

Stress oxidativo no fígado e cérebro induzido pela exposição a uma mistura de metais.



Vanda Andrade ^{ab}, M Luísa Mateus ^a, M Camila Batoréu ^a, AP Marreilha dos Santos ^a



(a) Escola Superior Agrária de Santarém, Instituto Politécnico de Santarém. Quinta do Galinheiro, 2001-904 Santarém.

(b) iMed.Ul, Instituto de Investigação do Medicamento, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Av. Prof Gama Pinto, 1649-003 Lisboa.

e-mail: vanda.andrade@esa.ipsantarem.pt

INTRODUÇÃO

Diversas organizações como a EFSA têm vindo a ser confrontadas com preocupações relativas aos riscos para a saúde humana resultantes da exposição múltipla a químicos através da dieta [1]. Diversos metais podem ocorrer como resíduos nos alimentos e a sua bioacumulação induzir a longo prazo efeitos adversos na saúde [2,3]. Apesar de o chumbo (Pb), o arsénio (As) e manganês (Mn) serem ubíquos no ambiente [4,5] muitos dos estudos até agora realizados têm abordado apenas a exposição a cada elemento isoladamente [6]. No entanto, têm sido reportados casos de exposição a misturas de metais a níveis abaixo dos limites legalmente definidos para cada um dos seus componentes, que resultaram em efeitos adversos para a saúde. A indução destes efeitos foi já atribuída a interações entre os componentes da mistura [7].

O stress oxidativo é um importante mecanismo de toxicidade do Pb, do As e do Mn [8,9,10]. Esta condição pode induzir danos em células, como as hepáticas e as cerebrais e de facto a hepato- e a neurotoxicidade são *endpoints* comuns a estes metais/metalóides [11,12,13,14,15,16,17,18]. Por sua vez, a glutatona reduzida (GSHr) é um substrato endógeno que desempenha uma importante função antioxidante, sabendo-se que o stress oxidativo pode levar à diminuição da sua concentração nas células [19]. Desta forma os níveis de GSHr são amplamente aceites como marcadores de stress oxidativo [20].

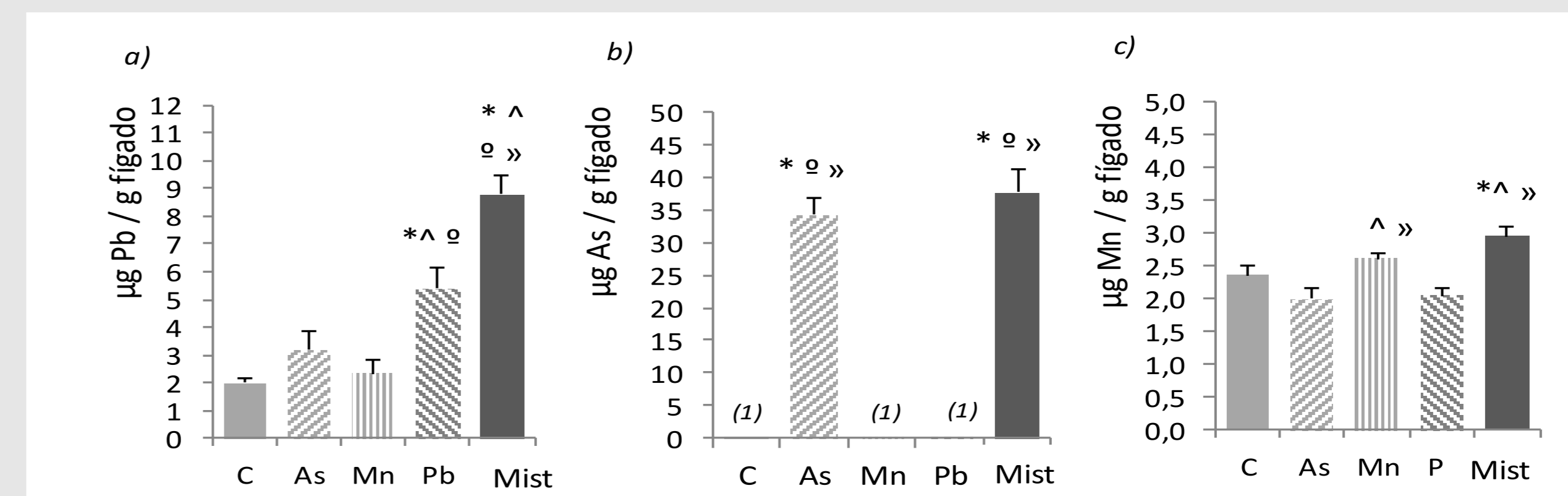
OBJETIVO

Pretendeu-se avaliar o potencial hepatotóxico e neurotóxico da mistura de Pb, As e Mn via indução de stress oxidativo.

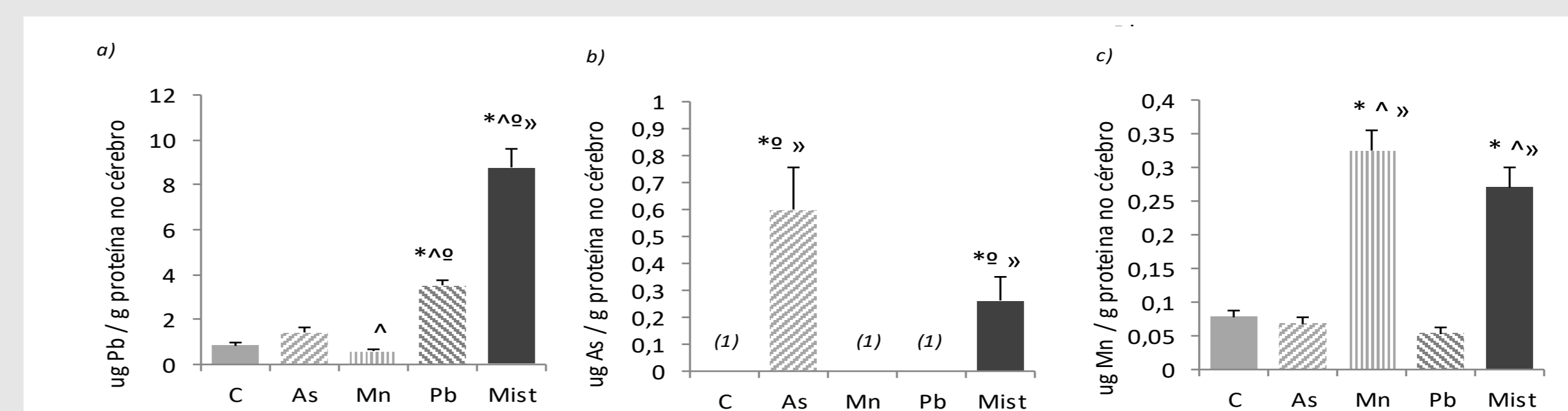
MÉTODOS

- 5 grupos de ratos *Wistar* foram tratados com 8 doses diárias das seguintes soluções: solução estéril salina (grupo controlo), arsenito de sódio (5 mg/Kg p.c.), cloreto de manganês (10 mg/Kg p.c.), acetato de chumbo (5 mg/Kg p.c.) e a mistura destes metais nas mesmas concentrações.
- As concentrações de Pb, As e Mn no fígado e no cérebro foram determinadas por espectrofotometria de absorção atómica.
- Os níveis de GSHr foram determinados nos mesmo órgãos por espectrofotometria UV/visível.

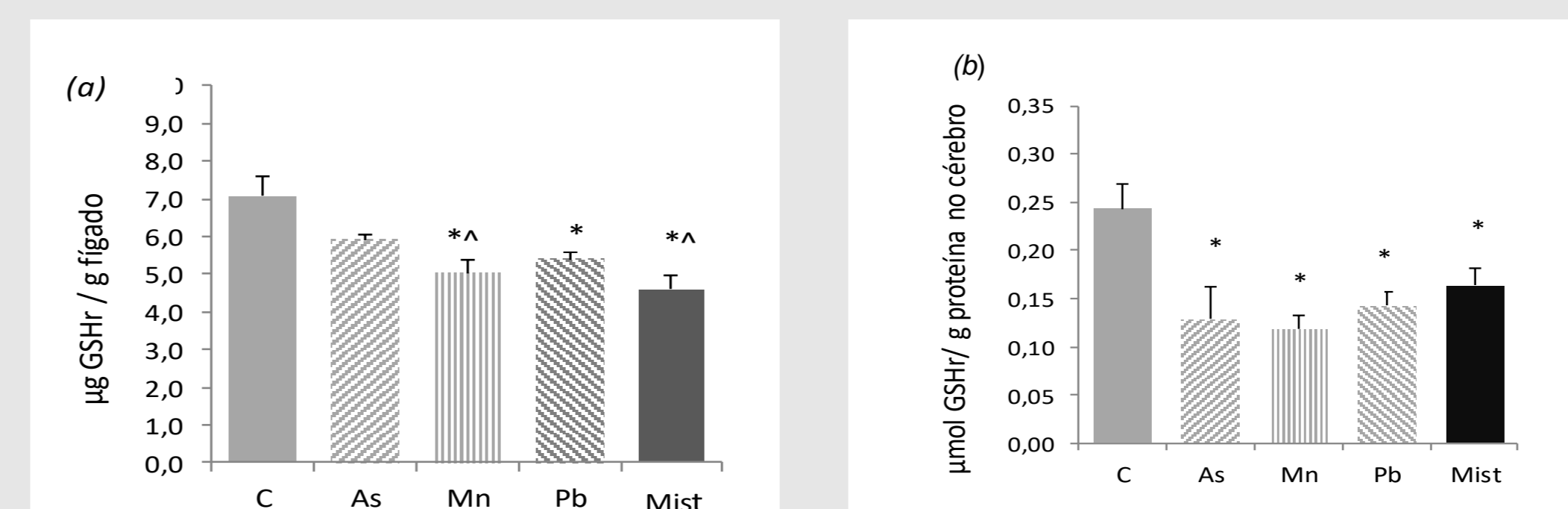
RESULTADOS



Figs. 1. a, b e c: Concentrações de As (a), Mn (b) e Pb (c) no fígado dos grupos Controlo (C), expostos ao As, ao Mn, ao Pb e à Mistura As/Mn/Pb (Mist). Os grupos foram comparados por testes de diferenças de *Tuckey*, sendo *, ^, ° e »: p < 0,05 vs C, As, Mn e Pb.



Figs. 2. a, b e c e d: Concentrações de As (a), Mn (b) e Pb (c) no cérebro dos grupos Controlo (C), expostos ao As, ao Mn, ao Pb e à Mistura As/Mn/Pb (Mist). Os grupos foram comparados por testes de diferenças de *Tuckey*, sendo *, ^, ° e »: p < 0,05 vs C, As, Mn e Pb.



Figs.3. a e b: Concentrações de GSHr no fígado (a) e no cérebro (b) dos grupos Controlo (C), expostos ao As, ao Mn, ao Pb e à Mistura As/Mn/Pb (Mist). Os grupos foram comparados por testes de diferenças de *Tuckey*, sendo *, ^, ° e »: p < 0,05 vs C, As, Mn e Pb.

Os animais tratados com a mistura apresentaram:

- Níveis de Pb no fígado e no cérebro significativamente mais elevados que todos os outros grupos (p < 0,05) (Figs. 1.c e 2.c).
- Em ambos os órgãos, concentrações de As e de Mn significativamente mais altas que nos restantes grupos, exceto quando comparadas com os grupos tratados com o respetivo metal isoladamente (p < 0,05) (Figs. 1.a e b e 2.a e b).
- Níveis de GSHr no fígado e cérebro significativamente menores que os dos controlos (p < 0,05) (Figs. 3.a e b).

CONCLUSÕES

- A coadministração de Pb, As e Mn modifica a disposição do Pb, aumentando a sua acumulação no fígado (1,5 vezes) e no cérebro (2,5 vezes).
- A diminuição da GSHr evidencia a indução de stress oxidativo ainda que sem interações aditivas ou sinérgicas.
- Sendo a hepato- [21] e a neurotoxicidade [22] induzida pelo Pb dependente da dose, mecanismos de toxicidade adicionais ao stress oxidativo poderão estar envolvidos e serão abordados em estudos futuros.

REFERENCIAS

- 1) EFSA, EFSA J 2013. 11 (7), 3313; [2] Dahtrak and Nandi, Indian J Occup Environ Med 2013. 13(2), 60-64; [3] EFSA, EFSA Supporting pub 2015:EN-784. [4] ASTDR, 2007; [5] Csavina et al., Sci Total Environ. 2012. 433, 58 – 73; [6] Kortenkamp and Faust, 2009. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report_mixture_toxicity.pdf, 13th June 2014, 2 pm; [7] Yen Le et al, Environ Pol 2013. 176, 185- 192; [8] Adonaylo and Oteiza, Toxicology 1999. 132, 19-32; [9] Erikson et al, Biol Trace Elem Res 2009. 100(1), 49-62; [10] Jomova and Valko, Toxicology 2011. 283 (2-3), 65-87; [11] Dukhande et al, Neurochem Res 2006. 31, 1349–1357; [12] Hao et al, Ecotoxicol Environ Saf 2013. 90, 9–97; [13] Halatek et al, Toxicol Appl Pharmacol 2009. 239, 193 -199; [14] Khan et al, Nat Env Sci 2012. 3(1), 1-8; [15] Landrigan et al, Am J Ind Med 2007. 50(10), 709-711; [16] Choudhury and Mudipalli, Indian J Med Res 2008. 128, 462-483; [17] Reckziegel et al, Toxicol Lett 2011. 203, 74–81; [18] Rodriguez et al, Neurotoxicol Teratol 2010. 32, 640–647; [19] Wu et al, Toxicol Lett 2010. 154, 149–157; [20] Brack et al, Adv Biosci Biotech, 2013, 4, 331-339; [21] Ibrahim et al, Asian Pac J Trop Biomed 2012. 2(1): 41–46; [22] Ahmed et al, J Health Sci 2013. 7(2), 192–199.