

Pesquisa Multidisciplinar EM SAÚDE

EDIÇÃO XX

Capítulo 12

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AO TRIBUTILESTANHO SOBRE PARÂMETROS HISTOMORFOMÉTRICOS NO SISTEMA VASCULAR

JUAN CANDIDO CARVALHO¹
ANA ALISSA BORGONHONE²
ANTÔNIO TONON BISSOLI³
FLÁVIA CAROLINA FARIAS SANTOS⁵
JÉSSYCA APARECIDA SOARES GIESEN⁴
WENDER DO NASCIMENTO ROUVER⁴
JONES BERNARDES GRACELI⁶
ROGER LYRIO DOS SANTOS⁷

¹Graduado – Enfermagem pela Faculdade Multivix Vitória.

²Graduado – Biomedicina pela Faculdade Multivix Vitória.

³Graduado – Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo.

⁴Pesquisador – Laboratório de Endocrinologia e Reatividade Vascular - LABERV/UFES.

⁵Discente – Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.

⁶Docente – Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Espírito Santo.

⁷Docente – Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.

Palavras-chave: Poluentes Orgânicos; Remodelamento Arterial; Estresse Oxidativo

DOI

10.59290/1122872025

P EDITORA
PASTEUR

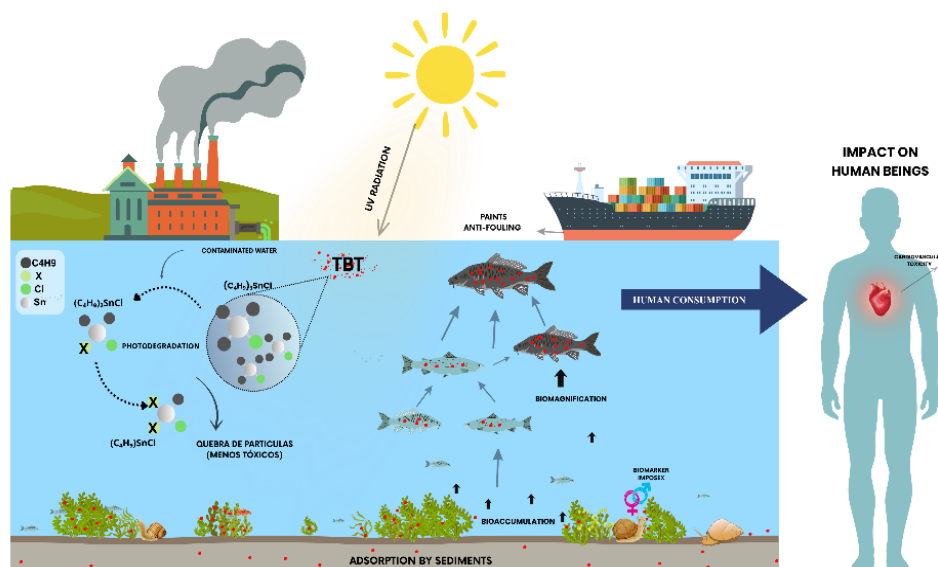
INTRODUÇÃO

Os poluentes orgânicos persistentes, dentre eles o tributilestano (TBT), são substâncias produzidas ao longo do processo de industrialização, caracterizadas por sua capacidade de bioacumulação e longa permanência no ecossistema (CARNEIRO *et al.*, 2015; GORE *et al.*, 2015). A vasta utilização do TBT provocou grande preocupação nas últimas décadas ao redor do mundo, de modo que os órgãos competentes estabeleceram regulamentações quanto ao uso deste composto, devido à sua capacidade de afetar a saúde humana e ocasionar desequilíbrio ambiental (ALZIEU *et al.*, 1986; ALZIEU 2000; DU *et al.*, 2014; RUTKOWSKA *et al.*, 2015). Diante das múltiplas evidências de contaminação ambiental e dos prejuízos biológicos associados a esse mecanismo de ação, a Agên-

cia de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) e a Autoridade Europeia de Segurança Alimentar (EFSA) estabeleceram valores de ingestão diária aceitável entre 250 e 300 ng/kg/dia, considerados, a princípio, não prejudiciais à saúde humana (EFSA, 2004).

No meio ambiente, essas substâncias podem estar presentes em diferentes formas, como mono-organoestanho, di-organoestanho, tri-organoestanho, tetra-organoestanho (**Figura 12.1**), dependendo do número de grupos orgânicos ligados ao átomo de estanho (SNOEIJ *et al.*, 1987; OLIVEIRA & SANTELLI, 2010). Entre eles, os tri-organoestanhos, destacam-se por serem os mais comuns e amplamente estudados, em razão de sua elevada utilização e proeminência na indústria (OLIVEIRA & SANTELLI, 2010).

Figura 12.1 Diagrama ilustrativo do ciclo de contaminação por tributilestano (TBT), desde suas fontes (indústrias e tintas anti-incrustantes) até seu impacto sobre os seres humanos



Fonte: Arquivo do Laboratório de Endocrinologia e Reatividade Vascular do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da UFES.

Nessas condições, a ocorrência de TBT está relacionada ao surgimento de anormalidades morfológicas em organismos aquáticos, fenômeno conhecido como impossex (**Figura 12.1**), em que fêmeas de moluscos que passam a de-

envolver características sexuais masculinas e, por consequência, têm a capacidade de reprodução afetada (BARROS *et al.*, 2014). Esse efeito ocorre devido à atuação do TBT como desregulador endócrino, uma vez que ele é capaz de in-

terferir em sistemas hormonais de organismos, podendo alterar tanto as vias de formação hormonais quanto seus mecanismos de ação (GORE *et al.*, 2015). Todavia, a ação do TBT como desregulador endócrino não se limita aos efeitos reprodutivos, podendo comprometer outros sistemas fisiológicos sensíveis à regulação hormonal, entre eles o sistema cardiovascular, no qual alterações hormonais e metabólicas impactam diretamente a função endotelial e o controle do tônus vascular (DOS SANTOS *et al.*, 2012; GIESEN *et al.*, 2020).

Em vista disso, estudos conduzidos por Ribeiro Júnior *et al.* (2016) e Ximenes *et al.* (2017), que realizaram exposição ao TBT por 15 dias na dose de 500 ng/kg/dia, valor superior ao considerado aceitável, em ratas Wistar, observaram prejuízos na reatividade vascular da artéria mesentérica e da aorta, respectivamente. Esses efeitos foram associados ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), à redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e a alterações morfológicas da parede vascular.

Diante desse contexto, torna-se evidente que o TBT exerce efeitos significativos sobre o sistema cardiovascular, os quais têm sido amplamente associados a modificações estruturais vasculares descritas na literatura. Essas alterações desempenham papel central no comprometimento da função cardiovascular, reforçando a importância de uma análise aprofundada dos parâmetros histomorfométricos do sistema vascular. Nesse sentido, este capítulo tem como objetivo revisar e discutir as evidências científicas disponíveis acerca das alterações histomorfométricas induzidas pela exposição ao TBT, com ênfase nas modificações da parede vascular e nos possíveis mecanismos envolvidos, especialmente aqueles relacionados ao estresse oxidativo.

MÉTODO

Assim, este capítulo apresenta uma revisão narrativa retrospectiva, construída a partir de artigos selecionados nas bases, PubMed, Google Acadêmico e SciELO, considerando publicações em inglês e português com classificação Qualis A ou B na área de Ciências Biológicas II nos últimos 15 anos (2010-2025). Para a busca, serão empregados os descritores “*Organic pollutants*”, “*Tributyltin*”, “*Arterial remodeling*” e “*Oxidative stress*”, bem como suas versões em português “Poluentes orgânicos”, “Tributilestano”, “Remodelamento arterial” e “Estresse oxidativo” combinados pelo operador booleano AND.

A busca resultou na identificação inicial de 307 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos e a aplicação dos critérios de elegibilidade, 27 estudos foram selecionados para compor esta revisão, por apresentarem maior pertinência temática e contribuição para a compreensão dos efeitos do tributilestano sobre os parâmetros histomorfométricos e os mecanismos associados ao sistema vascular.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos organoestânicos, como o TBT, têm sido associados a alterações relevantes no sistema cardiovascular. Evidências provenientes de estudos experimentais demonstram que a exposição a esses compostos pode provocar prejuízos tanto na função quanto na estrutura vascular, afetando diferentes componentes da parede dos vasos (DOS SANTOS, 2012; RODRIGUES *et al.*, 2014; RONCONI *et al.*, 2018; GORE *et al.*, 2015; RIBEIRO JÚNIOR *et al.*, 2016; XIMENES *et al.*, 2017). Diante desse cenário, a seguir serão discutidos, com base na literatura, os efeitos da exposição ao TBT sobre a produção de espécies reativas

de oxigênio e sobre as alterações histológicas observadas no sistema vascular.

O sistema cardiovascular é composto por vasos sanguíneos, coração e sangue, que desempenham funções essenciais como o transporte de oxigênio, nutrientes e hormônios, além de funções metabólicas indispensáveis para a manutenção da homeostase do organismo. Entre seus componentes, destacam-se as artérias, vasos de paredes espessas e elásticas, constituídas por três camadas (túnica íntima, média e adventícia), que lhes conferem resistência e flexibilidade para suportar a alta pressão e distribuir o sangue pelo corpo (PUGSLEY & TABRIZCHI, 2000). A camada adventícia é composta principalmente de feixes de colágeno, terminações nervosas e alguns fibroblastos, a camada média é composta de uma lâmina elástica interna, composta por uma ou duas camadas de músculo liso e lâmina elástica externa; e a camada íntima, mais interna, é formada por células endoteliais localizadas em uma membrana basal, formando o endotélio vascular (MARTINEZ-LEMUS, 2012; FORTIER *et al.*, 2014).

Em condições fisiológicas, o endotélio desempenha papel fundamental na regulação da homeostase vascular por meio da liberação de substâncias vasoativas. Contudo, em situações de inflamação, ocorre prejuízo dessa função regulatória (RODRIGUES *et al.*, 2014; GORE *et al.*, 2015; RIBEIRO JÚNIOR *et al.*, 2016; DOS SANTOS, 2016; XIMENES *et al.*, 2017; RONCONI *et al.*, 2018).

A disfunção endotelial caracteriza-se pela perda do equilíbrio entre os mediadores liberados pelo endotélio, a produção de EROs, como o ânion superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila ($\cdot OH$), que atuam normalmente como moléculas sinalizadoras em processos fisiológicos, torna-se excessiva (JIN & LOSCALZO, 2010; BRANDES, 2014; INCALZA *et al.*, 2017, SCHRÖDER,

2020). Desta forma, há uma interação destas moléculas principalmente com o NO, reduzindo sua biodisponibilidade e comprometendo a função e a estrutura vascular (INCALZA *et al.*, 2017). Em contexto de exposição a agentes tóxicos, como o TBT, a produção excessiva de EROs pode conduzir à hipertrofia das células musculares lisas da túnica média e à maior deposição de matriz extracelular na túnica adventícia, contribuindo para potencializar a disfunção endotelial e para o remodelamento vascular (JIN & LOSCALZO, 2010).

De fato, grande parte dos estudos que investigaram a exposição ao TBT demonstrou um deslocamento do eixo fisiológico vascular, no qual passam a predominar as respostas vasoconstritoras (RIBEIRO JÚNIOR *et al.*, 2016; RODRIGUES *et al.*, 2014). Esses achados têm sido atribuídos, principalmente, ao aumento do EROs e à maior deposição de colágeno na parede vascular, fatores observados em diferentes leitos vasculares e associados tanto à disfunção endotelial quanto às alterações estruturais dos vasos sanguíneos (RODRIGUES *et al.*, 2014; RIBEIRO JÚNIOR *et al.*, 2016; XIMENES *et al.*, 2017; RONCONI *et al.*, 2018).

Estudos experimentais têm evidenciado que a exposição ao TBT promove alterações significativas no sistema vascular, as quais variam de acordo com a dose e o tempo de exposição. Em modelos experimentais utilizando doses acima do limite aceitável de ingestão diária, Ribeiro Júnior *et al.* (2016) e Ximenes *et al.* (2017) observaram prejuízos vasculares após 15 dias de exposição ao TBT na dose de 500 ng/kg/dia em ratas Wistar. Nesses estudos, a exposição ao TBT resultou em redução da biodisponibilidade de NO, associada ao aumento da produção de EROs, configurando um quadro de estresse oxidativo e foram observadas alterações estruturais, como espessamento das artérias mesentéricas e dos arcos aórticos, acompanhadas por a-

centuada deposição de colágeno (RIBEIRO JÚNIOR *et al.*, 2016); XIMENES *et al.*, 2017).

Entretanto, evidências indicam que os efeitos vasculares do TBT não se restringem a exposições em doses elevadas. Rodrigues *et al.* (2014) demonstraram que a exposição a uma dose inferior ao limite aceitável (100 ng/kg/dia) foi capaz de reduzir a resposta vascular à fenilefrina em anéis de aorta de ratas Wistar, associando essas alterações funcionais a anormalidades morfológicas na parede da aorta. Esses também efeitos não se limitam ao leito estudado, em coração perfundido demonstraram que a exposição ao TBT induziu disfunção endotelial, com prejuízo na resposta vasodilatadora ao 17 β -estradiol, além de aumento na deposição de colágeno (DOS SANTOS *et al.*, 2012). Esses achados sugerem que diferentes leitos vasculares apresentam susceptibilidade às ações do TBT, reforçando o caráter sistêmico de sua toxicidade cardiovascular.

O compilado apresentado por Ronconi *et al.* (2018) destaca que TBT promove efeitos vasculares dependentes da dose e do leito vascular analisado, demonstrando que a disfunção vascular associada à exposição se manifesta, principalmente, por alterações morfológicas na parede arterial e pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio.

Dessa forma, dados mais recentes corroboram essa hipótese. Mendes *et al.* (2022) demonstraram que a exposição subaguda ao TBT promoveu aumento da contração, bem como elevação de marcadores de estresse oxidativo,

associado com espessamento da camada íntima-média da aorta, reforçando o envolvimento do estresse oxidativo nos processos de disfunção endotelial e remodelamento vascular induzidos pelo agente tóxico.

CONCLUSÃO

De modo geral, os estudos evidenciam que o TBT é capaz de induzir alterações estruturais na parede dos vasos, associadas ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, os quais são amplamente destacados na literatura como fatores que contribuem para o desencadeamento de processos de disfunção endotelial e remodelamento vascular. Como também fica evidente que os efeitos do TBT sobre a estrutura vascular não são homogêneos, podendo variar conforme o tempo de exposição, a concentração, e o leito vascular analisado, o que reforça a complexidade de sua ação no sistema cardiovascular.

Assim, embora avanços importantes tenham sido alcançados na compreensão dos efeitos histomorfométricos induzidos pelo TBT, ainda existem lacunas a serem preenchidas quanto aos mecanismos envolvidos como exposições crônicas em baixas doses leitos de residências, em diferentes sexos ou às possíveis interações com hormônios, destacando a necessidade de novos estudos para melhor elucidar os impactos desse contaminante sobre o sistema vascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALZIEU, C. *et al.* Tin contamination in Arcachon Bay: Effects on oyster shell anomalies. *Marine Pollution Bulletin*, v.17, p. 494–8, 1986. DOI: 10.1016/0025-326X(86)90636-3.
- ALZIEU, C. Impacto ambiental do TBT: a experiência francesa. *Science of the Total Environment*, v. 258, p. 99-102, 2000. DOI: 10.1016/S0048-9697(00)00510-6.
- BARROS A.R. *et al.* A história de um biomarcador de sucesso: o imposex em gastrópodes como ferramenta de estudo no ensino experimental das ciências. *CAPTAR - Ciência e Ambiente para Todos*, v. 5, p. 75–87, 2014. DOI: 10.34624/captar.v5i2.13467
- BRANDES, R. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension*, v. 64, n. 5, p. 924–928, 2014. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03575.
- CARNEIRO, F.F. *et al.* (Org.). Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, v. 1, p. 624, 2015.
- DOS SANTOS, R. L. *et al.* Tributyltin Impairs the Coronary Vasodilation Induced by 17 β -Estradiol in Isolated Rat Heart. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, v. 75, n. 16–17, p. 948–959, 2012. DOI: 10.1080/15287394.2012.69523.
- DU, J. *et al.* Environmental Remediation Techniques of Tributyltin Contamination in Soil and Water: A review. *Chemical Engineering Journal*, v. 235, p. 141–150, 2014. DOI: 10.1016/j.cej.2013.09.044.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on Arequest from the Commission to Assess the Health Risks to Consumers Associated with Exposure to Organotin in Foodstuffs. *EFSA Journal*, v. 2, n. 10, p. 102, 2004. DOI: 10.2903/j.efsa.2004.102.
- FORTIER, A.; GULLAPALLI, V.; MIRSHAMS, R. A. Review of Biomechanical Studies of Arteries and their Effect on Stent Performance. *International Journal of Cardiology: Heart & Vessels*, v. 4, p. 12–18, 2014. DOI: 10.1016/j.ijchv.2014.04.007.
- GIESEN, J. A. S. *et al.* Sex Differences in Progesterone-Induced Relaxation in the Coronary Bed from Normotensive Rats. *Journal of Molecular Endocrinology*, v. 69, p. 91-102, 2020. DOI: 10.1530/JME-19-0171.
- GORE, A. C. *et al.* EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*, v. 36, p. E1-E150. 2015. DOI: 10.1210/er.2015-1010.
- INCALZA, M. A. *et al.* Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular Pharmacology*, v. 100, p. 1–19, 2018. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
- JIN, R. C. & LOSCALZO, J. Vascular Nitric Oxide: Formation and Function. *Journal of Blood Medicine*, v. 2010, n. 1, p. 147–162, 2010. DOI: 10.2147/JBM.S7000.
- MARTINEZ-LEMUS, L. A. The dynamic structure of arterioles. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 110, n. 1, p. 5–11, 2012. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00813.x.
- MENDES, A. B. A. *et al.* Evaluation of the effects produced by subacute tributyltin administration on vascular reactivity of male wistar rats. *Toxicology*, v. 465, n. 153067, p. 153067, 2022. DOI: 10.1016/j.tox.2021.153067.
- OLIVEIRA, R. C. & SANTELLI, R. E. Occurrence and chemical speciation analysis of organotin compounds in the environment: a review. *Talanta*, v. 82, n. 1, p. 9–24, 2010. DOI: 10.1016/j.talanta.2010.04.046.
- PEREIRA, C. L. V. *et al.* Cardiotoxicity of environmental contaminant tributyltin involves myocyte oxidative stress and abnormal Ca²⁺ handling. *Environmental Pollution*, v. 247, p. 371–382, 2019. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.01.053.
- PUGSLEY, M. K. & TABRIZCHI, R. The Vascular System. An Overview of Structure and Function. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, v. 44, n. 2, p. 333–340, 2000. DOI: 10.1016/S1056-8719(00)00125-8.

RIBEIRO JÚNIOR, R. F. *et al.* Tributyltin chloride increases phenylephrine-induced contraction and vascular stiffness in mesenteric resistance arteries from female rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 295, p. 26–36, 2016. DOI: 10.1016/j.taap.2016.02.005.

RODRIGUES, S. M. L. *et al.* Tributyltin contributes in reducing the vascular reactivity to phenylephrine in isolated aortic rings from female rats. *Toxicology Letters*, v. 225, n. 3, p. 378–385, 2014. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.01.002.

RONCONI, K. DE S.; STEFANON, I.; RIBEIRO JUNIOR, R. F. Tributyltin and vascular dysfunction: The role of oxidative stress. *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, 2018. DOI: 10.3389/fendo.2018.00354.

RUTKOWSKA, A. *et al.* Stanowisko polskiego towarzystwa endokrynologicznego dotyczące związków endokrynnie czynnych (edc). *Endokrynologia Polska*, v. 66, n. 3, p. 276–285, 2015. DOI: 10.5603/EP.2015.0035.

SCHRÖDER, K. NADPH oxidases: Current aspects and tools. *Redox Biology*, v. 34, n. 101512, p. 101512, 2020. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101512.

SNOEIJ, N. J.; PENNINKS, A. H., SEINEN, W. Atividade biológica de compostos organoestânicos - uma visão geral. *Environmental Research*. v. 44, p. 335-53, 1987. DOI: 10.1016/s0013-9351(87)80242-6.

XIMENES, C. F. *et al.* Tributyltin chloride disrupts aortic vascular reactivity and increases reactive oxygen species production in female rats. *Environmental Science and Pollution Research*, p. 24509-24520, 2017. DOI: 10.1007/s11356-017-0061-8.