

AÇÃO DA N-ACETIL CISTEÍNA NA INTOXICAÇÃO POR CLORPIRIFÓS EM FÍGADO, RIM E PULMÕES DE RATOS WISTAR

Data de aceite: 01/07/2024

Bianca Paschoal Toller Garcia

Centro Universitário Barão de Mauá

Ana Rosa Crisci

Centro Universitário Barão de Mauá

Wilson Roberto Malfará

Centro Universitário Barão de Mauá

Thiago Frederico da Silva Costa

Centro Universitário Barão de Mauá

Raphael Rian Cabral de Lima

Centro Universitário Barão de Mauá

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. Foram utilizados 24 ratos Wistar, fêmeas, pesando aproximadamente 200/250g. Os animais serão 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. O G1: recebeu salina 2,0 ml/100g de peso; o G2: recebeu 125 ml/Kg de N-Acetil cisteína em salina, G3: recebeu 1 ml/Kg clorpirifós e 125 mg/Kg de

N-Acetil cisteína e o G4: recebeu 1 ml/Kg de clorpirifós, por via I.P. a cada 24 horas. Verificou-se a ação do N-acetil cisteína em fígado, rim e pulmões intoxicados por clorpirifós em ratos Wistar. Conclui-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.

PALAVRAS-CHAVE: clorpirifós, intoxicação, N-acetil cisteína

ABSTRACT: Chlorpyrifos is an insecticide widely used to control pests in crops. Despite its benefits for agriculture, it is very harmful to organisms. 24 female Wistar rats, weighing approximately 200/250g, were used. The animals will be kept under controlled temperature and light conditions and with free access to food and water. The animals were divided into 4 groups, with 6 animals in each group. G1: received saline 2.0 ml/100g of weight; G2: received 125 ml/Kg of N-Acetyl cysteine in saline, G3: received 1 ml/Kg chlorpyrifos and 125 mg/Kg of N-Acetyl cysteine and G4: received 1 ml/Kg of chlorpyrifos, via IP. every 24 hours. The action of N-acetyl cysteine was verified in the liver, kidney and lungs intoxicated by chlorpyrifos in Wistar rats. It is concluded

that the treatment carried out with N-acetyl cysteine was effective when compared to the group of animals that were not treated with N-acetyl cysteine.

KEYWORDS: chlorpyrifos, intoxication, N-acetyl cysteine

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 ação 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 ações 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 e leva a um acúmulo dela 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.

Uma pesquisa realizada por Fernandes, L.C. (2021), em ratos Wistar machos, apontou que a exposição aos organofosforados do tipo Clorpirifós associados ao herbicida Paraquat causa prejuízo tanto na memória social quanto na declarativa, além de causar sinais do tipo ansiogênicos e depressivos. Fora os efeitos cognitivos, os ratos também apresentaram alterações motoras, demonstrado no teste de campo aberto, no qual os animais expostos ao clorpirifós e Paraquat não exploraram o ambiente, ao contrário do grupo controle. A autora sugere que a causa desses efeitos seja uma alteração no hipocampo e que alguns sintomas não foram observados devido a neuroplasticidade.

OBJETIVOS

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

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 24 ratos *Wistar*, fêmeas, pesando aproximadamente 200/250g. Os animais serão 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. a cada 24 horas;

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

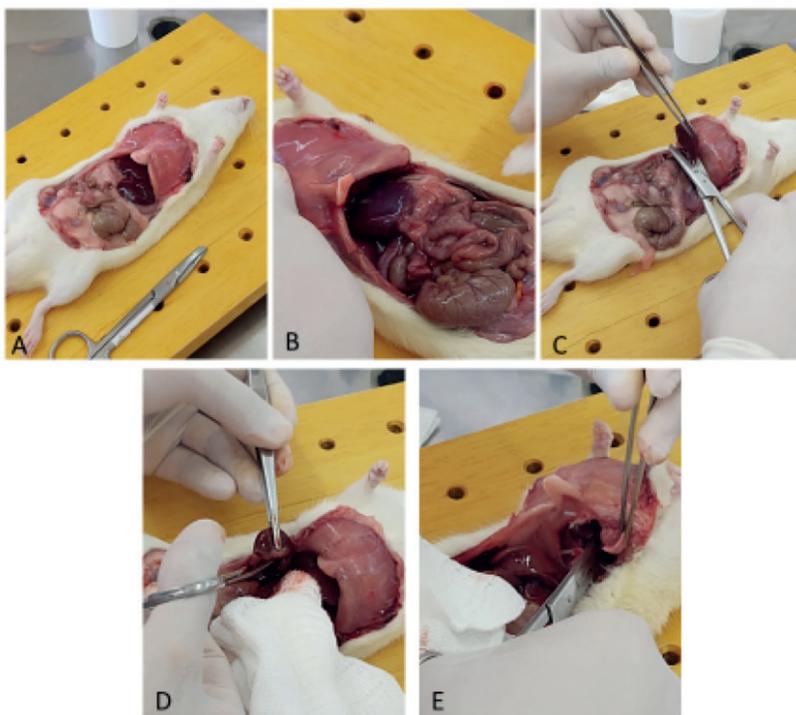
Grupo (G3): 1 ml/Kg clorpirifós e 125 mg/Kg de N-Acetil cisteína por via I.P. a cada 24 horas;

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 as ratas dos quatro grupos tiveram seus pesos corpóreos monitorados.

Ao final do tratamento os animais foram sacrificados de acordo com as normas do CEPan; após o sacrifício será feita laparostomia exploratória para a retirada do rim, posterior pesagem e retirada de fragmentos para técnica hispatológica de rotina.



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

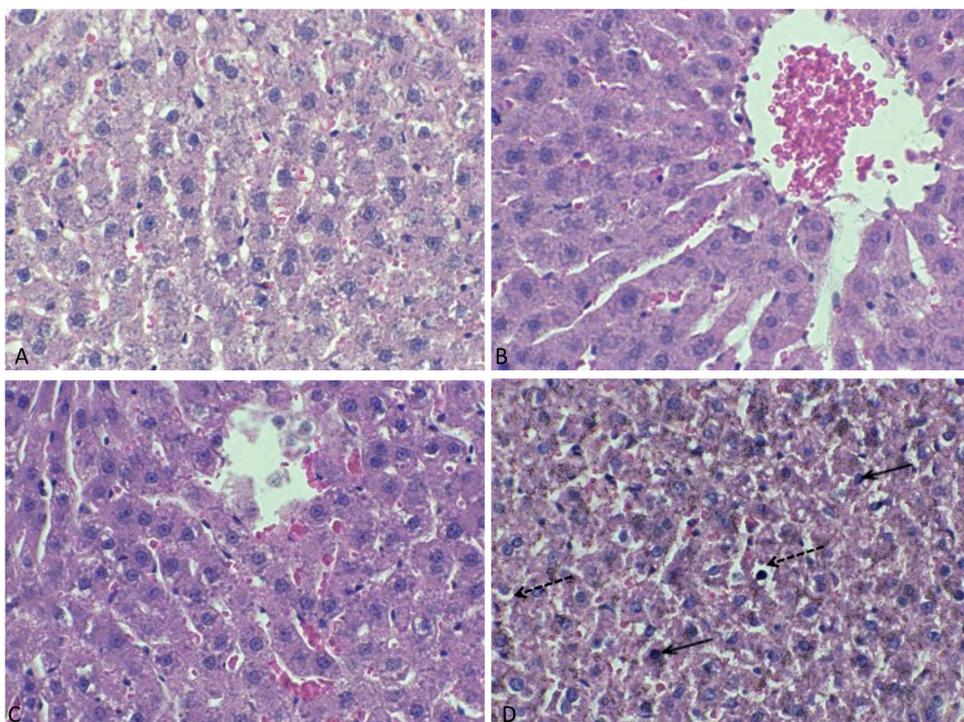
Figura.1: Procedimentos Metodológicos

Fonte: o autor

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

Observou-se, na análise histopatológica do fígado de animal do grupo tratado com salina, no grupo tratado com n-acetilcisteína e no grupo intoxicado com clorpirifós e tratado com n- acetilcisteína que o parênquima hepático apresentou-se normal, com aspectos lobulares preservados, cordões de hepatócitos com características também normais (Fig. 2 A, B e C)

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



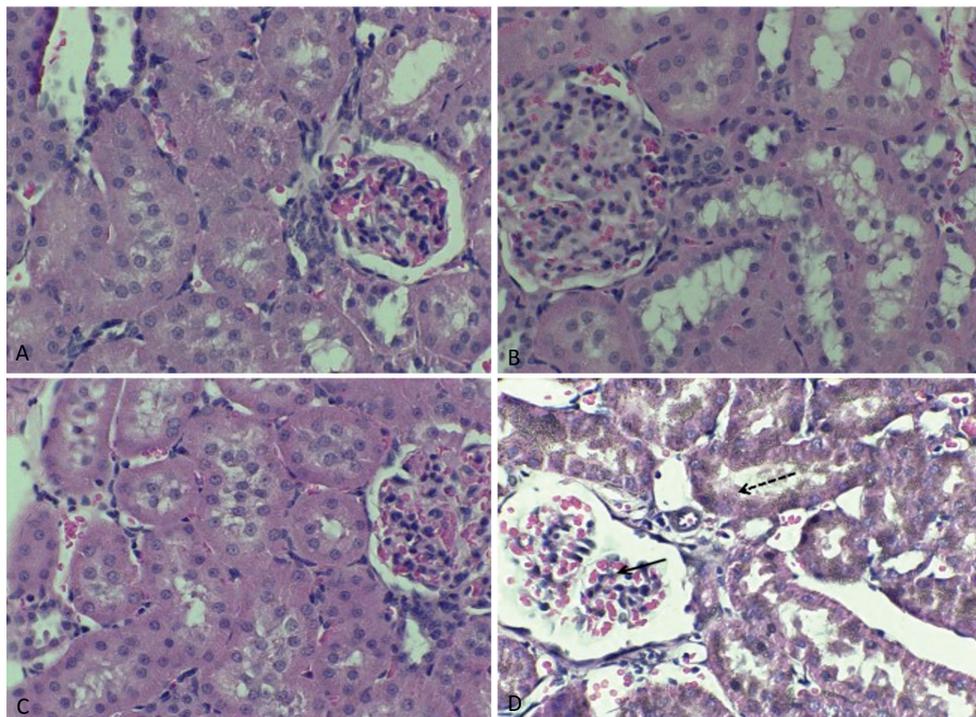
Em A: grupo tratado com salina. Em B: grupo tratado com n- acetilcisteína. Em C: grupo intoxicado pelo clorpirifós e tratado com n- acetilcisteína. Em D: grupo intoxicado pelo clorpirifós.

Fig. 2 Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos de fígado de rato dos 4 grupos experimentais (H.E.) (40X).

Fonte: o autor

Na análise histopatológica do rim do animal do grupo tratado com salina, no grupo tratado com n-acetilcisteína e no grupo intoxicado com clorpirifós e tratado com n-acetilcisteína, observou-se que o parênquima do córtex renal apresenta aspectos normais, glomérulos renais e estruturas tubulares apresentando núcleos com cromatina finamente granular e homogênea (fig. 3A, 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)(fig. 3 D).



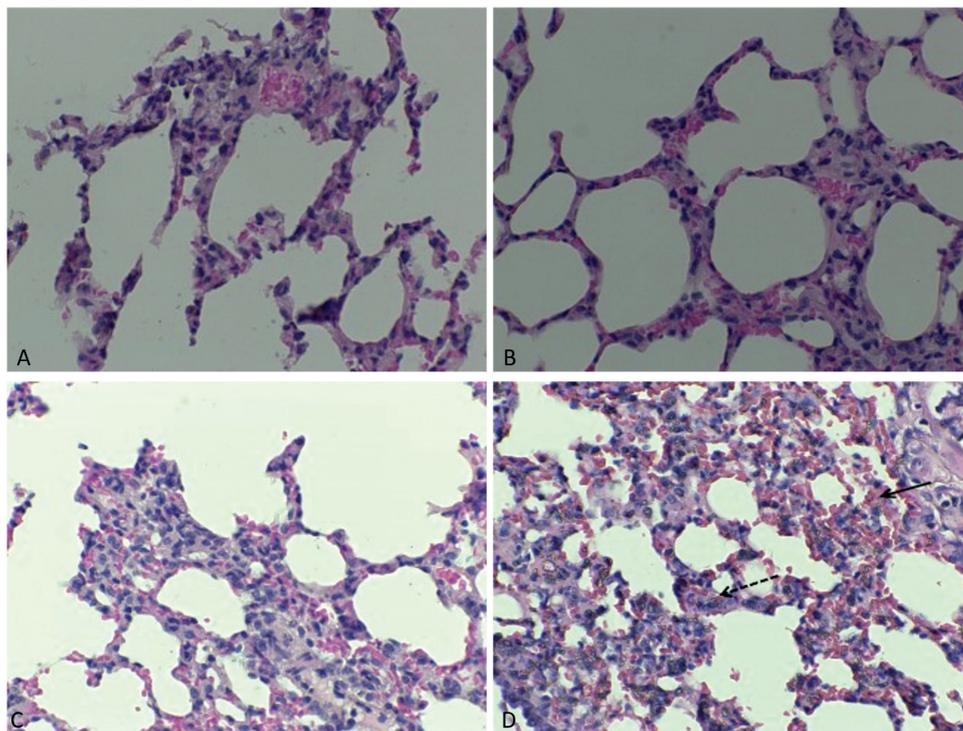
Em A: grupo tratado com salina. Em B: grupo tratado com n- acetilcisteína. Em C: grupo intoxicado pelo clorpirifós e tratado com n- acetilcisteína. Em D: grupo intoxicado pelo clorpirifós.

Fig. 3 Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos de rim de rato dos 4 grupos experimentais (H.E.) (40X).

Fonte: o autor

Observou-se, na análise histopatológica do pulmão de animal do grupo tratado com salina, no grupo tratado com n-acetilcisteína e no grupo intoxicado com clorpirifós e tratado com n- acetilcisteína que o parênquima pulmonar apresentou-se normal.

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



Em A: grupo tratado com salina. Em B: grupo tratado com n- acetilcisteína. Em C: grupo intoxicado pelo clorpirifós e tratado com n- acetilcisteína. Em D: grupo intoxicado pelo clorpirifós.

Fig. 4 Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos de pulmão de rato dos 4 grupos experimentais (H.E.) (40X).

Fonte: o autor.

DISCUSSÃO

Os organofosforados são uma das classificações dos praguicidas, 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 “pode ser encontrada no tecido nervoso, junção neuromuscular e nos eritrócitos” (FERNANDES, 2018), e é responsável pela degradação da acetilcolina em colina e acetato e auxilia na contração muscular (BERNARDI, 2018).

A contaminação pelo clorpirifós é simples, pois pode ser ingerido através de água e alimentos contaminados, de acordo com estudos de MACEDO e BONIFÁCIO, 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).

Foi observado que os resultados deste experimento foram condizentes com o estudo de FERNANDES em 2018, no qual foram realizados diversos testes com os ratos e apresentaram resultados semelhantes: em ambos os estudos, os animais dos grupos expostos ao clorpirifós apresentaram alterações comportamentais, e vestígios de depressão.

O experimento realizado por MARTINS em 2018 constatou, também, que a alteração no comportamento dos ratos foi causada pela combinação do Clorpirifós com o Paraquat.

Em relação ao tratamento com o N-acetil cisteína, KHERADMANDI et al em 2019 e OSMAN et al em 2021 notaram que o medicamento pode melhorar significativamente os danos causados pelo clorpirifós ao sistema reprodutor masculino dos ratos, devido à sua proteção antioxidante, observada por KHOVARNAGH e SEYEDALIPOUR em 2021.

Entretanto, logo após a aplicação do N-acetil nos ratos do grupo 3 em nosso estudo, os animais apresentaram comportamento letárgico, que não era esperado. Apesar disso, durante a análise histopatológica do fígado, rins e pulmão destes animais, constatou-se que o tratamento com o medicamento foi eficiente, já que apenas os animais expostos ao inseticida sofreram alterações significativas em seus órgãos.

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, é possível notar os órgãos apresentam aspectos normais.

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. Disponível em: <https://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/issue/view/59> Acesso em: 05 abr2024.
- BERNARDI, J.S. **Diazinon altera a atividade das colinesterases periféricas sem alterar o comportamento de camundongos.** Dissertação (Mestrado em Bioquímica Toxicológica) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2018.
- 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.
- FERNANDES, L.C. **Avaliação Comportamental Frente a Exposição Crônica de Baixas Doses de Paraquat e Associações em Ratos *Wistar* Machos.** 2018. Dissertação (Mestrado em Fisiologia e Fisiopatologia) – Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2018.

HESS, S.C. 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, R. *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 2024

KHOVARNAGH, N.; SEYEDALIPOUR, B. Antioxidant, hispathological and biochemical outcomes of shor-term exposure to acetamiprid in liver and brain of rat: the protective role of N-acetylcysteine and S-methylsteine. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 29, p. 280-289, March 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016421000311>. Acesso em: 10 mar. 2024.

PANZIERA, W. 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 – CBMRS: missão com cães. Porto Alegre: UFRGS, 2020. Cap. 4, p. 72-105.

SAHINOZ, E. *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.

MACEDO, D. P. de; BONIFÁCIO, C. M. Os impactos da presença de agrotóxicos em cursos d'água no município de Buri – SP. **UFSCAR**, p. 205-218, out. 2021.

MARTINS, J. G. **Avaliação da exposição a agrotóxicos nos testes de campo aberto e natação forçada**. Orientador: Prof. Dr. Edmar Fernando Miyoshi. Encontro Anual de Iniciação Científica, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2018.

MATEUS, R.C. **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.