

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Abordagens terapêuticas para a mitigação da nefrotoxicidade induzida pelo cádmio

Gonçalo de Brito Valle Leite

Monografia orientada pelo Professor Doutor Nuno Guerreiro de Oliveira,
Professor Catedrático

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Abordagens terapêuticas para a mitigação da nefrotoxicidade induzida pelo cádmio

Gonçalo de Brito Valle Leite

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Nuno Guerreiro de Oliveira,
Professor Catedrático

2024

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

I RESUMO

O cádmio (Cd) é um metal pesado, não essencial, muito utilizado a nível industrial, sendo considerado como um dos poluentes ambientais mais tóxicos, ao qual o Homem tem vindo a ser exposto. Este metal está presente em diversos alimentos provenientes de solos agrícolas contaminados, como por exemplo, nas frutas, nos vegetais e na água. A exposição humana a este composto pode ser feita através da inalação ou da ingestão, principalmente de arroz ou peixes contaminados com altas concentrações.

O fígado e os rins são extremamente sensíveis aos efeitos tóxicos do cádmio, devido à capacidade desses tecidos de sintetizar metalotioninas (MT), que são proteínas estimuladas por este metal e que protegem as células, ligando-se firmemente aos iões de cádmio. O stress oxidativo induzido por esse xenobiótico é um dos mecanismos responsáveis por várias doenças ao nível hepático e renal. As mitocôndrias são um dos organelos mais afetados, pois desempenham um papel crucial na formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) e são um dos principais alvos intracelulares do cádmio. A acumulação deste metal no rim pode levar ao desenvolvimento de doença renal crónica. Como tal, tem sido pertinente encontrar estratégias para diminuir o impacto da toxicidade deste metal na vida humana.

O tratamento da nefrotoxicidade não é totalmente eficaz, mas têm sido utilizadas algumas terapias que mitigam os efeitos deste metal ao nível do rim, tais como agentes quelantes (e.g. EDTA, DMSA, DMPS) e diversos compostos com poder antioxidante (e.g. quercetina, curcumina, bergénina).

Palavras-chave: cádmio; toxicidade; rim; stress oxidativo; agentes quelantes

II ABSTRACT

Cadmium (Cd) is a non-essential heavy metal widely used in industry and it is considered one of the most toxic environmental pollutants to which humans have been exposed. This metal is present in a wide range of foods from contaminated agricultural soils, such as fruits, vegetables and water. Human exposure to this compound can occur through the inhalation of particles or through ingestion, particularly of contaminated rice or fish with high concentrations.

Both liver and kidneys are extremely sensitive to the toxic effects of cadmium, due to the ability of these tissues to synthesize metallothioneins (MT), which are proteins stimulated by this metal and that protect cells by firmly binding to cadmium ions. Oxidative stress induced by this xenobiotic is one of the mechanisms responsible for several diseases in the liver and kidney. Mitochondria are one of the most affected organelles, as it plays a crucial role in the formation of reactive oxygen species (ROS) which are one of the main intracellular targets of cadmium. Accumulation of this metal in the kidney can lead to the development of chronic kidney disease (CKD). Therefore, it has been pertinent to find strategies to reduce the impact of the toxicity of this metal on human life.

The treatment of nephrotoxicity is not entirely effective, but some therapies have been used to mitigate the effects of this metal on the kidney, such as chelating agents (e.g. EDTA, DMSA, DMPS) and several compounds with antioxidant power (e.g. quercetin, curcumin, bergenin).

Keywords: cadmium; toxicity; kidney; oxidative stress; chelating agents

III LISTA DE ABREVIATURAS

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ATP – Adenosina trifosfato

ATSDR – Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BAL – Dimercaprol

Cd – Cádmiio

DMPS – Ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico

DMSA – Ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico

DMT-1 – Transportador de metais divalentes 1

DPA – D-penicilamina

EDTA – Ácido etilenodiaminotetracético

EPA – Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos

FAO – Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura

FDA – Food and Drug Administration

GPX – Glutathione Peroxidase

GSH – Glutathione

IARC – Agência Internacional de Investigação do Cancro

IMC – Índice de Massa Corporal

MT – Metalotionina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PTH – Hormona Paratiroideia

PTWI – Ingestão Semanal Tolerável

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

SOD – Superóxido Dismutase

ZIP-8 – Transportador de ferro e zinco

IV ÍNDICE

I	RESUMO	2
II	ABSTRACT	3
III	LISTA DE ABREVIATURAS	4
IV	ÍNDICE	5
V	ÍNDICE DE FIGURAS	6
VI	ÍNDICE DE TABELAS	7
1	INTRODUÇÃO	8
2	MÉTODOS.....	9
3	CÁDMIO.....	10
3.1	Características e Propriedades	10
3.2	Cádmio no Meio Ambiente	11
4	TOXICIDADE DO CÁDMIO	13
4.1	Fontes de exposição humana	13
4.2	Efeitos para a Saúde Humana	16
4.3	Meios de Análise.....	19
4.4	Toxicocinética.....	20
4.5	Nefrotoxicidade induzida pelo cádmio	23
5	ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA MITIGAR A NEFROTOXICIDADE INDUZIDA PELO CÁDMIO	25
5.1	Agentes Quelantes.....	25
5.2	Compostos Antioxidantes.....	26
5.3	Aminoácidos	27
5.4	Outras Moléculas	27
6	RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DOS RISCOS D CÁDMIO.....	28
7	CONCLUSÕES	30
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

V ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fontes de contaminação de cádmio naturais e antropogénicas.	12
Figura 2. Principais órgãos afetados pela exposição ao cádmio.	19
Figura 3. Toxicocinética e Toxicodinâmica do cádmio	23
Figura 4. Mecanismos de toxicidade do cádmio	25

VI ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Estudos *in vitro* e *in vivo* com substâncias antioxidantes26

Tabela 2. Estudos *in vivo* com substâncias que atenuam os efeitos nefrotóxicos do cádmio ..27

1 INTRODUÇÃO

A maior parte dos organismos vivos reside em áreas onde a poluição ambiental extrapassa os limites aceitáveis. Grande parte dessa poluição deve-se à acumulação de metais pesados, particularmente em superfícies urbanas e áreas industriais. O uso industrial destes metais tem-se revelado cada vez maior desde a Revolução Industrial. Entre estes, tem-se destacado o cádmio (Cd), um dos metais pesados globalmente mais tóxicos e que representa um risco significativo para a saúde pública.

Este elemento foi descoberto em Göttingen, na Alemanha, pelo químico Friedrich Stromeyer em 1817, enquanto estudava amostras de “calamina” (1). A descoberta do cádmio também é atribuída a K.S.L. Hermann e J.C.H. Roloff, os quais verificaram, no mesmo ano, a presença deste metal no óxido de zinco. Na década de 1840, o químico francês Georges Audemars sintetizou pela primeira vez o sulfureto de cádmio, o principal ingrediente do pigmento *cadmium yellow*. Como consequência, a partir de meados do século XIX, alguns artistas começaram a usar este pigmento nas suas obras, nomeadamente o pintor Vicent van Gogh .

Diversos estudos têm demonstrado que a exposição crónica ao cádmio, quer ambiental, quer ocupacional, pode levar a um comprometimento da saúde do ser humano. Tal como o cádmio, os seus compostos são altamente tóxicos e a exposição a estes pode causar complicações ao nível dos sistemas cardiovascular, renal, gastrointestinal, neurológico, reprodutivo e respiratório, bem como aumentar o risco de aparecimento de cancro nos pulmões, mama, bexiga, próstata, endométrio e nasofaringe (2).

As principais vias de exposição a este metal são a ingestão de água e alimentos contaminados, a inalação e o contacto direto com a derme (3). Este apresenta um tempo de semivida longo (entre 10 e 30 anos), acumulando-se principalmente nos rins, fígado, e ossos, podendo causar danos irreversíveis. Atualmente, não existe um tratamento específico e eficiente para a nefropatia induzida pelo cádmio. Contudo, têm sido usadas algumas técnicas terapêuticas, principalmente, com agentes quelantes e compostos com propriedades antioxidantes (4).

Os objetivos deste trabalho são analisar as principais fontes de exposição e o mecanismo de toxicidade do cádmio no ser humano, focando principalmente nos efeitos ao nível do sistema urinário e identificar, através da literatura, abordagens terapêuticas potencialmente eficazes na mitigação da nefrotoxicidade causada por este metal.

2 MÉTODOS

Esta monografia foi elaborada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e dedica-se à revisão da bibliografia e de estudos publicados acerca de compostos utilizados para reduzir a toxicidade a nível do aparelho urinário, da qual a causa é o cádmio.

Para a efetivação da acima citada monografia, realizou-se a pesquisa de informação científica a partir de fontes credíveis, mormente em páginas eletrónicas, em artigos científicos, que se presume de assinalável valia, encontrados nas plataformas PubMed e Google Scholar e no livro *Toxicological Profile for Cadmium*.

Esta pesquisa foi efetuada entre fevereiro e outubro de 2024, na língua inglesa e, para a qual, foram utilizados alguns descritores como “*cadmium*”, “*nephrotoxicity*”, “*renoprotective*”, “*mitigation*”, “*chelating agent*” e “*antioxidant*”.

O período cronológico dos artigos acima descritos resume-se aos anos entre 2006 e 2024, sendo organizados de acordo com o software Mendeley, segundo a norma bibliográfica *Vancouver*.

Mais declaro que o presente trabalho se rege pelas normas da universidade, evitando-se quaisquer vislumbres de fraude académica ou ato ilícito e, como tal, condenável e pouco ético.

3 CÁDMIO

3.1 Características e Propriedades

O cádmio (Cd) é um metal de transição natural, pesado e não essencial, maleável, flexível, macio e inodoro. Raramente é encontrado na sua forma pura ou elementar, devido à sua reatividade com outros elementos, nomeadamente, com o oxigénio, cloro e enxofre. No estado puro pode assumir duas formas: metal (cor branca-prateada) ou pó (cor azulada ou branca-acinzentada). Habitualmente, é encontrado sob a forma de ião metálico bivalente, com um estado de oxidação de +2. Pertence ao grupo 12 e período 5 da tabela periódica, com o número atómico 48 e massa atómica relativa de 112,41. Quimicamente é semelhante ao zinco e tende a formar complexos com número de coordenação 4 (5).

O nome deste metal deriva do latim *cadmia* e do grego *kadmeia* que significam "calamina" (carbonato de zinco, $ZnCO_3$), no qual foi encontrado como impureza na natureza. É encontrado principalmente em minérios de zinco, cobre e chumbo e, numa menor extensão, num mineral de cádmio designado *greenockita* (sulfureto de cádmio, CdS).

É um metal muito resistente à corrosão, não inflamável, insolúvel em água e um excelente condutor elétrico. Quando é exposto ao ar, oxida e forma óxido de cádmio (CdO). Não é solúvel em bases, mas reage com ácidos, tais como o ácido clorídrico, sulfídrico e nítrico, formando, respetivamente, cloreto, sulfato e nitrato de cádmio.

Desde a sua descoberta, este metal tornou-se rapidamente muito importante ao nível industrial. Até meados da década de 1900, os compostos de cádmio eram usados principalmente como pigmentos em corantes (2). Atualmente, o cádmio é usado principalmente em baterias recarregáveis, geralmente em combinação com óxidos de níquel ("Ni-Cd") e encontra-se em revestimentos anti-corrosão e é frequentemente usado em ligas de condutividade de baixo ponto de fusão, células solares fotovoltaicas e em estabilizadores de plásticos, nomeadamente em PVC (5). Dada a sua capacidade em absorver neutrões, também pode ser encontrado em reatores nucleares, a fim de controlar a fissão atómica (1).

3.2 Cádmiu no Meio Ambiente

No ambiente, o cádmio existe em diferentes compartimentos: no ar, no solo e na água, havendo transferência do mesmo entre estes. É um metal ubiqúitário e muito estável, apesar de ser pouco abundante no estado puro.

A concentração do cádmio na crosta terrestre ronda os 0,1 e 0,5 ppm. É também um constituinte natural da água do oceano, com níveis baixos entre 5 e 110 ng/L, apresentando níveis superiores perto de áreas costeiras. Isto deve-se ao facto deste metal ser absorvido pela vida marinha, nomeadamente por moluscos e crustáceos. Na água superficial natural e subterrânea, o cádmio pode existir como ião hidratado ou em complexos iónicos com outras substâncias orgânicas ou inorgânicas, sendo a concentração cerca de 1 µg/L (5).

Este metal é principalmente encontrado em minérios de zinco (esfalerita, ZnS), cobre e chumbo, sendo obtido maioritariamente como subproduto da fundição e refinaria destes minérios. Além disso, pode encontrar-se ainda, em menor quantidade, em minerais de cádmio como a greenockita (sulfeto de cádmio, CdS) e a otavita (carbonato de cádmio, CdCO₃).

A concentração de cádmio no solo depende de alguns factores, tais como a geoquímica natural e a magnitude da contaminação, sendo que pode ser influenciada a partir de duas origens: origem geogénica e origem antropogénica.

Como principais causas geogénicas, destacam-se os processos graduais, como a erosão e abrasão de rochas e fenómenos naturais isolados, como erupções vulcânicas ou incêndios florestais. A fundição e refinaria de metais não ferrosos, o fabrico e a aplicação de fertilizantes fosfatados e a incineração e eliminação de resíduos domésticos verificam-se como as maiores contribuições responsáveis pela libertação de cádmio para o meio ambiente, por parte do Homem. A contaminação dos solos por parte do cádmio é bastante importante, porque este metal é captado pelas plantas, entrando na cadeia alimentar do Homem e de outros animais.

Como o cádmio se encontra distribuído nos solos, este pode ser libertado para o ar através de poeiras, erupções vulcânicas ou até mesmo por outros fenómenos naturais. No entanto, a atividade industrial é a principal fonte de emissão para a atmosfera

As partículas atmosféricas que contêm cádmio podem regressar à terra através de poeiras, neve ou granizo, por deposição gravitacional ou após dissolução na humidade atmosférica. Geralmente, estas partículas são respiráveis e bastante pequenas (<10 µm), podendo ser transportadas por milhares de quilómetros de distância. O principal composto de cádmio identificado no ar é o óxido de cádmio.

As concentrações na atmosfera deste elemento variam entre 0,1 e 5 ng/m³ em zonas rurais, 2 e 15 ng/m³ em áreas urbanas e 15 e 150 ng/m³ em zonas industriais (5).

Nos últimos tempos, as emissões de cádmio para a atmosfera não aumentaram significativamente, devido à legislação restritiva, apesar do aumento da combustão de combustíveis fósseis e de incinerações de resíduos.

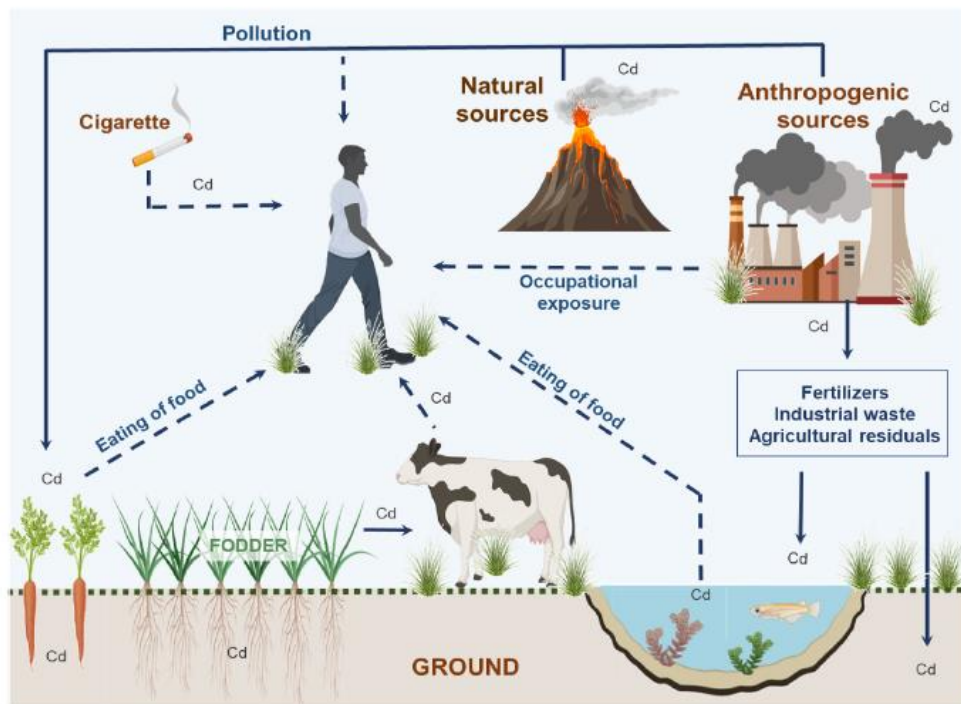


Figura 1. Fontes de contaminação de cádmio naturais e antropogênicas. Retirado de (4)

4 TOXICIDADE DO CÁDMIO

4.1 Fontes de exposição humana

Atualmente, o cádmio tem gerado preocupações devido aos seus efeitos tóxicos e ao grande impacto na contaminação ambiental, devido à atividade antropogénica, isto é, ao rápido desenvolvimento das indústrias e das tecnologias modernas.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o cádmio, como uma das dez substâncias ou grupos de produtos químicos mais preocupantes para a saúde humana. A Agência para Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças (ATSDR) posicionou este metal em sétimo lugar numa lista que inclui cerca de 300 substâncias perigosas.

A exposição humana ao cádmio pode ocorrer através de três vias: inalação, ingestão e o contacto dérmico. Na contaminação por contacto direto com a derme, são absorvidas pequenas quantidades de cádmio, mas a fração absorvida é pouco significativa para a exposição total. Assim, para a generalidade da população, as principais vias de contaminação são a via inalatória, através do fumo do tabaco e de partículas presentes no ar que se respira e a via gastrointestinal, através da ingestão de alimentos e água contaminados. Para a população não fumadora, os alimentos são a fonte mais relevante, enquanto os fumadores têm como principal fonte, a inalação do fumo do tabaco.

a) Contaminação por ingestão

O cádmio está presente na grande maioria dos alimentos. Isto deve-se à utilização de fertilizantes fosfatados, a descargas de esgotos em terras de cultivo, à utilização de utensílios galvanizados ou com revestimentos com cádmio.

Os níveis ingeridos diariamente dependem de alguns fatores, como os hábitos alimentares, as condições ambientais em que o alimento foi produzido, as técnicas utilizadas no processo de fabrico e as condições de armazenamento. Em alimentos obtidos em zonas não contaminadas, os níveis deste metal são geralmente inferiores a 0,1 mg/Kg. Em zonas não poluídas, a ingestão média diária de cádmio é cerca de 10 a 25 µg. Considerando que a absorção intestinal é de 5%, esta ingestão resulta numa absorção de 0,5 a 1 µg de metal (5).

A absorção de cádmio através de água ingerida contaminada não assume especial relevância, exceto nas imediações de minas e de indústrias emissoras deste metal.

Este metal está presente em altas concentrações em espécies de moluscos e crustáceos, como ostras e outros bivalves, cefalópodes e caranguejos. Estes organismos têm a capacidade bioacumular cádmio, alcançando concentrações de cádmio muito superiores às do seu habitat. Também é encontrado em vísceras de animais (fígado e rins), sementes oleaginosas, grãos de cacau e certos cogumelos selvagens.

Alimentos, como arroz, trigo, vegetais de folhas verdes, batatas, cenoura e aipo, contêm geralmente concentrações mais elevadas de cádmio do que carne, ovo, leite e laticínios. Isto acontece em virtude da facilidade do sistema radicular das plantas captar e acumular eficazmente este elemento.

O arroz, não sendo um cereal com níveis de cádmio relevantes, pode causar intoxicações graves quando consumido em elevadas quantidades. Foi o que aconteceu em Fuchu, no Japão no séc. XX, com vários episódios, tendo sido associada ao cádmio apenas nos anos 1950. A doença ficou conhecida como doença de “Itai-Itai”, que significa “dói-dói”, devido às fortes dores que lhe eram associadas. Os principais sintomas clínicos eram fortes dores reumáticas, múltiplas fraturas, osteomalacia, aminoacidúria e glicosúria (2). A origem desta doença provém do aumento da atividade mineira naquela época, o que levou a um aumento exponencial dos níveis de poluição no rio Jinzu, tal como nos seus afluentes. A contaminação da população local ocorreu devido à utilização da água deste rio não só para irrigação dos campos de arroz, como também para consumo, lavagem de alimentos e pesca. Esta doença causou uma elevada taxa de mortalidade, tendo tido uma maior incidência em mulheres com idades entre os 50 e os 60 anos.

Os moluscos e os crustáceos são fundamentalmente consumidores de primeira ordem na cadeia alimentar e conseguem acumular grandes quantidades de metais pesados nos seus tecidos moles. A agência reguladora americana FDA (“Food and Drug Administration”) estabeleceu um limite para o cádmio em bivalves de 3,7 µg/g. A União Europeia determinou o limite de 1 µg/g para a importação de bivalves (2).

A água de consumo doméstico apresenta habitualmente concentrações baixas de cádmio, por isso um consumo diário de 1 a 2 litros de água aporta uma quantidade de cádmio muito baixa. A OMS e a EPA (Agência de Proteção Ambiental) consideraram segura uma concentração total de cádmio de 5 µg/L nas águas de consumo.

Durante a amamentação, o cádmio é transportado do plasma materno para o leite, através das glândulas mamárias. Os efeitos deste metal na saúde das crianças não estão claramente definidos existindo alguma controvérsia relativamente à sua toxicidade. Contudo, para a

população em geral, o aporte de cádmio pelo leite materno não constitui uma exposição de risco.

b) Doses de Referência no consumo

A dose de referência (RfD) oral é a estimativa da exposição diária que não constitui risco considerável, para a população humana, incluindo grupos mais suscetíveis. A EPA deliberou uma RfD oral de cádmio de 0,5 µg/Kg para a água e de 1 µg/Kg para os alimentos.

A Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) estabeleceu a PTWI (“provisionable tolerable weekly intake”) do cádmio em 7 µg/Kg de peso corporal. Segundo a OMS, os níveis de ingestão atuais de cádmio na Europa estão muito abaixo da PTWI.

Segundo a EPA, a ingestão diária média de cádmio é de 75 µg pelos alimentos e de 20 µg pela água ingerida, o que leva a uma exposição oral diária de 95 µg. Assume ainda que 2,5% da absorção deste elemento provem dos alimentos e 5% da água (5).

c) Contaminação por inalação

1) Exposição ao fumo do tabaco

A planta do tabaco (*Nicotiana tabacum*) tem a capacidade de captar o cádmio dos solos e de o concentrar nas folhas. Cada cigarro contém cerca de 1 a 2 µg de cádmio e 40 a 60% do metal no fumo inalado é absorvido através dos pulmões. Assim sendo, um fumador terá um aporte adicional de 1 a 3 µg de cádmio por cada maço de cigarros que fume, valor esse que é semelhante à quantidade absorvida através da dieta. Desta maneira, a quantidade diária de cádmio que é absorvida num indivíduo que fume um maço de cigarros por dia é sensivelmente o dobro da de um não fumador. Por conseguinte, os níveis sanguíneos deste metal em indivíduos fumadores são bastante superiores aos dos não fumadores.

2) Exposição ocupacional e ambiental

As concentrações de cádmio no ar dificilmente excedem 0,01 µg/m³, logo um consumo de 20 m³ de ar por dia leva a um aporte inferior a 0,2 µg de cádmio. Próximo de fontes de contaminação por cádmio, o ser humano pode inalar diariamente entre 1 a 75 µg deste metal (5).

As indústrias que constituem potenciais fontes de exposição ocupacional a compostos de cádmio são as que desenvolvem atividades relacionadas com a produção de ligas metálicas, baterias, plásticos, fundições, refinarias e produção e/ou uso de pigmentos.

Como o cádmio também é classificado como um contaminante geológico natural de muitos minérios, as atividades mineiras constituem também uma fonte de exposição, que afetam não só os trabalhadores como os residentes locais. Os trabalhadores de fábricas de processamento das folhas de tabaco apresentam também exposições superiores às da população em geral.

4.2 Efeitos para a Saúde Humana

O cádmio é um metal não essencial que não apresenta quaisquer funções fisiológicas, mas interfere com algumas funções fisiológicas de outros metais bivalentes. Como este metal permanece no organismo durante longos anos, devido ao seu elevado tempo de semivida (entre 10 e 30 anos), é considerado um metal altamente tóxico.

A toxicidade induzida pelo cádmio deve ser avaliada tendo em conta certos fatores preponderantes, tais como, fatores ambientais, nutricionais, dose e tempo decorrido após exposição, assim como a via pela qual ocorre a exposição (5).

a) Toxicidade Aguda

A toxicidade aguda no homem provém de exposição a níveis elevados de cádmio tanto pela ingestão de sais de cádmio, como pela inalação de poeiras e fumos que resultam da combustão de materiais contendo este metal.

Os primeiros sintomas associados à intoxicação surgem poucas horas após exposição. Habitualmente o principal sintoma é irritação no local de absorção. Se a intoxicação for proveniente da via oral, os sintomas mais comuns são náuseas, vômitos e diarreia, hipersalivação e contrações abdominais (5).

Em caso de intoxicação grave, pode-se verificar falência renal com depressão cardiopulmonar e consequente morte em 7-14 dias, assim como acidose metabólica e morte em 24 h. Dever-se-á também ter em conta possíveis lesões renais. A dose que não produz efeitos adversos significativos ao ser humano é cerca de 3 mg. A dose letal para está compreendida entre os valores 350 e 8900 mg (5).

b) Toxicidade Crônica

A exposição prolongada ao cádmio e aos seus compostos, apresenta como principal consequência lesões em inúmeros órgãos e tecidos, nomeadamente, nos testículos, pâncreas, tireoide, glândula supra renal, ossos, sistema nervoso central e pulmões, embora os órgãos-alvo preferenciais da toxicidade do cádmio são o fígado e os rins (1). De uma forma muito resumida a toxicidade induzida pelo cádmio pode manifestar-se através de:

1) Efeitos respiratórios

No sistema respiratório, o cádmio pode causar irritação das mucosas do nariz, prejudicando o olfato, e no trato respiratório superior. A intoxicação relativa à exposição ocupacional, principalmente na indústria metalúrgica, ocorre como resultado da absorção de vapores gerados durante a soldagem de materiais contendo cádmio.

2) Efeitos renais

A diminuição da reabsorção de proteínas de baixo peso molecular e a existência de proteinúria tubular são efeitos amplamente associados à exposição a cádmio. Pode também verificar-se glicosúria, aminoacidúria, poliúria e diminuição na absorção do fosfato. Os sintomas clínicos provêm principalmente da degeneração e atrofia dos túbulos proximais e, em situações mais graves, de fibrose intersticial renal (5).

3) Efeitos hepáticos

Ao nível do fígado, a exposição ao cádmio causa extensas lesões hepáticas, nomeadamente necrose dos hepatócitos, variações metabólicas e peroxidação membranar. Estão também descritas alterações no Índice de Massa Corporal (IMC), assim como a diminuição dos níveis de triglicéridos e colesterol. O fígado apresenta mecanismos de defesa contra a toxicidade por cádmio, através da síntese de metalotioninas (MT) para se ligarem ao cádmio acumulado (5).

4) Efeitos ósseos

O esqueleto contém uma quantidade de cálcio superior a 99% do cálcio total do organismo e é a mais importante fonte de cálcio, a fim de se manter a homeostasia deste catião quando o aporte diário não é suficiente. Esta homeostasia é responsável pela regulação da reabsorção e da

constante remodelação óssea que, por sua vez, é regulada principalmente pela vitamina D e pela hormona da paratiroideia (PTH).

Os efeitos tóxicos da exposição ao cádmio estão relacionados diretamente com a sua interferência a nível do metabolismo cálcico e com a sua interferência indireta no funcionamento renal. A exposição prolongada ao cádmio induz disfunção renal, o que leva à diminuição da concentração de vitamina D produzida, ocorrendo alterações nos mecanismos de reabsorção renal de cálcio. De forma a manter o equilíbrio, ocorre uma reabsorção óssea contínua e exacerbada. A disfunção renal provocada por uma exposição continuada de cádmio ou dos seus compostos, pode levar a fortes dores reumáticas e a osteomalacia e/ou osteoporose (5).

5) Efeitos ao nível da reprodução

Nos estudos existentes, não se verificou qualquer associação entre a exposição inalatória ao cádmio e a reprodução no ser humano. Relativamente à exposição por via oral, não existem estudos relativamente aos efeitos na reprodução. Estudos realizados com animais revelaram uma diminuição funcional dos espermatozoides. A exposição ao cádmio induz um aumento da permeabilidade do endotélio testicular, com hemorragia no espaço intersticial (5).

6) Carcinogénese

A EPA classificou este metal como provável agente cancerígeno por inalação (Grupo B1), baseando-se em estudos que concluíram que há um aumento da ocorrência de cancro do pulmão em humanos, assim como uma indução deste tipo de cancro em ratos. A exposição ambiental e ocupacional a este elemento é frequentemente associada a vários cancros, como o cancro do pulmão, mama, próstata, pâncreas, bexiga e nasofaringe.

A Agência Internacional de Investigação do Cancro (IARC) classificou o cádmio como agente cancerígeno para os humanos (Grupo 1) e um potente cancerígeno in vivo em animais de experiência (1).

7) Efeitos na saúde das crianças

Tendo em conta a elevada superfície corporal proporcional ao seu volume e a elevada ingestão de líquidos e alimentos relativamente ao peso corporal, as crianças constituem um grupo

suscetível à contaminação por cádmio. O comportamento e estilo de vida das crianças pode influenciar também a sua predisposição à exposição. Nos bebês e crianças pequenas, ocorre um risco acrescido de intoxicação por leite e produtos lácteos.

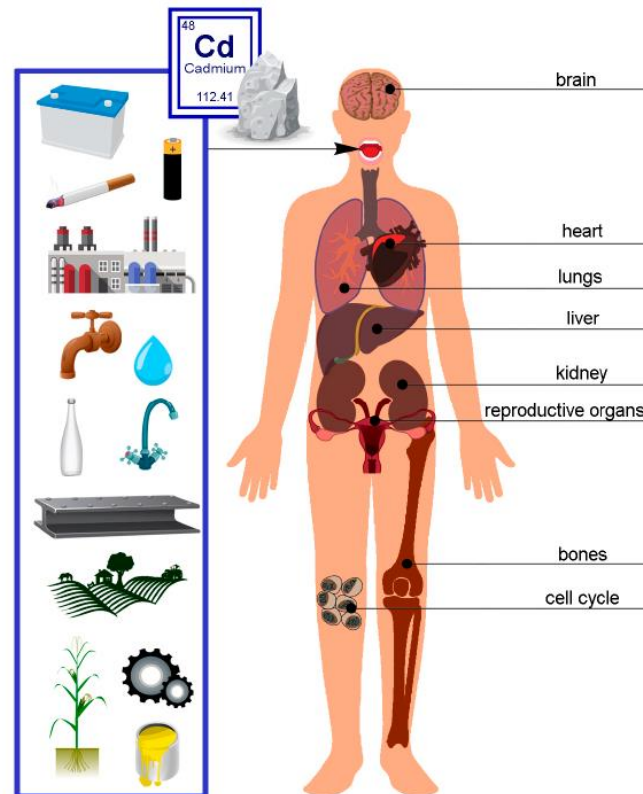


Figura 2. Principais órgãos afetados pela exposição ao cádmio. Retirado de (1)

4.3 Meios de Análise

a) Amostras ambientais

Para analisar o teor de cádmio em amostras, existem alguns métodos com sensibilidade para medir os níveis basais e detetar quaisquer aumentos de concentração devido a motivos antropogénicos. Os métodos mais utilizados neste tipo de amostras são a espectroscopia de absorção atómica (AAS) e a espectroscopia de emissão atómica (ICP-AES) (5).

b) Amostras biológicas

1) Biomarcadores de exposição

São usados para confirmar e avaliar a exposição ao cádmio, estabelecendo uma ligação entre a exposição externa e a quantificação da exposição interna. O nível de exposição ao cádmio pode ser avaliado através da quantidade deste metal em amostras biológicas, tais como, no sangue, urina, cabelo e saliva (6). A exposição de mulheres grávidas e recém-nascidos pode ser determinada pela concentração de cádmio no leite materno e placenta. Para avaliar uma exposição recente, o teor de cádmio no sangue é um marcador fiável. Quantidades de cádmio superiores a 1,0 µg/100 g sugerem uma exposição significativa ao metal.

A concentração de cádmio na urina é também um indicador útil e válido para avaliar a exposição a este metal. Existem valores muito díspares no que respeita à excreção de cádmio na urina, considerando-se como normal, uma excreção de 1 a 2 µg por 24 horas ou concentrações de cádmio da ordem de 2,0 µg/L (5). O cádmio pode ainda ser determinado em amostras obtidas por biópsia ou autópsia, em órgãos e tecidos como o fígado, rins, pâncreas, pulmões, músculo, osso, placenta e tecido fetal (6).

2) Biomarcadores de efeito

São usados para documentar as alterações pré-clínicas ou efeitos adversos decorrentes da exposição e absorção ao cádmio. Existem várias determinações que podem ser efetuadas para avaliar os efeitos da exposição a este metal. As lesões tubulares geradas pela exposição ao cádmio traduzem-se na excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular, sendo que podem ser avaliadas através da proteinúria (6).

A excreção diária de proteínas em indivíduos não expostos varia entre 25 e 80 mg. Nos casos em que há exposição a excreção diária é cerca de 70 a 2600 mg por 24 horas. A proteinúria pode ser determinada por filtração em gel, cromatografia de troca iónica ou métodos imunológicos.

Podem ainda ser avaliados outros biomarcadores, como os níveis séricos e urinários de β₂-microglobulina, proteína de ligação ao retinol, metalotionina, creatinina, N-acetilglucosaminidase, lisozima e fósforo inorgânico (5).

4.4 Toxicocinética

O cádmio acumula-se em diferentes órgãos e sistemas de órgãos, como rins, fígado, ossos, pulmões, sistema nervoso central e sistema cardiovascular e fica retido em no ser humano por

aproximadamente 10–30 anos, causando vários efeitos adversos. Concentrações baixas, como 0,5 µg/kg, podem levar a efeitos perigosos em comparação com outros metais tóxicos. O cádmio pode entrar no corpo humano por duas vias: inalação através do trato respiratório ou ingestão através do trato digestivo. No caso da inalação, aproximadamente 10 a 50% das partículas são absorvidas, dependendo do tamanho, e aproximadamente 5 a 10% das partículas ingeridas são absorvidas, também dependendo do tamanho (7). Estes valores podem ser também influenciados por fatores nutricionais e fisiopatológicos, verificando-se uma absorção superior pelo sexo feminino. Dietas deficientes em cálcio ou ferro, assim como uma alimentação pobre em proteínas promovem um aumento na absorção de cádmio.

Após o cádmio entrar no corpo, é transportado através de diferentes proteínas, designadamente a ZIP-8 (um transportador de ferro e zinco) e DMT-1 (transportador de metal divalente 1, um transportador de ferro), causando respostas agudas como irritação, edema, inflamação e aumento da expressão de metalotioninas (MT) (7).

A absorção intestinal processa-se em duas etapas: primeiramente, as células da mucosa internalizam o cádmio presente no lúmen intestinal, através dos canais de DMT-1 e cálcio e, depois, parte deste, atravessa a membrana basolateral dos enterócitos, de modo a atingir a circulação sanguínea. Quando o organismo se encontra perante baixas concentrações deste metal, a maior percentagem fica retida na mucosa intestinal, e liga-se com grande afinidade à MT, formando complexos (5).

Quando a concentração de cádmio é elevada, ultrapassa-se a capacidade da MT para complexar com o cádmio e o metal livre atravessa a mucosa, passando para a circulação sanguínea. A capacidade de retenção de cádmio por parte da mucosa intestinal pode ser aumentada por indução prévia da síntese de MT, utilizando zinco.

De seguida, o cádmio atinge a circulação coordenado com a MT ou na sua forma livre, e é transportado pela albumina e por eritrócitos. Embora se verifique uma distribuição por todo o corpo, a maior parte (50-70% do cádmio total) acumula-se no fígado e nos rins.

No fígado, o cádmio liga-se à glutatona na sua forma reduzida (GSH) e à MT-1, ficando acumulado neste órgão. Este complexo tem um baixo peso molecular (<7 kDa), sendo facilmente filtrado pelo glomérulo e totalmente absorvido no segmento S1 do túbulo proximal, num processo mediado pela megalina e pela cubilina (2). A fração restante do cádmio é transportada pelo sangue até ao rim, onde pode seguir duas vias: acumular-se nos lisossomas ou ser excretado.

O complexo cádmio-MT acumulado é lentamente catabolizado nos lisossomas, forma-se, desta maneira, cádmio na forma livre que se pode ligar novamente a moléculas de MT ou induzir toxicidade renal. Quando a exposição é de pequena intensidade e ocorre durante um longo período de tempo, como no caso da dieta, a maior parte deste metal acumula-se nos rins de forma definitiva. Estima-se que a acumulação de cádmio, especialmente nos rins, tende a aumentar de forma linear até aos 50-60 anos. A partir dessa faixa etária, os níveis mantêm-se constantes.

A via principal da excreção é a via urinária, com uma excreção média diária humana de aproximadamente 2 µg. Contudo, a excreção por esta via é insuficiente, o que se justifica pelo elevado tempo de semivida deste metal no organismo (5). O cádmio não absorvido é removido por excreção fecal. Também pode ser excretado pelo fígado, na bÍlis, sob a forma de complexos com a GSH.

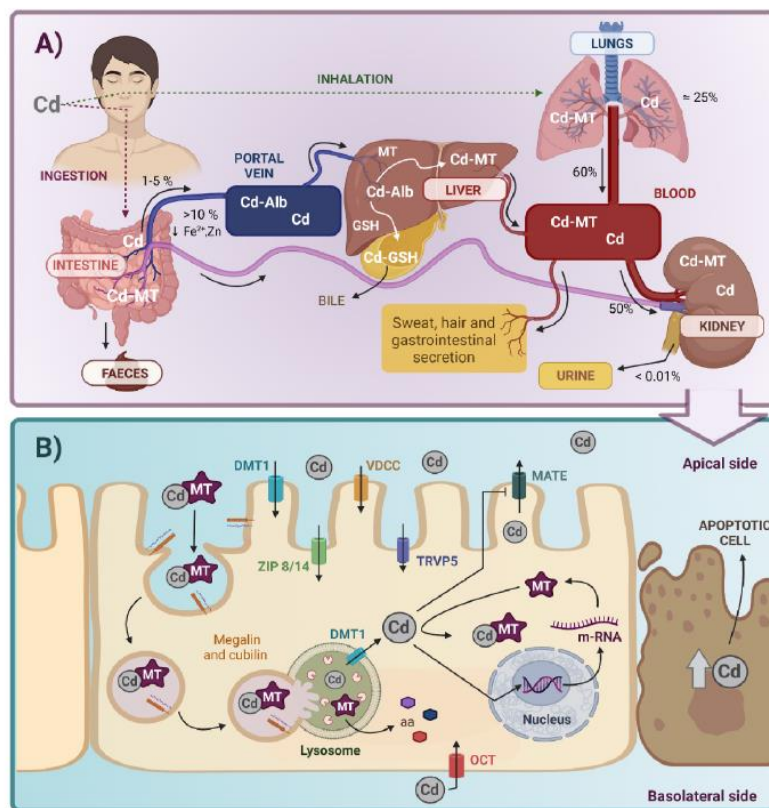


Figura 3. Toxicocinética e Toxicodinâmica do cádmio. Retirado de (4)

4.5 Nefrotoxicidade induzida pelo cádmio

O complexo cádmio-metalotionina é transportado até ao rim, sendo filtrado no glomérulo e reabsorvido do filtrado glomerular pelas células do túbulo proximal, através do transportador ZIP-8 localizado na superfície apical das células tubulares renais. No rim, a metalotionina exógena é degradada nos lisossomas e o cádmio libertado é sequestrado pela metalotionina endógena (8). Uma concentração elevada de cádmio induz a sua deposição, resultando em dano tubular.

As células do túbulo proximal reabsorvem a maioria dos solutos através de vários mecanismos, incluindo iões, eletrólitos, glicose, aminoácidos, vitaminas e proteínas de baixo peso molecular. Essas células possuem um número superior de mitocôndrias, comparativamente com outras células epiteliais, o que resulta numa taxa metabólica mais elevada. As mitocôndrias apresentam várias funções, principalmente a produção de ATP. Também estão envolvidas em processos como beta-oxidação.

Depositado nas células epiteliais, o cádmio pode ser armazenado no citoplasma e nas mitocôndrias, bloqueando a cadeia transportadora de elétrons no complexo III das mitocôndrias, que resulta num aumento na produção de ROS (e.g. radicais superóxido, peróxido de hidrogénio e radicais hidroxilo) (9). A acumulação destas espécies reativas pode originar stress oxidativo e afetar o potencial de membrana das mitocôndrias, o que causa a libertação do citocromo c para o citoplasma e a ativação da cascata da caspase-8 (7). Essa ativação leva ao processo de apoptose.

Os íões de cádmio apresentam uma grande afinidade por estruturas biológicas contendo grupos –SH (cisteína e GSH), bem como grupos dissulfureto –S–S– (cistina e glutatona na forma oxidada GSSG), causando alterações nas suas funções (2). Além disso, este metal inibe a atividade de várias enzimas antioxidantes como a ATPase, lactato desidrogenase, superóxido dismutase (SOD) e a glutatona peroxidase (GPX), aumentando os níveis de ROS e a peroxidação lipídica, os quais causam dano renal.

A exposição ao cádmio também pode levar ao aparecimento de mutações no DNA mitocondrial.

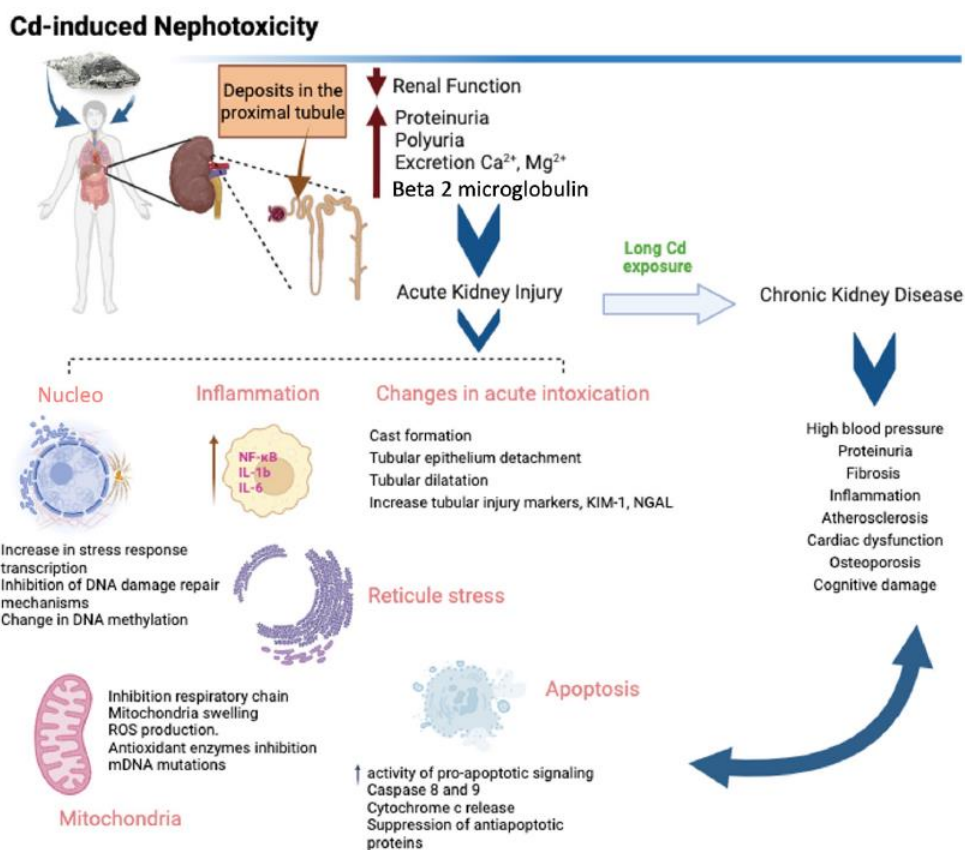


Figura 4. Mecanismos de toxicidade do cádmio. Retirado de (7)

5 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA MITIGAR A NEFROTOXICIDADE INDUZIDA PELO CÁDMIO

A nefrotoxicidade induzida por cádmio tem atraído cada vez mais atenção na comunidade científica, devido à toxicidade que este metal causa no ser humano. Atualmente, não há tratamento específico ou totalmente eficaz para a intoxicação crônica por cádmio (4). Aquando de uma contaminação por cádmio, são recomendados os seguintes procedimentos: lavagem ou descontaminação gástrica, reposição de fluidos, ventilação mecânica e fornecimento de oxigênio (2).

Nos últimos tempos, têm sido usadas algumas terapêuticas, nomeadamente, com agentes quelantes, vitaminas e compostos antioxidantes, a fim de mitigar a toxicidade renal que é induzida por este tóxico (7).

5.1 Agentes Quelantes

Numa tentativa de reduzir e atenuar a ação tóxica do cádmio, tem sido sugerido o uso de agentes quelantes. A terapêutica por quelação é uma das formas mais eficazes de remover elementos tóxicos como o cádmio de sistemas biológicos, envolvendo o uso de ligandos, que promovem a excreção deste metal pesado.

Diversos estudos experimentais, tanto *in vivo* como *in vitro*, têm demonstrado uma atuação positiva de diversos agentes quelantes na minoração dos efeitos tóxicos deste metal. A terapia com estes agentes tem sido relacionada com a redução do stress oxidativo, do processo de inflamação e da apoptose.

Os principais agentes quelantes usados para mitigar a nefrotoxicidade induzida pelo cádmio são o EDTA (ácido etilenodiaminotetracético), o BAL (*British Anti-Lewisite*, dimercaprol), o DPA (D-penicilamina), o DMSA (ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico) e o DMPS (ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico).

Em comparação com o DMSA, o DMPS é transportado para o espaço intracelular, onde funciona como quelante. Análogos de DMSA, como os ésteres MmDMSA (monometil DMSA), MiADMSA (monoisoamil DMSA) e MchDMSA (monociclo hexil DMSA), são

antídotos lipofílicos, solúveis em água, sendo mais eficazes e seguros na intoxicação por metais pesados em comparação com o DMSA (2).

5.2 Compostos Antioxidantes

São várias as moléculas com capacidade antioxidantes capazes de atenuar os efeitos nefastos do cádmio. São exemplos dessas moléculas, a quercetina, a bergenina, a grelina e a taxifolina.

A renoproteção por parte destes compostos tem sido associada à melhoria do comprometimento renal e das lesões estruturais no rim induzidas pelo cádmio como a necrose tubular, o espessamento da membrana basal e a formação de cilindros luminiais.

Tabela 1. Estudos *in vitro* e *in vivo* com substâncias antioxidantes

Composto	Dose, Duração e Via de Administração	Modelo Animal/Cultura Celular	Dose cádmio e Via de Administração	Resultados	Ref.
Quercetina	50 mg/Kg 4 semanas, <i>per os</i>	Cultura Celular MES-13 Ratos C57BL/6 macho	1 mg/Kg 4 semanas, i.p.	Aumentou os indicadores de função oxidativa (SOD e GPX) e melhorou a capacidade antioxidante	(10)
Grelina	3 nmol 4 semanas, <i>sc</i>	Ratos macho <i>Sprague Dawley</i> albinos	5 mg/Kg 4 semanas, <i>per os</i>	Atenua a lesão renal induzida pelo cádmio, através da inibição do stress oxidativo com consequente dessensibilização da autofagia e da caspase-3 no tecido renal	(11)
Bergenina	80 mg/Kg 7 dias, <i>per os</i>	Ratos macho <i>Wistar</i>	25 mg/Kg 7 dias, i.p.	Reduziu a acetilação do NF-κB. Inibiu a apoptose e aumentou o poder	

				antioxidante, reduzindo a peroxidação lipídica	(12)
Taxifolina	25 e 50 mg/Kg 14 dias, <i>per os</i>	Ratos macho	4 mg/Kg 14 dias, <i>per os</i>	Reduziu a inflamação renal suprimindo a ativação da expressão de NF-κB, bem como diminui a concentração de TNF-α e IL-1 no tecido renal	

5.3 Aminoácidos

Os aminoácidos têm vindo a desempenhar um papel fundamental na redução do stress oxidativo, devido ao seu poder antioxidante. Dentro destes, os mais utilizados para minorar os efeitos nefrotóxicos do cádmio são a treonina, metionina e N-acetilcisteína. Vários estudos *in vivo* e *in vitro* em linhagens de células epiteliais de túbulo proximal renal humano revelam que o tratamento com N-acetilcisteína melhora a inflamação e bloqueia a regulação da via de sinalização MAPK/NFκB induzida pelo cádmio.

5.4 Outras Moléculas

O telmisartan (antagonista dos recetores da angiotensina II), o roflumilast (inibidor a fosfodiesterase 4) e o salubrinal (inibidor da fosfatase eIF2α) são exemplos de moléculas usadas para mitigar os efeitos causados pelo cádmio a nível renal.

Tabela 2. Estudos *in vivo* com substâncias que atenuam os efeitos nefrotóxicos do cádmio

Composto	Dose, Duração e Via de Administração	Modelo Animal/Cultura Celular	Dose cádmio e Via de Administração	Resultados	Ref.

Telmisartan	1 mg/Kg 10 semanas, <i>per os</i>	Ratos albinos	1,2 mg/Kg 9 semanas, sc	Atenuou a peroxidação lipídica e depleção dos mecanismos de defesa antioxidante (níveis de GSH e atividade da catalase) Reduziu as elevações dos níveis de TNF- α no tecido renal	(14)
Roflumilast	0,5 e 1,5 mg/Kg 7 dias, <i>per os</i>	Ratos <i>Wistar</i> albinos	3 mg/Kg 7 dias, i.p.	Reduziu a peroxidação lipídica e restaurou os níveis alterados dos marcadores de lesão renal e das enzimas antioxidantes (SOD, CAT e GSH)	(15)

6 RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DOS RISCOS DO CÁDMIO

Para evitar o potencial de contaminação, devem ser seguidas algumas recomendações para proteger os seres humanos dos riscos do cádmio, tais como (5):

- As baterias de cádmio-níquel não constituem qualquer risco para a saúde humana, quando são utilizadas de um modo correto. Quando estas são queimadas ou incineradas, os seus fumos são extremamente tóxicos, não devendo ser inalados;
- Não se deve deitar as baterias para o lixo comum, de maneira a prevenir uma potencial contaminação de solos e águas. Devem ser depositadas no contentor próprio (“pilhão”);
- Todos os produtos que contenham este metal (fungicidas ou herbicidas), devem estar selados e identificados e longe do alcance das crianças;
- Os locais onde se utilizem materiais com cádmio (ligas metálicas, peças de cerâmica, plásticos, pregos, parafusos, alicates e anilhas) devem ser devidamente ventilados, utilizando respiradores eficazes;
- As pessoas que trabalhem e estão em contacto com o cádmio devem controlar a exposição a este elemento através da utilização do equipamento de proteção individual (EPI) e pela adoção de boas práticas de higiene e segurança;
- As baterias devem permanecer longe do alcance das crianças pequenas, uma vez que estas podem confundir as baterias com brinquedos e levá-las à boca. Caso estejam danificadas, poderá ser libertado algum deste metal e entrar em contacto com o trato gastrointestinal;
- Deve-se ter uma dieta equilibrada e alterar os alimentos consumidos, sendo esta, uma medida preventiva para evitar a ingestão de um contaminante

7 CONCLUSÕES

A exposição humana ao cádmio tem aumentado exponencialmente ao longo dos últimos anos devido ao desenvolvimento das indústrias, às inovações tecnológicas e até mesmo à exploração crescente de terras para recursos alimentares. A exposição ao metal ocorre principalmente por inalação e ingestão. Após a absorção, o elemento é retido no corpo e acumula-se por bastantes anos (tempo de semivida cerca de 30 anos).

Quando é absorvido no fígado e nos rins, o cádmio induz a síntese de MT, que são pequenas proteínas de ligação a metais muito ricas em cisteínas. As principais funções fisiológicas destas proteínas incluem a homeostase de metais essenciais como o zinco e o cobre, proteção contra a toxicidade do cádmio e de outros metais tóxicos e eliminação de ROS gerados no stress oxidativo, que resulta em danos em várias moléculas, como no DNA, enzimas e fosfolípidos de membrana. O principal efeito do cádmio é bloquear a cadeia de transferência de elétrons mitocondrial, prejudicando o fluxo de elétrons através do complexo III (complexo citocromo bc1). A produção excessiva de ROS pode levar à oxidação de macromoléculas, despolarização da membrana mitocondrial e apoptose. Além disso, o cádmio interrompe a fosforilação oxidativa e diminui a síntese de ATP, diminuindo o potencial das membranas mitocondriais.

A fim de para mitigar estes efeitos, têm sido usadas estratégias terapêuticas. No entanto, é necessário efetuar mais estudos e pesquisas acerca dos efeitos terapêuticos destas terapêuticas, de modo a reduzir a incidência da nefrotoxicidade no Homem.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Charkiewicz AE, Omeljaniuk WJ, Nowak K, Garley M, Nikliński J. Cadmium Toxicity and Health Effects—A Brief Summary. *Molecules*. 2023;28(18):1–16.
2. Genchi G, S S, Graziantono L, Carocci A, Catalano A. The Effects of Toxicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(Cd):1–24.
3. Godt J, Scheidig F, Grosse-Siestrup C, Esche V, Brandenburg P, Reich A, et al. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *J Occup Med Toxicol*. 2006;1(1):1–6.
4. Hernández-Cruz EY, Amador-Martínez I, Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Pedraza Chaverri J. Renal damage induced by cadmium and its possible therapy by mitochondrial transplantation. *Chem Biol Interact*. 2022;361(April).
5. Autoridade de Segurança Alimentar e Económica [Internet]. Available from: <https://www.asae.gov.pt/seguranca-alimentar/riscos-quimicos/cadmio.aspx>
6. Services H. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR CADMIUM. 2012;(September).
7. Bautista CJ, Arango N, Plata C, Mitre-Aguilar IB, Trujillo J, Ramírez V. Mechanism of cadmium-induced nephrotoxicity. *Toxicology [Internet]*. 2024;502(January):153726. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2024.153726>
8. Yan L, Allen DC. Cadmium-Induced Kidney Injury : Oxidative Damage as a Unifying Mechanism. 2021;
9. Reyes JL, Molina-Jijón E, Rodríguez-Muñoz R, Bautista-García P, Debray-García Y, Namorado MDC. Tight junction proteins and oxidative stress in heavy metals-induced nephrotoxicity. *Biomed Res Int*. 2013;2013.
10. Wang J, Yang J, Liu K, Qu W, Wang K. Quercetin protects cadmium-induced renal injuries in mice by inhibiting cell pyroptosis. (5).
11. Soc E, Sci P, Adel M, Eldosoky M, Helal GM, El M. Role of Oxidative Stress , Apoptosis and Autophagy in Cadmium-induced Renal Injury in Rats : Renoprotective Effect of Ghrelin. 39(2):271–85.
12. Alanazi ST, Harisa GI, Salama SA. Chemico-Biological Interactions Modulating SIRT1 , Nrf2 , and NF- κ B signaling pathways by bergenin ameliorates the cadmium-induced

- nephrotoxicity in rats. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2024;387(September 2023):110797. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110797>
13. Algefare AI. Renoprotective and Oxidative Stress-Modulating Effects of Taxifolin against Cadmium-Induced Nephrotoxicity in Mice. 2022;
 14. Fouad AA, Jresat I. Protective effect of telmisartan against cadmium-induced nephrotoxicity in mice. *Life Sci* [Internet]. 2011;89(1–2):29–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2011.04.019>
 15. Ansari MN, Aloliet RI, Ganaie MA, Khan TH. Roflumilast , a phosphodiesterase induced renal toxicity via modulation of NF- κ B activation and induction of NQO1 in rats. 2019;