



C A P Í T U L O 5

Antidepressivos como Contaminantes Emergentes: Foco na Venlafaxina

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.679122520065>

Bruna de Jesus Souza

Universidade Estadual de Maringá, Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0009-0002-5985-2948>

Cintia Stefhany Ripke Ferreira

Universidade Estadual de Maringá, Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0000-0003-1055-6558>

Marina Melliny Guimarães de Freitas

Universidade Estadual de Maringá, Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0000-0002-2225-8913>

Maria Fernanda Miriani Vignoto

Universidade Estadual de Maringá, Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0009-0000-8699-5456>

Larissa Pereira Dutra

Universidade Estadual de Maringá, Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0009-0002-7225-2744>

Marjorie Caroline Miura

Universidade Estadual de Maringá, Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0009-0005-2334-1320>

Victoria de Sousa Gaspar

Universidade Estadual de Maringá, Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0009-0004-6375-2717>

Ana Carolina Vieira de Oliveira

Universidade Estadual de Maringá, Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0000-0003-4696-0587>

Renato Ceconi Leone Moreira

Universidade Estadual de Maringá, Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0000-0001-8367-477X>

Oscar Oliveira Santos

Universidade Estadual de Maringá, Maringá – Paraná
<https://orcid.org/0000-0002-9631-8480>

RESUMO: Os antidepressivos são fármacos responsáveis por regular o humor sendo, portanto, amplamente prescritos para o tratamento de depressão, ansiedade, transtorno bipolar, entre outros. Diante da eliminação por diferentes vias antrópicas seja na forma não metabolizada ou de metabólitos ativos e não ativos, em conjunto com a ineficiência de métodos atuais em degradá-los, os antidepressivos estão presentes em corpos d'água e são classificados como contaminantes emergentes, apresentando toxicidade e riscos para a biota aquática e seres humanos. Dentre os mais consumidos, destaca-se o cloridrato de venlafaxina, pertencente à classe dos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). É um medicamento administrado oralmente e excretado predominantemente via renal, nas formas inalterada e ativa (5%), desvenlafaxina não conjugada (29%), desvenlafaxina conjugada (26%) e outros metabólitos inativos (27%). Concentrações de ng/L e µg/L são relatadas em diferentes corpos d'água como águas superficiais e efluentes de água residuais, acarretando em diversos efeitos como alterações comportamentais, indução de toxicidade neural e alterações metabólicas e de reprodução em organismos aquáticos e danos nos pulmões, fígado e cérebro nos seres humanos, advindos do consumo de organismos aquáticos contaminados.

PALAVRAS-CHAVE: Antidepressivos, contaminação de corpos hídricos, toxicidade.

INTRODUÇÃO

A depressão, condição psicológica tipificada por mau humor crônico e apatia, representa em sua forma grave, a principal condição psiquiátrica de incapacitação mundial que acometeu em 2019 aproximadamente 280 milhões de pessoas (Korchia et al., 2022; Rossi et al., 2024). Como forma de tratamento, os antidepressivos são os responsáveis por aliviar manifestações do transtorno depressivo, tal qual ansiedade e insônia, atuando na neurobioquímica, através da interação com transmissores neurais como norepinefrina, dopamina e serotonina (Castillo-Zacarias et al., 2021; Tiger et al., 2024).

A prescrição e o consumo desses psicotrópicos aumentaram de maneira considerável nos últimos anos, esperando uma taxa ainda maior nas próximas décadas (Drossou et al., 2022). No Brasil, Islândia, Portugal e França foram atingidas 33,6 DID (doses diárias definidas/1000 pessoas), 153,4 DID, 131 DID e 54,5 DID, respectivamente no ano de 2020 (Hoefler et al., 2023; OECD, 2022)

Após o consumo, os fármacos podem ser eliminados a partir de diferentes vias antrópicas em sua forma não metabolizada ou como produtos metabólicos ativos e/ou não ativos (Noorname et al., 2024). Deste modo, sua presença em diferentes corpos d'água, incluso água potável (Buckner et al., 2016) torna-os contaminantes emergentes de atenção segundo apontam dados da UNESCO (Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura) (Castillo-Zacarías et al., 2021).

Estudos anteriores já demonstraram que os atuais métodos aplicados em estações de tratamento de esgoto são ineficientes para a degradação dos antidepressivos (Drobniewska et al., 2024; Evgenidou et al., 2023; Wu et al., 2024) antidepressants cannot be completely removed and mineralized, which caused the formation of transformation products (TPs, acarretando riscos para a biota aquática e seres humanos (Castillo-Zacarías et al., 2021).

Segundo (Moreira et al., 2022; X. Zhu et al., 2023) which made them resistant to removal by traditional wastewater treatment plants (WWTPs, organismos aquáticos expostos a estes produtos podem ter a reprodução, atividade neurológica, motora, comportamento e produção de ovos comprometidos mesmo na presença de concentrações relativamente baixas. Por sua vez, no homem os efeitos colaterais descritos englobam crises alérgicas, taquicardia, insônia, náusea, tremor, pupilas dilatadas, inquietação e frequência cardíaca baixa, além de que, em casos graves pode ocasionar danos ao material genético e carcinogenicidade (Castillo-Zacarías et al., 2021; Fseha et al., 2023; Kondor et al., 2021).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

DEFINIÇÃO ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos são produtos farmacêuticos ativos biologicamente, com grande relevância para a área da saúde (Moreira et al., 2022). Por apresentar a finalidade de regular o comportamento e humor, são largamente prescritos para tratamento de doenças como depressão, ansiedade, transtorno bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo, fobia social, e outras (Salahinejad et al., 2022).

Estes compostos se diferenciam por sua forma de atuação, estrutura e constituição química, podendo apresentar diferentes grupos classificados como inibidores

seletivos na recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da monoamina oxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos (TCA), inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (Moreira et al., 2022).

Dentre as classes, os ISRSs inibem a recaptação de serotonina nos terminais nervosos pré-sinápticos levando ao aumento de concentração de serotonina na sinapse. Já, os IMAO impedem a monoamina oxidase, enzima responsável pela síntese de norepinefrina, serotonina e dopamina, enquanto os TCA restringem a recaptura pré-sináptica de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central.

Além de que, os IRND são ditos como bloqueadores dos mediadores de recaptura de norepinefrina e dopamina e os IRSN são responsáveis por impedir a reabsorção de noradrenalina e serotonina resultando em maior atividade do neurotransmissor na sinapse (Moreira et al., 2022).

VENLAFAXINA

Os IRSN são incorporados aos tratamentos farmacológicos de primeira linha (Gosmann et al., 2021). Em especial, pertencente a esta classe a venlafaxina oriunda da feniletilamina é destaque dentre os antidepressivos mais consumidos (Khute & Jangde, 2023; Mills et al., 2017).

Também conhecida como 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) etil] ciclohexanol e comercializada como cloridrato de venlafaxina de fórmula molecular $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$, a venlafaxina conforme demonstrada na Figura 1 é um medicamento com caráter de dupla ação que atua em dois neurotransmissores de modo a inibir a reabsorção de serotonina, e, em doses maiores de dopamina ou norepinefrina, simultaneamente (Al-Mogherah et al., 2020; Baiurka & Karpushina, 2013).

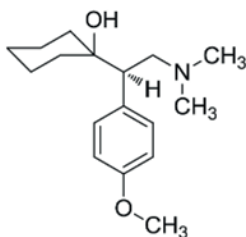


Figura 1. Estrutura química da venlafaxina.

Fonte: Adaptado de El-Deenet *et al.*, 2023

De um modo geral, a venlafaxina pode ser administrada oralmente em doses de 75 a 450 mg/d (Khute & Jangde, 2023). Todavia, não é metabolizada de forma completa pelo homem, sendo excretada predominante pela via renal, onde em 48 horas cerca de 87% da dose é recuperada, com 5% como dose inalterada e ativa, 29% de O-desmetilvenlafaxina (desvenlafaxina) não conjugada, 26% na forma de O-desmetilvenlafaxina (desvenlafaxina) conjugada e 27% como outros metabólitos inativos (Ikert & Craig, 2020; Souza et al., 2022).

Nesse contexto, (Giannakis et al., 2017) elucida que altas taxas de seus metabólitos não são degradados no processo do tratamento de águas residuais o que pode levar à contaminação contínua de diferentes corpos d'água. Logo, os achados recentes de (T. Zhu et al., 2022) apontam a presença da venlafaxina em água de torneira com concentrações de 44 ng/L.

Em águas superficiais de rios de Madri na Espanha as detecções foram de 1003 ng/L (de Cravalho et al., 2024). Na cidade de Guayllabamba/Equador, em um rio local os níveis foram extremamente altos com taxa de 55 µg/L, isto porque águas residuais urbanas do distrito são descarregadas diretamente no rio de estudo (Voloshenko-Rossin et al., 2015).

Já a presença em efluentes de água residuais das estações de tratamento de água de Minnesota nos Estados Unidos foi de aproximadamente 2190 ng/L (Schultz & Furlong, 2008), enquanto na cidade de Leiria em Portugal o fármaco apresentou detecção entre 39,4 e 66,7 ng/L em duas estações de tratamento de águas residuais investigadas e concentração próxima a 159 ng/L no rio local.

No Brasil a venlafaxina também foi detectada em concentrações variadas em rios da região amazônica de acordo com (Rico et al., 2021). No estudo, os autores analisaram afluentes do rio Negro, rio Tapajós e rio Tocantis, além de afluentes e córregos menores da região de Santarém, Manaus, Belém e Macapá. Os resultados demonstraram que, a maior contaminação por venlafaxina ocorreu nas amostras de Macapá com faixa de 9,9-128 ng/L, enquanto o menor percentual foi para o rio Tapajós com o máximo de 2,0 ng/L. Ressalta-se ainda que, os autores encontraram pelo menos uma vez dentro da área de estudo um percentual de detecção positivo.

MALEFÍCIOS VENLAFAXINA EM ÁGUA

É de conhecimento que a presença de venlafaxina em água pode acarretar diferentes efeitos prejudiciais a organismos não-alvo, levando a danos subletais, como alterações da biota aquática, implicações no retardo do nado e diminuição da reprodução de peixes, e, muito mais, conforme evidenciam diferentes estudos descritos na Tabela 1.

Espécie	Duração da exposição ou ponto de coleta	Bioacumulação	Efeitos Negativos	Método de Análise	DOI
Truta arco-íris (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	13 dias	3,1 ± 1,4 ng/g	Taxa de mortalidade elevada.	LC-MS/MS	10.1016/j.scitotenv.2014.04.052
Larvas de peixe-zebra	24 horas	>80 ng/l	Modificação na expressão de genes, malformações nos embriões.	PCR	10.1016/j.jhazmat.2020.123171
Truta arco-íris	7 dias	1 µg/l	Taxas elevadas de noradrenalina, serotonina e dopamina no mesencéfalo.	LC-MS	10.1021/es504331n
Peixes-gordos	Viveiro em águas residuais	1 µg/l	Acúmulo de venlafaxina em tecidos com concentrações de até 1,2 ng/g	LC-MS/MS	10.1002/etc.27
<i>Leptoxis carinata</i> (caracol de água doce)	Coleta em pedra de Marsh Creek	313 pg/L	Desprendimento do pé do substrato, que resulta em deslocamento para habitats não favoráveis.	NR	10.1080/10236244.2012.690579
<i>Stagnicola elodes</i> (caracol de água doce)	Ambiente natural na cidade de Indiana	31,3 ng/L	Desprendimento do pé do substrato, que resulta em deslocamento para habitats não favoráveis.	NR	10.1080/10236244.2012.690579
<i>Catostomus commersonii</i>	Coleta em ambiente natural	< LOQ do método (0,5 ng/L)	NR	LC/MS em tandem	10.1021/es9022706
Peixes-mosquito	7 dias	76,70 µg/L	Perturbação no ritmo circadiano e redução na locomoção no período diurno.	LC-MS	10.1016/j.aquatox.2016.11.007
Embriões de <i>Danio rerio</i> (teleosteo de água doce)	6 dias	0,3 - 3000 µg/L	Deformação caudal, pigmentação alterada e tremor.	PCR	10.1016/j.envpol.2019.112999
Mexilhões	Ambiente natural de vários locais da Europa	36,1 ng/g	NR	HPLC-MS	10.1016/j.envres.2015.09.018

Abreviações: NR: Não relatado; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real; PCR: reação em Cadeia da Polimerase; HPLC-MS: cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas; LC-MS: cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas; LC-MS/MS: cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial.

Tabela 1. Efeitos colaterais causados a diferentes espécies expostas à venlafaxina.

De acordo com a Tabela 1 é possível observar que diferentes estudos destacaram que a venlafaxina, mesmo em baixos níveis de exposição ambiental, têm efeitos adversos relacionados ao índice elevado de mortalidade, alterações comportamentais, reflexo de fuga diminuído, indução de toxicidade neural, alterações metabólicas e de reprodução (Hodkovicova et al., 2020; Salahinejad et al., 2022; Santos et al., 2020) including depression and anxiety disorders. The continuous use of ADs causes significant quantities of these bioactive chemicals to enter the aquatic ecosystems mainly through wastewater effluent discharge. This may result in many aquatic organisms being inadvertently affected by these drugs. Fluoxetine (FLX).

Os peixes, em ambientes aquáticos, estão no topo da cadeia alimentar, o que os faz suscetíveis à bioacumulação. Ademais, com o consumo humano de espécies marinhas advindas da aquicultura e pescaria, é possível que indivíduos saudáveis consumam venlafaxina de maneira involuntária tornando-se uma potencial problemática evidente (Salahinejad et al., 2022).

Além disso, a Figura 2 elucida recorrentes problemáticas relacionadas à saúde humana demonstrando que o consumo inadequado de fármacos, como a venlafaxina, pela cadeia alimentar de um organismo já contaminado pode ser prejudicial. Entre os principais efeitos são observados efeitos toxicológicos que pela bioacumulação indesejada pode acarretar danos nos pulmões, fígado, cérebro e até mesmo ocasionar anormalidades em células de defesa na medula óssea.

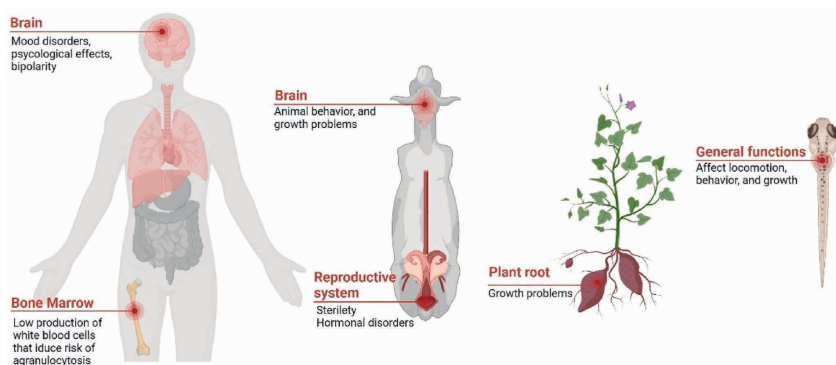


Figura 2. Efeitos Adversos da exposição do antidepressivo venlafaxina

Fonte: Adaptado de Martinez *et al.*, (2023)

CONCLUSÃO

O estudo em questão evidencia os impactos decorrentes da presença dos contaminantes emergentes, com destaque para o cloridrato de venlafaxina, nos corpos hídricos que, por sua vez, são bioacumulados em organismos aquáticos alcançando também os seres humanos. Foram encontrados trabalhos que estudaram e relataram a presença e a persistência do antidepressivo no meio ambiente, indicando os efeitos adversos observados. Por conseguinte, foi demonstrado que as consequências geradas atingem não somente as espécies aquáticas, mas também a humana, estendendo para problemas nos pulmões, fígados e cérebro. Diante disso, torna-se necessário o desenvolvimento de métodos de tratamentos mais eficazes que permitam a degradação mais completa dos fármacos e dos contaminantes emergentes, de um modo geral, a fim de minimizar os riscos à saúde e ao meio ambiente, contribuindo com o processo de remediação ambiental.

REFERÊNCIAS

- Al-Mogherah, A. I., Ibrahim, M. A., & Hassan, M. A. (2020). Optimization and evaluation of venlafaxine hydrochloride fast dissolving oral films. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(11), 1374–1382. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.09.001>
- Álvarez-Muñoz, D., Rodríguez-Mozaz, S., Maulvault, A. L., Tediosi, A., Fernández-Tejedor, M., Van den Heuvel, F., Kotterman, M., Marques, A., & Barceló, D. (2015). Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in macroalgae, bivalves, and fish from coastal areas in Europe. *Environmental Research*, 143, 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.09.018>
- Baiurka, S., & Karpushina, S. (2013). Detection and determination of venlafaxine in liver tissue by colour tests, TLC, UV-spectroscopy, HPLC with multi-wave detection. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(12), 1110–1120.
- Buckner, C. A., Lafrenie, R. M., Dénommée, J. A., Caswell, J. M., Want, D. A., Gan, G. G., Leong, Y. C., Bee, P. C., Chin, E., Teh, A. K. H., Picco, S., Villegas, L., Tonelli, F., Merlo, M., Rigau, J., Díaz, D., Masuelli, M., Korrapati, S., Kurra, P., ... Mathijssen, R. H. J. (2016). We are IntechOpen , the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 %. *Intech*, 11(tourism), 13. <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>
- Castillo-Zacarias, C., Barocio, M. E., Hidalgo-Vázquez, E., Sosa-Hernández, J. E., Parra-Arroyo, L., López-Pacheco, I. Y., Barceló, D., Iqbal, H. N. M., & Parra-Saldívar, R. (2021). Antidepressant drugs as emerging contaminants: Occurrence in urban and non-urban waters and analytical methods for their detection. *Science of the Total Environment*, 757. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143722>

de Cravalho, A. C. C., da Silva Paganini, W., de Almeida Piai, K., & Bocchiglieri, M. M. (2024). The presence of pharmaceuticals and caffeine in water, as well as the methods used to eliminate them. *Current Opinion in Environmental Science and Health*, 39, 100550. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2024.100550>

Drobniewska, A., Giebułtowski, J., Wawryniuk, M., Kierczak, P., & Nałęcz-Jawecki, G. (2024). Toxicity and bioaccumulation of selected antidepressants in *Lemna minor* (L.). *Ecohydrology and Hydrobiology*, 24(2), 262–270. <https://doi.org/10.1016/j.ecohyd.2024.01.003>

Drossou, C., Petrakis, Y., Tyrovolas, K., & Xekoukoulotakis, N. P. (2022). Photochemical degradation of the antidepressant sertraline in aqueous solutions by UVC, UVC/H₂O₂, and UVC/S₂O₈²⁻. *Water Research*, 217 (2021), 118442. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.118442>

El-Deen, A. K., Magdy, G., & Shimizu, K. (2023). A reverse micelle-mediated dispersive liquid-liquid micro-extraction coupled to high-performance liquid chromatography for the simultaneous determination of agomelatine and venlafaxine in pharmaceuticals and human plasma. *Journal of Chromatography A*, 1710, 464441. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2023.464441>

Evgenidou, E., Rapti, A., Koronaiou, L. A., Petromelidou, S., Anagnostopoulou, K., & Lambropoulou, D. (2023). Photocatalytic degradation of the antidepressant drug bupropion. Performance, water matrix effect and identification of transformation products. *Sustainable Chemistry for the Environment*, 3(August), 100028. <https://doi.org/10.1016/j.scsenv.2023.100028>

Fong, P. P., & Hoy, C. M. (2012). Antidepressants (venlafaxine and citalopram) cause foot detachment from the substrate in freshwater snails at environmentally relevant concentrations. *Marine and Freshwater Behaviour and Physiology*, 45(2), 145–153. <https://doi.org/10.1080/10236244.2012.690579>

Fseha, Y. H., Shaheen, J. F., & Sizerici, B. (2023). Revealing selected groundwater contaminants, risks, and sustainable solutions for safe drinking water through pristine and modified biochar. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 176(November), 106237. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2023.106237>

Giannakis, S., Hendaoui, I., Jovic, M., Grandjean, D., De Alencastro, L. F., Girault, H., & Pulgarin, C. (2017). Solar photo-Fenton and UV/H₂O₂ processes against the antidepressant Venlafaxine in urban wastewaters and human urine. Intermediates formation and biodegradability assessment. *Chemical Engineering Journal*, 308, 492–504. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.09.084>

Gosmann, N. P., De Abreu Costa, M., De Barros Jaeger, M., Motta, L. S., Frozi, J., Spanemberg, L., Manfro, G. G., Cuijpers, P., Pine, D. S., & Salum, G. A. (2021). Selective serotonin reuptake inhibitors, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors for anxiety, obsessive-compulsive, and stress disorders: A 3-level network metaanalysis. *PLoS Medicine*, 18(6), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003664>

Grabicova, K., Lindberg, R. H., Östman, M., Grabic, R., Randak, T., Joakim Larsson, D. G., & Fick, J. (2014). Tissue-specific bioconcentration of antidepressants in fish exposed to effluent from a municipal sewage treatment plant. *Science of the Total Environment*, 488–489(1), 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.04.052>

Hodkovicova, N., Sehonova, P., Blahova, J., Faldyna, M., Marsalek, P., Mikula, P., Chloupek, P., Dobsikova, R., Vecerek, V., Vicensova, M., Vosmerova, P., & Svobodova, Z. (2020). The effect of the antidepressant venlafaxine on gene expression of biotransformation enzymes in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(2), 1686–1696. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06726-2>

Hoefler, R., Tiguman, G. M. B., Galvão, T. F., Ribeiro-Vaz, I., & Silva, M. T. (2023). Trends in sales of antidepressants in Brazil from 2014 to 2020: A time trend analysis with joinpoint regression. *Journal of Affective Disorders*, 323(November 2022), 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.11.069>

Ikert, H., & Craig, P. M. (2020). Chronic exposure to venlafaxine and increased water temperature reversibly alters microRNA in zebrafish gonads (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry and Physiology - Part D: Genomics and Proteomics*, 33(July 2019), 100634. <https://doi.org/10.1016/j.cbd.2019.100634>

Khute, S., & Jangde, R. K. (2023). Optimization of Nasal Liposome Formulation of Venlafaxine Hydrochloride using a Box-Behnken Experimental Design. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, 99, 100714. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2023.100714>

Kondor, A. C., Molnár, É., Vancsik, A., Filep, T., Szeberényi, J., Szabó, L., Maász, G., Pirger, Z., Weiperth, A., Ferincz, Á., Staszny, Á., Dobosy, P., Horváthné Kiss, K., Jakab, G., & Szalai, Z. (2021). Occurrence and health risk assessment of pharmaceutically active compounds in riverbank filtrated drinking water. *Journal of Water Process Engineering*, 41(March). <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.102039>

Korchia, T., Faugere, M., Suc, N., Garosi, A., Andrieu-Haller, C., Breyton, M., Godin, O., Aouizerate, B., Arbus, C., Bennabi, D., Bellivier, F., Bougerol, T., Camus, V., Courtet, P., Doumy, O., El-Hage, W., Genty, J. B., Haffen, E., Holtzmann, J., ... Fond, G. (2022). Recommendations of the treatment-resistant depression expert center network for promoting tobacco smoking cessation based on the results from the real-world FACE-TRD national cohort. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 114(November 2021). <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110479>

Martínez, S. A. H., Melchor-Martínez, E. M., González-González, R. B., Sosa-Hernández, J. E., Araújo, R. G., Rodríguez-Hernández, J. A., ... & Iqbal, H. M. (2023). Environmental concerns and bioaccumulation of psychiatric drugs in water bodies—Conventional versus biocatalytic systems of mitigation. *Environmental research*, 229, 1–17, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115892>

Melnyk-Lamont, N., Best, C., Gesto, M., & Vijayan, M. M. (2014). The antidepressant venlafaxine disrupts brain monoamine levels and neuroendocrine responses to stress in rainbow trout. *Environmental Science and Technology*, 48(22), 13434–13442. <https://doi.org/10.1021/es504331n>

Melvin, S. D. (2017). Effect of antidepressants on circadian rhythms in fish: Insights and implications regarding the design of behavioural toxicity tests. *Aquatic Toxicology*, 182, 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2016.11.007>

Metcalfe, C. D., Chu, S., Judt, C., Li, H., Oakes, K. D., Servos, M. R., & Andrews, D. M. (2010). Antidepressants and their metabolites in municipal wastewater, and downstream exposure in an urban watershed. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29(1), 79–89. <https://doi.org/10.1002/etc.27>

Mills, J. C., Harman, J. S., Cook, R. L., Marlow, N. M., Harle, C. A., Duncan, R. P., Bengtson, A. M., & Pence, B. W. (2017). Comparative effectiveness of dual-action versus single-action antidepressants for the treatment of depression in people living with HIV/AIDS. *Journal of Affective Disorders*, 215(December 2016), 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.042>

Misheer, N., Ndungu, P. G., & Pretorius, J. A. (2024). Semi-empirical supported, Ab initio derived thermodynamic properties for ClO₂ and its sub and extended species, applied in water treatment cycles. *Heliyon*, 10(20), e38796. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38796>

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 and Pharmacology*, 256(November 2021), 109322. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2022.109322>

Noorname, Abidin, M. N. Z., Abu Bakar, N. K., & Hashim, N. A. (2024). Innovative solutions for the removal of emerging microplastics from water by utilizing advanced techniques. *Marine Pollution Bulletin*, 206(June), 116752. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2024.116752>

OECD. Antidepressants consumption (Data Explorer). OECD Data Explorer, 2022. Disponível em: [https://data-explorer.oecd.org/vis?tm=Antidepressants&pg=0&snb=3&vw=tb&df\[ds\]=dsDisseminateFinalDMZ&df\[id\]=HEALTH_PHMC%40DF_PHMC_CONSUM&df\[ag\]=OECD.ELS.HD&df\[vs\]=1.0&p-d=2018%2C2022&dq=...N06A&ly\[rw\]=REF_AREA&ly\[cl\]=TIME_PERIOD&to\[TIME_PERIOD\]=false](https://data-explorer.oecd.org/vis?tm=Antidepressants&pg=0&snb=3&vw=tb&df[ds]=dsDisseminateFinalDMZ&df[id]=HEALTH_PHMC%40DF_PHMC_CONSUM&df[ag]=OECD.ELS.HD&df[vs]=1.0&p-d=2018%2C2022&dq=...N06A&ly[rw]=REF_AREA&ly[cl]=TIME_PERIOD&to[TIME_PERIOD]=false). Acesso em 20 de agosto de 2025.

Rico, A., de Oliveira, R., de Souza Nunes, G. S., Rizzi, C., Villa, S., López-Heras, I., Vighi, M., & Waichman, A. V. (2021). Pharmaceuticals and other urban contaminants threaten Amazonian freshwater ecosystems. *Environment International*, 155. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106702>

Rodrigues, P., Cunha, V., Oliva-Teles, L., Ferreira, M., & Guimarães, L. (2020). Norfluoxetine and venlafaxine in zebrafish larvae: Single and combined toxicity of two pharmaceutical products relevant for risk assessment. *Journal of Hazardous Materials*, 400(June), 123171. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123171>

Rossi, F. E., dos Santos, G. G., Rossi, P. A. Q., Stubbs, B., Barreto Schuch, F., & Neves, L. M. (2024). Strength training has antidepressant effects in people with depression or depressive symptoms but no other severe diseases: A systematic review with meta-analysis. *Psychiatry Research*, 334(August 2023). <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115805>

Salahinejad, A., Attaran, A., Meuthen, D., Chivers, D. P., & Niyogi, S. (2022). Proximate causes and ultimate effects of common antidepressants, fluoxetine and venlafaxine, on fish behavior. *Science of the Total Environment*, 807, 150846. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150846>

Santos, L. H. M. L. M., Maulvault, A. L., Jaén-Gil, A., Marques, A., Barceló, D., & Rodríguez-Mozaz, S. (2020). Insights on the metabolism of the antidepressant venlafaxine by meagre (*Argyrosomus regius*) using a combined target and suspect screening approach. *Science of the Total Environment*, 737, 140226. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140226>

Schultz, M. M., & Furlong, E. T. (2008). Trace analysis of antidepressant pharmaceuticals and their select degradates in aquatic matrices by LC/ESI/MS/MS. *Analytical Chemistry*, 80(5), 1756–1762. <https://doi.org/10.1021/ac702154e>

Schultz, M. M., Furlong, E. T., Kolpin, D. W., Werner, S. L., Schoenfuss, H. L., Barber, L. B., Blazer, V. S., Norris, D. O., & Vajda, A. M. (2010). Antidepressant pharmaceuticals in two U.S. effluent-impacted streams: Occurrence and fate in water and sediment and selective uptake in fish neural tissue. *Environmental Science and Technology*, 44(6), 1918–1925. <https://doi.org/10.1021/es9022706>

Sehonova, P., Hodkovicova, N., Urbanova, M., Örn, S., Blahova, J., Svobodova, Z., Faldyna, M., Chloupek, P., Briedikova, K., & Carlsson, G. (2019). Effects of antidepressants with different modes of action on early life stages of fish and amphibians. *Environmental Pollution*, 254. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.112999>

Souza, L. P. de, Sanches-Neto, F. O., Junior, G. M. Y., Ramos, B., Lastre-Acosta, A. M., Carvalho-Silva, V. H., & Teixeira, A. C. S. C. (2022). Photochemical environmental persistence of venlafaxine in an urban water reservoir: A combined experimental and computational investigation. *Process Safety and Environmental Protection*, 166(June), 478–490. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2022.08.049>

Tiger, M., Castelpietra, G., Wesselhoeft, R., Lundberg, J., & Reutfors, J. (2024). Utilization of antidepressants, anxiolytics, and hypnotics during the COVID-19 pandemic. *Translational Psychiatry*, 14(1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02894-z>

Voloshenko-Rossin, A., Gasser, G., Cohen, K., Gun, J., Cumbal-Flores, L., Parra-Morales, W., Sarabia, F., Ojeda, F., & Lev, O. (2015). Emerging pollutants in the Esmeraldas watershed in Ecuador: Discharge and attenuation of emerging organic pollutants along the San Pedro-Guayllabamba-Esmeraldas rivers. *Environmental Science: Processes and Impacts*, 17(1), 41–53. <https://doi.org/10.1039/c4em00394b>

Wu, G., Yao, R., Zhang, Y., Ying, M., Wu, T., Jiang, W., Wang, D., & Zhang, X. X. (2024). Transformation mechanisms of antidepressants in biological wastewater treatment: Removal kinetic, transformation products and pathways. *Chemical Engineering Journal*, 493(May), 152557. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.152557>

Zhu, T., Deng, J., Zhu, S., Cai, A., Ye, C., Ling, X., Guo, H., Wang, Q., & Li, X. (2022). Kinetic and mechanism insights into the degradation of venlafaxine by UV/chlorine process: A modelling study. *Chemical Engineering Journal*, 431(P4), 133473. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.133473>

Zhu, X., Luo, T., Wang, D., Zhao, Y., Jin, Y., & Yang, G. (2023). The occurrence of typical psychotropic drugs in the aquatic environments and their potential toxicity to aquatic organisms - A review. *Science of the Total Environment*, 900(July), 165732. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.165732>