EFEITO DO TRICLOSAN SOBRE A GLICONEOGÊNESE DE FÍGADO DE RATO EM PERFUSÃO

Vinicius Franco de Oliveira (PIBIC/CNPq), Heloisa Viale Pereira-Maróstica, Anacharis Babeto de Sá-Nakanishi (Orientador). E-mail: absnakanishi@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Bioquímica, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Bioquímica, Metabolismo e Bioenergética

Palavras-chave: Antibacteriano; Síntese de glicose; Bioenergética.

RESUMO

Triclosan é um antimicrobiano de amplo espectro de ação, amplamente utilizado como antisséptico e conservante em produtos de higiene pessoal e instrumentos médicos. É uma molécula lipossolúvel facilmente absorvida pelos tecidos corporais. A droga compromete a eficiência energética de mitocôndrias isoladas. Desse modo, o objetivo do trabalho foi investigar os efeitos concentração dependente do triclosan sobre a gliconeogênese hepática. Para isso foi utilizado o fígado em perfusão isolado. O triclosan diminuiu a gliconeogênese de forma concentração dependente muito provavelmente devido ao comprometimento da eficiência energética mitocondrial.

INTRODUÇÃO

O triclosan (5-cloro-2'-[2,4-diclorofenoxi]-fenol; Fig. 1) é um antimicrobiano bifenólico, altamente utilizado em cremes dentais, sabões, detergentes e instrumentos cirúrgicos. Os efeitos da droga em mamíferos parecem bastante complexos, porém, um dos mais notáveis é o comprometimento da eficiência energética mitocondrial. Desse modo, o objetivo do trabalho foi avaliar os efeitos do triclosan nos fluxos da gliconeogênese no fígado, usando órgão isolado em perfusão, e estabelecer relações de efeito versus concentração.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado a técnica de perfusão em fígado isolado de ratos em jejum de 18 horas. Os seguintes substratos gliconeogênicos foram utilizados: lactato (2 mM), alanina (5 mM), frutose (2,5 mM) e glicerol (5 mM). Diferentes concentrações de triclosan foram infundidos (0-100 µM) no fígado por 30 minutos e o perfusado efluente foi coletado e usado para quantificação dos seguintes metabólitos: glicose, lactato, piruvato, amônia e uréia. O consumo de oxigênio foi monitorado continuamente por um polarógrafo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na figura 1A a infusão do triclosan reduziu progressivamente a produção de glicose a partir de lactato, e o consumo de oxigênio aumentou transitoriamente seguida de inibição. A inibição da gliconeogênese iniciou-se com a concentração de 50 µM e quase se completou com 100 µM (fig. 1B).

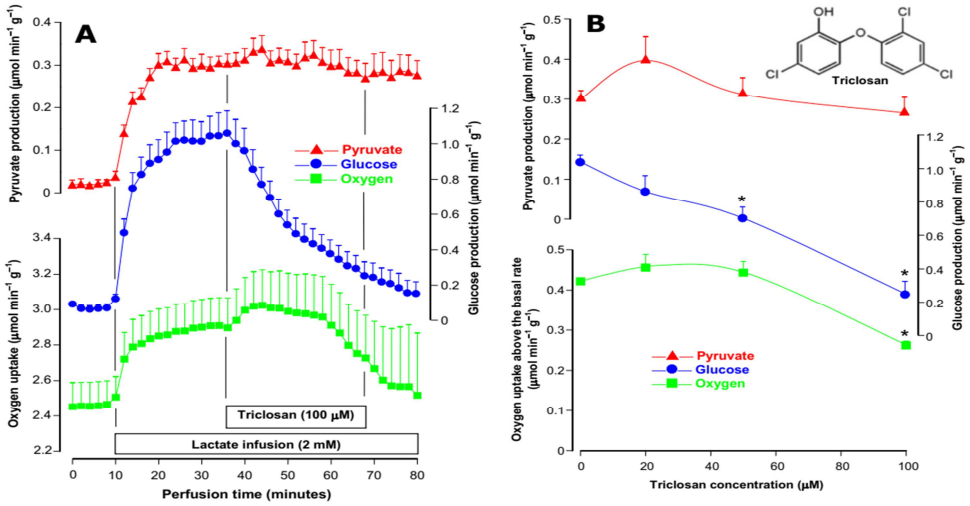

Figura 1 – Decurso temporal (A) e concentração dependência (B) dos efeitos do triclosan na gliconeogênse hepática a partir de lactato. A estrutura do triclosan é apresentada no painel B.

Na figura 2 e 3 é possível observar o efeito no do triclosan na gliconeogênese a partir de alanina. O triclosan inibiu a produção de glicose somente com 100 µM. Por outro lado, o antimicrobiano aumentou a produção de lactato, a produção de amônia e o consumo de oxigênio de maneira dependente de concentração.

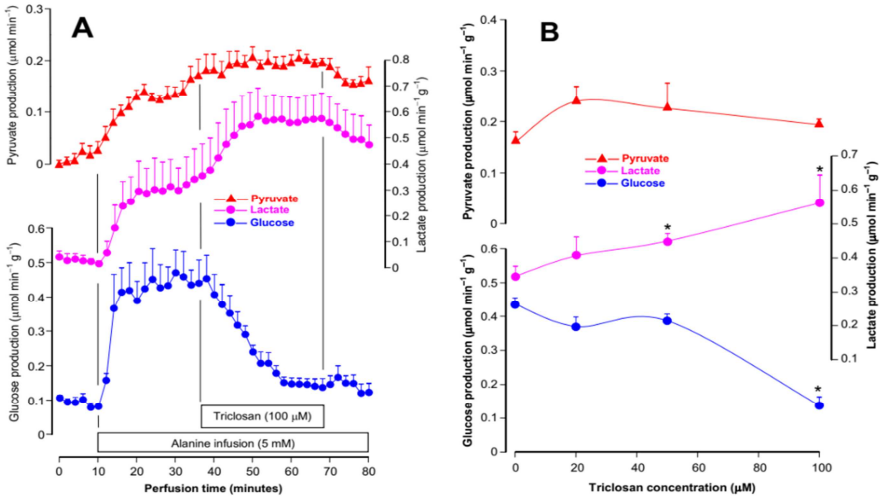

Figura 2 – Decurso temporal (A) e concentração dependência (B) dos efeitos do triclosan na gliconeogênese hepática a partir de alanina.

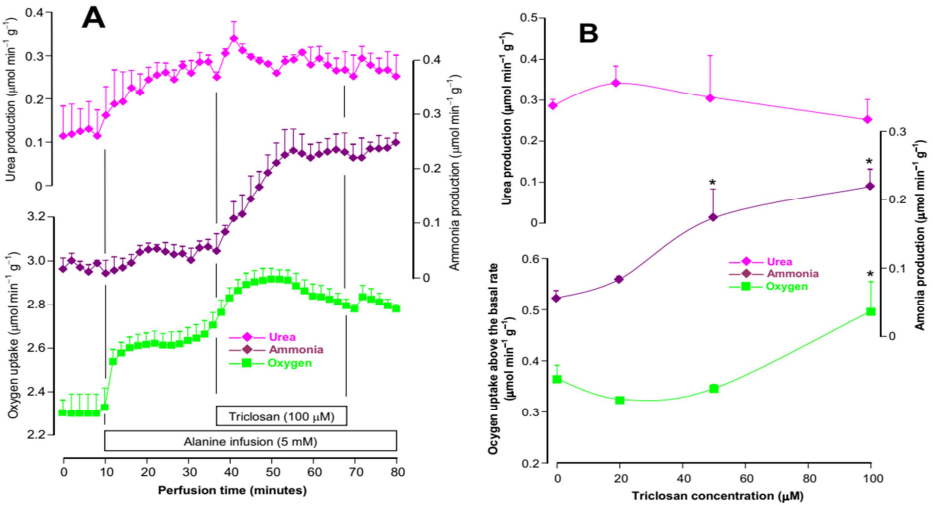

Figura 3 – Decurso temporal (A) e concentração dependência (B) dos efeitos do triclosan na ureagênese hepática a partir de alanina.

A figura 4 ilustra o efeito do triclosan na gliconeogênese a partir de frutose. O antimicrobiano inibiu a produção de glicose de forma concentração dependente. Em contrapartida, a droga estimulou a glicólise como observado pelo aumento da produção de lactato. O consumo de oxigênio e a produção de piruvato não foram modificados pelo triclosan.

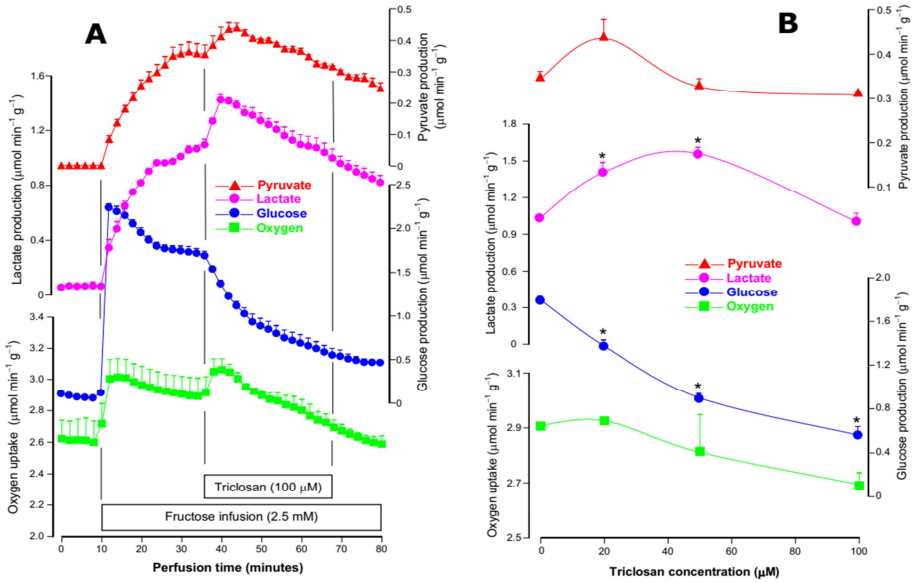

Figura 4 – Decurso temporal (A) e a concentração dependência (B) dos efeitos do triclosan na gliconeogênse hepática a partir de frutose.

Por fim, foi realizado a perfusão hepática utilizando o glicerol como substrato. Nestas condições, o triclosan inibiu progressivamente a produção de glicose e aumentou acentuadamente a produção de lactato. O consumo de oxigênio aumentou transitoriamente seguida de uma inibição. De forma geral, todas modificações induzidas pelo triclosan não foram revertidas mesmo após a remoção da droga, pelo menos até o período final do tempo de perfusão(60 minutos).

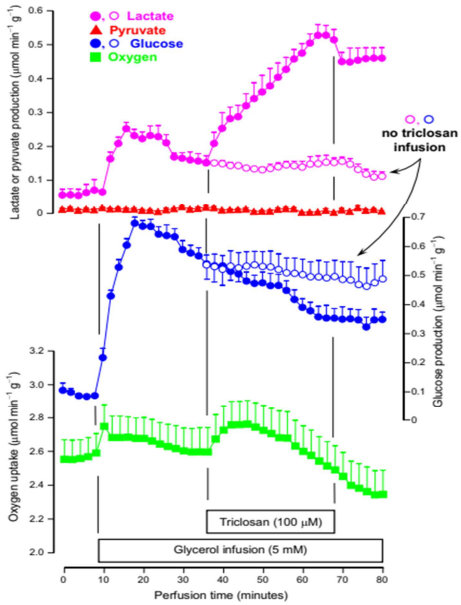

Figura 5 –Efeito temporal do triclosan na gliconeogênese a partir de glicerol no fígado em perfusão isolado.

CONCLUSÕES

A redução da gliconeogênese hepática é consequência principalmente do prejuízo da eficiência mitocondrial induzida pelo triclosan. Estes resultados contribuem para o entendimento da toxicidade aguda do antimicrobiano em células animais.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e a Fundação Araucária pelo financiamento.

REFERÊNCIAS

ACCO, A. et al. Metabolic effects of propofol in the isolated perfused rat liver. Basic **Clin. Pharmacol. Toxicol**. v. 95, n. 4, p. 166–174. 2004. doi:10.1111/j.1742-7843.2004.pto950404.x

RODRICKS, J.V. et al. Triclosan: A critical review of the experimental data and development of margins of safety for consumer products. **Crit. Rev. Toxicol.** v. 40, n. 5, p. 422–484, 2010. doi:10.3109/10408441003667514.