRICOS



22/11 | evento
23/11 | 100% online
24/11 | e gratuito

CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL AQUÁTICA: O EFEITO DA FLUOXETINA NO ORGANISMO DE PEIXES

Taís Silva Teixeira Rech¹

Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção; Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos (CCQFA); taisteixeira.r@gmail.com

Adrize Medran Rangel¹

Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais; Centro de Engenharias; adrizemr@hotmail.com

Eduarda Medran Rangel¹

Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais; Centro de Engenharias; eduardamrangel@gmail.com

¹Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

Resumo: O consumo de antidepressivos tem aumentado significativamente ao longo dos anos, resultando na exposição de um grande número de organismos a estes medicamentos. A liberação dessas substâncias no ambiente pode resultar em uma variedade de efeitos adversos, afetando indivíduos de diversas espécies e exercendo impactos negativos nos ecossistemas que esses seres habitam. A fluoxetina (FLX), um antidepressivo largamente utilizado, tem sido alvo de diversos estudos abordando seus efeitos deletérios em peixes. Diante disso, o objetivo desta pesquisa foi fazer uma busca na literatura, através de artigos científicos publicados nos últimos cinco anos, que apresentam os danos causados por esse fármaco aos peixes. Utilizando como metodologia uma revisão da literatura, com busca na base de dados Science Direct com os seguintes descritores: fluoxetina+peixes, aquático+fluoxetina, organismos aquáticos+fluoxetina e seus respectivos sinônimos, nos idiomas português e inglês. De acordo com os artigos selecionados para essa revisão, foram encontrados inúmeros problemas causados pela presença do fármaco FLX nos organismos de peixes. Dentre os efeitos mais comuns associados à exposição à FLX, observa-se uma variedade de impactos adversos. Isso inclui a redução do crescimento dos animais, alterações significativas no metabolismo energético, e a manifestação de marcadores de estresse oxidativo em diversos órgãos. Além disso, foi relatada uma diminuição na atividade dos animais, resultando em atrasos no movimento. Também merece destaque a bioacumulação do fármaco nos músculos dos animais, juntamente com alterações em neurotransmissores essenciais, como a dopamina. Dessa maneira, é possível concluir que o aumento no consumo de fármacos antidepressivos, com destaque para a FLX, e a subsequente elevação na sua liberação no ambiente aquático, têm produzido um impacto profundamente significativo na vida dos peixes. Esse impacto manifesta-se por meio da toxicidade da substância, das perturbações na cadeia alimentar e do desenvolvimento de resistência por parte dos peixes quando expostos continuamente à substância, tornando-os progressivamente menos sensíveis a esse fármaco.

Palavras-chave: Antidepressivo, FLX, Contaminantes Emergentes, Fármacos.

PUC-Campinas EESC USP Comitês PCJ

APRESENTAM:

SUSTENTARE & WIPIS2023

WORKSHOP INTERNACIONAL

SUSTENTABILIDADE, INDICADORES E GESTÃO DE RECURSOS HÍDRICOS



22/11 | evento
23/11 | 100% online
24/11 | e gratuito

1. INTRODUÇÃO

Os compostos farmacêuticos são continuamente libertados no ambiente aquático, resultando na sua presença omnipresente em muitos sistemas estuarinos e costeiros. Os produtos farmacêuticos são projetados para produzir efeitos em concentrações baixas, e assim, existem preocupações crescentes sobre os seus potenciais efeitos deletérios para o ambiente e especificamente para os organismos aquáticos, principalmente nas fases iniciais da vida, onde pequenas concentrações já se apresentam de forma nociva [1].

Existe uma preocupação crescente sobre os potenciais efeitos negativos dos produtos farmacêuticos para organismos não alvo, incluindo espécies aquáticas, representando um desafio atual de investigação. Além da detecção de efeitos adversos aos organismos aquáticos ao nível do fenótipo, as alterações ao nível molecular são ainda mais pronunciadas, uma vez que permitirão uma sinalização precoce da exposição ambiental aos produtos farmacêuticos [2]. Nas últimas décadas, a comercialização de antidepressivos tem ganhado destaque no mercado, em especial nos últimos anos devidos a situação pandêmica que vivenciamos. Entre os antidepressivos, a fluoxetina (FLX), um antidepressivo da classe dos inibidores da recaptação de serotonina, emerge como um dos medicamentos mais amplamente utilizados no tratamento da depressão [3].

Diante do contexto apresentado e da preocupação global com os danos causados pelos antidepressivos encontrados no meio aquático, o objetivo desta pesquisa é fazer uma busca na literatura dos artigos publicados nos últimos 5 anos que apresentam o dano causado por pela FLX em peixes.

2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão da literatura, realizada com a busca por artigos científicos publicados no período compreendendo entre anos de 2019 a 2023. Para esse fim, realizou-se uma busca pelos artigos foi na base de dados Science Direct, empregando os descritores: fluoxetina+peixes, aquático+fluoxetina, organismos aquáticos+fluoxetina e seus respectivos sinônimos, nos idiomas português e inglês. Foram incluídos apenas artigos publicados que tratassem do tema. Foram excluídos

PUC-Campinas EESC USP Comitês PCJ

APRESENTAM:

SUSTENTARE & WIPIS 2023

WORKSHOP INTERNACIONAL

SUSTENTABILIDADE, INDICADORES E GESTÃO DE RECURSOS HÍDRICOS



22/11 | evento
23/11 | 100% online
24/11 | e gratuito

artigos fora do período proposto, que não tratassem sobre o tema e artigos de revisão. Nesta pesquisa serão apresentados 5 artigos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os medicamentos antidepressivos compõem um grupo de produtos farmacêuticos cujo uso aumentou na última década, sendo que estudos revelam a presença dessas substâncias em sistemas aquáticos em todo o mundo [4]. O quadro 1 apresenta uma síntese dos trabalhos desenvolvidos na literatura que trazem os danos causados pela FLX em peixes. Os medicamentos estão presentes em todos os compartimentos ambientais e cada vez mais pesquisas comprovam seus danos aos organismos aquáticos.

Quadro 1: Resumo dos artigos discutidos nesta pesquisa

Autores	Espécie	Presença / Danos
Duarte et al. (2019)	<i>Pomatoschistus microps</i>	Diminuiu o número de indivíduos ativos, a alimentação, o tempo ativo dos peixes e aumentou o atraso de movimento em quase 3 vezes.
Duarte et al. (2020)	<i>Argyrosomus regius</i>	Bioacumulação nos músculos, redução do crescimento, inibição da biotransformação e causou estresse oxidativo.
Costa et al. (2021)	Robalo europeu	Alterações no metabolismo energético e efeitos em vias de neurotransmissores.
Greene e Szalda-Petree (2022)	<i>Betta splendens</i>	Prejudica a motivação agressiva e o movimento.
Orozco-Hernández et al. (2023)	<i>Danio rerio</i>	Estresse oxidativo em vários órgãos, impactou negativamente os parâmetros biohematológicos e resultou em anemia.

A exposição à FLX foi analisada em peixes *Pomatoschistus microps*, verificando as respostas comportamentais relativas à atividade (tempo ativo, atraso no movimento e número de indivíduos ativos) e alimentação (número de indivíduos que se alimentam). A FX inibiu a atividade da acetilcolinesterase

PUC-Campinas EESC USP Comitês PCJ

APRESENTAM:

SUSTENTARE & WIPIS2023

WORKSHOP INTERNACIONAL

SUSTENTABILIDADE, INDICADORES E GESTÃO DE RECURSOS HÍDRICOS



22/11 | evento
23/11 | 100% online
24/11 | e gratuito

(enzima responsável pela função muscular), diminuiu o número de indivíduos ativos e em alimentação (em 67%), diminuiu o tempo ativo dos peixes (até 93%) e aumentou o atraso de movimento em quase 3 vezes (274%) [5].

Os efeitos a longo prazo da exposição de peixes juvenis *Argyrosomus regius* ao antidepressivo FLX (0,3 e 3 $\mu\text{g/L}$ por 15 dias) foram analisados, chegando a resultados como: bioconcentração no músculo do peixe, o crescimento dos peixes foi alterado. Além disso desencadeou respostas de defesa antioxidante, inibindo mecanismos de desintoxicação e aumentando os níveis de peroxidação lipídica e danos ao DNA no fígado [1].

O principal objetivo do estudo de Costa et al., (2021) foi explorar e avaliar as respostas transcricionais de genes de neurotransmissores no cérebro de uma espécie de peixe marinho, o robalo europeu, e analisar as alterações transcriptômicas cerebrais globais por meio de uma tecnologia RNA-seq (MACE, análise massiva de extremidades de cDNA). Em concentrações ambientais, foram afetados o metabolismo energético, enquanto em concentrações mais elevadas foram observados efeitos na via de neurotransmissores, como a dopamina (exocitose e formação de vesículas).

Para elucidar o mecanismo comportamental subjacente à FLX, peixes *Betta splendens* foram expostos de forma aguda a uma concentração de 10 μmol (0,0034578 $\mu\text{g/L}$) de FLX durante 25 dias utilizando um desenho ABA. O estudo fez o uso de peixes fêmeas como um elemento ecologicamente relevante para provocar comportamento agressivo como meio de examinar os efeitos motivacionais e motores da FLX. Os resultados apoiam a hipótese de que o medicamento prejudica a motivação agressiva e o movimento em *Betta splendens* [7].

O estudo de Orozco-Hernández et al., (2023) teve como objetivo avaliar as potenciais consequências toxicológicas da FLX em concentrações ambientalmente significativas (5, 16 e 40 ng/L) após uma exposição aguda, nos parâmetros sanguíneos de 96 horas em peixes *Danio rerio*. As descobertas revelaram que a FLX provocou a indução de estresse oxidativo em vários órgãos dos peixes, abrangendo o fígado, intestino, cérebro e guelras. Notavelmente, as guelras e o cérebro exibiram maior suscetibilidade aos efeitos do medicamento em comparação com outros órgãos. Além disso, após a exposição aguda a FLX, houve uma regulação positiva de genes relacionados com estresse oxidativo (como as enzimas superóxido desmutase, catalase, glutatona peroxidase, e fator respiratório nuclear 1 e 2). Esses resultados apoiam a indução de estresse oxidativo nos órgãos dos peixes. Por último, o FLX impactou significativamente os valores habituais de vários parâmetros sanguíneos, incluindo glicose, nitrogênio ureico no sangue, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, contagem de hemácias, hemoglobina e hematócrito. Assim, pode-se inferir que a FLX prejudicou o estado geral de saúde dos peixes, resultando no desenvolvimento de doenças hepáticas, anemia e outras doenças associadas.

PUC-Campinas EESC USP Comitês PCJ

APRESENTAM:

SUSTENTARE & WIPIS2023

WORKSHOP INTERNACIONAL

SUSTENTABILIDADE, INDICADORES E GESTÃO DE RECURSOS HÍDRICOS



22/11 | evento
23/11 | 100% online
24/11 | e gratuito

4. CONCLUSÃO

O aumento do uso de medicamentos para tratamento da depressão é exponencial, principalmente depois do isolamento social ocasionado pela pandemia do COVID-19. A combinação do potencial de toxicidade e dos efeitos prejudiciais associados à presença abundante da FLX no ambiente aquático justifica a necessidade de uma atenção e monitoramento mais rigorosos. Notavelmente, a análise das respostas biológicas e das mudanças de comportamento em organismos expostos a diferentes concentrações ambientais deste composto neuroativo é de extrema importância ecológica. Isso deve contribuir para melhorar a nossa compreensão do potencial impacto da FLX na vida aquática.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a CAPES pelo apoio financeiro e bolsas de estudos e também a FAPERGS ao apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- [1] DUARTE, I. A.; REIS-SANTOS, P.; NOVAIS, S.C.; RATO, L. D.; LEMOS, M. F.L.; FREITAS, A.; POUCA, A.S. Vila; BARBOSA, J.; CABRAL, H. N.; FONSECA, V. F. (2020). Depressed, hypertense and sore: long-term effects of fluoxetine, propranolol and diclofenac exposure in a top predator fish. **Science of The Total Environment**, vol. 712, p. 136564. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136564>.
- [2] SANTOS, L. H.M.L.M.; MAULVAULT, A. L.; JAÉN-GIL, A.; MARQUES, A.; BARCELÓ, D.; RODRÍGUEZ-MOZAZ, S. (2023). Linking chemical exposure and fish metabolome: discovering new biomarkers of environmental exposure of *argyrosomus regius* to the antidepressant venlafaxine. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, vol. 98, p. 104063. <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2023.104063>.
- [3] ERDOĞAN, K. A.; OĞUR, N.B. (2023). The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Interest in Antidepressants: An Analysis of Worldwide Internet Searches With Google Trends Data. **Cureus**. v.15, n.9. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.45558>.
- [4] MOLE, R. A.; BROOKS, B. W. (2019). Global scanning of selective serotonin reuptake inhibitors: occurrence, wastewater treatment and hazards in aquatic systems. **Environmental Pollution**, v. 250, p. 1019-1031. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.118>.

PUC-Campinas EESC USP Comitês PCJ

APRESENTAM:

SUSTENTARE & WIPIS2023
 WORKSHOP INTERNACIONAL

SUSTENTABILIDADE, INDICADORES E GESTÃO DE RECURSOS HÍDRICOS



22/11 | evento
 23/11 | 100% online
 24/11 | e gratuito

- [5] DUARTE, I. A.; PAIS, M. P.; REIS-SANTOS, P.; CABRAL, H. N.; FONSECA, V. F. (2029). Biomarker and behavioural responses of an estuarine fish following acute exposure to fluoxetine. **Marine Environmental Research**, v. 147, p. 24-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.marenvres.2019.04.002>.
- [6] COSTA, C.; SEMEDO, M.; MACHADO, S. P.; CUNHA, V.; FERREIRA, M.; URBATZKA, R. (2021). Transcriptional analyses reveal different mechanism of toxicity for a chronic exposure to fluoxetine and venlafaxine on the brain of the marine fish *Dicentrarchus labrax*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 250, p. 109170. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpc.2021.10917>
- [7] GREENE, S. M.; SZALDA-PETREE, A. D. (2022). Fins of Fury or Fainéant: fluoxetine impacts the aggressive behavior of fighting fish (*betta splendens*). **Behavioural Processes**, v. 194, p. 104544. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beproc.2021.104544>.
- [8] OROZCO-HERNÁNDEZ, J. M.; ELIZALDE-VELÁZQUEZ, G. A.; GÓMEZ-OLIVÁN, L. M.; SANTAMARÍA-GONZÁLEZ, G. O.; ROSALES-PÉREZ, K. E.; GARCÍA-MEDINA, S.; GALAR-MARTÍNEZ, M.; JUAN-REYES, N. S. (2023). Acute exposure to fluoxetine leads to oxidative stress and hematological disorder in *Danio rerio* adults. **Science of The Total Environment**, v. 905, p. 167391. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167391>.