
Antidepressivos: do descarte incorreto aos danos ambientais

Antidepressants: from incorrect disposal to environmental damage

Eduarda Medran Rangel¹ ; Adrize Medran Rangel² ; Fernando Machado Machado³ 

¹Pós-doutoranda na Universidade Federal de Pelotas (UFPe), Pelotas –RS, Brasil. ²Mestranda no Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais, Universidade Federal de Pelotas (UFPe), Pelotas –RS, Brasil. ³Docente vinculado ao Centro de Desenvolvimento Tecnológico da Universidade Federal de Pelotas (UFPe), Pelotas –RS, Brasil.

*Autor correspondente: eduardamrangel@gmail.com.

Recebido: 10/05/2023 | **Aprovado:** 10/07/2023 | **Publicado:** 20/07/2023

Resumo: A pandemia da COVID-19 acarretou no aumento do consumo de fármacos em todo o mundo, em especial os antidepressivos. Como consequência aumenta o descarte, inclusive de forma incorreta. Os danos causados ao meio ambiente devido o descarte incorreto de medicamentos é imensurável e muitas vezes irreversível, uma vez que os organismos expostos podem sofrer diversos problemas e serem levados até a morte. Esta pesquisa bibliográfica analisou estudos que apresentam danos ambientais causados pelo descarte incorreto de medicamentos antidepressivos, apresentando os impactos (bióticos) no meio ambiente. Buscas foram realizadas no Google Acadêmico, PubMed e Science Direct. Palavras-chaves foram selecionadas e a busca refinada resultou em 15 artigos. Todos os artigos utilizados corroboram a ideia de que os medicamentos antidepressivos causam problemas para os seres vivos, principalmente os aquáticos, apresentando danos no organismo do animal. São escassos os dados relacionados ao tema, uma vez que são vários os parâmetros que podem ser analisados e os seres vivos são muito complexos em interação e reação quando entram em contato com antidepressivos. Mas todos concordam que os danos existem. Medidas são necessárias para minimizar este problema e mais pesquisas são de suma importância para tornar a literatura cada vez mais robusta sobre este tema contemporâneo e urgente.

Palavras-chave: Fármacos. Ecotoxicidade. Resíduos Sólidos. Meio Ambiente. Emergente.

Abstract: The COVID-19 pandemic has led to an increase in drug consumption worldwide, especially antidepressants. With the increase in consumption, consequently, there will be an increase in disposal, emphasizing incorrect disposal. The damage caused to the environment due to the incorrect disposal of medicines is immeasurable and often irreversible, since the exposed organisms can suffer various problems and even death. This bibliographical research aims to search for bibliographical materials that present the environmental damage caused by the incorrect disposal of antidepressant drugs, presenting the impacts on the environment (biotics). To carry out this research, search engines such as Google Scholar, PubMed and Science Direct were used. Keywords were selected and the refined search resulted in the search of 15 articles. All articles used corroborate the idea that antidepressant drugs cause problems for living beings, especially aquatic ones, causing damage to the animal's organism. None very consistent data related to the subject since there are several parameters that can be analyzed and living beings are very complex in interaction and reaction when they come into contact with antidepressants, but everyone agrees that the damage exists, what measures are necessary to minimize it this problem and further research are of paramount importance to make the literature increasingly robust on this contemporary and urgent topic.

Keywords: Drugs. Ecotoxicity. Waste. Solid. Environment. Emerging.

1 Introdução

Mudanças demográficas, epidemiológicas e de estilo de vida, como o envelhecimento da população, o aumento de doenças crônicas, a disponibilidade de tratamentos genéricos baratos e a facilidade de acesso a grandes quantidades de medicamentos de venda livre têm sido os principais impulsionadores do aumento do consumo farmacêutico (González Pena et al., 2021). Os medicamentos estão no grupo chamado de contaminantes emergentes, uma nova classe de contaminantes, que são principalmente orgânicos, junto aos produtos de higiene pessoal, resíduos agrícolas, resíduos de refino de petróleo e efluentes de fabricação de corantes que são descartados no meio ambiente (Sharma et al., 2023). Os produtos farmacêuticos estão disponíveis em abundância e apresentam riscos ao meio ambiente quando descartados de forma inadequada, seja por pacientes em casa ou, às vezes, por farmacêuticos em farmácias (Ebrahim, Teni & Yimenu, 2019). Entre os produtos farmacêuticos descartados, incluem os medicamentos e vacinas, que venceram, quebraram, derramaram ou foram contaminados (Makki et al., 2019).

Embora os medicamentos tenham um papel importante em nossas vidas, os avanços na medicina contribuíram muito para um aumento do desperdício de medicamentos. Há um número crescente de pacientes que necessitam usar tais substâncias, com um aumento significativo na prescrição de medicamentos pelos profissionais de saúde, como por exemplo, os antidepressivos durante e possivelmente continuarão após a pandemia (Rabeea et al., 2021). No Brasil, embora exista informação e legislação para o descarte adequado de medicamentos, é comum as famílias descartarem os medicamentos de forma incorreta. Os medicamentos também podem ser repassados para outras pessoas, como amigos e familiares, que em muitos casos não faz o uso da medicação, sendo essa prática um agravante do descarte incorreto e dificuldade de monitoramento da vida útil (ciclo de vida) deste medicamento (Lucca, Alshayban & Alsulaiman, 2019). Segundo informações do Conselho Federal de Farmácia (CFF) (2019), a cada ano, cerca de 14 mil toneladas de medicamentos vencem sem serem utilizados, com grande parte descartada de forma inadequada.

O medicamento não inicia seu ciclo de vida na nossa casa, o ciclo de vida de um medicamento começa com a descoberta do seu princípio ativo e termina com o seu descarte, sendo as empresas de descoberta de medicamentos, fabricantes de medicamentos, agências reguladoras, fornecedores, farmácias, pacientes, profissionais de saúde e muitos outros estão envolvidos nesse processo (Omidian et al., 2023).

A entrada de produtos farmacêuticos de uso humano e veterinário no ambiente aquático resulta principalmente do lançamento direto de efluentes municipais, hospitalares e industriais, bem como de descargas de aquicultura e pecuária (Tang et al., 2020). Muitos fármacos humanos e seus metabólitos estão presentes no ambiente aquático, geralmente em concentrações na faixa baixa ou mesmo sub-ng/L (Vaclavik et al., 2020). A principal razão para explicar a ocorrência de fármacos nas águas encontra-se no seu amplo consumo e na remoção incompleta nas estações de tratamento de águas residuais municipais. Portanto, os resíduos de

medicamentos entram em águas superficiais, águas subterrâneas e água do mar causando consequente impacto na sua qualidade (Ajima & Pandey, 2022).

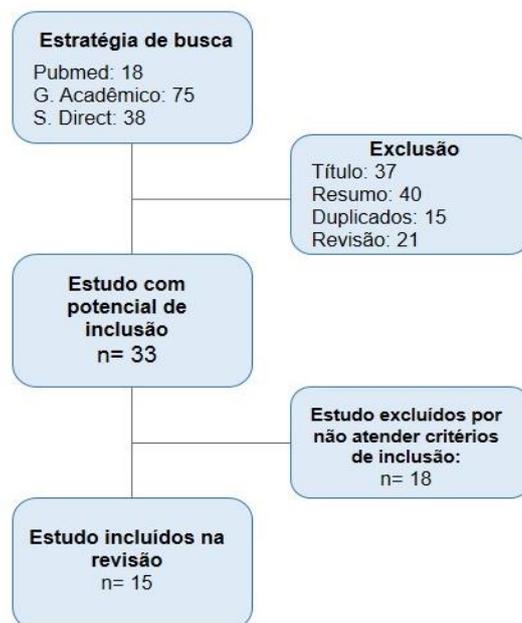
Atualmente mais de 600 tipos de resíduos farmacêuticos foram detectados em ecossistemas aquáticos em todo o mundo (Beek et al., 2016). Esses medicamentos, mesmo em baixas concentrações, podem causar efeitos adversos em organismos aquáticos, devido ao distúrbio da homeostase em todo o sistema nervoso central e periférico, tanto em vertebrados quanto em invertebrados (Giebultowicz & Nałęcz-Jawecki, 2014).

Embora os produtos farmacêuticos possam ser considerados os produtos químicos mais conhecidos (em termos de farmacodinâmica, cinética e toxicidade humana), nossa compreensão do destino ambiental dessas substâncias, especialmente sua bioacumulação em organismos aquáticos e a toxicidade crônica de baixos níveis, é escassa (Van der Ven et al., 2006). Esta pesquisa bibliográfica analisou estudos sobre danos ambientais causados pelo descarte incorreto de resíduos de medicamentos antidepressivos, apresentando os impactos (biótico) no meio ambiente.

2 Material e métodos

A pesquisa bibliográfica, uma revisão sistemática, foi feita nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e Science Direct. Uma revisão de literatura é importante, porque se caracteriza como uma “pesquisa dentro da pesquisa” – um grande conjunto de dados reunidos que podem ser recuperados para contribuir em estudos futuros (Dutta, 2019).

Utilizou-se as palavras-chave “medicamentos antidepressivos não utilizados”, “medicamentos antidepressivos vencidos” e “descarte de medicamentos antidepressivos”, “antidepressivos e o dano ambiental”, “antidepressivos e ecotoxicidade” em português e inglês. Os artigos que não se concentram especificamente nas práticas de descarte incorreto e o dano ambiental causado pelo descarte, foram excluídos. Foram avaliados 15 artigos dos últimos dez anos (2013-2023). A figura 1 apresenta as estratégias utilizadas até chegar nos artigos utilizados nesta revisão.

Figura 1. Fluxograma das estratégias utilizadas para seleção dos artigos.

Fonte: Autores

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 (Mole & Brooks, 2019). O quadro 1 apresenta uma síntese dos dados apresentados neste artigo, trazendo assim os autores, medicamentos e como os organismos aquáticos são afetados quando entram em contato com estas substâncias.

Quadro 1. Autores, medicamentos e organismos aquáticos analisados nesta pesquisa.

Autor(es)	Medicamento/fármaco	Organismo afetado
Schultz et al., 2011	Fluoxetina	<i>Pimephales promelas</i>
Wong et al., 2013	Fluoxetina	<i>Danio rerio</i>
Fong et al., 2015	Fluoxetina	<i>Lithopoma americanum</i>
Ford et al., 2018	Fluoxetina	<i>Urosalpinx cinerea</i>
Xie et al. (2015)	Sertralina	<i>Carassius auratus</i>

Yang et al. (2019)	Sertralina	<i>Chlorella vulgaris</i> , e a <i>Microcystis aeruginosa</i>
Thompson, Shvartsburd & Vijayan (2022)	Vanlafaxina	<i>Danio rerio</i>
Steinbach et al. (2013)	Verapamil	<i>Cyprinus carpio L.</i>
Yang et al., 2014	Amitriptilina	<i>Danio rerio</i>
Shi et al., (2022)	Amitriptilina	<i>Danio rerio</i>
Gundlach et al. (2021)	Mirtazapina	<i>Danio rerio</i>
Nalęcz-Jawecki et al. (2020)	Fluoxetina Sertralina, Paroxetina Mianserina	<i>S. ambiguum</i>
Antonopoulou et al. (2022)	Paroxetina	<i>Scenedesmus rubescens</i> <i>Chlorococum sp.</i> <i>Dunaliella tertiolecta</i>
Kellner et al., (2016)	Citalopram	<i>Gasterosteus aculeatus</i>
Duan et al. (2022)	Citalopram Mirtazapina	<i>Daphnia magna</i>

A fluoxetina é um dos antidepressivos mais prescritos do mundo e frequentemente detectada em águas superficiais (Stewart et al., 2014). Este medicamento é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) e inibe a recaptação do neurotransmissor serotonina, presente em vertebrados, bem como em alguns invertebrados. Este neurotransmissor está envolvido em processos fisiológicos, incluindo comportamento, crescimento e reprodução animal (Ford et al., 2018).

Estudos demonstraram os riscos potenciais da fluoxetina (FLX) em organismos aquáticos. Por exemplo, 1 mg/L FLX induziu efeitos adversos em gastrópodes aquáticos, incluindo descolamento do pé e comportamento de endireitamento de *Gibbula umbilicalis* e *Lymnea stagnalis*, e 3,45 mg/L FLX inibiram a locomoção em *Lithopoma americanum* e *Urosalpinx cinerea* (Fong et al., 2015, Ford et al., 2018). Em peixes, a FLX 28 ng/L induziu secreção de vitelogenina no macho (*Pimephales promelas*), indicando os potenciais efeitos adversos da FLX no sistema endócrino dos peixes (Schultz et al., 2011). A FLX também alterou a regulação de genes neurotransmissores associados ao estresse e comportamentos semelhantes à ansiedade no cérebro do peixe-zebra (*Danio rerio*) a uma concentração de 100 µg/L (Wong et al., 2013).

Xie et al. (2015) também analisaram seu estudo teve como objetivo a bioconcentração de sertralina e possíveis vias de desfechos adversos em carpa cruciana (*Carassius auratus*) exposta a várias concentrações (4,36, 21,3 e 116 µg/L) de sertralina por 7 dias. Os valores do fator de bioconcentração em µg/L variaram entre 19,5–626 no fígado, 6,94–285 no cérebro, 4,01–146 nas guelras e 0,625–43,1 no músculo durante todo o período de exposição. A sertralina aumenta as atividades das enzimas antioxidantes no fígado e aumenta o estresse oxidativo. Atividade comportamentais de natação, cardume, taxa de alimentação e consumo de alimentos foram

afetadas pois o aumento excessivo da atividade de natação pode diminuir o tempo disponível para outras atividades, por exemplo, o aumento da atividade de natação ocorreu juntamente com a diminuição da tendência de cardume, taxa de alimentação e consumo de alimentos no presente estudo. Além disso, o aumento da atividade de natação e a redução da tendência de cardume também podem aumentar o risco de predação.

O cloridrato de sertralina (Ser-HCl) é um antidepressivo amplamente utilizado em todo o mundo, com grande potencial para ser um contaminante aquático por meio de excreção metabólica e descarte inadequado, afetando as comunidades microbianas aquáticas (Vaclavik et al., 2020). O estudo de Yang et al. (2019) investigou os efeitos da sertralina nas estruturas de comunidades microbianas aquáticas por meio de análises de sequenciamento de alto rendimento. O tratamento com Ser-HCl inibiu o crescimento de duas algas modelo (a alga verde, *Chlorella vulgaris*, e a cianobactéria, *Microcystis aeruginosa*) e diminuiu a concentração de clorofila a (Chl-a) dessas algas, reduzindo a eficiência fotossintética. Os autores concluíram que a exposição ao Ser-HCl perturbou o equilíbrio das espécies de cianobactérias ao estimular o crescimento de cianobactérias específicas. (Yang et al., 2019).

A venlafaxina (VFX), inibidor seletivo da recaptção da serotonina-noradrenalina (IRSN) facilmente detectável encontrado em muitos cursos d'água canadenses que recebem efluentes da Estação de Tratamento de Águas Residuárias - ETAR (Arlos et al., 2014). A VFX e o seu metabólito ativo, a O-desmetilvenlafaxina (O-VFX) são introduzidos principalmente nos efluentes através da excreção humana; aproximadamente 5% da dose média diária humana de VFX é excretada na urina como a forma inalterada e 29% na forma ativa do metabólito. VFX e O-VFX são frequentemente detectados em concentrações mais altas em efluentes e ambientes receptores de efluentes do Canadá, comparados com qualquer outro medicamento antidepressivo (Schultz & Furlong, 2008). Pesquisas como as de Thompson, Shvartsburd & Vijayan (2022) mostram que a exposição precoce à VFX é cardiotoxicidade para as larvas do peixe-zebra, causando desenvolvimento precoce do coração e aumento da frequência cardíaca em repouso nos embriões. Os autores ainda concluíram que a exposição à venlafaxina afeta a frequência cardíaca não estimulada e estimulada após a eclosão.

Grande parte dos antidepressivos já analisados na literatura causam alterações fisiológicas e comportamentais na biota aquática (Sehonova et al., 2018). A exposição a contaminantes antropogênicos representa um custo metabólico para os peixes, que pode ser ainda mais exasperado por outros estressores bióticos e abióticos, como a temperatura (Craig et al., 2018).

A bioacumulação de fármacos tem sido relatada tanto em estudos laboratoriais (Brooks, 2014; Chen et al., 2017) e no campo (Grabicova et al., 2017). No entanto, apenas Steinbach et al. (2013) mostraram dados sobre o bioacúmulo de um fármaco (verapamil) nos estágios iniciais da vida de organismos aquáticos (*Cyprinus carpio* L.). Os autores verificaram que a exposição aguda ao verapamil reduziu significativamente a frequência cardíaca nos embriões e larvas, além de que os efeitos causados pelo verapamil em peixes podem ser considerados semelhantes aos efeitos terapêuticos e colaterais encontrados em humanos: redução da frequência

cardíaca, bradicardia, edema periférico e hemorragia gastrointestinal. Essas semelhanças no modo de ação podem ser explicadas pelas altas semelhanças estruturais dos canais de cálcio do tipo L em peixes e humanos.

Dados ecotoxicológicos utilizando organismos de controle em testes com antidepressivos são constantemente relatados (Brooks, 2014; Chen et al., 2017), mas pouco se sabe sobre como a exposição aguda a altas concentrações ambientais afetam os organismos aquáticos, especialmente as formas mais sensíveis, como as larvas. Estudos utilizando *Danio rerio*, tem apontado que quando expostos a resíduos de medicamentos em meio aquático é demonstrada a inibição da eclosão do embrião, aumento da taxa de mortalidade, frequência cardíaca anormal, malformação embrionária, bem como defeitos na angiogênese (mecanismo de crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes) e remodelamento da veia cardinal comum (Chen et al., 2020).

A literatura disponível relata a capacidade dos antidepressivos afetarem diversos animais aquáticos, como peixes, moluscos e outros invertebrados (Gundlach et al. 2021). Entre os efeitos relatados estão, atrasos no desenvolvimento reprodutivo, alterações fisiológicas e morfológicas, comportamento alterado da natação e sobrevivência (Ford et al, 2018; Sehonova et al., 2018).

Outro antidepressivo com alta taxa de prescrição médica é a amitriptilina, fato que leva à sua eliminação em grande quantidade no meio ambiente. Por ser uma farmacêutica neuroativa, apresenta alto risco para peixes (Sumpter & Margiotta-Casaluci, 2022). A amitriptilina (AMI) e como esta afeta os peixes zebra também foi alvo do estudo de Shi et al., (2022). Os autores concluíram que a exposição causou danos intestinais em todos os grupos de peixes-zebra tratados com AMI, que se tornaram mais graves após a recuperação em comparação com o grupo controle. A exposição ao AMI também perturbou a microbiota das entranhas do peixe-zebra e afetou os micróbios envolvidos nas funções metabólicas de substâncias e energia nos intestinos do peixe-zebra, tendendo a aumentar a abundância de gêneros microbianos associados a patógenos oportunistas. Os resultados deste estudo sugerem que a exposição a AMI pode ter impactos persistentes na histomorfologia intestinal e na microbiota intestinal em organismos aquáticos, neste caso o peixe zebra.

No estudo de Gundlach et al. (2021), foi observado que a mirtazapina em diferentes concentrações de exposição causou alterações morfológicas, comportamentais e fisiológicas em peixe-zebra. Essas mudanças colocam em risco a estabilidade das populações das espécies afetadas, devendo ser incluídas em futuras análises de micropoluentes. Esses resultados demonstram a relevância desses estudos em organismos aquáticos não-alvo. Tais substâncias neuroativas podem representar um risco potencial para organismos aquáticos, causando danos no organismo do ser afetado.

Nalęcz-Jawecki et al. (2020) analisaram a toxicidade aguda, bioconcentração e biotransformação, determinando a atividade biológica de quatro antidepressivos (fluoxetina, sertralina, paroxetina e mianserina) no protozoário *S. ambiguum*. Os compostos testados foram altamente tóxicos para *S. ambiguum*, causando efeitos letais no protozoário, sendo que a sertralina foi o mais tóxico entre os antidepressivos testados. Os resultados

também mostraram que existe uma relação entre pH e toxicidade, sendo que a toxicidade aumenta em pH alcalino. Foi constatado que as células do protozoário foram incapazes de excretar os antidepressivos acumulados.

A paroxetina (PRX) é um dos antidepressivos mais utilizados e um contaminante emergente com potenciais efeitos nocivos ao meio ambiente e à saúde humana (Fernandes, et al., 2020). O estudo de Antonopoulou et al. (2022), verificaram que o PRX pode causar efeitos tóxicos aos organismos aquáticos, neste caso, microalgas *Scenedesmus rubescens* e *Chlorococcum* sp., e *Dunaliella tertiolecta*. Nos testes em concentrações ambientais ($\mu\text{g L}^{-1}$ nível), a *Dunaliella tertiolecta* foi o organismo mais sensível à PRX. Foi observado que a PRX causou toxicidade significativa em todas as espécies de algas testadas, especialmente nas primeiras 24 horas. O PRX também induziu efeitos citotóxicos e genotóxicos em linfócitos humanos, com aumento significativo nas frequências de micronúcleos em todas as concentrações, especialmente nas médias a altas. Os resultados do presente estudo ampliam o potencial de toxicidade da PRX em organismos aquáticos e o conhecimento sobre o risco potencial de induzir efeitos genotóxicos em linfócitos humanos cultivados.

O citalopram é um medicamento antidepressivo que atua inibindo a recaptação da serotonina da fenda sináptica para a terminação nervosa pré-sináptica. É uma das drogas mais utilizadas no tratamento da depressão, é altamente lipofílica e frequentemente encontrada em efluentes de estações de tratamento de esgoto e águas superficiais em todo o mundo (Wu et al., 2023). O citalopram e outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina demonstraram, em concentrações que ocorrem na natureza, efeitos comportamentais e fisiológicos em peixes e outros animais, isso é comprovado no estudo de Kellner et al. (2016). No estudo de Kellner et al., (2016) os autores fizeram vários experimentos diferentes, destinados a analisar diferentes aspectos dos efeitos comportamentais da exposição crônica ao citalopram em peixes (esgana-gatas com três espinhos- *Gasterosteus aculeatus*). Fêmeas de esgana-gatas com três espinhos foram expostas a concentrações nominais de citalopram de 0, 1,5 e 15 $\mu\text{g/l}$ por 21 dias e submetidas ao teste de mergulho em tanque novo (NT). No teste NT, os peixes expostos a 1,5 $\mu\text{g/l}$, mas não os 15 $\mu\text{g/l}$, fizeram um número significativamente maior de transições para a metade superior e permaneceram lá por um tempo maior do que os peixes expostos a 0 $\mu\text{g/l}$. O teste de atividade locomotora incluído no teste NT mostrou que os peixes tratados com 1,5 e 15 $\mu\text{g/l}$ exibiram uma atividade de natação significativamente maior do que o peixe controle 5-7 e 15-17 min após o início do experimento. No experimento final, analisaram a propensão dos peixes tratados com 1,5 $\mu\text{g/l}$ de se aproximarem de um objeto desconhecido e o seu comportamento agressivo, usando o teste do novo objeto e o teste do espelho, respectivamente. Os peixes expostos se aventuraram perto do objeto desconhecido com uma frequência significativamente maior e permaneceram lá por um tempo maior do que os peixes não expostos. O teste de agressão não produziu efeitos estatisticamente significativos. Os autores puderam concluir que o citalopram altera o comportamento da coluna vertebral esgana-gata de uma forma que provavelmente terá consequências ecológicas e que não deve ser considerado um produto farmacêutico ambientalmente

seguro.

Duan et al. (2022) constataram que psicotrópicos Citalopram (CTP) e mirtazapina (MTP) alteraram a taxa de alimentação de *Daphnia magna*. A exposição a CTP e MTP induziu estresse oxidativo, levando à inibição do comportamento alimentar e quando expostas a CTP e MTP, as moléculas antioxidantes de *Daphnia magna* não foram suficientes para neutralizar a produção excessiva de espécies oxidativas. Como consequência desse desequilíbrio, as espécies químicas oxidativas promoveram lesões oxidativas, como peroxidação lipídica, carbonilação de proteínas e danos ao DNA.

Considerações Finais

Os produtos farmacêuticos têm sido considerados como contaminantes orgânicos emergentes no meio ambiente e podem representar um grande risco para os organismos vivos, principalmente os aquáticos não-alvo.

A presença de resíduos de medicamentos antidepressivos no meio ambiente, especialmente em corpos aquáticos, deve ser levada a sério, sendo importante entender sobre a sua presença e o risco significativo para os organismos que vivem ali. Por mais esforços que se faça, a literatura ainda não é muito consistente sobre os efeitos de medicamentos antidepressivos em organismos aquáticos e em outros compartimentos ambientais. É improvável que esta situação mude até que se conheça consideravelmente mais sobre o comportamento normal desses organismos e o grau de variabilidade individual.

Entender o efeito de antidepressivos nos compartimentos ambientais (água, solo, sedimento e ar) é uma tarefa desafiadora, uma vez que os organismos apresentam diferentes tecidos, que apresentam respostas e tendências distintas. Isso está relacionado ao fato de os antidepressivos atuarem em diferentes receptores, que podem ser expressos de maneira diferente em células e órgãos, exercendo assim influência variável em uma variedade de processos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais associados às funções básicas.

Para evitar toda essa problemática ambiental, é necessário conscientizar a população a realizar o descarte correto de medicamentos antidepressivos que se encontram fora do prazo de validade ou que não serão utilizados. Sugere-se sua entrega em pontos de recolhimento de medicamentos vencidos presentes em diversas farmácias. Essa informação deve ser mais divulgada assim como nos meios de comunicação e através de políticas públicas, tendo em vista que estes são os caminhos iniciais e eficazes para que esse impacto ambiental seja minimizado. Também é necessário uma reformulação na legislação vigente, pois analitos oriundos de medicamentos não são parâmetros de análises em águas e efluentes, logo esses compostos não são analisados em Estações de Tratamento de Água e Efluente e seguem no processo, sendo despejados em corpos hídricos.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a CAPES pelo apoio financeiro e bolsas de estudos. Os autores também agradecem a FAPERGS ao apoio financeiro.

Conflito de interesses

Os autores não possuem conflito de interesses.

Contribuição dos autores

E.M.R - Redação -preparação do rascunho original; Pesquisa; Redação; Revisão. A.M.R - Redação - preparação do rascunho original; Pesquisa; Redação; Revisão. F.M.M.- Supervisão; Redação; Revisão. “Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final”.

Referências

- Ajima, M.N.O., Pandey, P.K. (2021). Effects of Pharmaceutical Waste in Aquatic Life. Effects of Pharmaceutical Waste in Aquatic Life. *Advances In Fisheries Biotechnology*, 441-452
- Antonopoulou, M., Dormousoglou, M., Spyrou, A., Dimitroulia, A.A., Vlastos, D. (2022) An overall assessment of the effects of antidepressant paroxetine on aquatic organisms and human cells. *Science of The Total Environment*, 852, 158393, <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158393>.
- Arlos, M. J., Bragg, L. M., Servos, M. R., & Parker, W. J. (2014). Simulation of the fate of selected pharmaceuticals and personal care products in a highly impacted reach of a Canadian watershed. *Science of the Total Environment*, 485-486, 193–204. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.03.092>
- Beek, T. A. D., Weber, F., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., Küster, A. (2016). Pharmaceuticals in the environment- Global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 823-835. <http://dx.doi.org/10.1002/etc.3339>.
- Brooks, B. W. (2014). Fish on Prozac (and Zolof): Ten years later. *Aquatic Toxicology*, 151, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2014.01.007>
- Chen, F., Gong, Z., & Kelly, B. C. (2017). Bioaccumulation Behavior of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Adult Zebrafish (*Danio rerio*): Influence of Physical-Chemical Properties and Biotransformation. *Environmental Science & Technology*, 51(19), 11085–11095. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b02918>
- Chen, G., Wang, L., Li, W., Zhang, Q., Hu, T. (2020). Nodularin induced oxidative stress contributes to developmental toxicity in zebrafish embryos. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 194,110444. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110444>.
- Conselho Federal de Farmácia (CFF). (2019). Descarte de medicamentos pode ter logística reversa obrigatória 2019 [Internet]. 2019. acessado 2023 jul 2. Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5275#:~:text=No%20Brasil%2C%20aproximadamente%2014%20mil,no%20esgoto%20ou%20no%20solo>
- Craig, P. M., Moyes, C. D., & LeMoine, C. M. R. (2018). Sensing and responding to energetic stress: Evolution of the AMPK network. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 224, 156–169. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2017.11.001>
- Duan, S., Fu, Y., Dong, S., Ma, Y., Meng, H., Guo, R., Chen, J., Liu, Y., Li, Y. (2022). Psychoactive drugs citalopram and mirtazapine caused oxidative stress and damage of feeding behavior in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 230,113147, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.113147>.

- Dutta, M. The Importance of Scholarly Reviews in Medical Literature. *Ear, Nose & Throat Journal*, v. 98, n. 5, p. 251-252, 2019.
- Ebrahim, A. J., Teni, F. S., Yimenu, D. K. (2019). Unused and Expired Medications: are they a threat? a facility-based cross-sectional study. *Journal Of Primary Care & Community Health*, 10, 215013271984785. <http://dx.doi.org/10.1177/2150132719847857>.
- Fernandes, J. P., Duarte, P., Almeida, C. M. R., Carvalho, M. F., Mucha, A. P. (2020). Potential of bacterial consortia obtained from different environments for bioremediation of paroxetine and bezafibrate. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8(4), 103881. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jece.2020.103881>.
- Fong, P. P., Bury, T. B., Dworkin-Brodsky, A. D., Jasion, C. M., & Kell, R. C. (2015). The antidepressants venlafaxine (“Effexor”) and fluoxetine (“Prozac”) produce different effects on locomotion in two species of marine snail, the oyster drill (*Urosalpinx cinerea*) and the starsnail (*Lithopoma americanum*). *Marine Environmental Research*, 103, 89–94.
- Ford, A. T., Hyett, B., Cassidy, D., & Malyon, G. (2018). The effects of fluoxetine on attachment and righting behaviours in marine (*Gibbula unibilicalis*) and freshwater (*Lymnea stagnalis*) gastropods. *Ecotoxicology*, 27(4), 477–484. <https://doi.org/10.1007/s10646-018-1919-3>
- Giebułtowicz, J., Nałęcz-Jawecki, G. (2014). Occurrence of antidepressant residues in the sewage-impacted Vistula and Utrata rivers and in tap water in Warsaw (Poland). *Ecotoxicology And Environmental Safety*, 104, 103-109. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.02.020>.
- González Peña, O. I., López Zavala, M. Á., & Cabral Ruelas, H. (2021). Pharmaceuticals Market, Consumption Trends and Disease Incidence Are Not Driving the Pharmaceutical Research on Water and Wastewater. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2532. NCBI. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052532>
- Grabicova, K., Grabic, R., Fedorova, G., Fick, J., Cerveny, D., Kolarova, J., Turek, J., Zlabek, V., & Randak, T. (2017). Bioaccumulation of psychoactive pharmaceuticals in fish in an effluent dominated stream. *Water Research*, 124, 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.08.018>
- Gundlach, M., Augustin, M., Smith, K. E. C., Kämpfer, D., Paulzen, M., Hollert, H. (2021) Effects of the antidepressant mirtazapine on the swimming behaviour and gene expression rate of *Danio rerio* embryos – Is the sedating effect seen in humans also evident for fish? *Science Of The Total Environment*, 792, 148368, <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148368>.
- Kellner, M.; Porseryd, T.; Hallgren, S.; Porsch-Hällström, I.; Hansen, S.H.; Olsén, K.H. (2016). Waterborne citalopram has anxiolytic effects and increases locomotor activity in the three-spine stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Aquatic Toxicology*, 173, 19-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.12.026>.
- Lucca, J.M., Alshayban, D. & Alsulaiman, D. (2019) Storage and Disposal Practice of Unused Medication among the Saudi families: An Endorsement for Best Practice. *Imam Journal of Applied Sciences*, 4, 1.
- Magnuson, J. T., Longenecker-Wright, Z., Havranek, I., Monticelli, G., Brekken, H. K., Kallenborn, R., Schlenk, D., Sydnes, M. O., & Pampanin, D. M. (2022). Bioaccumulation potential of the tricyclic antidepressant amitriptyline in a marine Polychaete, *Nereis virens*. *Science of the Total Environment*, 851, 158193.

- Makki, M., Hassali, M. A., Awaisu, A. & Hashmi, F. (2019). The prevalence of unused medications in homes. *Journal of Pharmacy Practice and Education*, 7(2):61.
- Mehdi, H., Bragg, L. M., Servos, M. R., & Craig, P. M. (2019). Multiple Stressors in the Environment: The Effects of Exposure to an Antidepressant (Venlafaxine) and Increased Temperature on Zebrafish Metabolism. *Frontiers in Physiology*, 10.
- Mole, R. A., & Brooks, B. W. (2019). Global scanning of selective serotonin reuptake inhibitors: occurrence, wastewater treatment and hazards in aquatic systems. *Environmental Pollution*, 250, 1019–1031. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.118>
- Moreira, D. G., Aires, A., de Lourdes Pereira, M., & Oliveira, M. (2022). Levels and effects of antidepressant drugs to aquatic organisms. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 256, 109322.
- Nalecz-Jaercki, G., Wawryniuk, M., Giebuitowicz, J., Olkowski, A. & Drobniewska, A. (2020). Influence of Selected Antidepressants on the Ciliated Protozoan *Spirostomum ambiguum*: toxicity, bioaccumulation, and biotransformation products. *Molecules*, 25(7)1476, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25071476>.
- Nieto-Juárez, J. I., Torres-Palma, R. A., Botero-Coy, A. M., & Hernández, F. (2021). Pharmaceuticals and environmental risk assessment in municipal wastewater treatment plants and rivers from Peru. *Environment International*, 155, 106674.
- Nowakowska, K., Giebułtowicz, J., Kamaszewski, M., Adamski, A., Szudrowicz, H., Ostaszewska, T., Solarska-Dzięciółowska, U., Nałęcz-Jawecki, G., Wroczyński, P., & Drobniewska, A. (2020). Acute exposure of zebrafish (*Danio rerio*) larvae to environmental concentrations of selected antidepressants: Bioaccumulation, physiological and histological changes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 229, 108670.
- Omidian, H., Razmara, J., Parvizpour, S., Tabrizchi, H., Masoudi-Sobhanzadeh, Y. & Omid, Y. (2023). Tracing drugs from discovery to disposal. *Drug Discovery Today*, 28(5) 103538. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103538>.
- Rabeea, S. A., Merchant, H. A., Khan, M. U., Kow, C. S., Hasan, S. S. (2021). Surging trends in prescriptions and costs of antidepressants in England amid COVID-19. *Daru Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 29(1), p. 217-221. <http://dx.doi.org/10.1007/s40199-021-00390-z>.
- Shi, Y., Chen, C., Wu, X., Han, Z., Zhang, S., Chen, K., Qiu, X. (2022). Exposure to amitriptyline induces persistent gut damages and dysbiosis of the gut microbiota in zebrafish (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry And Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 260, 109417. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpc.2022.109417>.
- Schuijt, L. M., Olusoji, O., Dubey, A., Rodríguez-Sánchez, P., Osman, R., Van den Brink, P. J., & van den Berg, S. J. P. (2023). Effects of the antidepressant fluoxetine on the swimming behaviour of the amphipod *Gammarus pulex*: Comparison of short-term and long-term toxicity in the laboratory and the semi-field. *Science of the Total Environment*, 872, 162173.
- Schultz, M. M., & Furlong, E. T. (2008). Trace Analysis of Antidepressant Pharmaceuticals and Their Select Degradates in Aquatic Matrixes by LC/ESI/MS/MS. *Analytical Chemistry*, 80(5), 1756–1762. <https://doi.org/10.1021/ac702154e>

- Schultz, M. M., Painter, M. M., Bartell, S. E., Logue, A., Furlong, E. T., Werner, S. L., & Schoenfuss, H. L. (2011). Selective uptake and biological consequences of environmentally relevant antidepressant pharmaceutical exposures on male fathead minnows. *Aquatic Toxicology*, 104(1-2), 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2011.03.011>
- Sehonova, P., Svobodova, Z., Dolezelova, P., Vosmerova, P., & Faggio, C. (2018). Effects of waterborne antidepressants on non-target animals living in the aquatic environment: A review. *Science of the Total Environment*, 631-632, 789–794. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.076>
- Sharma, A., Kumar, N., Mudhoo, A., Garg, V. K. (2023). Phytobiomass-based nanoadsorbents for sequestration of aquatic emerging contaminants: an overview. *Journal Of Environmental Chemical Engineering*, 11(2), 109506. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jece.2023.109506>.
- Steinbach, C., Fedorova, G., Prokes, M., Grabicova, K., Machova, J., Grabic, R., Valentova, O., Kroupova, H. K. (2013). Toxic effects, bioconcentration and depuration of verapamil in the early life stages of common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Science Of The Total Environment*, 461-462, 198-206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.002>.
- Stewart, A. M., Grossman, L., Nguyen, M., Maximino, C., Rosemberg, D. B., Echevarria, D. J., & Kalueff, A. V. (2014). Aquatic toxicology of fluoxetine: Understanding the knowns and the unknowns. *Aquatic Toxicology*, 156, 269–273. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2014.08.014>
- Sumpter, J. P., & Margiotta-Casaluci, L. (2022). Environmental Occurrence and Predicted Pharmacological Risk to Freshwater Fish of over 200 Neuroactive Pharmaceuticals in Widespread Use. *Toxics*, 10(5), 233. <https://doi.org/10.3390/toxics10050233>
- Thompson, W. A., Shvartsburd, Z., Vijayan, M. M. (2022). The antidepressant venlafaxine perturbs cardiac development and function in larval zebrafish. *Aquatic Toxicology*, 242, 106041. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquatox.2021.106041>.
- Vaclavik, J., Sehonova, P., Hodkovicova, N., Vecerkova, L., Blahova, J., Franc, A., Marsalek, P., Mares, J., Tichy, F.; Svobodova, Z. (2020). The effect of foodborne sertraline on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Science of the Total Environment*, 708, 135082. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135082>.
- Van der Ven, K., Keil, D., Moens, L. N., Van Leemput, K., van Remortel, P., & De Coen, W. M. (2006). Neuropharmaceuticals in the environment: mianserin-induced neuroendocrine disruption in zebrafish (*danio rerio*) using CDNA microarrays. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25(10), 2645. <https://doi.org/10.1897/05-495r.1>
- Wu, G., Wang, X., Zhang, X., Ren, H., Wang, Y., Yu, Q., Wei, S., Geng, J. (2023). Nontarget screening based on molecular networking strategy to identify transformation products of citalopram and sertraline in wastewater. *Water Research*, 232, 119509. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2022.119509>.
- Xie, Z.; LU, G.; Li, S.; Nie, Y.; Ma, B. & Liu, J. (2015). Behavioral and biochemical responses in freshwater fish *Carassius auratus* exposed to sertraline. *Chemosphere*, 135, 146-155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.04.031>.

- Wong, R. Y., Oxendine, S. E., & Godwin, J. (2013). Behavioral and neurogenomic transcriptome changes in wild-derived zebrafish with fluoxetine treatment. *BMC Genomics*, *14*(1), 348. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-348>
- Yamindago, A., Lee, N., Lee, N., Jo, Y., Woo, S., & Yum, S. (2021). Fluoxetine in the environment may interfere with the neurotransmission or endocrine systems of aquatic animals. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *227*, 11293.
- Yang, Z.; Lu, T.; Zhu, Y.; Zhang, Q.; Zhou, Z.; Pan, X. & Qian, H. (2019). Aquatic ecotoxicity of an antidepressant, sertraline hydrochloride, on microbial communities. *Science Of The Total Environment*, *654*, 129-134, <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.164>.