

ACÇÃO DO N-ACETIL CISTEÍNA NA INTOXICAÇÃO POR CLORPIRIFÓS EM FÍGADO, RINS E PULMÕES DE RATOS *WISTAR*

Autores: Bianca Paschoal Toller Garcia¹, Ana Rosa Crisci²

Colaboradores: Wilson Roberto Malfará³, Thiago Frederico da Silva Costa⁴

^{1,2,3,4} Centro Universitário Barão de Mauá

¹*biancapaschoaltoller@hotmail.com* discente do curso de Ciências Biológicas,

²*ana.crisci@baraodemaua.br*

Resumo

O clorpirifós é um inseticida amplamente utilizado para o controle de pragas em plantações. Apesar de seus benefícios para a agricultura é muito prejudicial para os organismos. Verificou-se a acção do N-acetil cisteína em fígado, rim e pulmão de ratos *Wistar* intoxicados por clorpirifós. Concluiu-se que o tratamento realizado com o N-acetil cisteína foi eficaz, quando comparado com o grupo de animais que não foram tratados com o N-acetil cisteína.

Introdução

Segundo Barboza *et al.* (2018), os pesticidas organofosforados (OFs) têm grande importância para a agricultura mundial, principalmente nas culturas de milho, soja e trigo, pois, além de seu custo ser relativamente baixo, eles têm alta eficiência, porque provocam uma acção neurotóxica devido à inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), responsável pela degradação da acetilcolina, o principal neurotransmissor no sistema nervoso de insetos.

No entanto, esta enzima (AChE) também está presente nos mamíferos, e é responsável por controlar as acções centrais e periféricas do neurotransmissor. No caso de exposição a esses pesticidas, eles inibem de forma irreversível a AChE, e ao fazerem isso, a acetilcolina não é hidrolisada, o que determina seu acúmulo nas sinapses centrais e periféricas, o que promove hiperestimulação colinérgica, e provoca assim broncorreia, convulsões, depressão respiratória, fasciculação muscular e cardíaca e, em alguns casos, pode levar até à morte.

De acordo com Cavalcanti *et al.* (2016), o tratamento padrão para exposição de organofosforados inclui o uso de atropina

(anticolinérgico), oximas (reativadores de AChE), benzodiazepínicos (anticonvulsivantes) e monitoramento contínuo do paciente durante o período do tratamento. Porém existe uma dificuldade de obtenção de um antídoto, e isso gera insegurança em civis expostos a esses pesticidas.

Sendo assim, a N-Acetil cisteína pode ser um possível antídoto em casos de intoxicação por clorpirifós.

Sabe-se que a N-Acetil cisteína atua como antioxidante contra as acções dos metais pesados e que, o chumbo e o mercúrio complexados com a N-Acetil cisteína causaram diminuição da concentração destes agentes tóxicos na circulação e nos tecidos (GONÇALVES, 2012).

Entretanto, a literatura é escassa sobre o potencial benéfico da N-Acetil cisteína sobre as intoxicações causadas por organofosforados.

Objetivos

Analisar os possíveis efeitos protetores da N-Acetil cisteína no fígado, rim e pulmão de ratos *Wistar*, submetidos a uma intoxicação experimental por clorpirifós.

Materiais e Métodos

Foram utilizados 24 ratos *Wistar*, pesando aproximadamente 200/250g. Os animais foram mantidos sob condições controladas de temperatura e luz e com acesso livre a alimentação e água. Os animais foram divididos em 4 grupos, com 6 animais em cada grupo:

Grupo (G1): salina 2,0 mL/100g de peso por via I.P. (intraperitoneal) a cada 24 horas;

Grupo (G2): 125 mL/Kg de N-Acetil cisteína em salina por via I.P. a cada 24 horas;

Grupo (G3): 1 mL/Kg clorpirifós e 125 mg/Kg de N-Acetil cisteína por via I.P. a cada 24 horas;

Grupo (G4): 1 mL/Kg de clorpirifós por via I.P. a cada 24 horas.

As doses foram definidas diariamente de acordo com o peso do animal.

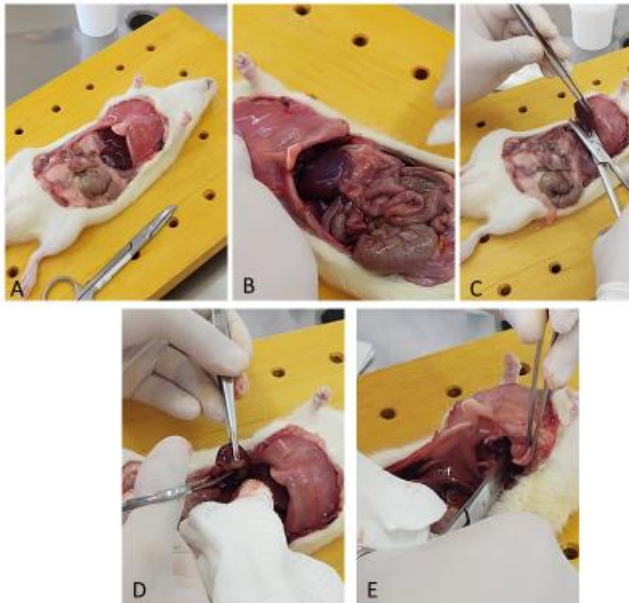
O tratamento foi realizado durante 15 dias consecutivos.

Durante todo o desenvolvimento experimental os ratos dos quatro grupos tiveram seus pesos corpóreos monitorados.

Ao final do tratamento os animais foram sacrificados de acordo com as normas do Comitê de ética em pesquisa e experimentação animal (CEPAN sob o nº 406/20).

Após o sacrifício foi realizada uma laparotomia exploratória para a coleta dos rins, fígado e pulmão, posterior pesagem e retirada de fragmentos para técnica histopatológica de rotina.

Figura.1: Procedimentos Metodológicos: Em A: laparotomia; Em B: Identificação dos órgãos; Em C: Coleta do fígado; Em D: coleta do rim; Em E: coleta do pulmão



Fonte: o autor

Resultados e Discussão

Os organofosforados são atualmente muito utilizados para ajudar a impulsionar a produção agrícola, sendo mais utilizados na fruticultura, horticultura, cultura do algodão, cereais, sementes e plantas ornamentais. Esses compostos apresentam ameaça aos organismos vivos, sejam eles silvestres, peixes, crustáceos, ou seres humanos, e são, portanto, um grande motivo de

preocupação mundial. São altamente hidrolisados, tanto no meio ambiente quanto nos meios biológicos, e altamente lipossolúveis, podendo provocar distúrbios cardio-circulatórios, gastrintestinais, endócrinos e no sistema nervoso (CAMARGO 2010).

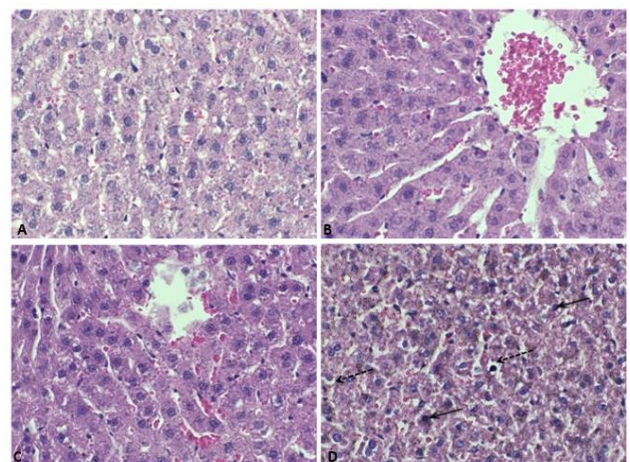
Fica evidente que os organofosforados são prejudiciais à saúde de todos os organismos vivos, e muita pouca informação experimental, apesar de que os modelos animais já são bem estabelecidos para ensaios de toxicidade.

Sendo assim, a proposta para este experimento foi com modelo animal e análise histopatológica de órgãos ainda pouco estudados como, fígado, rim e pulmões.

Observou-se, na análise histopatológica do fígado de animal do grupo tratado com salina, do grupo tratado com n-acetil cisteína e do grupo intoxicado com clorpirifós e tratado com n- acetil cisteína que o parênquima hepático se apresentou normal, com aspectos lobulares preservados, cordões de hepatócitos com características também normais (Figuras 2 A, B e C)

No entanto, no grupo experimental intoxicado pelo clorpirifós observou-se áreas pouco preservadas com evidente destrabeculação hepatocelular, hepatócitos com núcleos picnóticos (seta preta) (figura 2 D), hepatócitos evidenciavam citoplasma vacuolizado (seta pontilhada)

Figura.2. Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos de fígado de rato dos 4 grupos experimentais (H.E.) (40X). Em A: grupo tratado com salina. Em B: grupo tratado com n- acetil cisteína. Em C: grupo intoxicado pelo clorpirifós e tratado com n- acetil cisteína. Em D: grupo intoxicado pelo clorpirifós



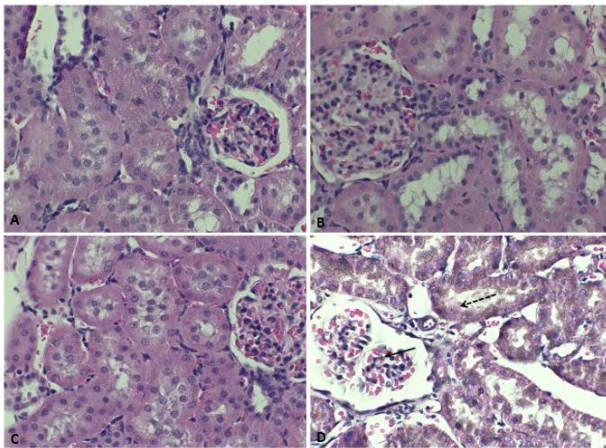
Fonte: o autor

Na análise histopatológica do rim do animal do grupo tratado com salina, no grupo tratado com n-acetil cisteína e no grupo intoxicado com clorpirifós e tratado com n- acetil cisteína, observou-se que o

parênquima do córtex renal apresenta aspectos normais, glomérulos renais e estruturas tubulares apresentando núcleos com cromatina finamente granular e homogênea (figuras 3 A, B e C).

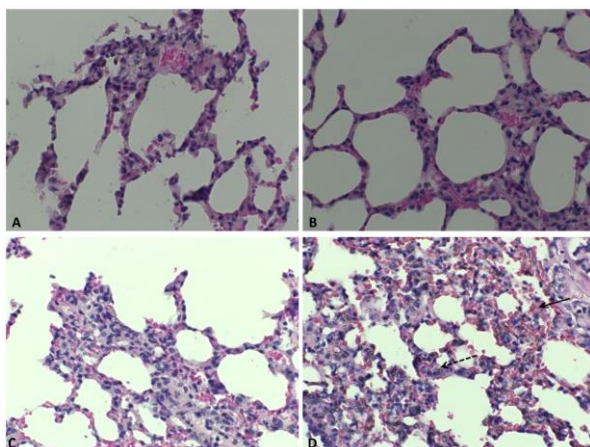
No grupo experimental intoxicado pelo clorpirifós observou-se o parênquima do córtex renal apresentou áreas túbulos renais apresentando contornos celulares irregulares (seta pontilhada) e glomérulos renais hemorrágicos e atrofiados (seta preta) (figura 3 D).

Figura.3 Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos de rim de rato dos 4 grupos experimentais (H.E.) (40X). Em A: grupo tratado com salina. Em B: grupo tratado com n- acetil cisteína. Em C: grupo intoxicado pelo clorpirifós e tratado com n- acetil cisteína. Em D: grupo intoxicado pelo clorpirifós.



Fonte: o autor

Figura.4 Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos de pulmão de rato dos 4 grupos experimentais (H.E.) (40X). Em A: grupo tratado com salina. Em B: grupo tratado com n- acetil cisteína. Em C: grupo intoxicado pelo clorpirifós e tratado com n- acetil cisteína. Em D: grupo intoxicado pelo clorpirifós.



Fonte: o autor

Foi observado também que, de acordo com os resultados deste experimento, os animais do grupo exposto ao clorpirifós apresentaram alterações comportamentais, e vestígios de depressão (Figuras 4 A, B e C).

No entanto, no grupo experimental intoxicado pelo clorpirifós observou-se áreas pouco preservadas com evidente vascularização, (seta preta) (figura 4 D), uma congestão pulmonar e um espessamento de septos alveolares (seta pontilhada).

Os organofosforados encontram-se classificados dentre os praguicidas e são utilizados em larga escala, principalmente nas culturas de soja, milho, café, cevada, entre outros. (PANZIERA, 2020).

Apesar dos benefícios, esses pesticidas são prejudiciais para a saúde humana e animal, pois inibem a enzima acetilcolinesterase (AChE), que é responsável pela degradação da acetilcolina em colina e acetato e auxilia na contração muscular (BERNARDI, 2018).

A contaminação pelo clorpirifós pode ocorrer através da ingestão de água e de alimentos contaminados, de acordo com estudos de MACEDO e BONIFÁCIO em 2021, inalando ou até em contato direto com a pele (PANZIERA, 2020).

Todavia, o Ministério da Agricultura identificou o clorpirifós, um dos organofosforados mais utilizados, como altamente tóxico (categoria II), podendo danificar o sistema reprodutor de roedores, e reduzir sua capacidade de gerar descendentes (MACEDO; BONIFÁCIO, 2021).

Em relação ao tratamento com o N-acetil cisteína, KHERADMANDI *et al* em 2019 notou que o medicamento pode melhorar significativamente os danos causados pelo clorpirifós devido à sua proteção antioxidante.

Conclusão

Conclui-se que o tratamento realizado com o N-acetil cisteína foi eficaz, visto que, nas observações histopatológicas de rim, fígado e pulmão dos ratos, foi possível notar os órgãos apresentam aspectos normais. Entretanto, em trabalhos futuros, a dosagem sorológica de enzimas hepáticas e de ureia e creatinina seria importante para confirmar as alterações histológicas observadas nos rins e fígado.

Referências

BARBOZA, H. T. G. *et al*. **Compostos organofosforados e seu papel na agricultura**. 2017. Rev. Virtual Quim., v. 10, n. 1, p. 172-193, 2018. ISSN 1984-6835

BERNARDI, Jamile da Silva. **Diazinon altera a atividade das colinesterases periféricas sem**

alterar o comportamento de camundongos.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Ester Pereira.
2018. Dissertação (Mestrado em Bioquímica Toxicológica) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2018.

CAMARGO, MARCELA RODRIGUES DE. Mistura de praguicidas em baixas doses: efeitos sobre macrófagos peritoneais de ratos *Wistar* machos.

Orientadora: Ana Lúcia Tozzi Spinardi-Barbisan. 2010. 58f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2010.

CAVALCANTI, L. P. A. N. *et al.* **Intoxicação por Organofosforados: Tratamento e Metodologias Analíticas Empregadas na Avaliação da Reativação e Inibição da Acetilcolinesterase.** Rev. Virtual Quim., v. 8, n. 3, p. 739-766, 2016. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/95863?s how=full>. Acesso em: 07 maio 2022.

GONÇALVES, J.F. Avaliação de Respostas Bioquímicas, Comportamentais, Hematológicas e de Bioacumulação em Ratos Expostos ao Cádmio e Tratados com N-acetilcisteína. Orientadora: Profa. Dra. Maria Rosa Chitolina Schetinger. 2012. 81f. Tese (Doutorado em Bioquímica) – Faculdade de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/61252>. Acesso em: 07 maio 2020.

HESS, Sonia Corina. Brasil, o país campeão no uso de agrotóxicos. *In:* Hess, Sonia Corina (org.) **Ensaio sobre poluição e doenças no Brasil.** 1 ed. São Paulo: Outras Expressões, 2018. Cap. 5, p. 129-150.

KHEREADMANDI, Rasoul *et al.* **Protective effect of N-Acetyl cysteine on chlorpyrifos-induced testicular toxicity in mice.** PMC - PubMed Central, 13(1): 51-56, jan. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334019/>. Acesso em: 10 mar 2022

MACEDO, Daniela Passos de; BONIFÁCIO, Cássia Maria. **Os impactos da presença de agrotóxicos em cursos d'água no município de Buri – SP.** UFSCAR, p. 205-218, out. 2021.

MATEUS, Rebeca de Cerqueira. **SE SOMOS O QUE COMEMOS, O QUE SERÁ DE NÓS? O CONSUMO DE AGROTÓXICOS NO BRASIL E SUAS REPERCUSSÕES NA SAÚDE HUMANA.** Orientadora: Profa. Dra. Larissa Mont'Alverne Jucá Seabra. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021.

PANZIERA, Welden. Intoxicação por praguicidas, plantas tóxicas ornamentais e acidentes com animais peçonhentos e venenosos em pequenos animais. *In:* MATTOS, Mary Jane Tweedie de, MARQUES, Sandra Marcia Tietz (org.) **Capacitação para bombeiros da Companhia Especial de Busca e Salvamento – CBMS: missão com cães.** Porto Alegre: UFRGS, 2020. Cap. 4, p. 72-105.

SAHINOZ, Erdinc *et al.* The Protective Effects of Curcumin on Organophosphate Insecticide Chlorpyrifos-Induced Oxidative Stress and DNA Damage in *Oncorhynchus mykiss*. **Turk. J. Fish and Aquat Sci.** v. 20, n. 3, p. 185-195, 2019.

SIMPÓSIO DE RECURSOS HÍDRICOS DA BACIA DO RIO PARAÍBA DO SUL, 3., 2018, Juíz de Fora, MG. **Agrotóxicos na Bacia hidrográfica do Paraíba do Sul [...].** Juíz de Fora: Universidade Federal de Juíz de Fora, 2018.