

	Universidade Estadual de Maringá
	Programa de Pós-graduação em Bioquímica
	Discente: Heloisa Vialle Pereira Maróstica
	Título: Toxicological aspects of triclosan and chlorhexidine on the liver perfusion metabolism.

## RESUMO GERAL

Os agentes antimicrobianos, triclosan (TCS) e clorexidina (CHX), pertencentes a classe dos bifenólicos policlorados e bi-biguanidas, respectivamente, são amplamente utilizados como antissépticos e conservantes em cosméticos e equipamentos médicos e apresentam diferentes mecanismos de ação dependendo da concentração. Estes fármacos vêm sendo identificados no meio ambiente, no solo e água, como também em alimentos, expondo continuamente seres vivos aos mesmos. Os efeitos do TCS e CHX em células de mamíferos são complexos, sendo que, um dos principais mecanismos de citotoxicidade envolve um comprometimento do metabolismo energético mitocondrial. Considerando que, nada se tem sobre a ação destes antimicrobianos em um órgão íntegro, onde a polaridade e microcirculação são preservadas, o presente estudo teve por objetivo avaliar os efeitos dependentes da concentração, do TCS e da CHX, sobre o metabolismo de fígado de rato em perfusão, a fim de descrever os possíveis efeitos agudos dos fármacos sobre os fluxos metabólicos ligados ao metabolismo energético e fornecer informações adicionais sobre seus possíveis efeitos toxicológicos. Os resultados mais importantes foram os seguintes: O TCS e a CHX aumentaram a glicólise. A razão NADH/NAD<sup>+</sup> citosólica, indicada pela razão lactato/piruvato, também foi aumentada pelas drogas. Os dois compostos inibiram de forma concentração dependente a gliconeogênese. O TCS estimulou a frutólise nas concentrações mais baixas, um efeito não mais presente na maior concentração. A CHX também estimulou a frutólise em sua menor concentração, mas esta via foi inibida a partir da concentração de 25 µM. A produção de lactato a partir de glicerol, foi estimulada pelo TCS. TCS e CHX aumentaram a produção de amônia, mas somente a CHX inibiu a síntese de ureia a partir de alanina. O consumo de oxigênio no fígado em perfusão, de forma geral, foi estimulado nas menores concentrações e inibido nas maiores concentrações. Ambos compostos diminuíram os níveis de ATP celular e as razões ATP/ADP e ATP/AMP no fígado. A metabolização hepática do TCS foi muito rápida, formando um gradiente de concentração pronunciado ao longo do leito sinusoidal. A atividade das enzimas fosfoenolpiruvato carboxiquinase, glicose-6-fosfatase e frutose-1,6-bisfosfatase foram levemente modificadas pelo TCS. A CHX desacoplou a fosforilação oxidativa e inibiu a cadeia transportadora de elétrons em mitocôndrias isoladas, com IC<sub>50</sub> na faixa de 1 a 8 µM dependendo do substrato utilizado. A CHX

	Universidade Estadual de Maringá
	Programa de Pós-graduação em Bioquímica
	Discente: Heloisa Vialle Pereira Maróstica
	Título: Toxicological aspects of triclosan and chlorhexidine on the liver perfusion metabolism.

também inibiu a carboxilação do piruvato e estimulou a liberação de lactato desidrogenase (enzima citosólica) e fumarase (mitocondrial) no perfusado efluente, sinalizando comprometimento da integridade celular. Pode-se concluir que o TCS e a CHX afetam o metabolismo energético do tecido hepático de forma complexa. Isto é indicado principalmente pela inibição das vias anabólicas e estimulação das vias catabólicas em consequência da redução do conteúdo de ATP. Além disso, a alta metabolização do TCS pelas células hepáticas poderia justificar a maior intensidade dos efeitos biológicos pelas células periportais como também menor toxicidade biológica quando comparado à CHX. Em suma, exposições múltiplas e repetidas a estes antimicrobianos podem ser prejudiciais, especialmente ao tecido hepático, devido aos efeitos toxicológicos encontrados.

**Palavras-Chave:** Antimicrobianos, gliconeogênese, glicólise, mitocôndrias, perfusão de fígado, metabolismo energético.