

ALTERAÇÕES EM PARÂMETROS BIOQUÍMICOS SÉRICOS DE RATOS WISTAR EXPOSTOS À ÁGUA CONTENDO FENOL

Data de aceite: 01/07/2024

Jeine Emanuele Santos da Silva

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Recife - PE
<https://orcid.org/0000-0002-8828-5156>

Alanis Isabelle Souza de Castro

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Biologia, Recife - PE
<https://orcid.org/0009-0001-6819-2112>

Cristiane Marcelina de Moraes

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Engenharia Química, Recife - PE
<https://orcid.org/0009-0006-1520-5473>

Yana Batista Brandão

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Unidade Acadêmica Cabo de Santo Agostinho, Cabo de Santo Agostinho - PE
<https://orcid.org/0000-0002-9439-9811>

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Medicina, Recife - PE
<https://orcid.org/0000-0002-2734-2284>

RESUMO: Embora a exposição ao benzeno seja maior para trabalhadores dos setores industriais quando comparados à população em geral, a crescente contaminação do ambiente pelas indústrias, em especial dos corpos de água é uma preocupação crescente. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da ingestão de fenol em diferentes concentrações sobre parâmetros bioquímicos e fisiológicos de ratos Wistar. Neste estudo, soluções contendo fenol foram preparadas (0, 2,5, 10 ou 40 mg/kg PV) e administradas a ratos Wistar, durante 10 dias, por via oral. As funções hepática e renal foram avaliadas, sendo encontrado aumento significativo nos níveis de ureia nos animais tratados com 2,5 e 10 mg/kg PV e da creatina quinase nos animais expostos à menor dose quando comparado ao exposto à dose mais elevada. A análise comportamental dos animais não mostrou alterações significativas em relação ao grupo controle (0 mg/kg PV). Estes resultados sugerem que apesar de ausência de alterações em parâmetros morfológicos e comportamentais, a exposição ao fenol ainda que num curto intervalo de tempo e em níveis abaixo dos limites estabelecidos pela legislação, está associada a elevação de creatina quinase e ureia sérica, indicando possíveis efeitos hepato e nefrotóxicos.

PALAVRAS-CHAVE: benzeno, bioquímica sérica, nefrotoxicidade, xenobióticos

CHANGES IN THE SERUM BIOCHEMICAL PROFILE OF WISTAR RATS EXPOSED TO WATER CONTAINING PHENOL

ABSTRACT: Although benzene exposure levels are higher for workers in industrial sectors instead for the general population, the increasing contamination of the environment by industries, especially water bodies, is a growing concern. This study aimed to evaluate the effects of phenol intake at different concentrations on the biochemical and physiological parameters of Wistar rats. In this study, solutions containing phenol were prepared (0, 2.5, 10, or 40 mg/kg BW) and administered to Wistar rats orally for ten days. The behavioral analysis of the animals did not show significant changes compared to the control group (0 mg/kg BW). Liver and kidney functions were evaluated, with a considerable increase in urea levels in animals treated with 2.5 and 10 mg/kg BW and creatine kinase in animals exposed to the lowest dose compared to the highest dose. These results suggest that despite the absence of changes in morphological and behavioral parameters, exposure to phenol is associated with increased levels of creatine kinase and serum urea, indicating possible hepatotoxic and nephrotoxic effects.

KEYWORDS: benzene, serum biochemistry, nephrotoxicity, xenobiotics

INTRODUÇÃO

O fenol é um composto lipofílico (SALAHINEJAD; GHASEMI, 2014) cuja origem pode estar relacionada a atividades naturais ou decorrentes da ação humana. A característica da estrutura química desse composto orgânico se dá pela presença de um grupamento hidroxila (-OH) ligado a um hidrocarboneto aromático, o benzeno (C₆H₆), sendo por este motivo também denominado hidroxibenzeno (MAMARI, 2021). É amplamente utilizado em distintas áreas, incluindo as indústrias química e farmacêutica, estando entre os mais utilizados na síntese de vários polímeros, resinas e fibras sintéticas. Tintas e solventes, pesticidas, suplementos alimentícios, drogas e outros produtos possuem o componente ou seus derivados nas suas formulações (SALAHINEJAD; GHASEMI, 2014). Não é incomum que os resíduos dessas indústrias sejam descartados no ambiente sem adequada inativação, desde que estejam dentro dos limites permitidos pelos órgãos competentes. Em um levantamento realizado por Ramos et al. (2024) acerca da presença de compostos fenólicos em corpos de água, os autores relatam que mais de 60 diferentes fenóis foram identificados, em concentrações que variam entre 0,065 a $1,79 \times 10^8$ ng/L, sendo o bisfenol A o composto mais frequente.

No Brasil, o Conselho Nacional do Meio Ambiente estabelece por meio da Resolução nº 430/2011 que, para água potável, o limite atual para o benzeno é de 0,005 mg/L, semelhante a outros órgãos de proteção ambiental de países diversos (BRASIL, 2011). Apesar do amplo número de compostos derivados serem produzidos e liberados em corpos de água, a Comissão Europeia, a Agência de Proteção Ambiental Americana (EPA) e a

Organização Mundial da Saúde (OMS) incluem em suas diretrizes apenas 11 compostos fenólicos com valores estabelecidos para a água potável que devem ser monitorados. Ainda em concentrações da ordem de nano ou microgramas por litro, a presença e o aumento de compostos fenólicos na água potável é considerado um problema de saúde pública em diversos países (RAMOS et al., 2024).

Estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que a exposição ao benzeno e/ou a seus derivados pode ser danoso à saúde, estando associada a comprometimento dos diversos sistemas do organismo, como reprodutivo, imunológico, nervoso, endócrino, cardiovascular e respiratório (GALBRAITH et al., 2010; BAHADAR et al., 2014). A primeira evidência de carcinogenicidade em animais se manifestou como tumores malignos das glândulas sebáceas no canal auditivo de ratos, e a indústria tentou descartar isso como irrelevante para os seres humanos. No entanto, pouco depois, o benzeno mostrou ser carcinogênico para uma variedade de espécies de animais de laboratório expostos por várias vias (HUFF, 2007). Assim, a exposição ao benzeno é considerada um fator de risco importante ao desenvolvimento de câncer.

Estabelecer de forma clara os sintomas de intoxicação provocada por fenol e/ou seus derivados ainda é um desafio, uma vez que muitas manifestações clínicas em indivíduos expostos cursam num período mais tardio, sendo precedido de alterações que por vezes passam despercebidos ou não são considerados como decorrentes da toxicidade do composto em questão (HU et al., 2020). Embora a exposição ocupacional seja um fator de risco reconhecido para complicações decorrentes da toxicidade do fenol e seus derivados, a presença dos mesmos em decorrência da poluição do ar e dos corpos de água tem causado preocupação das autoridades internacionais. O monitoramento dos níveis desses compostos e a sua volatilidade faz com que estratégias de sua quantificação na água utilizada para consumo sejam um desafio constante a ser solucionado (BAHADAR et al., 2014).

Enquanto os efeitos agudos dose-dependentes estão bem caracterizados, os possíveis efeitos crônicos da exposição ao fenol, ainda que em doses baixas, necessitam ser avaliados. Os vapores do fenol no organismo humano e de outras espécies animais, quando inalados em concentrações elevadas, provocam taquipneia, bronquite, edema pulmonar e parada respiratória. A intoxicação por fenol pode atingir o sistema nervoso, geralmente caracterizado-se por depressão da atividade e sintomas como paralisia, hiperexcitabilidade neuromuscular (MEZINKOV; MOROZOV, 2019). Os efeitos do fenol sobre aspectos comportamentais também têm sido observados em decorrência da exposição crônica ao composto e/ou seus metabólitos (HU et al., 2020). Buscou-se avaliar os efeitos da ingestão de fenol em diferentes concentrações sobre parâmetros bioquímicos e fisiológicos de ratos Wistar submetidos a ingestão de água contendo fenol em diferentes concentrações durante 10 dias consecutivos.

MATERIAL E MÉTODOS

Preparo de soluções. O fenol (C₆H₅OH, 99% P.A, Dinâmica ®) utilizado neste estudo foi dissolvido em água destilada. As soluções nas concentrações de 2,5, 10 e 40 mg/ml, foram preparadas para prover as doses apropriadas ao protocolo experimental, sendo armazenadas em frascos âmbar de 20 ml, devidamente identificados e mantidos sob refrigeração (4°C) até o momento do uso. O veículo (água destilada) foi utilizado como solução administrada aos animais do grupo controle (0 mg/kg PV).

Modelo animal. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais em Experimentação da Universidade Federal Rural de Pernambuco (Licença CEUA n. 4758160821, 15/12/2021). Ratos Wistar (*Rattus norvegicus*, var. *albinus*), machos, jovens, com massa corporal variando de 0,300 – 0,400 Kg PV foram mantidos em gaiolas coletivas no biotério de experimentação do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE, em ambiente controlado (fotoperíodo de 12h claro/ 12 horas escuro, temperatura 22 ± 1°C), umidade do ar de 60 ± 5%, com acesso à alimentação e água *ad libitum*. Os animais foram distribuídos em quatro grupos experimentais (n = 5 animais/ grupo), de acordo com as dosagens administradas: 0 mg/kg PV (controle); 2,5 mg/kg PV; 10 mg/kg PV; e 40 mg/kg PV. As soluções foram administradas durante 10 dias consecutivos, por via oral (gavagem).

Avaliação comportamental. Por meio de etogramas, nos primeiro, quinto e décimo dias de gavagem cada animal foi avaliado durante 15 minutos, registrando-se o comportamento observado após a administração da água contendo fenol (ou apenas água para o grupo controle). Levou-se em consideração os comportamentos de farejar, lambe as patas, coçar a face, coçar o corpo, mastigar, alimentar-se e beber água, os quais são observados para o modelo animal utilizado (CASARRUBEA et al., 2019). Além disso, avaliou-se a presença de tremores corporais e/ou de cabeça ou outros sinais que pudessem estar associadas à toxicidade do fenol, como por exemplo, alteração da frequência respiratória (MEZINKOV; MOROZOV, 2019; WANG et al., 2020).

Coleta das amostras de interesse. 24h após o 10º dia de administração das soluções, os animais foram eutanasiados. Previamente administrou-se morfina (10 mg/kg, SC) e após 20 minutos, seguiu-se com administração de tiopental sódico (150 mg/kg, IP). Após constatação de ausência de reflexo de dor profunda por pinçamento da região interdigital dos membros posteriores, realizou-se a coleta de sangue total por punção cardíaca e acondicionados em tubos com ativador de coágulo, centrifugados e processados para análises bioquímicas séricas, seguida da coleta. Cérebro, fígado, baço e rins foram coletados e pesados em balança analítica.

Os parâmetros bioquímicos creatinina, fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), creatinoquinase (CK) e ureia, foram analisados (kits comerciais Labtest®) em triplicata, por reação enzimática de ponto final com reação colorimétrica em espectrofotômetro.

Análise dos dados. Após a aquisição dos dados, os mesmos foram registrados em planilha, seguida de análise estatística. Aplicou-se o teste de Shapiro-Wilks para verificar a normalidade da distribuição dos dados quantitativos obtidos. Os resultados foram expressos em termos de média \pm desvio padrão (dados paramétricos) ou mediana \pm intervalo interquartilico (dados não paramétricos). As análises de comparação múltipla aplicadas foram análise de variância (ANOVA) ou Kruskal-Wallis, com os post-hocs adequados (Tukey ou Dunn, respectivamente) ao nível de significância de 95% ($p < 0,05$). Utilizou-se o software JAMOV[®] versão 2.3.28.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados obtidos por meio dos etogramas indicaram que dentre os comportamentos exibidos, aqueles com maior frequência durante o registro foram farejar, lamber as patas, e coçar a face e o corpo, sem alterações no padrão de comportamento esperado para o modelo animal utilizado, independente do grupo experimental ao qual pertenciam. Também não foram observados sinais clínicos de intoxicação pelo fenol nas doses e no intervalo de tempo utilizado, como tremores de cabeça ou corporal, apatia, frequência respiratória, letargia ou desidratação.

Mezinkov e Morozov (2019) observaram alterações em ratos associadas à exposição única ao fenol por via intraperitoneal em doses variando de 20 a 120 mg/kg. Quando administrado em 20 e 80 mg/kg), o fenol induziu o aumento dos espasmos de cabeça; porém em dosagens iguais ou superiores a 60 mg/kg, o tremor passa a ser generalizado. Nas baixas concentrações de fenol, a atividade Cl^-/HCO_3^- -ATPase exibiu aumento significativo, mas reduziu drasticamente nas doses maiores. Para doses acima de 120 mg/kg não foi detectada qualquer atividade da ATPase. Os efeitos neuromotores produzidos pela intoxicação com benzeno são decorrentes de alterações nos mecanismos cerebrais dependentes de acetilcolinesterase (AChE) (BAHADAR et al., 2014), uma enzima do sistema colinérgico que hidrolisa o neurotransmissor acetilcolina em colina e acetato na fenda sináptica, cuja redução dos níveis promove diversas alterações no SNC (PAUL; BORAH, 2017).

Ao final do período experimental não foram identificadas alterações em relação à massa corporal ou dos órgãos dos animais submetidos a ingestão de água contendo fenol, mesmo nas maiores concentrações, em relação ao grupo controle ($p > 0,05$) como pode ser observado na Tabela 1.

Parâmetro	Grupo experimental			
	0 mg/kg PV	2,5 mg/kg PV	10 mg/kg PV	40 mg/kg PV
massa corporal (g)	377,1 ± 70,1	375,3 ± 60,9	394,0 ± 69,2	363,2 ± 102,1
cérebro (g)	1,8 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,7 ± 0,4	1,8 ± 0,3
fígado (g)	11,5 ± 2,5	11,0 ± 2,2	13,0 ± 1,7	10,6 ± 2,7
baço (g)	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,2
rim direito (g)	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2

Tabela 1. Valores obtidos (média ± desvio-padrão) de massa corporal e de órgãos de interesse: cérebro, fígado, baço e rins de ratos Wistar que receberam água contendo fenol em diferentes doses (0; 2,5; 10 e 40 mg/kg PV) por meio de gavagem durante 10 dias consecutivos.

A eliminação do fenol ocorre por meio das fezes, saliva, suor e urina, primordialmente por esta última, principalmente na forma conjugada. As funções hepática e renal foram avaliadas por meio da quantificação da atividade sérica das enzimas transaminases ALT e AST, fosfatase alcalina (FA) e creatina quinase (CK), e da concentração sérica de creatinina e ureia, respectivamente (Tab, 2). Os dados obtidos mostram diferença entre os grupos experimentais para a CK ($p = 0,027$) do grupo 2,5 mg/kg em relação ao grupo 40 mg/kg. Em relação aos níveis de ureia, houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ($p < 0,001$). Observa-se que nos animais que receberam a menor dose de fenol (2,5 mg/kg PV) a média deste parâmetro foi cerca de três vezes maior em relação ao grupo controle e ao que recebeu a maior dose (40 mg/kg PV). Quando comparado ao grupo que recebeu a dose intermediária (10 mg/kg PV) observa-se que o incremento é de 1,6 vezes. Neste último grupo, por sua vez, o incremento foi de cerca de três vezes em relação ao observado no grupo 40 mg/kg PV. Os demais parâmetros (ALT, AST e FA) não apresentaram diferença entre os grupos experimentais ($p > 0,05$).

Parâmetro	Grupo experimental			
	0 mg/kg PV	2.5 mg/kg PV	10 mg/kg PV	40 mg/kg PV
AST (mg/dL)	120,0 ± 84,0 ^a	170,0 ± 147,3 ^a	172,0 ± 141,5 ^a	104,0 ± 12,5 ^a
ALT (mg/dL)	52,0 ± 38,0 ^a	67,5 ± 69,5 ^a	73,0 ± 52,0 ^a	57,0 ± 52,0 ^a
FA (mg/dL)	372,0 ± 455,0 ^a	334,5 ± 428,3 ^a	281,0 ± 405,0 ^a	430,0 ± 178,0 ^a
CK (mg/dL)	97,0 ± 72,5 ^a	145,5 ± 267,3 ^{ab}	170,0 ± 170,5 ^{ab}	72,0 ± 24,5 ^b
Creatinina (mg/dL)	0,40 ± 0,10 ^a	0,35 ± 0,18 ^a	0,40 ± 0,15 ^a	0,30 ± 0,08 ^a
Ureia (mg/dL) [#]	13,0 ± 3,0 ^a	42,5 ± 18,0 ^b	27,2 ± 6,2 ^{ab}	9,8 ± 5,3 ^a

Letras diferentes entre colunas de uma mesma linha indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$). Kruskal-Wallis com post-hoc de Dunn. [#] Média ± desvio padrão e ANOVA com post-hoc de Tukey.

Tabela 2. Perfil bioquímico sérico (mediana ± intervalo interquartilico) de ratos Wistar que receberam água contendo fenol em diferentes doses (0, 2,5, 10 e 40 mg/kg PV) para avaliação das funções hepática (AST, ALT, FA e CK) e renal (creatinina e ureia).

O tempo da meia-vida biológica do fenol é de cerca de 12 horas. Suas propriedades hidrofílicas e lipofílicas permitem que ele rompa facilmente as membranas celulares, desnaturando as proteínas ao longo do caminho, podendo levar à morte e necrose celular em diversos órgãos e sistemas. Em decorrência da exposição ao fenol ocorre a formação de metabólitos como quinonas livres, 1,2,4-trihidroxibenzeno por meio do metabolismo hepático via citocromo P450 oxidase e 1,4-benzoquinona em nível de medula, com participação da mieloperoxidase (MPO). Processos reversíveis podem ocorrer por meio da enzima oxidoredutase de quinona NAD(P)H (NQO1) (SANTOS et al., 2017).

As enzimas do citocromo P450 (CYP) são uma classe de enzimas contendo heme envolvidas no metabolismo de um grande número de xenobióticos, dentre eles, o benzeno e seus derivados (Santos et al., 2017) por meio de reações catalisadas pelas isoformas CYP2E1 e CYP2B1, sendo oxidado em óxido de benzeno e depois convertido em ácido trans, trans-mucônico e uma pequena fração em S-fenilglioxílico por conjugação com a glutathiona (GSH) da glutamina S-transferase (GST) antes de ser excretado via sistema renal (MOZZONI et al., 2023). O CYP2E1 não é apenas expresso no fígado, mas também no rim, no pulmão, no cérebro, no trato gastrointestinal e no tecido mamário (LEUNG et al., 2013). No metabolismo hepático do fenol, essa enzima remove o átomo de hidrogênio do grupo hidroxila e adiciona um átomo de oxigênio, resultando na formação da hidroquinona (C₆H₄(OH)₂) ou de seu isômero, o catecol. O CYP2E1 pode ainda catalisar a transformação da C₆H₄(OH)₂ em 1,2,4-trihidroxibenzeno (C₆H₃(OH)₃) (LEUNG et al., 2013; SANTOS et al., 2017).

Intermediários altamente reativos como hidroquinona e benzoquinonas são considerados metabólitos tóxicos devido a sua capacidade de reagir com macromoléculas, levando a efeitos tóxicos e ativando espécies reativas de oxigênio, que culminam em danos e mutações ao DNA. A hidroquinona é naturalmente susceptível à oxidação, convertendo-

se em hidroxiquinona (MOZONNI et al., 2023), a qual pode ainda ser convertida em 1,4-benzoquinona por meio da MPO presente na medula óssea, num processo reversível via NQO1. Embora as atividades *in vivo* deste último não tenham sido totalmente compreendidas, tem sido observado que seus níveis podem se elevar em resposta ao estresse celular, sendo por este motivo considerado como um antioxidante (PEY et al., 2019).

Tootian et al. (2012) verificaram que camundongos Balb C fêmeas expostas por via oral à solução aquosa contendo fenol em concentrações de 80, 180 ou 320 mg/kg PV durante 10 dias exibiram níveis de FA, ureia e creatinina séricos elevados quando comparados ao grupo controle. Adicionalmente, os danos renais foram caracterizados por presença de alterações histológicas, incluindo necrose dos túbulos renais, nefrite linfoplasmocítica intersticial e hiperemia. A ultra estrutura do tecido também exibiu danos, incluindo a redução do número e tamanho das microvilosidades nas células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais, malformação mitocondrial e dobramento do citoplasma nas células epiteliais destes últimos, núcleos deformados e encolhidos, e ainda dilatação do espaço urinário nos corpúsculos renais e formação de depósitos endoteliais eletrodensos nas membranas basais glomerulares. O aumento dos níveis de creatinina e ureia são importantes biomarcadores de danos no tecido renal.

Rimim et al. (2021) avaliaram o efeito da administração de benzeno em ratos tratados durante 21 dias (com intervalo de administração de 3 ou 6 dias) em concentrações de 100 mg/kg associados com vitamina C ou com extrato etanólico de *Syzygium polyanthum* em concentrações de 400, 600, e 800 mg/kg por via intraperitoneal, avaliados no 22º dia. Os resultados obtidos mostraram um efeito nefrotóxico do composto benzeno, caracterizado pelo aumento em cerca de três vezes nos níveis séricos de ureia e creatinina dos animais que receberam a associação de benzeno e ácido ascórbico quando comparados ao grupo controle e aos que receberam o extrato de *S. polyanthum*. Ainda foram observados marcadores de lesão renal nos animais tratados com benzeno em intervalo de 3 e 6 dias, caracterizado por níveis de ácido úrico elevados em relação aos demais tratamentos e ao grupo controle.

Possíveis mecanismos de lesão renal causados pelo fenol incluem danos às células epiteliais tubulares renais por intermediários de radicais livres do fenol e a incapacidade das células epiteliais de produzir glutatona redutase em quantidade suficiente para eliminar esses intermediários (LI et al., 2005). A GSH possui papel central na biotransformação e eliminação de xenobióticos e na defesa das células contra o estresse oxidativo, sendo encontrada em altas concentrações no interior das células, com concentrações da ordem de ~2 mM em eritrócitos humanos e mais de 10 mM em hepatócitos, respectivamente. A atividade protetora da glutatona frente a espécies oxidantes depende de sua regeneração por meio de seu ciclo catalítico, que possui a participação das enzimas glutatona oxidase (GO), glutatona peroxidase (GSH-Px) e a glutatona redutase (GR). As enzimas GO e GSH-Px, catalisam a oxidação de GSH a glutatona dissulfeto (GSSG). Na presença de NADPH a GR é responsável pela regeneração de GSH, a partir da GSSG (HUBER et al., 2008).

Rajkumar et al. (2022) avaliaram as funções hepática e renal de ratos Wistar expostos durante 28 dias a fenol solubilizado em óleo de milho em doses de 800 mg/kg e tratados com ácido ascórbico ou extrato de *Moringa oleifera* (50, 100 e 150 mg/kg) durante 7 (sete) dias após o término da administração do fenol. Os resultados obtidos evidenciaram danos hepáticos e renais, com aumento nos níveis de peroxidase lipídica (PL), superóxido dismutase (SOD) e GHS-Px; e redução da GR e catalase (CAT). O tratamento com ácido ascórbico produziu redução dos níveis de SOD e PL hepáticas, mas os níveis teciduais dos demais marcadores mantiveram-se elevados em relação ao grupo controle. Em relação à função renal, enquanto a GR sofreu um aumento significativo, os demais parâmetros apresentaram-se reduzidos. Os animais tratados com *M. oleifera* exibiram um efeito dose dependente em relação à PL e SOD no tecido hepático. Já nos rins, houve redução dos valores de PL, enquanto GR e CAT aumentaram nos animais tratados com a moringa, independente da concentração utilizada.

Embora trabalhadores dos setores que manipulam compostos benzênicos estejam expostos a níveis muito mais elevados do que o público em geral, levando-se em consideração a importância da água para a saúde da população e a crescente contaminação do ambiente pelas indústrias, o monitoramento dos níveis dessas substâncias e o desenvolvimento de tecnologias que permitam a sua remoção dos corpos de água são indispensáveis. Os mecanismos antioxidantes acessíveis ao sistemas biológicos mostram-se fundamentais para a redução dos danos produzidos por xenobióticos, dentre eles, os fenóis, com destaque para os tecidos hepático e renal, onde estes compostos são metabolizados.

Os dados apresentados aqui corroboram com estudos anteriores em relação ao complexo mecanismo envolvido na toxicidade do fenol e de seus metabólitos, evidenciando que a exposição a este composto, mesmo abaixo dos limites recomendados, não garante a ausência de danos ao organismo. Além disso, observa-se que os efeitos decorrentes da exposição ao fenol não apresentam uma linearidade de dose-dependência, mas podem sofrer interferência de outros fatores, como condição geral do indivíduo e sistemas envolvidos.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que a ingestão de água sintética de fenol durante 10 dias consecutivos via gavagem não promoveu alterações significativas no comportamento ou presença de sinais clínicos compatíveis com intoxicação pelo composto. O desenvolvimento corporal e o peso dos órgãos dos animais não apresentou variação entre os grupos tratados com fenol em relação ao grupo controle. Os resultados sugerem que a metabolização e excreção do fenol ocorreu de forma eficaz na maioria dos grupos experimentais, com aumento nos níveis de CK e de ureia nos animais que receberam 2 e 10 mg/Kg PV de fenol, respectivamente. Estudos adicionais que ampliem a compreensão

dos efeitos do fenol sobre diferentes aspectos fisiológicos são necessários para uma avaliação mais abrangente dos possíveis riscos associados à ingestão dessa substância, ainda que em concentrações abaixo dos valores considerados críticos pelas agências de proteção ambiental.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq – Brasil.

REFERÊNCIAS

BAHADAR, HAJI; MOSTAFALOU, SARA; ABDOLLAHI, MOHAMMAD. Current understandings and perspectives on non-cancer health effects of benzene: a global concern. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 276, n. 2, p. 83-94, 2014.

BRASIL. Resolução CONAMA nº 430/2011, de 13 de maio de 2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução nº 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA. **Diário Oficial da União**, n. 92, p. 89-89, 2011.

CASARRUBEA, MAURIZIO et al. Combining quantitative and qualitative data in the study of feeding behaviour in male Wistar rats. **Frontiers in Psychology**, v. 10, p. 881, 2019.

GALBRAITH, DAVID; GROSS, SHERILYN A.; PAUSTENBACH, DENNIS. Benzene and human health: a historical review and appraisal of associations with various diseases. **Critical reviews in toxicology**, v. 40, n. sup2, p. 1-46, 2010.

HU, JIAOJIAO; YU, ENYAN; LIAO, ZHENGLUAN. Changes in cognitive function and related brain regions in chronic benzene poisoning: a case report. **Annals of translational medicine**, v. 9, n. 1, 2021.

HUBER, PAULA C.; ALMEIDA, WANDA P.; FÁTIMA, ÂNGELO DE. Glutathione and related enzymes: biological roles and importance in pathological processes. **Química Nova**, v. 31, p. 1170-1179, 2008.

HUFF, JAMES. Benzene-induced cancers: abridged history and occupational health impact. **International journal of occupational and environmental health**, v. 13, n. 2, p. 213-221, 2007.

LEUNG, TRAVIS et al. Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) regulates the response to oxidative stress and migration of breast cancer cells. **Breast Cancer Research**, v. 15, p. 1-12, 2013.

LI, YING; BENTZLEY, CATHERINE M.; TARLOFF, JOAN B. Comparison of para-aminophenol cytotoxicity in rat renal epithelial cells and hepatocytes. **Toxicology**, v. 209, n. 1, p. 69-76, 2005.

MAMARI, Hamad H. Phenolic compounds: Classification, chemistry, and updated techniques of analysis and synthesis. **Phenolic Compounds: Chemistry, Synthesis, Diversity, Non-Conventional Industrial, Pharmaceutical and Therapeutic Applications**, p. 73-94, 2021.

- MENZIKOV, SERGEY A.; MOROZOV, SERGEY G. Involvement of brain GABAAR-coupled Cl⁻/HCO₃⁻-ATPase in phenol-induced the head-twitching and tremor responses in rats. **Neurotoxicology**, v. 71, p. 122-131, 2019.
- MOZZONI, PAOLA et al. Benzene exposure and MicroRNAs expression: in vitro, in vivo and human findings. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 3, p. 1920, 2023.
- PAUL, RAJIB; BORAH, ANUPOM. Global loss of acetylcholinesterase activity with mitochondrial complexes inhibition and inflammation in brain of hypercholesterolemic mice. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 17922, 2017.
- PEY, ANGEL L.; MEGARITY, CLARE F.; TIMSON, DAVID J. NAD(P)H quinone oxidoreductase (NQO1): an enzyme which needs just enough mobility, in just the right places. **Bioscience reports**, v. 39, n. 1, p. BSR20180459, 2019.
- RAJKUMAR, R. et al. Moringa oleifera seeds attenuate benzene-induced alterations in lipid peroxidation and antioxidant enzymes in liver and kidney tissues of Wistar rats. **Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB)**, v. 60, n. 1, p. 26-30, 2022.
- RAMOS, RAMATISA LADEIA; MOREIRA, VICTOR REZENDE; AMARAL, MIRIAM CRISTINA SANTOS. Phenolic compounds in water: Review of occurrence, risk, and retention by membrane technology. **Journal of Environmental Management**, v. 351, p. 119772, 2024.
- RIMIM et al. Syzygium polyanthum Ethanol Extract Ameliorates Benzene-induced Nephrotoxicity in Rats. In: **2021 IEEE International Conference on Health, Instrumentation & Measurement, and Natural Sciences (InHeNce)**. IEEE, 2021. p. 1-6.
- SALAHINEJAD, MARYAM; GHASEMI, JAHAN B. 3D-QSAR studies on the toxicity of substituted benzenes to Tetrahymena pyriformis: CoMFA, CoMSIA and VolSurf approaches. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 105, p. 128-134, 2014.
- SANTOS, MARCUS VINICIUS CORRÊA DOS et al. Aspectos toxicológicos do benzeno, biomarcadores de exposição e conflitos de interesses. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 42, p. e13s, 2017.
- TOOTIAN, ZAHRA et al. Biochemical and structural changes of the kidney in mice exposed to phenol. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 42, n. 4, p. 695-703, 2012.
- WANG, CHAO et al. Verification on the developmental toxicity of short-term exposure to phenol in rats. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 33, n. 6, p. 403-413, 2020.