

# Ecotoxicidade Enantiosseletiva da Cetamina e Norcetamina no Peixe Zebra (*Danio rerio*) - Dados Preliminares

**RACS**  
2020

Filomena Teles<sup>1</sup>; João Carrola<sup>2</sup>; Maria Elizabeth Tiritan<sup>1,3,4</sup>; Ondina Ribeiro<sup>5</sup>; Luís Felix<sup>6</sup>; Cláudia Ribeiro<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>CESPU, Instituto de Investigação e Formação Avançada em Ciências e Tecnologias da Saúde, Rua Central de Gandra, 1317, 4585-116 Gandra PRD, Portugal

<sup>2</sup>Departamento de Biologia e Ambiente (DeBA), Centro de Investigação e Tecnologias Agroambientais e Biológicas (CITAB), Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (UTAD), Vila Real, Portugal

<sup>3</sup>Centro Interdisciplinar de Investigação Marinha e Ambiental (CIIMAR/CIMAR), Universidade do Porto, Rua dos Bragas, 289, 4050-123 Porto, Portugal

<sup>4</sup>Laboratório de Química Orgânica e Farmacêutica, Departamento de Ciências Químicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal

<sup>5</sup>Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (UTAD), Vila Real, Portugal

<sup>6</sup>Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Laboratory Animal Science (LAS), Instituto de Biologia Molecular Celular (IBMC), Universidade do Porto (UP), Porto, Portugal



## INTRODUÇÃO

As substâncias psicotrópicas (SP) têm atraído cada vez mais consumidores aumentando assim a sua presença, incluindo os seus metabólitos, nos ecossistemas nomeadamente em águas residuais e de superfície [1]. Muitas das SP são quirais, e apesar de serem maioritariamente comercializadas na forma de racemato, têm sido encontradas em amostras ambientais em diferentes proporções enantioméricas [1,2]. A cetamina (K), comercializada como racemato, tem ação sedativa e é amplamente utilizado na medicina veterinária e pediátrica. Por outro lado, induz alucinações e delírios o que tem fomentado o seu uso recreativo [3]. Recentemente, a sua forma entiomericamente pura foi aprovada como antidepressivo, (esketamine) para tratamento de formas graves de depressão [4]. Todavia, Félix et al (2014) verificaram que os embriões de peixe zebra (*Danio rerio*) expostos 20 minutos à K (racemato) apresentavam alterações no desenvolvimento, aumento de anomalias morfológicas e maior mortalidade [5]. Até a data não existem estudos que avaliem os efeitos enantiosseletivos da K e do seu metabolito, a norcetamina (NK) em peixe zebra.

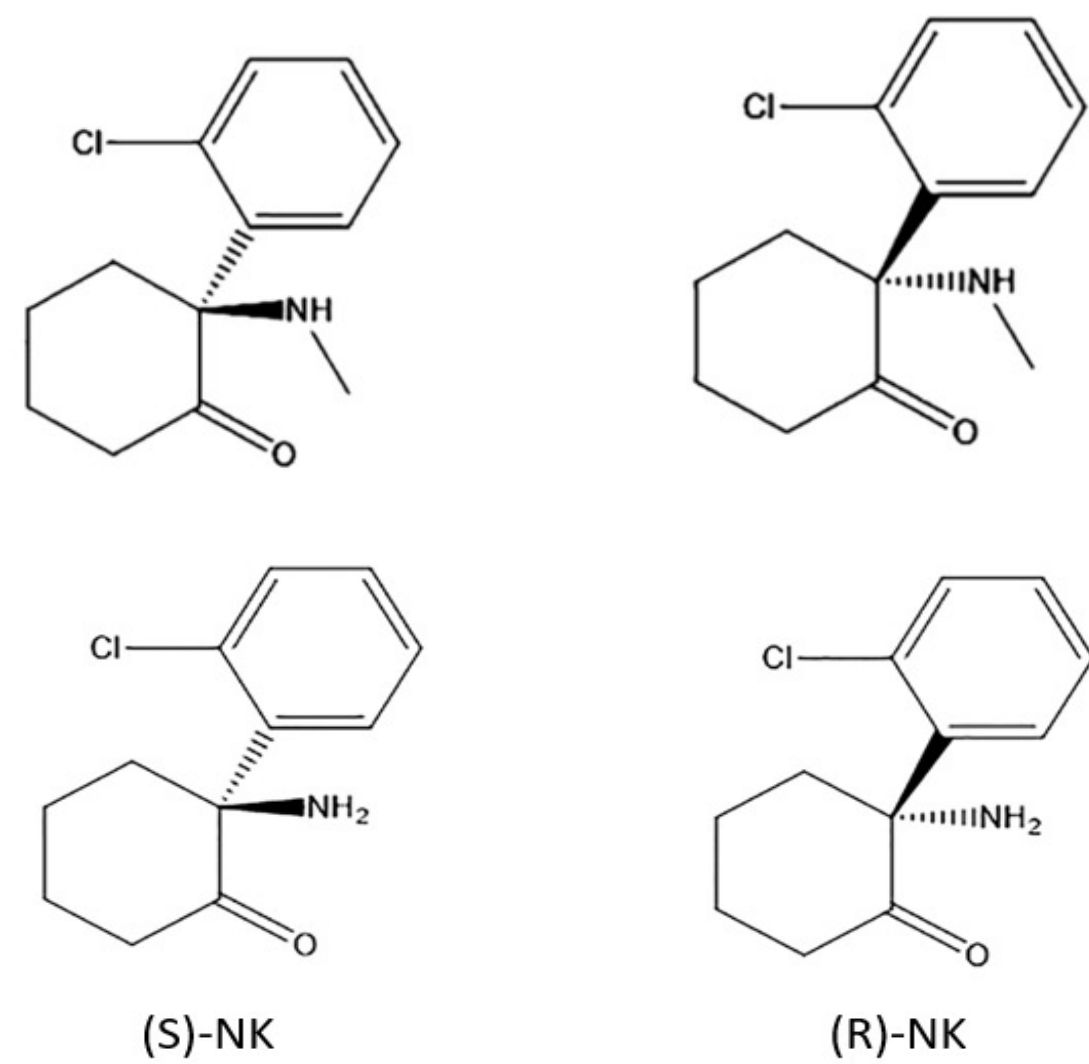


Fig.1 Enantiómeros da cetamina e da norcetamina.

## OBJETIVOS

Avaliar a ecotoxicidade enantiosseletiva da K e NK ao longo do desenvolvimento embrionário do peixe zebra considerando, comprimento, malformações e mortalidade.

## MATERIAL E MÉTODOS

Ovos recentemente fertilizados foram expostos a K e NK racematos e respetivos enantiómeros isolados numa gama de concentrações entre as 10 e 2000 µg/L.

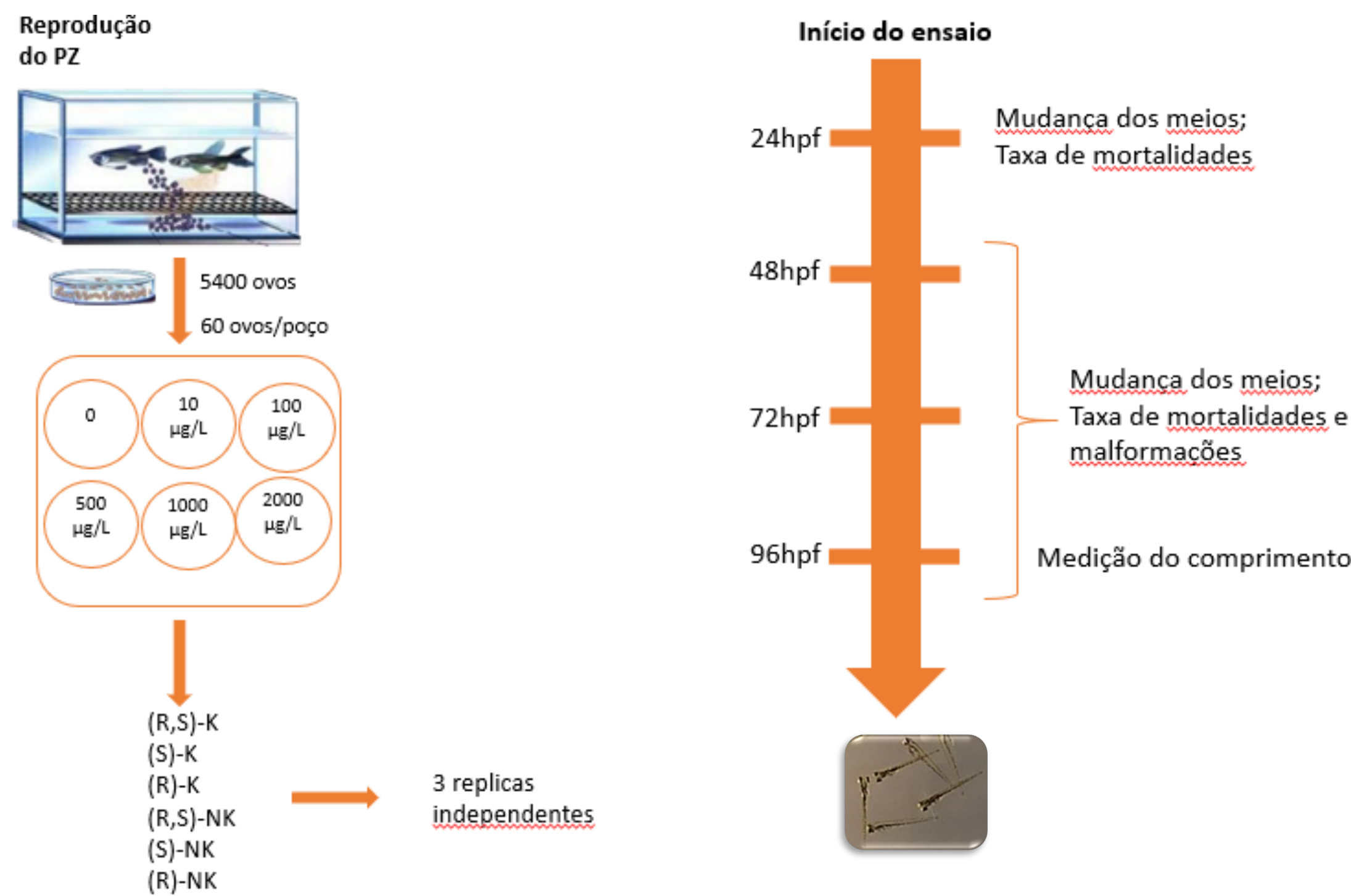


Fig.2 Esquema experimental do ensaio de exposição ao peixe zebra. hpf- horas pós-fertilização;

## RESULTADOS

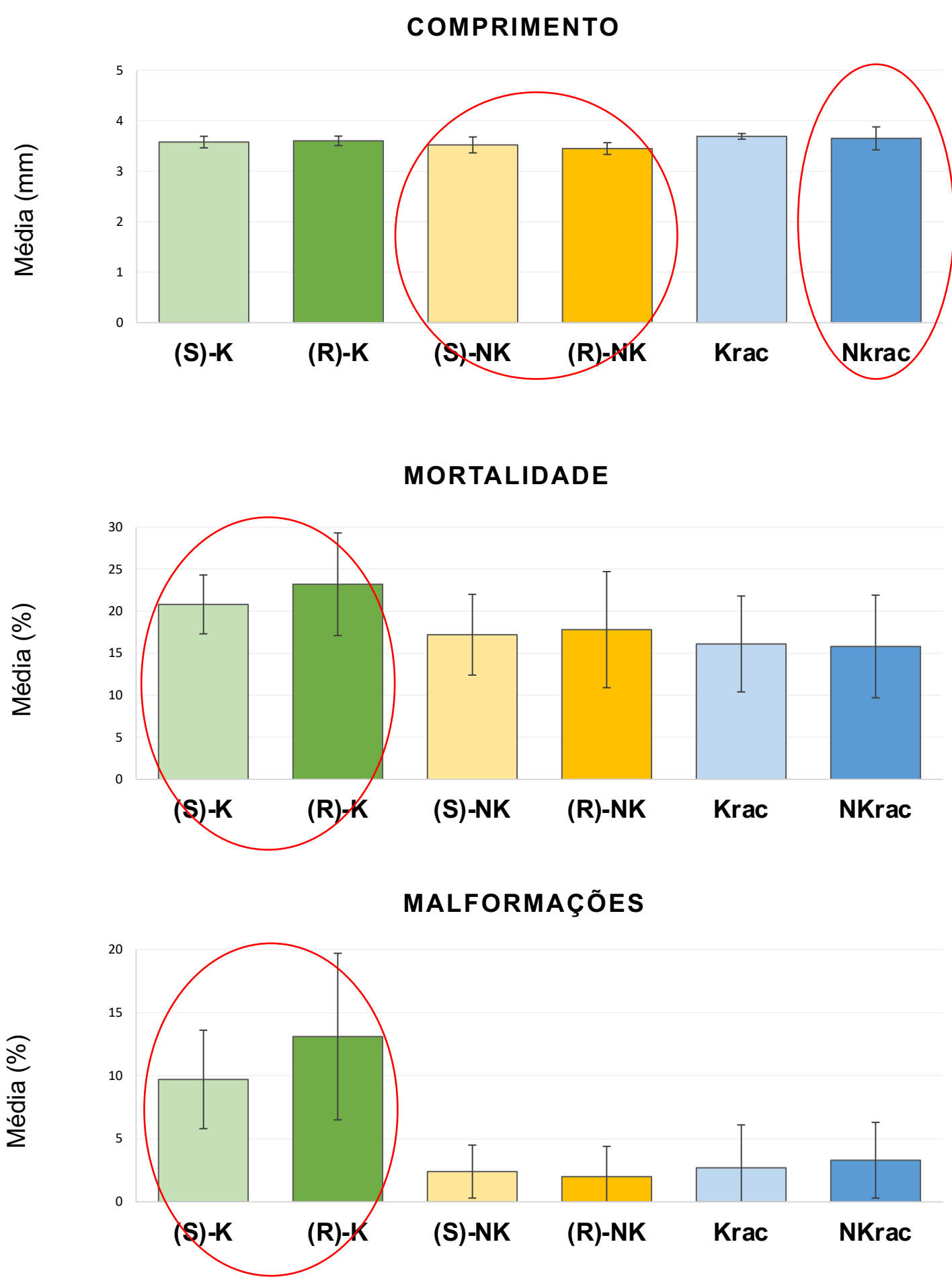


Fig.3 Resultados para o comprimento, mortalidade e malformações

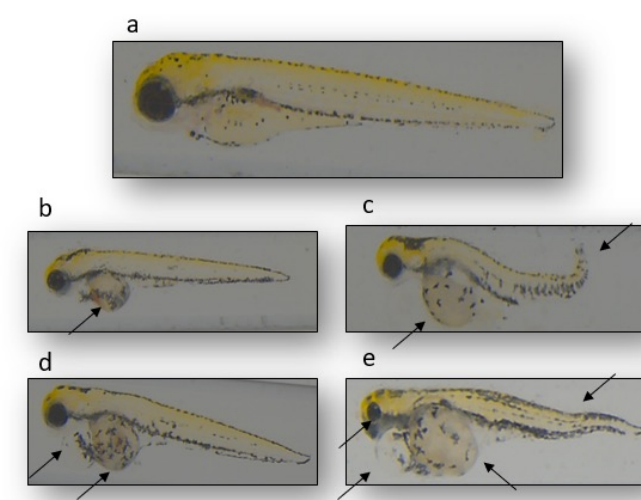


Fig.4 Malformações mais recorrentes durante o ensaio  
a) alevim normal com 96hpf; b) edema abdominal; c) edema abdominal com curvatura acentuada da coluna; d) edemas abdominal e pericárdico; e) olhos subdesenvolvidos, ligeira curvatura da coluna, edemas pericárdico e abdominal.

## CONCLUSÕES

Verificou-se uma maior toxicidade dos enantiómeros (R)-NK e (R)-K nos parâmetros avaliados nos embriões de peixe zebra. (R)-NK induz um ligeiro decréscimo no comprimento e induz maior mortalidade quando comparado com (S)-NK. (R)-K induz maior mortalidade e malformações quer quando comparado com os restantes compostos quer comparado com o (S)-K o que indica enantiosseletividade. Estes dados mostram a importância dos estudos de enantiosseletividade para uma correta avaliação do risco ambiental de fármacos quirais, em particular nos ecossistemas aquáticos.

### Referências:

1. Fent K, Weston A. A, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aquatic Toxicology 76(2), 122-159, 2006
2. Ribeiro C, Ribeiro A, Maia A, Tiritan M. Occurrence of Chiral Bioactive Compounds in the Aquatic Environment: A Review. Symmetry;9(12). 2017
3. Morgan, C. J., & Curran, H. V. Ketamine use: a review. Addiction, 107(1), 27-38, 2012
4. Luu, B., Rice, E., & Goldin, P. Ketamine in the Treatment of Major Depressive Disorder. The Journal for Nurse Practitioners. 2019
5. Félix, L. M., Antunes, L. M., & Coimbra, A. M. Ketamine NMDA receptor-independent toxicity during zebrafish (Danio rerio) embryonic development. Neurotoxicology and Teratology, 41, 27-34, 2014

Agradecimentos: Projeto financiado pelo projeto: BIOENVIROM-CESPU-2018, MYCOBIOENV-PFT-IINFACTS-2019.