

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Igor Grespan Negherbon

**NEFROTOXICIDADE RELACIONADA À EXPOSIÇÃO CRÔNICA AO CÁDMIO:
UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Florianópolis

2022

Igor Grespan Negherbon

**NEFROTOXICIDADE RELACIONADA À EXPOSIÇÃO CRÔNICA AO CÁDMIO :
UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de curso (CIF5351) como requisito parcial para obtenção do Título de Farmacêutico.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Regina dos Santos

Florianópolis

2022

Igor Grespan Negherbon

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Negherbon, Igor Grespan

Nefrotoxicidade relacionada à exposição crônica ao cádmio
: Uma revisão de escopo / Igor Grespan Negherbon ;
orientador, Claudia Regina dos Santos, 2022.
53 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Cádmio. 3. Rins. 4. Toxicidade . 5.
Biomarcadores. I. Regina dos Santos, Claudia. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Farmácia. III. Título.

**NEFROTOXICIDADE RELACIONADA À EXPOSIÇÃO CRÔNICA AO CÁDMIO:
UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado e aprovado em sua forma final pela
Coordenadoria Trabalho de Conclusão de Curso do Departamento de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 22 de Novembro de 2022

Profª. Dra. Liliete Canes de Souza
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Profª. Dra. Claudia Regina dos Santos
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Profª. Dra. Cristiane Ribeiro de Carvalho
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Profª. Dra. Dirleise Colle
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

RESUMO

O cádmio é um metal pesado altamente tóxico, que é amplamente utilizado na indústria, especialmente na galvanoplastia, produção de pigmentos e baterias de Li-Cd. Devido a reciclagem ineficiente de resíduos e produção de efluentes, ocorre a contaminação dos solos agrícolas e fontes de água. Os produtos alimentícios são responsáveis pela maior parte da exposição humana em indivíduos não-fumantes, em virtude dessa contaminação ambiental. A absorção ocorre em sua maioria pelos pulmões através da inalação de partículas contendo cádmio, principalmente a fumaça do cigarro. Pela via oral o cádmio compete com diversos metais essenciais pela absorção intestinal, e ao entrar na corrente sanguínea chega aos rins geralmente na forma de um complexo Cd-MT (cádmio ligado a metalotioneína). Nos Túbulos proximais, o cádmio é responsável por diversos danos como estresse oxidativo mediado pela formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), alteração das cascatas de sinalização e adesão celular, que acabam gerando uma série de eventos que culminam em apoptose, autofagia e necrose das células tubulares, que podem ser irreversíveis e progredir para uma insuficiência renal. Uma das formas de detecção desses danos renais, precoce e sensível é através da monitorização biológica, por meio de biomarcadores de efeito e exposição, sendo que os principais são as β 2- microglobulinas (β 2-m) e a *N*-acetil- β -D-glucosaminidase (NAG). O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento dos possíveis danos renais à exposição crônica ao cádmio, através de uma revisão de escopo, utilizando as bases de dados Pubmed e ScienceDirect. Diante do exposto, pode-se concluir que a exposição crônica ao cádmio está associada a danos renais devido ao potencial organocumulativo desse metal e a grande afinidade pelos rins.

Palavras-chave: Cádmio. Rins. Exposição. Biomarcadores. Danos. Urina.

ABSTRACT

Cadmium is a highly toxic heavy metal, which is widely used in industry, especially in electroplating, pigment production and Li-Cd batteries. Due to the inefficient recycling of waste and effluent production, contamination of agricultural soils and water sources occurs. Food products are responsible for most of human exposure in non-smokers, due to this environmental contamination. Absorption occurs mostly through the lungs by inhalation of cadmium-containing particles, mainly cigarette smoke. By oral route, cadmium competes with several essential metals for intestinal absorption, and when entering the bloodstream, it usually reaches the kidneys in the form of a Cd-MT complex (cadmium bound to metallothionein). In the proximal tubules, cadmium is responsible for several damages, such as oxidative stress mediated by the formation of reactive oxygen species (ROS), changes in signaling cascades and cell adhesion, which end up generating a series of events that culminate in apoptosis, autophagy and necrosis. tubular cells, which can be irreversible and progress to renal failure. One of the ways to detect this renal damage, in an early and sensitive way, is through biological monitoring, through biomarkers of effect and exposure, the main ones being β 2-microglobulins (β 2-m) and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG). The aim of this study was to carry out a survey of possible kidney damage from chronic exposure to cadmium, through a scoping review, using the Pubmed and ScienceDirect databases. Given the above, it can be concluded that chronic exposure to cadmium is associated with kidney damage due to the organocumulative potential of this metal and the great affinity for the kidneys.

Keywords: Cadmium. Kidneys. Exposure. Biomarkers. Damage. Urine.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
1.1	FONTES DE CONTAMINAÇÃO DE CÁDMIO	8
1.2	LISTA DE SUBSTÂNCIAS PRIORITÁRIAS E PRODUÇÃO E REFINAÇÃO MUNDIAL DE CÁDMIO	8
1.3	EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO CÁDMIO	10
1.4	EXPOSIÇÃO AMBIENTAL AO CÁDMIO	10
1.4.1	TABAGISMO	11
1.5	TOXICOCINÉTICA	12
1.6	TOXICODINÂMICA	13
1.7	MONITORAMENTO AMBIENTAL PARA O CÁDMIO	13
1.8	MONITORAMENTO BIOLÓGICO PARA O CÁDMIO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVOS GERAIS	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	METODOLOGIA	18
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
4.1	ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS RELACIONADOS À EXPOSIÇÃO AO CÁDMIO E DANO RENAL	21
4.2	METALOTIONEÍNAS	23
4.3	LESÃO NO TÚBULO PROXIMAL INDUZIDO POR CÁDMIO	24
4.3.1	Estresse Oxidativo	26
4.3.2	Alterações nas cascatas de sinalização celular	28
4.3.2.1	<i>Resposta de proteína desdobrada</i>	28
4.3.2.2	<i>Liberação de cálcio no retículo endoplasmático</i>	29
4.3.2.3	<i>Apoptose mediada pela via mitocondrial</i>	31
4.3.2.4	<i>Apoptose mediada pela via dependente de p53</i>	32
4.3.3	Alterações nas células de adesão	33
4.4	LESÃO GLOMERULAR INDUZIDA POR CÁDMIO	33
4.5	HIPERTENSÃO INDUZIDA POR CÁDMIO	34

4.6	NEFROPATIA DIABÉTICA INDUZIDA POR CÁDMIO	35
4.7	CÂNCER RENAL INDUZIDO POR CÁDMIO	37
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
6	REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

1.1 FONTES DE CONTAMINAÇÃO DE CÁDMIO

Descoberto em 1817 na Alemanha por Friedrich Stromeyer, o cádmio é um metal pesado, macio, brancoazulado e está naturalmente presente no ambiente, como no ar, solos e sedimentos ou mesmo na água do mar. (Kumar *et al.*, 2018). O cádmio é comumente encontrado em minérios de zinco, onde geralmente forma uma impureza isomórfica no mineral de zinco, esfalerita (ZnS) (MORROW, 2000). Pode ser raramente encontrado como sulfeto de cádmio (CdS) no mineral greenockita (Hurlbut, 1957).

As principais fontes de liberação do cádmio na natureza ocorrem através de resíduos industriais ou de fontes antropogênicas (SMEDLEY, KINNIBURGH, 2002).

As atividades antropogênicas incluem mineração de metais não ferrosos e posteriormente o seu processamento, aplicação de fertilizantes fosfatados, queima de combustíveis fósseis, como carvão ou petróleo, incineração a céu-aberto de resíduos urbanos, como plásticos, escapamento para o ar das instalações de produção de ferro e aço, e a reciclagem inadequada e ineficiente de resíduos de baterias de níquel-cádmio (Sahmoun *et al.*, 2005).

A emissão do cádmio também pode ocorrer de forma natural para o meio ambiente como resultado da combustão de florestas, erupção vulcânica, geração de aerossol a partir do sal marinho e outros fenômenos naturais como erosão e abrasão de rochas (Kumar *et al.*, 2018).

No entanto, são necessários anos de exposição para que os sinais de toxicidade crônica se tornem aparentes. Além disso, a toxicidade de metais pesados pode ocorrer de várias formas, dependendo da via de exposição, forma química, dose, afinidade tecidual, idade e sexo (JOHRI, JACQUILLET, UNWIN, 2010).

1.2 LISTA DE SUBSTÂNCIAS PRIORITÁRIAS E PRODUÇÃO E REFINAÇÃO MUNDIAL DE CÁDMIO

Grandes agências norte americanas como a ATSDR (Agência de Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças) e a EPA (Agência de Proteção Ambiental) publicam uma lista, em

ordem crescente de prioridade, de substâncias com base em uma combinação de sua frequência, toxicidade e potencial de exposição humana. Esta lista é revisada e publicada a cada 2 anos, conforme tabela 1 (ATSDR, 2012). Percebe-se que na lista há alguns metais e o cádmio em 2019 ocupava o 7º lugar.

Tabela 1 - Lista de Substâncias Prioritárias, segundo ATSDR (2019)

Classificação de 2019	Nome da substância
1	ARSÊNICO
2	CHUMBO
3	MERCÚRIO
4	CLORETO DE VINIL
5	BIFENILOS POLICLORADOS
6	BENZENO
7	CÁDMIO
8	BENZO(A)PIRENO
9	HIDROCARBONETOS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS

Fonte: Adaptado de ATSDR (2019).

Grandes instituições científicas, como o Serviço Geológico dos Estados Unidos (USGS - U.S. Geological Survey), publicam anualmente estatísticas e informações sobre a demanda e fluxo mundial de minérios, como por exemplo o cádmio, bem como suas reservas, refinação e produção. No último anuário publicado em 2018, a China ocupava o primeiro lugar como maior produtor e refinador, seguido pela Coréia do Sul e Japão, conforme tabela abaixo (USGS, 2018).

Tabela 2 - Produção mundial e refinação de cádmio por país em 2018.

País	2014	2015	2016	2017	2018
China	8201	8162	8222 ^R	8200 ^E	8200 ^E
Coréia do Sul	5645	5600 ^E	5273 ^R	4960 ^R	5000 ^E
Japão	1829	1959	1988	2142	1979
Canadá	1187	1159	2305	1802	1676
Casaquistão	1633	1475	1500 ^E	1500 ^E	1500 ^E
México	1409	1283	1244	1142 ^R	1357
Rússia	1200	1200	1200	1200	1200
Holanda	1100 ^R	1100 ^R	1100 ^R	1100 ^R	1100
Brasil	200	200	200	200	200

E: estimado, R:revisado Fonte: Adaptado de USGS (2018).

1.3 EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO CÁDMIO

A exposição ocupacional ao cádmio pode ocorrer em todos os setores da indústria, mas principalmente na manufatura e na construção. Os trabalhadores podem ficar expostos durante a fundição e refinação de metais e a fabricação de baterias, plásticos, revestimentos e painéis solares. Galvanoplastia, usinagem de metais, soldagem e pintura são operações associadas à exposição ao cádmio. Trabalhadores envolvidos em operações de aterros sanitários, reciclagem de peças eletrônicas como de baterias de Ni-Cd ou reciclagem de plásticos podem estar expostos ao cádmio. Outras fontes de exposição ocupacional incluem trabalhadores de compostagem e coletores de resíduos que estão potencialmente expostos a poeira que pode conter cádmio (OSHA, 2004).

Atividades que envolvem mineração constituem também uma fonte de exposição ocupacional e ambiental a este metal (Ćwieliag-Drabek *et al.*, 2020).

1.4 EXPOSIÇÃO AMBIENTAL AO CÁDMIO

A principal fonte de exposição ambiental ao cádmio ocorre através da ingestão de alimentos e água provenientes de zonas contaminadas, inalação de partículas do ar ambiente

ou fumaça de tabaco. Para os não fumantes, os alimentos são a principal fonte de exposição ao cádmio (NTP, 2005).

A rota de entrada do cádmio na cadeia alimentar ocorre através de solos agrícolas, que podem conter naturalmente cádmio, ou de fontes antropogênicas, como deposição atmosférica ou aplicação de fertilizantes fosfatados e compostagem de resíduos municipais (Alloway et al. 1999). Estabilizantes usados em plásticos que entram em contato com alimentos também são outras fontes de exposição (GALAL-GORCHEV, 1993).

Os níveis de cádmio nos alimentos variam de acordo com o tipo de alimento, práticas agrícolas e de cultivo, quantidade de deposição atmosférica e outras contaminações antropogênicas (MORROW, 2000).

Altas concentrações de Cádmio estão presentes em crustáceos, moluscos bivalves, ostras, cefalópodes e caranguejos, devido a capacidade que possuem de filtrar e acumular metais de ambientes aquáticos; também é encontrado em vísceras, como fígado e rim, em sementes oleaginosas, grãos de cacau e certos cogumelos selvagens (SATARUG, 2018). Arroz e trigo, vegetais de folhas verdes, batatas, cenouras e aipo podem conter as maiores concentrações de cádmio, dependendo do nível de contaminação do solo (Sirot *et al.*, 2008).

1.4.1 TABAGISMO

O tabagismo é uma importante fonte não ocupacional de exposição ao cádmio, onde a inalação da fumaça do cigarro é a principal fonte de exposição ao cádmio para fumantes (CDC, 2005).

As folhas de tabaco naturalmente absorvem íons metálicos e compostos do solo através de suas raízes. Alguns fatores influenciam nos níveis de metais absorvidos pelas plantas de tabaco como as concentrações de metais nativos no solo, uso de corretivos do solo, como fertilizantes fosfatados, dejetos animais ou lodo de esgoto e o próprio pH do solo (Adamu *et al.*, 1989)

O cádmio é adicionado aos papéis de cigarro para evitar que o papel se apague depois de aceso (Engida *et al.*, 2017). Os dados disponíveis na literatura informam que o teor de cádmio em cigarros fabricados em diferentes países do mundo varia de 0,21 a 2,79 µg por unidade, enquanto a concentração no tabaco varia de 0,5 a 5 µg/g (MASSADEH, ALALI, JARADAT, 2005).

Há aproximadamente 2 µg de Cd em um único cigarro, onde 10% é inalado durante o tabagismo. Um único maço de cigarros contém 19-20 cigarros filtrados (dependendo do país)

que podem depositar 2-4 µg de Cd nos pulmões de tabagistas (BESARATINIA, PFEIFER, 2008).

1.5 TOXICOCINÉTICA

A absorção de cádmio pelos pulmões por inalação é de aproximadamente 25 a 50% e pelo trato gastrointestinal 3 a 10% (JOSEPH, 2009). Alguns fatores influenciam diretamente na absorção: No tabagismo, o cádmio presente na fumaça do cigarro tem uma maior absorção, devido ao pequeno tamanho das partículas na fumaça e a alta de superfície e deposição alveolar (Takenaka *et al.*, 2004). Fatores fisiopatológicos e nutricionais, como baixa ingestão ou deficiência de íons, promovem um aumento na absorção de cádmio (ATSDR, 2012).

O cádmio compete pela absorção gastrointestinal com outros metais essenciais, por meio de transportadores específicos, como o transportador de metal divalente (DMT1), ZIP e canais de cálcio. Uma deficiência de ferro aumenta a expressão do DMT1, resultando em um aumento na absorção de cádmio. (Gerasimenko *et al.*, 2016). Outros transportadores que estão envolvidos na captação luminal de cádmio, incluem o ZIP8 e ZIP14, que atuam na absorção de ferro, manganês e zinco, e o transportador de zinco ZTL1 (OHTA, OHBA, 2020). Os canais de cálcio também servem como transportadores de cádmio, já que o mesmo serve como um homólogo iônico ou mimetizador da proteína de membrana Ca₂₊-ATPase (ZALUPS, AHMAD, 2003).

No plasma, o cádmio circula principalmente ligado à metalotioneína e à albumina (ROBERTS, CLARK, 1988). Nos tecidos o cádmio forma conjugados com tióis de baixo peso molecular, como a glutatona (GSH) e a cisteína (Cys), esses conjugados atuam como homólogos moleculares ou mimetizadores nos sítios de absorção de aminoácidos, oligopeptídeos, ânions e cátions orgânicos ou outras moléculas homeostáticas importantes (ZALUPS, AHMAD, 2003).

Após a entrada do cádmio na circulação sistêmica, a partir dos pulmões ou intestinos, ele é entregue aos órgãos-alvo. Inicialmente há uma alta concentração de cádmio no fígado, e com o tempo ocorre uma redistribuição para o rim, que é o principal órgão de acúmulo a longo prazo (ORLOWSKI, PIOTROWSKI, 2003). No córtex renal, o tempo de meia-vida do cádmio varia de 6 a 38 anos (ELINDER, 2019). No sangue o tempo de meia-vida varia de 3 a 4 meses (SILVER, LOZOFF, MEEKER, 2013).

Não são conhecidas reações de biotransformação direta do cádmio como oxidação, redução ou alquilação em humanos. Sendo assim o cádmio absorvido é excretado muito lentamente, aproximadamente 0,007 e 0,009% da carga corporal é excretada na urina e nas fezes, respectivamente, por dia (ATSDR, 2012).

1.6 TOXICODINÂMICA

O cádmio ligado a metalotioneína é lentamente liberado do fígado para a circulação periférica e subsequentemente filtrado livremente pelos glomérulos renais. A partir do filtrado glomerular, o Cd-MT (cádmio ligado a metalotioneína) é reabsorvido pelos túbulos proximais e distais por endocitose adsorptiva com o auxílio do transportador ZIP8 localizado na superfície apical das células tubulares renais (Wang *et al.*, 2007). A quantidade de cádmio nas células dos túbulos renais aumenta durante a vida de cada indivíduo (SVARTENGREN, 1986).

Nas células tubulares, o Cd-MT entra nos lisossomos onde os íons cádmio são liberados da metalotioneína e atinge outras organelas subcelulares. Esses íons liberados causam lesão tubular renal (Sabolic *et al.*, 2010). Esses danos são causados pela perturbação da homeostase de Ca^{2+} e do gradiente eletroquímico, induzindo estresse oxidativo, infiltração de células inflamatórias e regulação negativa das coenzimas mitocondriais Q9 e Q10 (RANA, TANGPONG, RAHMAN, 2018).

O cádmio também induz as células renais à apoptose, os radicais livres e o estresse do retículo endoplasmático contribuem separadamente dependendo dos tipos de células (Yang *et al.*, 2009). Um dos primeiros sintomas de danos renais é a disfunção tubular, caracterizada por proteinúria de baixo peso molecular (Jarup *et al.*, 1998).

1.7 MONITORAMENTO AMBIENTAL PARA O CÁDMIO

Em 1974, o NIOSH (Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional), responsável por recomendar padrões de saúde e segurança, desenvolveu os limites de exposição permissíveis (PELs), conforme recomendados pela Organização Americana para a Segurança e Saúde no Trabalho (Occupational Safety and Health Administration – OSHA), através de uma Norma Geral de Contaminantes do Ar da Indústria (29 CFR 1910.1000) (PREVENTION, 2022).

A OSHA estabelece como Limite de Exposição Ocupacional Permitido o valor de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de cádmio no ar em média considerando uma jornada de trabalho semanal de 40 horas, não excedendo 8 horas diárias (OSHA, 2004).

No Brasil os limites de exposição, em uma jornada de trabalho semanal de 40 horas, tem como objetivo seguir o padrão internacional nas tabelas de valores de referência de instituições como ACGIH (Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais), NIOSH (Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional), OSHA (Administração de Segurança e Saúde Ocupacional) e BAuA (Instituto Federal de Segurança e Saúde Ocupacional Alemão), conforme preconizados na NR-15 (CLT, 2020).

Tabela 3 - Limites ambientais para exposição ocupacional no Brasil (atualizados em 2022)

Agente Químico	CAS	LEO - ED	LEOCD	Reajuste	Notação	Grau de insalubridade	Última revisão
Cádmio elementar	r 7440-43-9	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	-	Semana 1	IBE	Máximo	2022
Cádmio, compostos inorgânicos como Cd	Vários	2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (fração respirável)	-	Semana 1	IBE	Máximo	2022

CAS: Chemical Abstracts Service, LEO-CD: Limite de Exposição Ocupacional de Curta Duração (períodos que não ultrapassam 15min), LEO-ED: Limite de Exposição Ocupacional de Exposição diária (períodos que não ultrapassam 8h) IBE: agentes químicos que tem IBE (Indicadores biológicos de exposição) previsto na NR-7. Fonte: Adaptado de NR-15, anexo nº 11

A Agência de Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças, (“Agency for Toxic Substances and Disease Registry” - ASTDR), desenvolveu valores de comparação chamados de Níveis Risco Mínimo (“Minimal Risk Levels” - MRL), para ajudar a identificar produtos químicos que possam ser nocivos. Um MRL é uma estimativa da quantidade de um produto químico que uma pessoa pode ingerir ou inalar todos os dias sem um risco detectável para a saúde (ATSDR, 2012). De acordo com a ASTDR, o MRL para exposição crônica ao cádmio é de 0,01 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ por via inalatória, e 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ por via oral (ATSDR, 2012).

A Administração de Alimentos e Medicamentos (“Food and Drug Administration” - FDA) determinou que os níveis de cádmio na água engarrafada não devem exceder 0,005

mg/L, e que a exposição ao longo da vida a 0,005 mg/L de cádmio na água potável não deve causar efeitos adversos (ATSDR, 2012).

1.8. MONITORAMENTO BIOLÓGICO PARA O CÁDMIO

Os Biomarcadores de exposição confirmam e avaliam a partir de amostras biológicas retiradas de um organismo, a exposição a uma substância em particular (AMORIM, 2003). A exposição ao cádmio, pode ser avaliada tanto na urina quanto no sangue. O cádmio no sangue é indicativo de exposição recente, enquanto o cádmio na urina reflete uma exposição a longo prazo (ADAMS, NEWCOMB, 2014). A metodologia empregada na quantificação de cádmio na urina é a espectrometria de massa de plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) e no sangue a espectrofotometria eletrotérmica de absorção atômica (AAS) ou técnicas de ICP-MS (Kaplan *et al.*, 2009).

Os biomarcadores de efeito indicam as alterações bioquímicas, fisiológicas ou comportamentais decorrentes da exposição e absorção da substância química (AMORIM, 2003). Para as análises desses biomarcadores, são utilizados procedimentos imunológicos, como ELISA, rádio-imunoensaios e látex-imunoensaios (KLOTZ, WEISTENHÖFER, DREXLER, 2013).

Na exposição/intoxicação ao cádmio, pode ocorrer a disfunção dos túbulos renais e assim uma reabsorção ineficiente de todas as proteínas de baixo peso molecular na urina primária, como β 2- microglobulina (β 2-m), glicoproteína formadora de complexo humano (pHC) (também conhecida como α 1-microglobulina), proteína de ligação ao retinol (RBP), metalotioneína (MT), e enzimas como *N*-acetil- β -D-glucosaminidase (NAG), logo haverá um aumento da excreção dessas proteínas na urina (Wolff *et al.*, 2006).

Em níveis de exposição mais altos ou conforme a lesão tubular renal progride, ocorre uma disfunção tubular mais generalizada com perdas urinárias de glicose e aminoácidos, bicarbonato e fosfato, todas características de uma síndrome renal de Fanconi (Nogawa *et al.*, 1975). Níveis urinários aumentados de proteínas de alto peso molecular, como a albumina, também foram relatados (Chen *et al.*, 2006). É importante ressaltar que a proteinúria tubular de baixo peso molecular não é detectada pelo teste clínico de varetas de urina, e esse diagnóstico pode ser perdido durante um exame médico de rotina (JOHRI, JACQUILLET, UNWIN, 2010).

A proteína de ligação ao retinol (RBP) é considerada um marcador mais específico de disfunção tubular proximal, pois níveis altos de β 2- microglobulina (β 2-m) na urina podem indicar patologias não renais, como câncer (Manzar *et al.*, 1992), amiloidose e exposição ao óxido nítrico (Halatek *et al.*, 2005), e doenças autoimunes como artrite reumatóide (Peterson *et al.* 1969). Já a albuminúria é classificada como um marcador mais específico de lesão glomerular (Navas-Acien *et al.*, 2009).

De acordo com Bernard, a taxa de excreção urinária de β 2- microglobulinas (β 2-m) ou proteínas de ligação ao retinol (RBP), indicam o nível de dano renal pela exposição ao cádmio (BERNARD, 1997). Uma proposta de interpretação destas avaliações é apresentada na Tabela 3.

Tabela 4 - Interpretação dos valores elevados de β 2-m e RBP

β2-m ou RBP na urina (μg/g creatinina)	Significado
<300	Valor normal
300 - 1000	Tubulopatia por cádmio incipiente (possibilidade de reversibilidade após a remoção da exposição). Nenhuma mudança na TFG.
1.000 - 10.000	Proteinúria tubular reversível que pode levar ao declínio acelerado da TFG com a idade. TFG normal ou levemente alterada.
>10.000	Nefropatia evidente por cádmio geralmente associada à diminuição da TFG

TFG: Taxa de Filtração Glomerular. Fonte: Adaptado de BERNARD (1997)

Outro biomarcador de lesão tubular renal que demonstrou excelentes resultados em estudos pré-clínicos, é a proteína transmembranar Kim-1, que atua como um regulador de adesão celular e endocitose nas células regeneradoras dos túbulos renais lesionados. Após lesões isquêmicas ou tóxicas, a proteína Kim-1, é expressa em altas concentrações nos túbulos proximais, já em rins saudáveis essa proteína não é detectável (VAIDYA, FERGUSON, BONVENTRE, 2008).

Sendo assim, fica evidente que a exposição ao cádmio pode ter origens diversas assim como causar vários danos em nível de sistema renal. Avaliar de forma crítica o que vem sendo publicado a respeito permitirá consolidar em um documento alguns destes achados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Descrever possíveis danos renais à exposição crônica ao cádmio, através de uma revisão de escopo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Elucidar as principais fontes de exposição ocupacional e ambiental ao homem.
- II. Buscar os mecanismos toxicocinéticos e toxicodinâmicos implicados nos efeitos nefrotóxicos do cádmio.
- III. Listar e discutir as formas de monitoramento biológico considerando os principais biomarcadores de exposição e de efeito propostos na literatura.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão em escopo cuja metodologia é um mapeamento da literatura em um determinado campo de interesse, fornecendo uma cobertura aprofundada. Constitui de cinco etapas: identificar a questão de pesquisa, identificar estudos relevantes, selecionar os estudos, mapear os dados, agrupar as informações, resumir e relatar os resultados. Desta forma, a revisão foi desenvolvida a partir da metodologia adaptada do Estudos de escopo: rumo a um marco metodológico do *International journal of social research methodology* (ARKSEY; O'MALLEY, 2005).

A seleção dos artigos de interesse foi realizada através das bases de dados Pubmed e Science Direct utilizando o descritor MeSH para direcionar os seguintes temas: (“Kidney Disease by Cadmium” OR “Kidney Failure by Cadmium” OR “Nephrotoxicity by Cadmium” OR “Nephropathies by Cadmium”) AND (“Cadmium Contamination” OR “Alimentar Cadmium Contamination OR “Cadmium Exposition” OR “Ambiental Exposition by Cadmium”) AND (“Cadmium and Tabaco”) AND (“Cadmium Toxicokinetics” OR “Cadmium Toxicodynamics”) AND (“Kidney Biomarkers” OR “Kidney Biomarkers by Cadmium” OR “Nephrotoxicity Biomarkers”) AND (“Cadmium Biological Analisis”).

Os critérios de inclusão foram: artigos científicos disponíveis nos idiomas inglês, espanhol e português, publicados até dezembro de 2021, referentes a estudos clínicos que evidenciam as possíveis nefropatias associadas à exposição ao cádmio.

Os critérios de exclusão foram: artigos publicados em línguas diferentes das mencionadas acima e artigos não disponíveis na íntegra.

A seleção dos estudos foi realizada através da triagem dos artigos pela leitura dos resumos, nas bases de dados com termos MeSH mencionados previamente. A próxima etapa consistiu-se na filtragem dos artigos por meio dos critérios de inclusão e exclusão, para posterior leitura na íntegra. Os artigos que se adequaram aos critérios e objetivos específicos do trabalho serão salvos em PDF, e utilizando o software de gerenciamento de referência Mendeley Desktop V.1.19.4 foram excluídas as duplicatas.

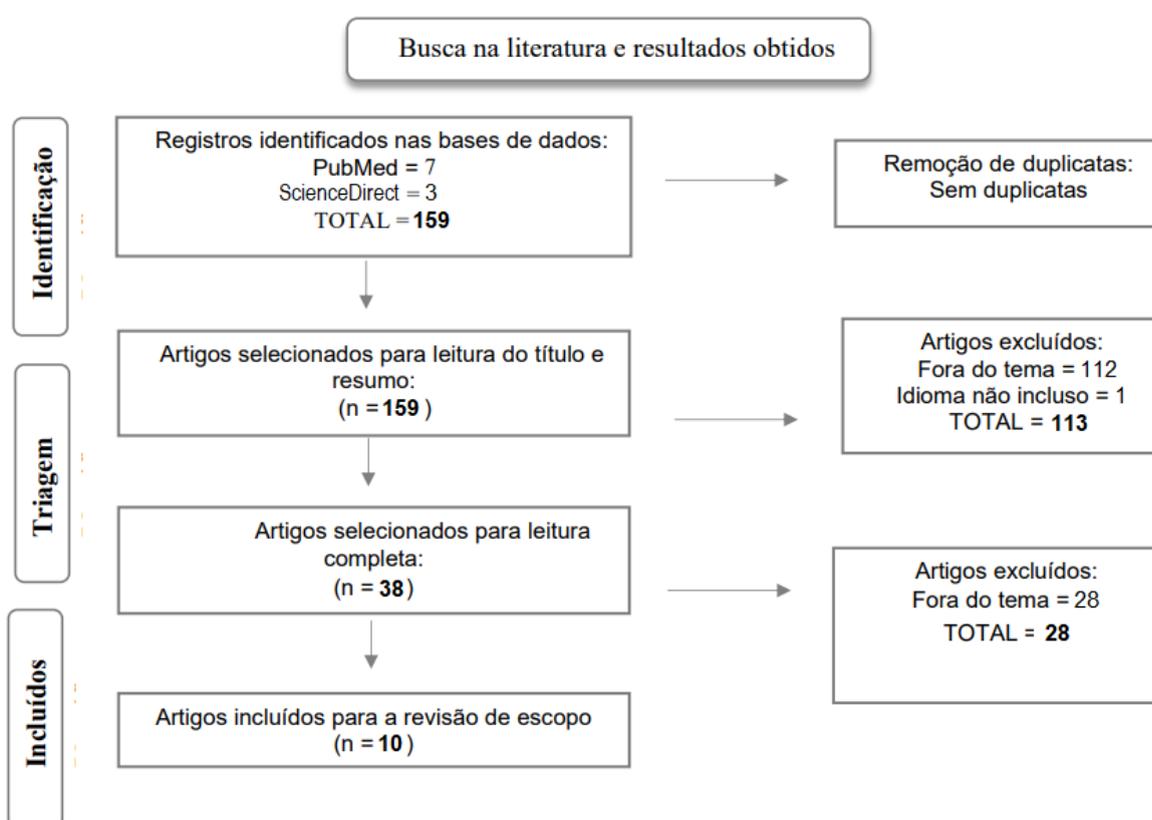
As informações relevantes dos artigos selecionados foram extraídas e organizadas de forma descritiva, seguindo as etapas das fases de intoxicação. Iniciando pela exposição onde será abordado as fontes de contaminação, seguido pelas fases de toxicocinética e toxicodinâmica, e por último a fase clínica, a fim de discutir as nefropatias e seus biomarcadores.

Outras fontes bibliográficas incluíram a Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ASTDR, Agência de Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças) e Occupational Safety and Health Administration (OSHA, Administração de Segurança e Saúde Ocupacional) site governamentais que fornecem orientações e informações sobre substâncias tóxicas e seus efeitos nocivos ao homem, e os impactos aos indivíduos expostos a resíduos perigosos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 159 artigos foram recuperados (Pubmed: 26, Science Direct: 133), não foram encontrados artigos duplicados. Após a leitura do título e resumo, e avaliação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 10 artigos para a revisão de escopo. No banco de dados Science Direct foram encontrados 133 artigos sendo selecionados para inclusão apenas 3, na base de dados Pubmed, dos 26 artigos encontrados apenas 7 foram selecionados. Totalizando então 10 artigos para a revisão de escopo, conforme a Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma para seleção dos artigos incluídos no estudo



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

4.1 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS RELACIONADOS À EXPOSIÇÃO AO CÁDMIO E DANO RENAL

Foram encontrados 5 trabalhos com estudos epidemiológicos feitos em humanos, abordando a relação entre a exposição crônica ao cádmio e surgimento de patologias renais ou associadas aos rins, conforme tabela abaixo, onde foram plotados alguns dados como ano em que o estudo foi feito e país, o tipo de exposição, sexo e idade dos indivíduos que participam do estudo e os principais achados laboratoriais. Fica evidente que os estudos onde foram feitos os estudos, apresentam uma maior produção e refinação de cádmio, conforme apresentados na tabela 2, e por consequência uma maior poluição ambiental.

Tabela 5 - Características dos estudos epidemiológicos.

Ano	Local	Tipo de exposição	Gênero	Idade	Principais achados laboratoriais	Referência
1996	Austrália	Ambiental	♂♀	18-85	Cd urinário + Albuminúria em indivíduos com DM II	PMID: 18045586
2005	Suécia	Ambiental	♂	54-63	Associação entre DM, α 1-microglobulina, NAG e Cd.	PMID: 16263522
2012	Coréia do Sul	Ambiental	♂♀	≥ 20	Hipertensão associada ao Cd sérico	PMID: 22692952
2004	China	Ambiental	♂♀	35 \geq 55	Cd Urinário > 10 μ g/g de creatinina associado nefropatias	PMID: 18692183
2004	China	Ambiental e Ocupacional	♂♀	≥ 36	\uparrow β 2-m, NAG, albumina urina associado exposição Cd	PMID: 15688855

DM: Diabetes Mellitus, NAG: N-acetil- β -D-glucosaminidase, Cd: cádmio, β 2-m: β 2- microglobulinas. Fonte: elaborada pelo autor.

- Artigo 1

Haswell-Elkins e colaboradores (1996), Austrália, realizaram um estudo de base populacional, em povos indígenas que possuem maior potencial de exposição ao cádmio e

danos renais, devido ao consumo de frutos do mar com alto teor de cádmio. Os achados deste estudo evidenciaram níveis elevados de cádmio urinário e albuminúria em indivíduos com diabetes mellitus II, e em indivíduos não diabéticos não havia essa associação (Haswell-Elkins *et al.*, 2007).

- Artigo 2

Åkesson e colaboradores (1999-2000), Suécia, realizaram um estudo de base populacional Women's Health in the Lund Area (WHILA), com 816 mulheres. O estudo demonstrou uma associação significativa entre o cádmio, os biomarcadores de lesão tubular renal α 1-microglobulina e N-acetil- β -D-glucosaminidase (NAG) e diabetes, comprovando que cádmio intensifica os efeitos induzidos pelo diabetes nos rins (Åkesson *et al.*, 2005).

- Artigo 3

Lee e colaboradores (2012), Coreia do Sul. Realizaram uma análise transversal em 5.919 indivíduos, para avaliar a associação entre o nível de cádmio no sangue e a pressão arterial. Nos quartis mais altos, foi observado o aumento de 2,243 e 1,975 mmHg na pressão diastólica em mulheres e homens respectivamente. Foi evidenciado uma associação significativa entre os níveis de cádmio no sangue, hipertensão e risco de pré-hipertensão, em mulheres e homens (LEE, KIM, 2012).

- Artigo 4

Wu e colaboradores (2008), China, investigaram a evolução dos danos renais induzidos pelo cádmio em uma população de 148 moradores de uma área poluída por cádmio, onde os efluentes de uma fundição eram despejados ao um rio que irrigava as plantações de arroz. As concentrações de Cádmio no arroz chegavam a 0,5 mg Cd/kg de arroz. Os resultados demonstraram que níveis de cádmio urinário $> 10 \mu\text{g/g}$ de creatinina, estavam relacionados ao comprometimento tubular e glomerular progressivo. O estudo também evidenciou que a disfunção renal induzida por cádmio pode ser reversível se a concentração de cádmio urinário for inferior a $10 \mu\text{g/g}$ antes da diminuição da exposição, caso contrário, pode ser irreversível ou agravada (Wu *et al.*, 2008).

- Artigo 5

Jin e colaboradores (2004), China, selecionaram 44 indivíduos, com histórico de exposição ocupacional e que habitavam uma área contaminada por cádmio (grupo A), 88 indivíduos, sem histórico de exposição ocupacional, que moravam na mesma área (grupo B) e 88 indivíduos que não tinham histórico de exposição ocupacional e ambiental (grupo C). O aumento da excreção de β 2-microglobulina, N-acetil-beta-D-glicosaminidase e albumina, foi maior no grupo A do que no grupo B, sugerindo que a exposição ao cádmio ocupacional e ambiental, resulta em maior prevalência de disfunção renal, em relação apenas a exposição ambiental (Jin *et al.*, 2004).

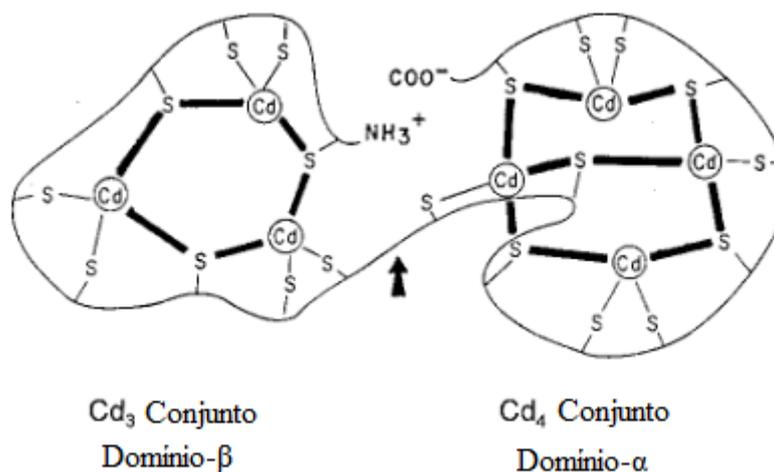
4.2 METALOTIONEÍNAS

As metalotioneínas (MTs) são proteínas de baixo peso molecular, que em condições fisiológicas normais, se ligam ao cobre, ferro e zinco (HIMENO, SUMI, FUJISHIRO, 2019). Essas proteínas desempenham papéis na fixação intracelular dos oligoelementos e na desintoxicação de substâncias nocivas, como o cádmio, sequestrando-o no complexo inerte Cd-MT (cádmio ligado a metalotioneína) (KLAASSEN, LIU, DIWAN, 2009 ; Sakulsak *et al.*, 2012).

O acúmulo de cádmio no fígado e nos rins ocorre devido à capacidade desses dois órgãos de sintetizar as metalotioneínas, que são os precursores da desintoxicação do cádmio (Sakulsak *et al.*, 2012).

As MTs se ligam ao cádmio através de quatro grupos tiol de cisteínas, desta forma o cádmio é tetraedricamente coordenado ao enxofre, configurando uma ligação particularmente forte (Sabolic *et al.*, 2010). Os grupos tiol dessas proteínas metálicas podem complexar sete cátions divalentes, como o Ca^{2+} , conforme imagem abaixo (NIELSEN, BOHR, PENKOWA, 2006).

Figura 2 - Sete átomos de cádmio coordenados aos grupos tiol da metalotioneína.



Fonte: Adaptado de KLAASSEN, CHOUDHURI (1999)

4.3 LESÃO TUBULAR INDUZIDA POR CÁDMIO

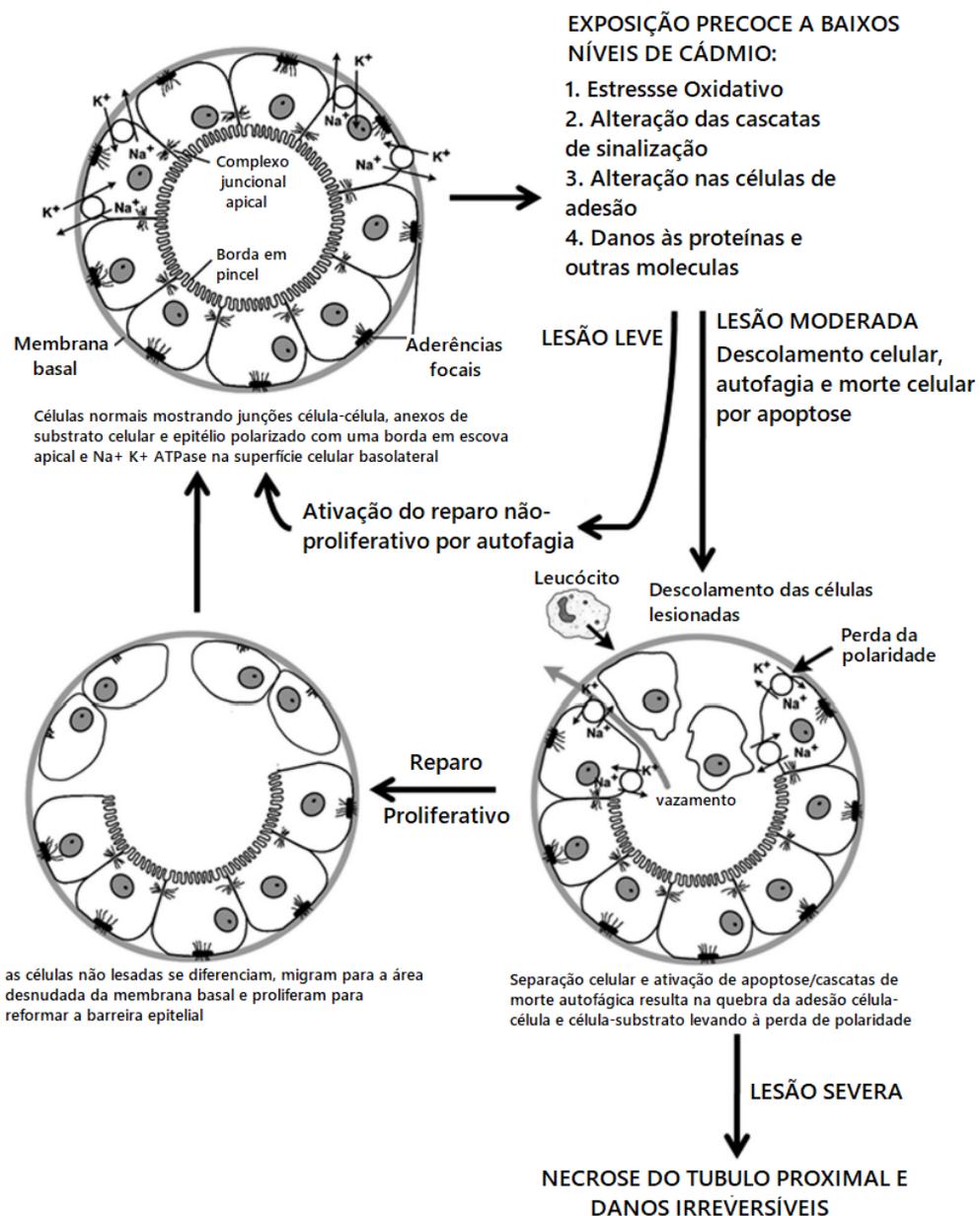
Quando os níveis de cádmio nos rins excedem uma concentração de 150 $\mu\text{g/g}$ de tecido, os mecanismos de defesa intracelular, como a metalotioneína e a glutathione, são superados e as células danificadas e começam a morrer (GOBE, CRANE, 2010 ; PROZIALECK, EDWARDS, 2010).

A apoptose ou morte celular programada, constitui um mecanismo intrínseco da célula para o suicídio, inicia pela ativação das caspases que iniciam uma cascata de eventos alterando a morfologia da célula apoptótica, caracterizado pelo arredondamento da célula, condensação da cromatina, fragmentação do núcleo e a liberação de corpos apoptóticos (Nikoletopoulou *et al.*, 2013). A necrose constitui uma forma descontrolada de morte celular induzida por lesão externa, como hipóxia ou inflamação, levando a ruptura da membrana celular e extravasamento do conteúdo celular nas áreas circundantes, resultando em uma cascata de inflamação e dano tecidual (ELMORE, 2007 ; D'ARCY, 2019). A autofagia é um processo programado em que componentes celulares danificados, como proteínas ou mesmo organelas inteiras, são fagocitados em vesículas, conhecidas como autofagossomos, que posteriormente são degradados por lisossomos (SHINTANI, KLIONSKY, 2004 ; MIZUSHIMA *et al.*, 2008 ; PROZIALECK, EDWARDS, 2012).

Em homeostase, as células epiteliais tubulares estão ligadas entre si e à membrana basal, através de complexos juncionais especializados. Com o acúmulo de cádmio nos túbulos proximais, começam a ocorrer alterações na função das células epiteliais. Os primeiros efeitos

envolvem estresse oxidativo, interrupção das cascatas de sinalização celular e alteração na adesão celular. Se a lesão for leve, ocorre um reparo não proliferativo autofágico para preservar a função celular. Porém se a lesão for moderada a grave, pode ocorrer o descolamento celular seguido de morte celular autofágica e apoptótica. Esse processo desencadeia uma resposta proliferativa de reparo, a transição epitelial-mesenquimal. Se a lesão das células for generalizada e grave, ocorre necrose dos túbulos proximais e danos irreversíveis (PROZIALECK, EDWARDS, 2012).

Figura 3 - Modelo esquemático de lesão tubular proximal induzida por cádmio.



Fonte: Adaptado de Prozialeck *et al.*, (2012).

4.3.1 Estresse Oxidativo

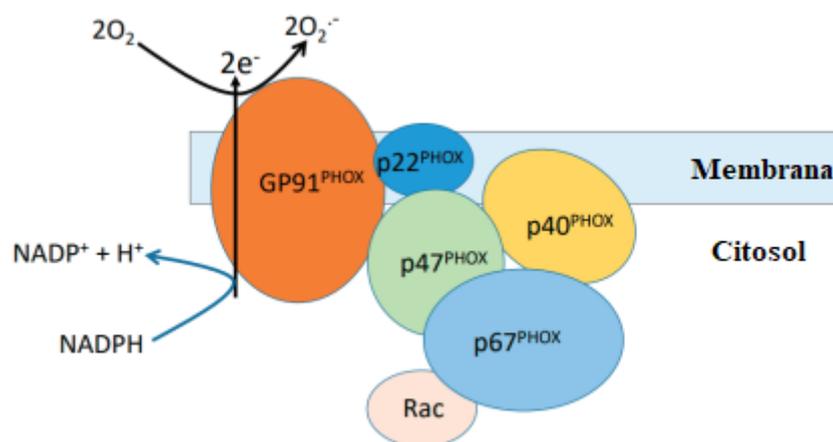
As enzimas superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) e catalase (CAT), fornecem uma proteção eliminando diretamente espécies reativas de oxigênio (ERO), convertendo-os em espécies menos reativas (PANDEY, RIZVI, 2010).

O ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) é dismutado pela ação da enzima superóxido dismutase (SOD), formando peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que posteriormente é metabolizado em água (H_2O) e oxigênio (O_2) pela ação da catalase e da glutathione (GSH) peroxidase, esta última retira hidrogênios de duas moléculas de glutathione (GSH) gerando glutathione oxidada (GSSG), que é regenerado a glutathione (GSH) pela atividade da GSH reductase (GR). A depleção desse sistema antioxidante, leva a formação do radical hidroxila (OH^{\cdot}), que é muito mais reativo, provocando danos às proteínas, lipídios e DNA. (Souza-Arroyo *et al.*, 2022).

O estresse oxidativo induzido por cádmio ocorre por um desequilíbrio na homeostase redox, através de dois mecanismos independentes, mas relacionados (JOMOVA, VALKO, 2011). O primeiro mecanismo envolve a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO), como o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radicais hidroxila (OH^{\cdot}) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), como o óxido nítrico (NO). O segundo mecanismo ocorre por meio da depleção de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidases (Gpx) e glutathione reductase (GR), devido à alta afinidade do cádmio por grupos sulfidril (SH) (BECHARA, 1996).

Outro mecanismo capaz de provocar estresse oxidativo envolve as enzimas NADPH oxidase (NOX). Em condições fisiopatológicas, as NOXs, em particular NOX2 e NOX4 no rim, podem gerar espécies reativas de oxigênio (ERO) excessivamente, através da transferência de elétrons do NADPH para o oxigênio molecular (Sedeek *et al.*, 2013). Por um mecanismo de resposta celular, é formado um complexo associado à membrana, por cada subunidade da enzima NADPH oxidase (NOX). Apenas a subunidade GP91 catalisa a formação do ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) (YAN, ALLEN, 2021).

Figura 4 - Modelo esquemático representando a formação de ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) através da NADPH oxidase (NOX).

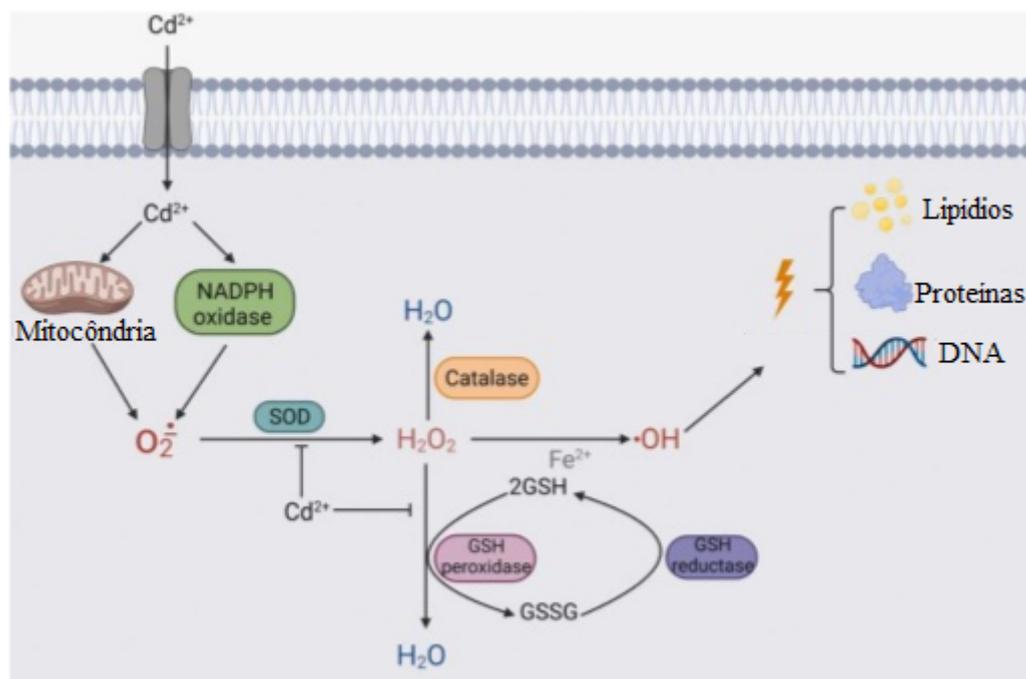


Fonte: Adaptado de YAN e ALLEN, (2021)

O cádmio pode substituir o ferro em diversas proteínas citoplasmáticas e de membrana, como a ferritina e a apoferritina, aumentando a concentração de íons Fe^{2+} livres, que por sua vez participam da reação de Fenton formando espécies reativas de oxigênio (ERO) (WÄTJEN, BEYERSMANN, 2004). A reação de Fenton, consiste em uma reação redox, no qual o peróxido de hidrogênio, oxida o Fe^{2+} em Fe^{3+} , formando íon hidroxila e radical hidroxila, conforme equação abaixo (PIGNATELLO, OLIVEROS, MACKAY, 2006).



Figura 5 - Modelo esquemático de estresse oxidativo induzido por cádmio, levando a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO).



Fonte: Adaptado de Souza-Arroyo *et al.*, (2022)

4.3.2 Alterações nas cascatas de sinalização celular

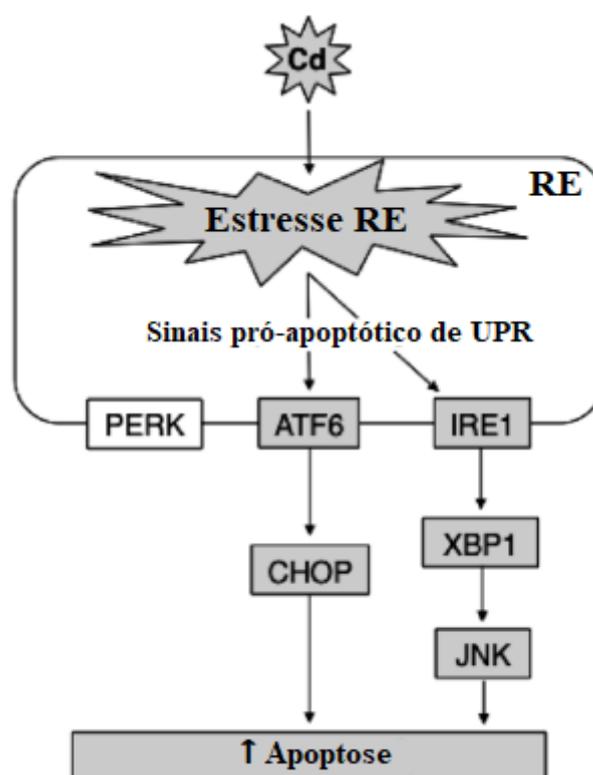
4.3.2.1 Resposta de proteína desdobrada

O acúmulo de proteínas mal dobradas no RE (Retículo Endoplasmático), devido a condições fisiopatológicas, provocam estresse no RE, induzindo uma resposta adaptativa coordenada chamada Resposta de Proteína Desdobrada (UPR) (LEE, 2001; KAUFMAN *et al.*, 2002). Essa resposta atua reduzindo o estresse do RE, através do sistema ubiquitina (Ub)-proteassoma, porém quando a UPR é incapaz de recuperar as células, o estresse do RE induz a apoptose (Fujiwara *et al.*, 2012).

A apoptose mediada por estresse do RE, ocorre através de 3 principais proteínas de membrana: Quinase do Retículo Endoplasmático (PERK), Fator 6 Ativador da Transcrição (ATF6) e Enzima 1 Dependente de Inositol (IRE1). A proteína ATF6, ativa a transcrição da Proteína Homóloga C/EBP (CHOP), enquanto a proteína IRE1 ativa a transcrição da Proteína Ligação X-box 1 (XBP1), que por sua vez fosforila a proteína C-Jun N-terminal Quinase

(JNK). As vias ATF6-CHOP e IRE1-XBP1-JNK participam do processo de apoptose desencadeada pelo estresse do RE induzido pelo cádmio (Yokouchi *et al.*, 2007, 2008).

Figura 6 - Diagrama esquematizado da sinalização UPR pró-apoptótica induzida por cádmio nos rins.



Fonte: Adaptado de Fujiwara *et al.* (2012)

4.3.2.2 Liberação de cálcio no retículo endoplasmático

O cádmio pode elevar os níveis de cálcio no citosol das células tubulares renais, por consequência, o excesso de cálcio citosólico induz a apoptose nas células tubulares renais por meio da via calpaína-caspase (THÉVENOD, 2009 ; Yeh *et al.*, 2009).

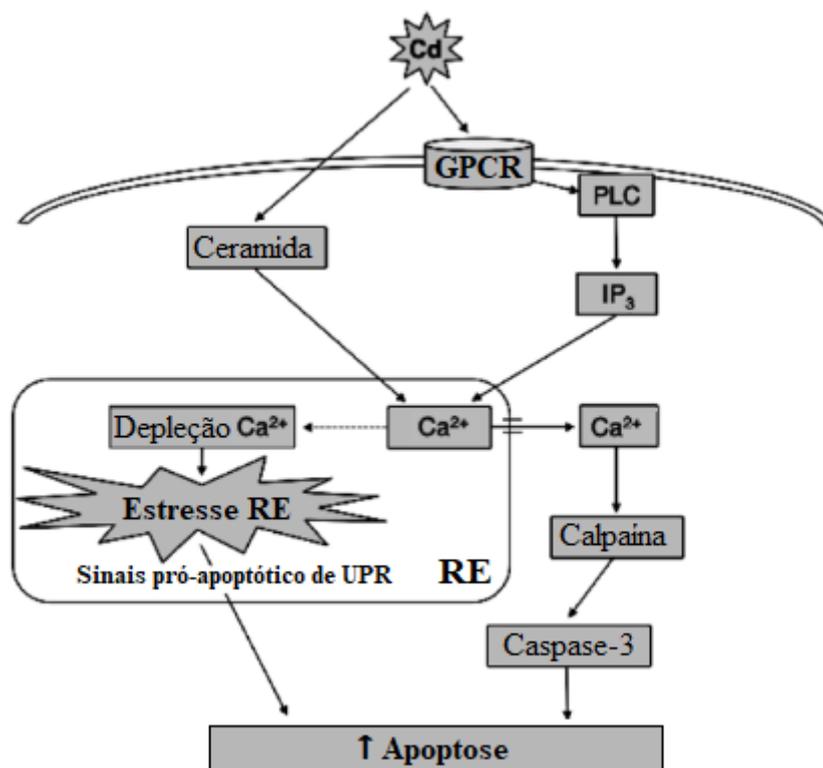
Quando o cádmio se liga ao Receptor Acoplado à Proteína G (GPCR), a subunidade α_q da GPCR ativa uma enzima da membrana plasmática, a Fosfolipase C (PLC). Quando ativada, a PLC hidrolisa o Fosfatidilinositol 4,5-Bifosfato (PIP2) formando dois mensageiros secundários, o Inositol 1,4,5-Trifosfato (IP3) e o Diacilglicerol (DAG). Por ser solúvel no citoplasma, o IP3 se liga ao receptor IP₃R na superfície do Retículo endoplasmático (RE),

induzindo a liberação de cálcio do RE, aumentando os níveis citosólicos de cálcio (Dupont *et al.* 2016 ; LAWAL , ELLIS, 2012).

Através da ativação de cascatas de sinalização celular, a apoptose pode ocorrer por meio de autofagia, devido ao aumento da degradação proteica, mediado por proteases dependentes de cálcio (calpaínas e caspases) (TEIXEIRA, FILIPPIN, XAVIER, 2012). O sistema calpaína-caspase constitui uma via de degradação de proteínas, composta de duas enzimas dependentes de cálcio livre citoplasmático, e de um inibidor endógeno, a calpastatina (POWERS, KAVAZIS, DERUISSEAU, 2005; GOLL, 2003).

O cádmio também induz a formação de esfingolípídios, como a ceramida, que atua como um segundo mensageiro, induzindo a liberação de cálcio do RE e consequente apoptose mediada por calpaína-caspase (Fujiwara *et al.* 2012).

Figura 7 - Diagrama esquematizando a apoptose induzida por cádmio por meio da liberação de cálcio do RE no rim.



Cd: cádmio. Fonte: Adaptado de Fujiwara *et al.* (2012)

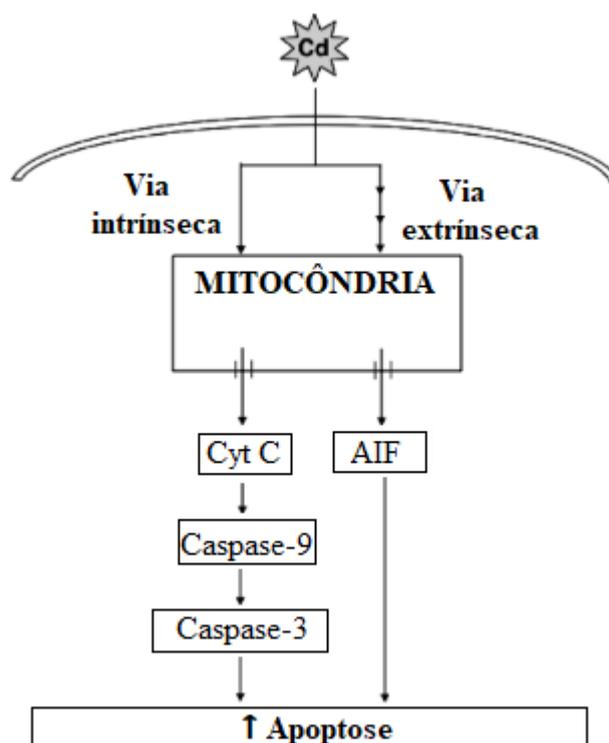
4.3.2.3 Apoptose mediada pela via mitocondrial

Em estudos feitos em células mesangiais renais de camundongos, foi observado que o cádmio pode estimular a liberação de fatores pró-apoptóticos da mitocôndria, indicando que o cádmio ativa uma via dependente e outra independente de caspase, levando a morte celular (LIU, TEMPLETON, 2008 ; LEE, ABOUHAMED, THÉVENOD, 2006).

A via intrínseca mediada pelas mitocôndrias pode ser iniciada por diversos estímulos como o estresse oxidativo mediado por espécies reativas de oxigênio (ERO) e cálcio citosólico. Por meio desses estímulos a mitocôndria libera proteínas pró-apoptóticas como o Citocromo c (Cyt c), seguida pela ativação da caspase-9 e caspase-3 para induzir a apoptose (LIU, TEMPLETON, 2008).

Pela via extrínseca mediada por fatores de morte celular, o cádmio pode estimular a liberação de fatores pró-apoptóticos como o fator indutor de apoptose (AIF) da mitocôndria (LIU, TEMPLETON, 2008 ; LEE, ABOUHAMED, THÉVENOD, 2006).

Figura 8 - Diagrama esquematizando a apoptose induzida por cádmio por meio via mitocondrial no rim.



Cd: cádmio. Fonte: Adaptado de Fujiwara *et al.* (2012)

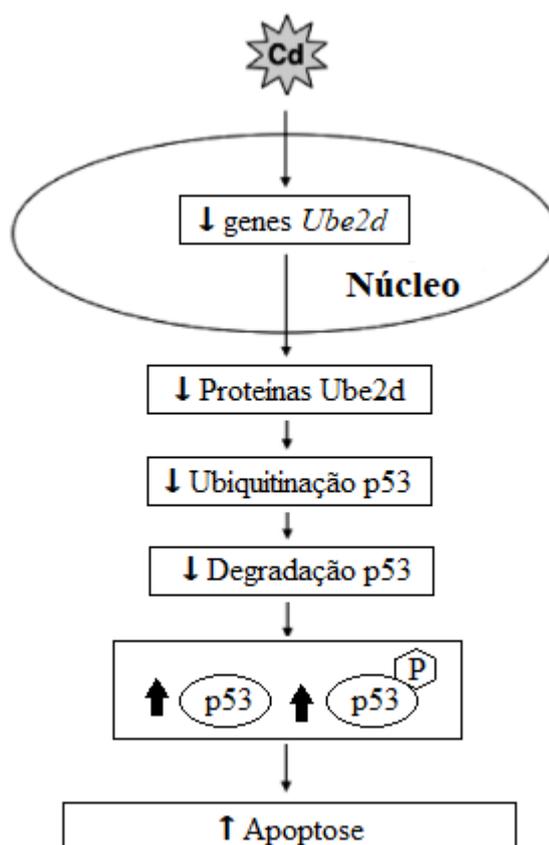
4.3.2.4 Apoptose mediada pela via dependente de p53

Em estudos feitos em células epiteliais renais de ratos, foi evidenciado que a exposição ao cádmio, levou a uma regulação negativa do gene *Ube2d4*, relacionado ao sistema Ub-proteassoma (Jungmann *et al.*, 1993 ; HWANG, FURUCHI, NAGANUMA, 2008).

O sistema Ub-proteassoma constitui uma unidade de degradação dependente de ATP para proteínas lesionadas ou de vida curta, essas proteínas são ubiquitinadas e posteriormente degradadas pela proteossoma (CIEHANOVER, HOD, HERSHKO, 1978).

Com a supressão do gene *Ube2d* e suas proteínas, ocorre a inibição da ubiquitinação de p53 e sua degradação, levando a superacumulação de p53 e sua fosforilação nas células, induzindo a ligação de p53 ao DNA e a apoptose das células dos túbulos renais (Fujiwara *et al.*, 2012).

Figura 9 - Diagrama esquematizando a apoptose induzida por cádmio por meio via dependente de p53 no rim.



Cd: cádmio. Fonte: Adaptado de Fujiwara *et al.* (2012)

4.3.3 Alterações nas células de adesão

O efeito tóxico primordial do cádmio, envolve a interrupção da adesão célula-célula mediada por caderina, nos túbulos proximais. As caderinas são moléculas de adesão celular dependentes de cálcio, localizadas comumente em junções aderentes em células epiteliais (PROZIALECK, EDWARDS, 2007). Resultados de um estudo in-vitro feito por Prozialeck e colaboradores, mostraram que o cádmio pode interagir sítios de ligação dependentes de cálcio nos domínios extracelulares e alterar suas propriedades de adesão (PROZIALECK, 2000).

O domínio extracelular da caderina contém sítios de ligação dependentes de cálcio e regiões adesivas, enquanto o domínio intracelular contém uma proteína, β -catenina ligada à α -catenina, que liga todo o complexo ao citoesqueleto de actina (PROZIALECK, EDWARDS, 2007 ; THÉVENOD, 2009). O processo de apoptose pode ocorrer quando a β -catenina é liberada do complexo juncional para o citosol, onde ela pode entrar no núcleo, e se ligar aos fatores de transcrição: fator intensificador linfóide (Lymphoid Enhancer Factor - LEF) e fator de célula T (T-Cell Factor - TCF), alterando a expressão gênica do ciclo celular (Thévenod *et al.*, 2007).

4.4 LESÃO GLOMERULAR INDUZIDA POR CÁDMIO

Os glomérulos renais também estão expostos ao cádmio durante a filtração do plasma (TEMPLETON, CHAITU, 1990 ; DORIAN, GATTONE II, KLAASEN, 1992 ; Urio *et al.*, 1998). As células mesangiais dos glomérulos renais possuem uma alta contratilidade, e para poder regular a filtração glomerular podem sofrer uma deformação capilar (Kriz *et al.*, 1990 ; SCHÖCKLMANN, LANG, STERZEL, 1999). Devido a essa contratilidade, a exposição ao cádmio pode provocar alterações na morfologia glomerular, por meio de um fenótipo miofibroblástico proliferativo e expressão de α -actina de músculo liso e colágeno fibrilar, onde as células mesangiais começam a exibir características de células musculares lisas e fibroblastos (KAWADA, KOYAMA, SUZUKI, 1989 ; JOHNSON, 1994 ; Patel *et al.*, 2003).

Outra causa de dano glomerular e tubular, porém de forma indefinida, ocorre por meio da perturbação nas proteínas da junção intercelular (N- e E-caderinas e claudinas 2 e 5), presentes nos glomérulos e túbulos proximais (PROZIALECK, LAMAR, LYNCH, 2003).

Esses danos glomerulares, provocam uma redução progressiva na taxa de filtração glomerular, caracterizado por albuminúria, que podem levar a uma insuficiência renal terminal (Bernard *et al.*, 1990).

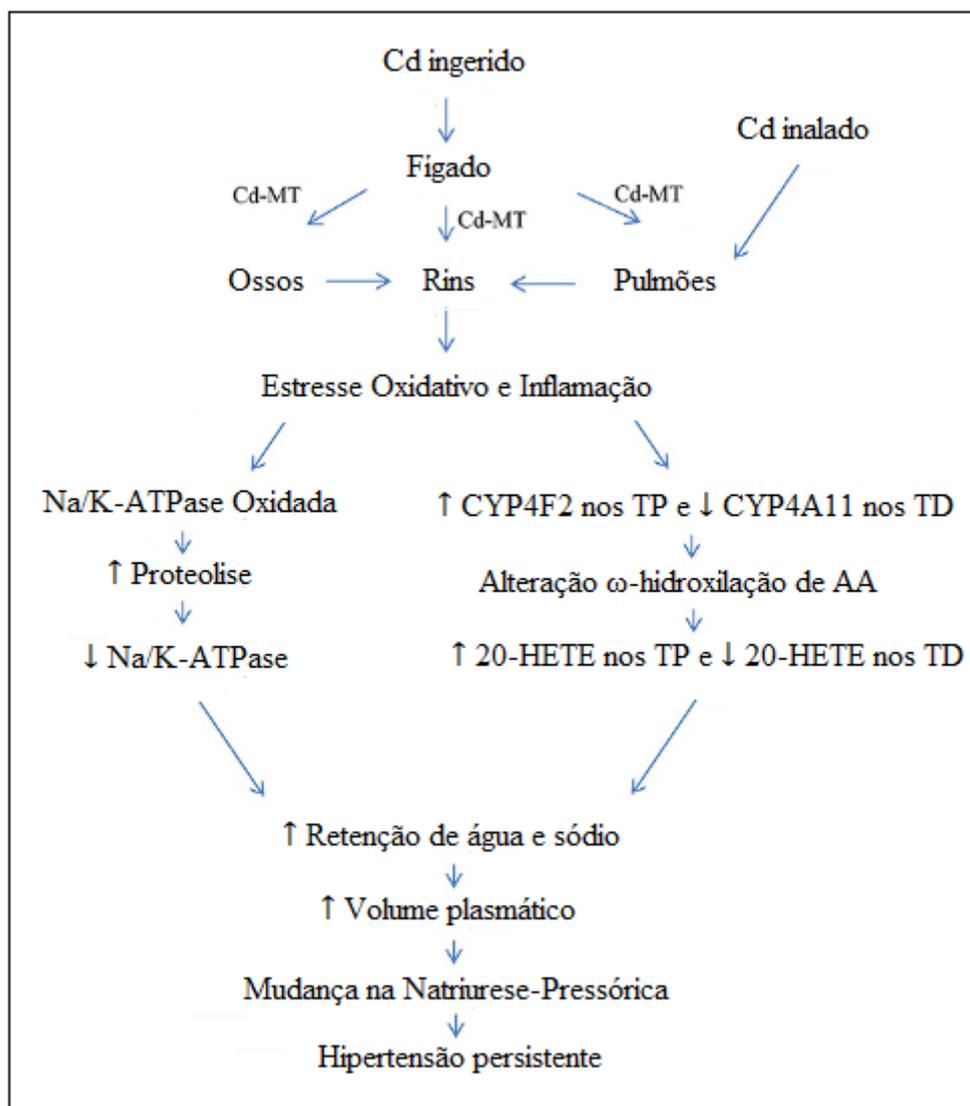
4.5 HIPERTENSÃO INDUZIDA POR CÁDMIO

Em um estudo feito por Barker e colaboradores, foram examinados a correlação entre o cádmio e as proteínas CYP4A11 e CYP4F2, em amostras de fígado e rim post-mortem de indivíduos australianos. Os níveis da proteína CYP4A11 no córtex renal apresentaram uma correlação inversa com os níveis de Cd, enquanto os níveis da proteína CYP4F2 eram diretamente proporcionais aos níveis de Cd (Baker *et al.* 2002 , 2003 , 2005). Ambas as enzimas são responsáveis pela catalisação da ω -hidroxilação do ácido araquidônico para produção de 20-HETE (Lasker *et al.*, 2000). Na alça de Henle, o eicosanóide 20-HETE exerce efeito natriurético, promovendo uma redução na reabsorção de sódio (FAN, MUROYA, ROMAN, 2015).

A reabsorção dos complexos Cd-MT (cádmio ligado a metalotioneína) pelos túbulos contorcidos proximais e subsequente degradação, resulta na liberação de íons Cd^{2+} , ocasionando estresse oxidativo e redução de antioxidantes endógenos, como glutathiona e bilirrubina (Nair *et al.*, 2015). O estresse oxidativo e danifica várias proteínas em células epiteliais tubulares, especialmente a Na/K-ATPase (THÉVENOD, FRIEDMANN, 1999). A Na/K-ATPase oxidada é degradada pela proteassoma e protease endo-lisossomal, levando à diminuição da concentração celular e da atividade de transporte de sódio da Na/K-ATPase. Por outro lado, a inflamação causada pelo cádmio nos túbulos renais aumenta a expressão da proteína CYP4F2 nos túbulos proximais e diminui a CYP4A11 nos túbulos distais. Com o desequilíbrio dessas proteínas CYP e alteração da hidroxilação ω -hidroxilação do ácido araquidônico, ocorre um aumento de 20-HETE nos túbulos proximais e redução nos túbulos distais (Baker *et al.* 2003 , 2005 ; Garret *et al.*, 2010).

Com a atividade reduzida da Na/K-ATPase e níveis baixos de 20-HETE nos túbulos distais, ocorre um aumento na retenção de sal e água na circulação sistêmica aumentando o volume plasmático. O aumento do volume plasmático por um tempo muito prolongado simultaneamente ao aumento da retenção de sódio, provoca uma mudança na natriurese pressórica que leva a hipertensão persistente (SATARUG, VESEY, GOBE, 2017).

Figura 10 - Diagrama esquemático da patogênese da hipertensão relacionado à exposição prolongada ao cádmio.



Cd: cádmio, Cd-MT: cádmio ligado a metalotioneína. TD: túbulo distal, TP: túbulo proximal. Fonte: Adaptado de Satarug *et al.* (2017).

4.6 NEFROPATIA DIABÉTICA INDUZIDA POR CÁDMIO

Uma das complicações mais graves do diabetes é a nefropatia diabética, que constitui a perda da função renal crônica, associada à albuminúria, diminuição da depuração da creatinina, alteração da morfologia glomerular e degeneração tubular (SCHRIJVERS, DE VRIESE, FLYVBJERG, 2004).

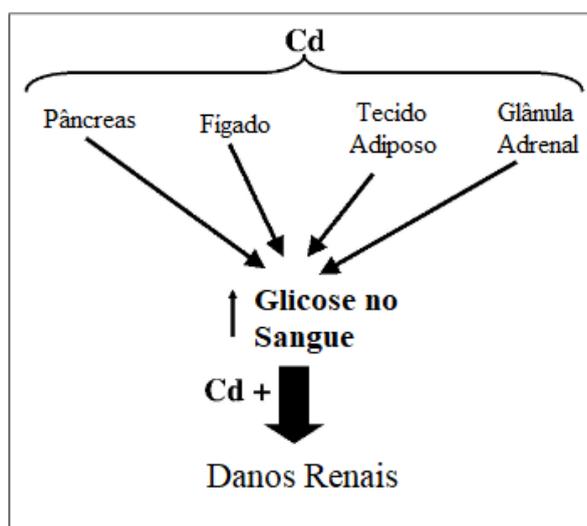
Resultados de um estudo, onde ratos Sprague-Dawley adultos receberam injeções subcutâneas diárias de CdCl_2 (0,6 mg/kg) durante 5 dias por semana, demonstraram que a

exposição ao cádmio, alterou a morfologia das células pancreáticas. Foi observado a presença de lacunas entre as células α e β das ilhotas de Langerhans, que possivelmente alterou a adesão célula-célula, a infiltração de glóbulos vermelhos, a diminuição no volume do corpo celular e a presença de vacúolos. Esses achados sugerem que o cádmio pode alterar a liberação de insulina no pâncreas (EDWARDS, PROZIALECK, 2009).

No fígado, a exposição subcrônica ao cádmio intensificou a atividade das quatro enzimas responsáveis pela gliconeogênese: piruvato carboxilase, PEP carboxiquinase, frutose 1,6-bisfosfatase e glicose 6-fosfatase (MERALI, SINGHAL, 1975 ; Chapatwala *et al.*, 1982). Nos adipócitos, o cádmio diminui a expressão do transportador de glicose (GLUT4) e o transporte de glicose (Han *et al.*, 2003). Nas glândulas adrenais, o cádmio aumenta a liberação de catecolaminas, resultando em um aumento dos níveis séricos de glicose (SHANBAKY, BOROWITZ, KESSLER, 1978). Nos rins, o cádmio diminui a captação de glicose e a expressão do simportador de glicose dependente de Na^+ , SGLT1 (Blumenthal *et al.*, 1998).

Os resultados de estudos epidemiológicos em humanos e experimentais em animais sugerem que o Cádmio induz ou intensifica a nefropatia diabética. A exposição ao cádmio causa danos aos tecidos adiposo, pancreático, hepático e as glândulas suprarrenais, levando à alterações no metabolismo da glicose que resulta em aumento nos níveis séricos de glicose. Níveis elevados de glicose no sangue, associados aos efeitos do cádmio no tecido renal, implicam à lesão renal (EDWARDS, PROZIALECK, 2009).

Figura 11 - Diagrama esquemático resumindo os mecanismos relacionados ao aumento dos níveis séricos de glicose induzidos por cádmio com subsequente dano renal.



Cd: Cádmio. Fonte: Adaptado de Edwards *et al.* (2009).

4.7 CÂNCER RENAL INDUZIDO POR CÁDMIO

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), o cádmio apresenta potencial carcinogênico quando inalado, porém não existem evidências científicas suficientes que demonstrem o mesmo potencial quando o metal é ingerido (IARC 1999 ; WHO 1992 ; 1992).

Esse potencial carcinogênico induzido pelo cádmio ocorre por meio de diversos mecanismos como, danos ao DNA provocados pelo estresse oxidativo com consequente resistência apoptótica, alterações epigenéticas e metilação aberrante de DNA (LIU, QU, KADIISKA, 2009).

A exposição aguda a altas doses de cádmio leva as células a apoptose com potencial metastático diminuído, porém em uma exposição crônica ocorre um processo adaptativo de células epiteliais, com subsequente metaplasia caracterizada pela redução da apoptose, aumento da capacidade de invasão e potencial tumorigênico, desdiferenciação e propriedades de autorrenovação (Zimta *et al.*, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados obtidos no presente estudo, é possível concluir que a exposição crônica ao cádmio tanto ambiental quanto ocupacional, dependendo dos níveis e tempo de exposição, pode levar a danos renais graves como disfunção tubular renal e glomerular, hipertensão, nefropatia diabética e câncer. Porém através de biomarcadores de efeito e de exposição, é possível identificar os danos fisiológicos antes do agravamento das patologias.

Segundo Global Burden of Disease Study a prevalência de doença renal crônica é de aproximadamente 11-13%, e é a 12^a causa de morte mais comum no mundo (Vos et al. 2015). O principal órgão alvo do cádmio são os rins, por esse motivo, a exposição crônica a esse metal pode ser um fator contribuinte significativo para o desenvolvimento de insuficiência renal, principalmente em indivíduos com outras comorbidades como diabetes ou hipertensão, sendo assim uma preocupação crítica de saúde pública, principalmente devido ao caráter progressivo e irreversível da doença (Moody et al. 2018). Este conhecimento pode auxiliar a reconhecer as fontes de exposição, evitar ou minimizar as exposições crônicas e monitorar os indivíduos expostos.

6 REFERÊNCIAS

ADAMS, Scott V.; NEWCOMB, Polly A. Cadmium blood and urine concentrations as measures of exposure: NHANES 1999–2010. **Journal of exposure science & environmental epidemiology**, v. 24, n. 2, p. 163-170, 2014.

ADAMU, Charles A. et al. Residual metal concentrations in soils and leaf accumulations in tobacco a decade following farmland application of municipal sludge. **Environmental Pollution**, v. 56, n. 2, p. 113-126, 1989.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2012. Toxicological profile for Cadmium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Disponível em: www.cdc.gov/ATSDR

ÅKESSON, Agneta et al. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. **Environmental health perspectives**, v. 113, n. 11, p. 1627-1631, 2005.

ALLOWAY, Brian J.; JACKSON, Andrew P.; MORGAN, Hilary. The accumulation of cadmium by vegetables grown on soils contaminated from a variety of sources. **Science of the total Environment**, v. 91, p. 223-236, 1990.

AMORIM, Leiliane Coelho André. Biomarkers for evaluating exposure to chemical agents present in the environment. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 6, p. 158-170, 2003.

BAKER, Jason R. et al. Associations between human liver and kidney cadmium content and immunochemically detected CYP4A11 apoprotein. **Biochemical pharmacology**, v. 63, n. 4, p. 693-696, 2002.

BAKER, Jason R. et al. Potential for early involvement of CYP isoforms in aspects of human cadmium toxicity. **Toxicology letters**, v. 137, n. 1-2, p. 85-93, 2003.

BAKER, Jason R. et al. Renal and hepatic accumulation of cadmium and lead in the expression of CYP4F2 and CYP2E1. **Toxicology letters**, v. 159, n. 2, p. 182-191, 2005.

BECHARA, E. J. Oxidative stress in acute intermittent porphyria and lead poisoning may be triggered by 5-aminolevulinic acid. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research= Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas**, v. 29, n. 7, p. 841-851, 1996.

BERNARD, A. M. et al. Assessment of urinary protein 1 and transferrin as early markers of cadmium nephrotoxicity. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 47, n. 8, p. 559-565, 1990.

BERNARD, Alfred et al. Urinary biomarkers to detect significant effects of environmental and occupational exposure to nephrotoxins. IV. Current information on interpreting the health implications of tests. **Renal Failure**, v. 19, n. 4, p. 553-566, 1997.

BESARATINIA, Ahmad; PFEIFER, Gerd P. Second-hand smoke and human lung cancer. **The lancet oncology**, v. 9, n. 7, p. 657-666, 2008.

BLUMENTHAL, Samuel S. et al. Cadmium decreases SGLT1 messenger RNA in mouse kidney cells. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 149, n. 1, p. 49-54, 1998.

BUCHET, Jean Pierre et al. Renal effects of cadmium body burden of the general population. **The Lancet**, v. 336, n. 8717, p. 699-702, 1990.

CHAPATWALA, K. D. et al. Effect of intraperitoneally injected cadmium on renal and hepatic gluconeogenic enzymes in rats. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 5, n. 3, p. 305-317, 1982.

CHEN, Liang et al. Plasma metallothionein antibody and cadmium-induced renal dysfunction in an occupational population in China. **Toxicological Sciences**, v. 91, n. 1, p. 104-112, 2006.

CIEHANOVER, Aharon; HOD, Yaacov; HERSHKO, Avram. A heat-stable polypeptide component of an ATP-dependent proteolytic system from reticulocytes. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 81, n. 4, p. 1100-1105, 1978.

CONSOLIDAÇÃO DAS LEIS DO TRABALHO. **ATIVIDADES E OPERAÇÕES INSALUBRES - NR 15: AGENTES QUÍMICOS CUJA INSALUBRIDADE É CARACTERIZADA POR LIMITE DE TOLERÂNCIA E INSPEÇÃO NO LOCAL DE TRABALHO**. Brasil: Portaria Mtb N° 3.214, 2020.

ĆWIELAĞ-DRABEK, Małgorzata et al. Risk of cadmium, lead and zinc exposure from consumption of vegetables produced in areas with mining and smelting past. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.

D'ARCY, Mark S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. **Cell biology international**, v. 43, n. 6, p. 582-592, 2019.

DORIAN, Catherine; GATTONE II, Vincent H.; KLAASEN, Curtis D. Renal cadmium deposition and injury as a result of accumulation of cadmium-metallothionein (CdMT) by the proximal convoluted tubules—A light microscopic autoradiography study with ¹⁰⁹CdMT. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 114, n. 2, p. 173-181, 1992.

DUPONT, Geneviève et al. **Models of calcium signalling**. New York, NY, USA.: Springer, 2016.

EDWARDS, Joshua R.; PROZIALECK, Walter C. Cadmium, diabetes and chronic kidney disease. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 238, n. 3, p. 289-293, 2009.

ELINDER, Carl-Gustaf. Cadmium: uses, occurrence, and intake. In: **Cadmium and health: a toxicological and epidemiological appraisal**. CRC Press, 2019. p. 23-64.

ELMORE, Susan. Apoptosis: a review of programmed cell death. **Toxicologic pathology**, v. 35, n. 4, p. 495-516, 2007.

ENGIDA, Adam Mekonnen et al. Assessment of heavy metals in tobacco of cigarettes commonly sold in Ethiopia. **Chemistry International**, v. 3, n. 3, p. 212-8, 2017.

FAN, Fan; MUROYA, Yoshikazu; ROMAN, Richard J. Cytochrome P450 eicosanoids in hypertension and renal disease. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 24, n. 1, p. 37, 2015.

FUJIWARA, Yasuyuki et al. Cadmium renal toxicity via apoptotic pathways. **Biological and pharmaceutical bulletin**, v. 35, n. 11, p. 1892-1897, 2012.

GALAL-GORCHEV, H. Dietary intake, levels in food and estimated intake of lead, cadmium, and mercury. **Food Additives & Contaminants**, v. 10, n. 1, p. 115-128, 1993.

GARRETT, Scott H. et al. Microarray analysis of gene expression patterns in human proximal tubule cells over a short and long time course of cadmium exposure. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 74, n. 1, p. 24-42, 2010.

GERASIMENKO, T. N. et al. A model of cadmium uptake and transport in Caco-2 cells. **Bulletin of experimental biology and medicine**, v. 161, n. 1, p. 187-192, 2016.

GOBE, Glenda; CRANE, Denis. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. **Toxicology letters**, v. 198, n. 1, p. 49-55, 2010.

GOLL, Darrel E. et al. The calpain system. **Physiological reviews**, 2003.

HAŁATEK, T. et al. Serum Clara-Cell Protein and β 2-Microglobulin as Early Markers of Occupational Exposure to Nitric Oxides. **Inhalation toxicology**, v. 17, n. 2, p. 87-97, 2005.

HAN, Jin C. et al. Cadmium induces impaired glucose tolerance in rat by down-regulating GLUT4 expression in adipocytes. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 413, n. 2, p. 213-220, 2003.

HASWELL-ELKINS, Melissa et al. Striking association between urinary cadmium level and albuminuria among Torres Strait Islander people with diabetes. **Environmental Research**, v. 106, n. 3, p. 379-383, 2008.

HIMENO, Seiichiro; SUMI, Daigo; FUJISHIRO, Hitomi. Toxicometallomics of cadmium, manganese and arsenic with special reference to the roles of metal transporters. **Toxicological Research**, v. 35, n. 4, p. 311-317, 2019.

HOTZ, Philippe et al. Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. **The Lancet**, v. 354, n. 9189, p. 1508-1513, 1999.

HURLBUT JR, Cornelius S. The wurtzite-greenockite series. **American Mineralogist: Journal of Earth and Planetary Materials**, v. 42, n. 3-4, p. 184-190, 1957.

HWANG, Gi-Wook; FURUCHI, Takemitsu; NAGANUMA, Akira. The ubiquitin-conjugating enzymes, Ubc4 and Cdc34, mediate cadmium resistance in budding yeast through different mechanisms. **Life sciences**, v. 82, n. 23-24, p. 1182-1185, 2008.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER et al. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. **Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide**, v. 71, 1999.

JÄRUP, Lars et al. Health effects of cadmium exposure—a review of the literature and a risk estimate. **Scandinavian journal of work, environment & health**, p. 1-51, 1998.

JIN, Taiyi et al. Renal dysfunction of cadmium-exposed workers residing in a cadmium-polluted environment. **Biometals**, v. 17, n. 5, p. 513-518, 2004.

JOHRI, Nikhil; JACQUILLET, Grégory; UNWIN, Robert. Heavy metal poisoning: the effects of cadmium on the kidney. **Biometals**, v. 23, n. 5, p. 783-792, 2010.

JOMOVA, Klaudia; VALKO, Marian. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. **Toxicology**, v. 283, n. 2-3, p. 65-87, 2011.

JOHNSON, Richard J. The glomerular response to injury: progression or resolution?. **Kidney international**, v. 45, n. 6, p. 1769-1782, 1994.

JOSEPH, Pius. Mechanisms of cadmium carcinogenesis. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 238, n. 3, p. 272-279, 2009.

JUNGMANN, Joern et al. Resistance to cadmium mediated by ubiquitin-dependent proteolysis. **Nature**, v. 361, n. 6410, p. 369-371, 1993.

KAPLAN, J. E. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) National Institutes of Health. 2009.

KAUFMAN, Randal J. et al. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 110, n. 10, p. 1389-1398, 2002.

KAWADA, T.; KOYAMA, H.; SUZUKI, S. Cadmium, NAG activity, and beta 2-microglobulin in the urine of cadmium pigment workers. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 46, n. 1, p. 52-55, 1989.

KLAASSEN, Curtis D.; LIU, Jie; CHOUDHURI, Supratim. Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 39, n. 1, p. 267-294, 1999.

KLAASSEN, Curtis D.; LIU, Jie; DIWAN, Bhalchandra A. Metallothionein protection of cadmium toxicity. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 238, n. 3, p. 215-220, 2009.

KLOTZ, Katrin; WEISTENHÖFER, Wobbeke; DREXLER, Hans. Determination of cadmium in biological samples. **Cadmium: from toxicity to essentiality**, p. 85-98, 2013.

KRIZ, Wilhelm et al. Structure of the glomerular mesangium: a biomechanical interpretation. **Kidney International Supplement**, n. 30, 1990.

KUMAR, Narendra et al. Bio-prospectus of cadmium bioadsorption by lactic acid bacteria to mitigate health and environmental impacts. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 102, n. 4, p. 1599-1615, 2018.

LASKER, Jerome M. et al. Formation of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid, a vasoactive and natriuretic eicosanoid, in human kidney: role of Cyp4F2 and Cyp4A11. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 6, p. 4118-4126, 2000.

LAWAL, Akeem O.; ELLIS, Elizabeth M. Phospholipase C mediates cadmium-dependent apoptosis in HEK 293 cells. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 110, n. 6, p. 510-517, 2012.

LEE, Amy S. The glucose-regulated proteins: stress induction and clinical applications. **Trends in biochemical sciences**, v. 26, n. 8, p. 504-510, 2001.

LEE, Wing-Kee; ABOUHAMED, Marouan; THÉVENOD, Frank. Caspase-dependent and-independent pathways for cadmium-induced apoptosis in cultured kidney proximal tubule cells. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 291, n. 4, p. F823-F832, 2006.

LEE, Byung-Kook; KIM, Yangho. Association of blood cadmium with hypertension in the Korean general population: analysis of the 2008–2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. **American journal of industrial medicine**, v. 55, n. 11, p. 1060-1067, 2012.

LIU, Ying; TEMPLETON, Douglas M. Initiation of caspase-independent death in mouse mesangial cells by Cd²⁺: Involvement of p38 kinase and CaMK-II. **Journal of cellular physiology**, v. 217, n. 2, p. 307-318, 2008.

LIU, Jie; QU, Wei; KADIISKA, Maria B. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 238, n. 3, p. 209-214, 2009.

MANZAR, Wasif et al. Evaluation of serum β 2-microglobulin in oral cancer. **Australian Dental Journal**, v. 37, n. 1, p. 39-42, 1992.

MASSADEH, Adnan M.; ALALI, Feras Q.; JARADAT, Qasem M. Determination of cadmium and lead in different cigarette brands in Jordan. **Environmental monitoring and assessment**, v. 104, n. 1, p. 163-170, 2005.

MERALI, Z.; SINGHAL, R. L. Protective effect of selenium on certain hepatotoxic and pancreotoxic manifestations of subacute cadmium administration. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 195, n. 1, p. 58-66, 1975.

MIZUSHIMA, Noboru et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. **nature**, v. 451, n. 7182, p. 1069-1075, 2008.

MOODY, Emily C.; COCA, Steven G.; SANDERS, Alison P. Toxic metals and chronic kidney disease: a systematic review of recent literature. **Current environmental health reports**, v. 5, n. 4, p. 453-463, 2018.

MORROW, Hugh. Cadmium and cadmium alloys. **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology**, p. 1-36, 2000.

NAIR, Ambily Ravindran et al. Glutathione and mitochondria determine acute defense responses and adaptive processes in cadmium-induced oxidative stress and toxicity of the kidney. **Archives of toxicology**, v. 89, n. 12, p. 2273-2289, 2015.

NATIONAL HEALTH; NUTRITION EXAMINATION SURVEY (US); NATIONAL CENTER FOR ENVIRONMENTAL HEALTH (US). DIVISION OF LABORATORY SCIENCES. **National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals**.

Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2005.

NAVAS-ACIEN, Ana et al. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. **American journal of epidemiology**, v. 170, n. 9, p. 1156-1164, 2009.

NIELSEN, Allan Evald; BOHR, Adam; PENKOWA, Milena. The balance between life and death of cells: roles of metallothioneins. **Biomarker Insights**, v. 1, p. 117727190600100016, 2006.

NIKOLETOPOULOU, Vassiliki et al. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1833, n. 12, p. 3448-3459, 2013.

NOGAWA, Kōji et al. Studies on the women with acquired fanconi syndrome observed in the Ichi River basin polluted by cadmium: Is this Itai-itai disease?. **Environmental Research**, v. 10, n. 2, p. 280-307, 1975.

NTP. 2005. Cadmium. Report on carcinogens. 11th ed. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. Disponível em: <https://ntp.niehs.nih.gov/>

Occupational Safety and Health Administration (OSHA), Department of Labor. em Occupational Exposure to Cadmium, 2004 Disponível em: www.osha.gov

OHTA, Hisayoshi; OHBA, Kenichi. Involvement of metal transporters in the intestinal uptake of cadmium. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 45, n. 9, p. 539-548, 2020.

ORLOWSKI, Czeslaw; PIOTROWSKI, Jerzy K. Biological levels of cadmium and zinc in the small intestine of non-occupationally exposed human subjects. **Human & experimental toxicology**, v. 22, n. 2, p. 57-63, 2003.

PANDEY, Kanti Bhooshan; RIZVI, Syed Ibrahim. Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 3, n. 1, p. 2-12, 2010.

PATEL, Keyur et al. Regulation of the mesangial cell myofibroblast phenotype by actin polymerization. **Journal of cellular physiology**, v. 195, n. 3, p. 435-445, 2003.

PETERSON, Per A. et al. Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of β 2-microglobulin, albumin, and total protein. **The Journal of clinical investigation**, v. 48, n. 7, p. 1189-1198, 1969.

PIGNATELLO, Joseph J.; OLIVEROS, Esther; MACKAY, Allison. Advanced oxidation processes for organic contaminant destruction based on the Fenton reaction and related chemistry. **Critical reviews in environmental science and technology**, v. 36, n. 1, p. 1-84, 2006.

POWERS, Scott K.; KAVAZIS, Andreas N.; DERUISSEAU, Keith C. Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, n. 2, p. R337-R344, 2005.

PREVENTION, Centers For Disease Control And. **The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)**. Disponível em: www.cdc.gov/niosh/. Acesso em: 10 out. 2022.

PROZIALECK, Walter C. Evidence that E-cadherin may be a target for cadmium toxicity in epithelial cells. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 164, n. 3, p. 231-249, 2000.

PROZIALECK, Walter C.; LAMAR, Peter C.; LYNCH, Sean M. Cadmium alters the localization of N-cadherin, E-cadherin, and β -catenin in the proximal tubule epithelium. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 189, n. 3, p. 180-195, 2003.

PROZIALECK, Walter C.; EDWARDS, Joshua R. Cell adhesion molecules in chemically-induced renal injury. **Pharmacology & therapeutics**, v. 114, n. 1, p. 74-93, 2007.

PROZIALECK, Walter C.; EDWARDS, Joshua R. Early biomarkers of cadmium exposure and nephrotoxicity. **Biometals**, v. 23, n. 5, p. 793-809, 2010.

PROZIALECK, Walter C.; EDWARDS, Joshua R. Mechanisms of cadmium-induced proximal tubule injury: new insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 343, n. 1, p. 2-12, 2012.

RANA, Mohammad Nasiruddin; TANGPONG, Jitbanjong; RAHMAN, Md Masudur. Toxicodynamics of lead, cadmium, mercury and arsenic-induced kidney toxicity and treatment strategy: a mini review. **Toxicology reports**, v. 5, p. 704-713, 2018.

ROBERTS, C. A.; CLARK, J. M. In vivo depression of reserve albumin binding capacity by cadmium: A preliminary evaluation. **Life sciences**, v. 42, n. 14, p. 1369-1373, 1988.

SABOLIĆ, Ivan et al. Role of metallothionein in cadmium traffic and toxicity in kidneys and other mammalian organs. **Biometals**, v. 23, n. 5, p. 897-926, 2010.

SAHMOUN, Abe E. et al. Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis. **Cancer investigation**, v. 23, n. 3, p. 256-263, 2005.

SAKULSAK, Natthiya et al. Metallothionein: an overview on its metal homeostatic regulation in mammals. **Int. J. Morphol**, v. 30, n. 3, p. 1007-1012, 2012.

SATARUG, Soisungwan; VESEY, David A.; GOBE, Glenda C. Kidney cadmium toxicity, diabetes and high blood pressure: the perfect storm. **The Tohoku journal of experimental medicine**, v. 241, n. 1, p. 65-87, 2017.

SATARUG, Soisungwan. Dietary cadmium intake and its effects on kidneys. **Toxics**, v. 6, n. 1, p. 15, 2018.

SCHERER, G.; BARKEMEYER, H. Cadmium concentrations in tobacco and tobacco smoke. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 7, n. 1, p. 71-78, 1983.

SCHÖCKLMANN, Harald O.; LANG, Stefan; STERZEL, R. Bernd. Regulation of mesangial cell proliferation. **Kidney international**, v. 56, n. 4, p. 1199-1207, 1999.

SCHRIJVERS, Bieke F.; DE VRIESE, An S.; FLYVBJERG, Allan. From hyperglycemia to diabetic kidney disease: the role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines. **Endocrine reviews**, v. 25, n. 6, p. 971-1010, 2004.

SEDEEK, Mona et al. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 24, n. 10, p. 1512-1518, 2013.

SHANBAKY, I. O.; BOROWITZ, J. L.; KESSLER, W. V. Mechanisms of cadmium-and barium-induced adrenal catecholamine release. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 44, n. 1, p. 99-105, 1978.

SHINTANI, Takahiro; KLIONSKY, Daniel J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. **Science**, v. 306, n. 5698, p. 990-995, 2004.

SILVER, Monica K.; LOZOFF, Betsy; MEEKER, John D. Blood cadmium is elevated in iron deficient US children: a cross-sectional study. **Environmental Health**, v. 12, n. 1, p. 1-9, 2013.

SIROT, Veronique et al. Cadmium dietary intake and biomarker data in French high seafood consumers. **Journal of exposure science & environmental epidemiology**, v. 18, n. 4, p. 400-409, 2008.

SMEDLEY, Pauline L.; KINNIBURGH, David G. A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. **Applied geochemistry**, v. 17, n. 5, p. 517-568, 2002.

SOUZA-ARROYO, Verónica et al. The mechanism of the cadmium-induced toxicity and cellular response in the liver. **Toxicology**, p. 153339, 2022.

SVARTENGREN, Magnus et al. Distribution and concentration of cadmium in human kidney. **Environmental research**, v. 39, n. 1, p. 1-7, 1986.

TAKENAKA, S. et al. Fate and toxic effects of inhaled ultrafine cadmium oxide particles in the rat lung. **Inhalation toxicology**, v. 16, n. sup1, p. 83-92, 2004.

TEMPLETON, Douglas M.; CHAITU, Nita. Effects of divalent metals on the isolated rat glomerulus. **Toxicology**, v. 61, n. 2, p. 119-133, 1990.

TEIXEIRA, Vivian de Oliveira Nunes; FILIPPIN, Lidiane Isabel; XAVIER, Ricardo Machado. Mecanismos de perda muscular da sarcopenia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, p. 252-259, 2012.

THÉVENOD, Frank; FRIEDMANN, Jenny M. Cadmium-mediated oxidative stress in kidney proximal tubule cells induces degradation of Na⁺/K⁺-ATPase through proteasomal and endo-/lysosomal proteolytic pathways. **The FASEB Journal**, v. 13, n. 13, p. 1751-1761, 1999.

THÉVENOD, Frank et al. Cadmium induces nuclear translocation of β -catenin and increases expression of c-myc and Abcb1a in kidney proximal tubule cells. **Biometals**, v. 20, n. 5, p. 807-820, 2007.

THÉVENOD, Frank. Cadmium and cellular signaling cascades: to be or not to be?. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 238, n. 3, p. 221-239, 2009.

THOMAS, Laura DK et al. Early kidney damage in a population exposed to cadmium and other heavy metals. **Environmental health perspectives**, v. 117, n. 2, p. 181-184, 2009.

United States Geological Survey (USGS).2018. Cadmium Statistics and Information. Virgínia U.S. National Minerals Information Center. Disponível em: www.usgs.gov/centers/national-minerals-information-center

URIU, Kohei et al. Renal hemodynamics in rats with cadmium-induced nephropathy. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 150, n. 1, p. 76-85, 1998.

VAIDYA, Vishal S.; FERGUSON, Michael A.; BONVENTRE, Joseph V. Biomarkers of acute kidney injury. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 48, p. 463, 2008.

VOS, Theo et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The lancet**, v. 386, n. 9995, p. 743-800, 2015.

WANG, Bin et al. Enhanced cadmium-induced testicular necrosis and renal proximal tubule damage caused by gene-dose increase in a Slc39a8-transgenic mouse line. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 292, n. 4, p. C1523-C1535, 2007.

WÄTJEN, Wim; BEYERSMANN, Detmar. Cadmium-induced apoptosis in C6 glioma cells: influence of oxidative stress. **Biometals**, v. 17, n. 1, p. 65-78, 2004.

WOLFF, Natascha A. et al. Megalin-dependent internalization of cadmium-metallothionein and cytotoxicity in cultured renal proximal tubule cells. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 318, n. 2, p. 782-791, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Environmental health criteria 134: Cadmium. **World Health Organization, Geneva**, p. 17-35, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Cadmium: environmental aspects**. World Health Organization, 1992.

WU, Xunwei et al. Renal effects evolution in a Chinese population after reduction of cadmium exposure in rice. **Environmental research**, v. 108, n. 2, p. 233-238, 2008.

YAN, L. J.; ALLEN, D. C. Cadmium-Induced Kidney Injury: Oxidative Damage as a Unifying Mechanism. *Biomolecules* 2021, 11, 1575. **Redox Imbalance and Mitochondrial Abnormalities in Kidney Disease**, p. 3, 2021.

YANG, Liang-Yo et al. The cadmium-induced death of mesangial cells results in nephrotoxicity. **Autophagy**, v. 5, n. 4, p. 571-572, 2009.

YEH, Jeng-Hsien et al. Cadmium-induced cytosolic Ca²⁺ elevation and subsequent apoptosis in renal tubular cells. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 104, n. 5, p. 345-351, 2009.

YOKOUCHI, M. et al. Atypical, bidirectional regulation of cadmium-induced apoptosis via distinct signaling of unfolded protein response. **Cell Death & Differentiation**, v. 14, n. 8, p. 1467-1474, 2007.

YOKOUCHI, Makiko et al. Involvement of selective reactive oxygen species upstream of proapoptotic branches of unfolded protein response. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 7, p. 4252-4260, 2008.

ZALUPS, Rudolfs K.; AHMAD, Sarfaraz. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 186, n. 3, p. 163-188, 2003.

ZIMTA, Alina-Andreea et al. Biological and molecular modifications induced by cadmium and arsenic during breast and prostate cancer development. **Environmental research**, v. 178, p. 108700, 2019.