

## ANÁLISE DO RISCO AMBIENTAL DA FLUOXETINA

Maria Eduarda Lacerda Ramos<sup>1</sup> (IC), Daniel C. V. R. Silva (PQ)<sup>1</sup><sup>1</sup> Universidade Federal de Itajubá (Unifei)**Palavras-chave:** Contaminação da água. Ecossistemas aquáticos. HeMHAS.**Introdução**

Um levantamento feito pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF, 2023) apontou que o número de unidades comercializadas de antidepressivos e estabilizadores do humor em todo o país passou de 67.636.784, em 2017, para 112.797.268, em 2022. Além disso, de acordo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), em 2019, 970 milhões de pessoas no mundo sofriam com transtornos mentais. Entre as possíveis alternativas medicamentosas, o cloridrato de fluoxetina é utilizado no tratamento de depressão, transtorno obsessivo compulsivo, entre outros.

Os corpos hídricos podem ser contaminados de diversas formas por produtos do uso humano cotidiano, como medicamentos, produtos de uso veterinário, desinfetantes, detergentes, entre outros. Aos compostos químicos orgânicos que são utilizados na fabricação de produtos de uso diário, e que não são legislados, dá-se o nome de “poluentes emergentes”. A presença desses compostos na água tem grande relação com a manutenção dos ecossistemas, uma vez que podem alterar processos de seleção de habitat, padrões de distribuição espacial, etc. Esses produtos farmacêuticos têm sido considerados de alto risco, pois seu tratamento nas estações de tratamento de água se mostrou deficiente, o que pode representar risco aos ambientes aquáticos (GÓMEZ *et al.*, 2006).

Assim, é importante destacar que não é somente a morte que interfere no ecossistema. De acordo com Araújo *et al.* (2020), “a perda de indivíduos devido à evitação pode ter implicações ecológicas importantes na estrutura e no funcionamento dos ecossistemas” (p. 14, tradução nossa). Além disso, conforme Alcívar *et al.* (2021), “a fuga de uma espécie de um ecossistema poderia, ecologicamente, ser considerada semelhante à morte dos indivíduos” (p. 2, tradução nossa). Da mesma forma, quando os organismos de uma espécie são atraídos para regiões que não fazem parte do seu habitat natural – o que, entre outras razões, pode ocorrer em decorrência da presença de contaminantes que geram a resposta de atratividade nessa espécie –, ela pode passar a ser considerada uma espécie exótica invasora. A presença de espécies exóticas representa também uma ameaça aos ecossistemas, prejudicando seu equilíbrio (LEÃO *et al.*, 2011).

Conforme Araújo *et al.* (2020), “toxicidade refere-se ao

estresse que afeta diretamente os indivíduos com a consequente perda da homeostase” (p. 3, tradução nossa). Por outro lado, a repelência pode ser considerada “capacidade dos contaminantes de repelir organismos e modificar sua aptidão comportamental e distribuição espacial” (p. 2, tradução nossa). Além disso, as duas características são avaliadas por meio de métodos diferentes. Enquanto a toxicidade é “definida de acordo com a abordagem de exposição tradicional de exposição forçada”, a repelência é “definida de acordo com a abordagem multicompartmental não forçada” (ARAÚJO *et al.*, 2020, p. 4, tradução nossa).

Os sistemas de exposição multicompartmental não forçados “são um método mais complexo capaz de simular a heterogeneidade ambiental” (ARAÚJO *et al.*, 2020, p. 3, tradução nossa). Para Alcívar *et al.* (2021), “o principal benefício dos sistemas de exposição multicompartmentada é a possibilidade de determinar as concentrações de um contaminante em cada zona (compartimento) através do qual os organismos podem se mover livremente, fornecendo uma ideia de potencial repelência ou atratividade dos contaminantes” (p. 2, tradução nossa). Em relação à Fluoxetina, justifica-se a atual pesquisa pois não existem dados sobre o comportamento de seleção de habitats envolvendo o peixe neotropical *Poecilia reticulata* exposto ao composto. Assim, objetivou-se analisar e avaliar o comportamento de colonização e de fuga desta espécie exposta à fluoxetina em um sistema de exposição não forçada. O uso de sistemas de exposição não forçados contribui para alcançar a abordagem mais ecológica, uma vez que “a resposta de evitação das populações” pode supor mudanças nas interações ecológicas. Estes sistemas simulam a interconectividade entre os habitats presentes em um corpo hídrico. Para isso, os peixes da espécie *P. reticulata* foram submetidos a testes de colonização e evitação em diferentes concentrações de fluoxetina, o que possibilitou a coleta de dados sobre seu comportamento e distribuição.

**Metodologia**

Foram utilizados para os testes os peixes da espécie

*Poecilia reticulata*, reproduzidos e mantidos no Laboratório de Limnologia e Ecotoxicologia da Unifei (Labili), por serem amplamente utilizados em testes de toxicidade, uma vez que possuem alta sensibilidade aos estressores ambientais.

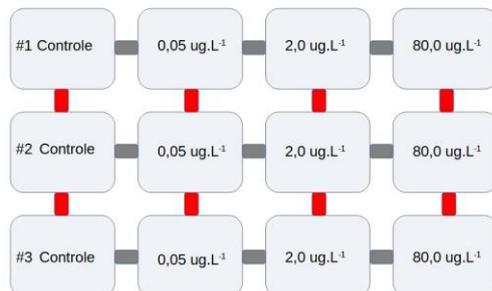
O Sistema de Ensaio Multi-Habitats ou Heterogeneous Multi-Habitat Assay System (HeMHAS) foi selecionado para os ensaios de evitação e colonização com o organismos *P. reticulata*. É um sistema de plástico duro, formado por 12 compartimentos quadrados (dispostos em 3 colunas e 4 linhas), cada um com volume de 900 mL cada câmara, que são interligados por tubos de 2 cm e permitem a exposição dos organismos a um gradiente de concentrações de uma substância química e também o livre deslocamento dos organismos entre eles (Araújo *et al.*, 2018).

Em relação à substância teste, foi produzida uma solução estoque de  $10.000 \mu\text{g.L}^{-1}$ , e, então, foram produzidas 3 diluições para os experimentos, sendo de  $0,05 \mu\text{g.L}^{-1}$ ,  $2 \mu\text{g.L}^{-1}$  e  $80 \mu\text{g.L}^{-1}$ .

Inicialmente, foi feito um teste controle, sem a fluoxetina, para averiguar a distribuição randômica dos peixes no sistema. Todos os ensaios ocorreram sob condições de luz natural e foram filmados com uma câmera suspensa, evitando a interferência humana.

Depois, para os testes de colonização, foram inseridas as concentrações de Fluoxetina seguindo a configuração do composto dentro do sistema conforme ilustra a Figura 1. Neste teste, os peixes – um por gradiente ( $n=3$ ) – foram inseridos nos compartimentos controle e, por 5 minutos, foi observado como se dispersaram no sistema.

**Figura 1 - Ilustração do HeMHAS.**



Posteriormente, foram feitos os testes de evitação (*avoidance*), em que os peixes, um por gradiente ( $n=3$ ), foram soltos na maior concentração ( $80 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) e, por 5 minutos, foi observado sua dispersão no sistema.

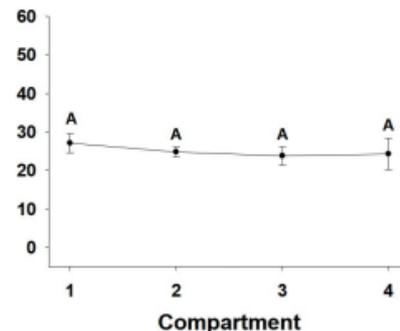
Todos os dados de distribuição dos peixes no HeMHAS foram analisados pela ANOVA de duas vias com medidas de repetição (análise de variância) comparando o tempo de permanência dos organismos em cada compartimento.

## Resultados e discussão

Os dados obtidos nesta pesquisa, de forma geral, demonstram que a fluoxetina influenciou no comportamento de *P. reticulata*, conforme observado nos padrões de colonização, onde os organismos foram soltos na área mais limpa do sistema (controle) com o enfoque de observar se migrariam para as áreas mais contaminadas ( $80 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) e também nos padrões de fuga (*avoidance*), onde os organismos foram soltos na área mais poluída ( $80 \mu\text{g.L}^{-1}$ ), para observar se fugiam para a área mais limpa (controle).

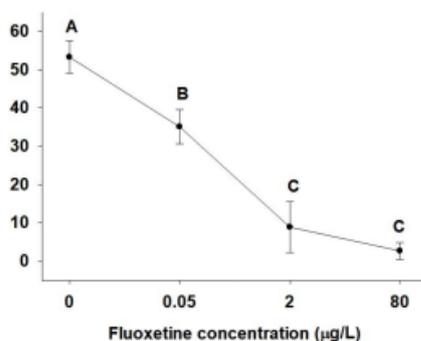
Inicialmente, é importante mostrar os dados do teste controle (Figura 2), sem nenhuma poluição (apenas água de cultivo), o qual aponta que os organismos se mantiveram distribuídos entre todas as câmaras de forma aleatória ( $p>0,05$ ).

**Figura 2 - Distribuição de *P. reticulata* no teste controle (% de tempo gasto em cada compartimento).**



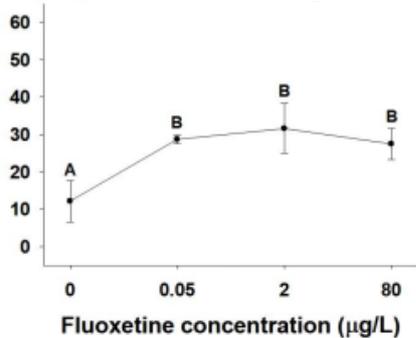
Já a Figura 3 aponta os dados do tempo gasto por cada peixe dentro do sistema nos respectivos tratamentos, no teste de colonização. Houve diferenças estatísticas entre os dados analisados ( $p<0,05$ ). Observa-se que os organismos atravessaram o sistema, saindo do controle e conseguindo chegar até a maior concentração ( $80 \mu\text{g.L}^{-1}$ ), usando parte de seu tempo para explorar tais regiões mais contaminadas. Porém, não permaneceram por muito tempo no local. Ainda assim, é preocupante que os mesmos não tenham evitado as áreas mais poluídas. Diversos trabalhos apontam para o efeito de repelência de compostos químicos aos organismos aquáticos. A sensibilidade da evitação espacial como parâmetro ecotoxicológico do HeMHAS foi confirmada por outros autores (Vera-Vera *et al.*, 2019: com camarões; Moreira *et al.*, 2022: com peixes; Vera-Herrera *et al.*, 2022: com dáfias). No caso da fluoxetina, parece que o efeito pode ser o contrário, ou seja, ao invés de repelir, os organismos são atraídos.

**Figura 3 - Colonização de *P. reticulata* quando submetidos aos tratamentos (% de tempo gasto em cada compartimento).**



Quanto ao teste de evitação (*avoidance*), conforme aponta a Figura 4, houve diferenças estatísticas entre o controle e os tratamentos com fluoxetina ( $p < 0.05$ ). Observa-se que os organismos tiveram maior preferência pelas áreas contaminadas. Como se sabe, a fluoxetina possui efeitos relaxantes sobre os organismos, o que pode levar a uma redução da capacidade de percepção ambiental e redução da mobilidade.

**Figura 4 - Dados do teste de *avoidance* HeMHAS (% de tempo gasto em cada compartimento).**



Por se tratar de uma pesquisa inédita, não há dados para comparar os efeitos de fluoxetina em *P. reticulata*, porém, em alguns testes preliminares de nosso grupo de pesquisa, observou-se uma atração exercida pela fluoxetina sobre *Daphnia magna*, mesmo em níveis letais; de fato, embora a concentração estimada para matar 50% da população (LC50) fosse de cerca de 360 µg.L<sup>-1</sup>, os dafnídeos foram atraídos para concentrações de fluoxetina tão elevadas como 800 µg.L<sup>-1</sup>, sugerindo que os organismos estão recebendo algum estímulo bioquímico que é interpretado como benefícios, apesar do custo ecológico da morte (Stremmel *et al.*, 2023). Se considerarmos que nesse estudo foram observados alguns efeitos reprodutivos a 10 e 100 µg.L<sup>-1</sup>, é preocupante a incapacidade dos organismos para perceberem o risco

que supostamente se move em direção a concentrações letais. Assim, o risco dos antidepressivos e ansiolíticos parece ir para além dos efeitos tóxicos tradicionais.

## Conclusões

Os resultados obtidos demonstraram que a fluoxetina pode alterar significativamente o comportamento de organismos aquáticos, como o peixe *P. reticulata*, afetando suas interações ecológicas e a dinâmica dos habitats. A pesquisa evidenciou que a exposição a esse composto pode não provocar respostas de evitação, como seria esperado de um poluente, mas respostas de atração sobre os indivíduos. No entanto, a falta de outros estudos nessa área impossibilita a comparação para melhor interpretação dos dados obtidos. De qualquer forma, esses achados são alarmantes, uma vez que a fluoxetina é um poluente emergente, que pode persistir nos corpos hídricos, e, assim, pode comprometer a homeostase dos ecossistemas, levando a uma possível perda de biodiversidade. Assim, ressalta-se a importância de compreender os impactos dos contaminantes emergentes nos ecossistemas aquáticos, especialmente em um contexto de crescente uso de medicamentos e suas consequências para a biodiversidade.

Além disso, a pesquisa contribuiu para o entendimento dos efeitos a longo prazo da poluição aquática, enfatizando a relevância de estudos que investiguem a relação entre contaminantes e a saúde dos ecossistemas. A conscientização sobre o uso e descarte responsável de medicamentos e a preservação dos recursos hídricos é fundamental para garantir a manutenção do equilíbrio dos ecossistemas, especialmente os aquáticos.

## Agradecimentos

Gostaria de expressar meus agradecimentos ao Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa durante o período de desenvolvimento desse projeto. Registro também minha gratidão à Universidade Federal de Itajubá (Unifei) pelo apoio e incentivo.

## Referências

ALCÍVAR, M. A.; SENDRA, M.; SILVA, D. C. V. R.; GONZÁLEZ-ORTEGÓN, E.; BLASCO, J.; MORENO-GARRIDO, I.; ARAÚJO, C. V. M.. Could Contamination Avoidance Be an Endpoint That Protects the Environment? An Overview on How Species Respond to Copper, Glyphosate, and Silver Nanoparticles. *Toxics*, v. 9, n. 11, 301, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics9110301>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2305-6304/9/11/301>. Acesso em: 25

set. 2024.

ARAÚJO, C. V. M.; ROQUE, D.; BLASCO, J.; RIBEIRO, Rui; MOREIRA-SANTOS, M.e; TORIBIO, A.; AGUIRRE, E.; BARRO, S.. Stress-driven emigration in complex field scenarios of habitat disturbance: The heterogeneous multi-habitat assay system (HeMHAS). **Science of The Total Environment**, v. 644, p. 31-36, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.336>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004869718324124?via%3Dihub>. Acesso em: 25 set. 2024.

ARAÚJO, C. V. M.; LAISSAOU, A.; SILVA, D. C. V. R.; RAMOS-RODRÍGUEZ, E.; GONZÁLEZ-ORTEGÓN, E.; ESPÍNDOLA, E. L. G.; BALDÓ, F.; MENA, F.; PARRA, G.; BLASCO, J.; LÓPEZ-DOVAL, J.; SENDRA, M.; BANNI, M.; ISLAM, M. A.; MORENO-GARRIDO, I.. Not Only Toxic but Repellent: What Can Organisms' Responses Tell Us about Contamination and What Are the Ecological Consequences When They Flee from an Environment?. **Toxics**, v. 8, n. 4, 118, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics8040118>.

Disponível em: <https://www.mdpi.com/2305-6304/8/4/118>. Acesso em: 25 set. 2024.

CFF. Vendas de medicamentos psiquiátricos disparam na pandemia. **Notícias do CFF**. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/noticias-do-cff/16/03/2023/vendas-de-medicamentos-psiquiatricos-disparam-na-pandemia#top>. Acesso em: 25 set. 2024.

GÓMEZ, M. J.; PETROVIC, M.; FERNÁNDEZ-ALBA, A. R.; BARCELÓ, D.. Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters. **Journal of Chromatography A**, v. 1114, n. 2, p. 224-233, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.02.038>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967306003633>. Acesso em: 25 set. 2024.

LEÃO, T. C. C.; ALMEIDA, W. R.; DECHOUM, M. S.; ZILLER, S. R.. **Espécies Exóticas Invasoras no Nordeste do Brasil: contextualização, manejo e políticas públicas**. Recife: CEPAN e Instituto Hórus. 2011. 99p. Disponível em: <https://www.esalq.usp.br/lcb/lerf/divulgacao/recomendados/otros/leao2011.pdf>. Acesso em: 25 set. 2024.

MOREIRA, R. A.; CORDERO-DE-CASTRO, A.; POLO-CASTELLANO, C.; PINTO, T. J. S.; DIAS, M. A.; MONTAGNER, C. C.; ESPÍNDOLA, E. L. G.; ARAÚJO, C. V. M.; BLASCO, J.. Avoidance responses by *Danio rerio* reveal interactive effects of warming, pesticides and their mixtures. **Science of The Total Environment**, v. 847, 157525, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157525>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004896972204623X>. Acesso em: 25 set. 2024.

OMS. **World mental health report: transforming mental health for all**. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível em: [file:///C:/Users/Daniel\\_Passos/Downloads/9789240049338-eng.pdf](file:///C:/Users/Daniel_Passos/Downloads/9789240049338-eng.pdf). Acesso em: 25 set. 2024.

STREMMEL, H.; WEISS, L.; PARRA, G.; RAMOS-RODRÍGUEZ, E.; ARAÚJO, C. V. M.. Ecotoxicological assessment of the effects of fluoxetine on *Daphnia magna* based on acute toxicity, multigenerational reproduction effects, and attraction-repulsion responses. **Chemosphere**, v. 312, part 1, 137028, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137028>.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653522035214>. Acesso em: 25 set. 2024.

VERA-HERRERA, L.; ARAÚJO, C. V. M.; CORDERO-DE-CASTRO, A.; BLASCO, J.; PICÓ, Y.. Assessing the Colonization by *Daphnia magna* of Pesticide-Disturbed Habitats (Chlorpyrifos, Terbutylazine and Their Mixtures) and the Behavioral and Neurotoxic Effects. **Environmental Pollution**, v. 311, 119983, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119983>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0269749122011976>. Acesso em: 25 set. 2024.

VERA-VERA, V. C.; GUERRERO, F.; BLASCO, J.. ARAÚJO, C. V. M.. Habitat selection response of the freshwater shrimp *Atyaephyra desmarestii* experimentally exposed to heterogeneous copper contamination scenarios. **Science of The Total Environment**, v. 662, p. 816-823, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.304>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004896971930347X>. Acesso em: 25 set. 2024.