

Gabriel Pereira Machado

“DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA DE LIBERAÇÃO PARA APLICAÇÃO TÓPICA CONTENDO CELULOSE BACTERIANA E ANTIMICROBIANOS NATURAIS: UMA ESTRATÉGIA CONTRA BACTÉRIAS RESISTENTES”

RESUMO

Os metais pesados são amplamente empregados em processos industriais, mas seus efeitos tóxicos representam um grave problema de saúde pública em função da contaminação ambiental e humana. Dentre os metais, o cádmio destaca-se pela capacidade de bioacumulação produzindo efeitos deletérios tais como o bloqueio neuromuscular, em modelos *ex vivo*, em decorrência da inibição da liberação do neurotransmissor; e, em modelos *in vivo*, redução do índice mitótico com aumento da frequência de aberrações cromossômicas. Por outro lado, microrganismos como a levedura *Saccharomyces cerevisiae* apresentam capacidade de biossorção de metais pesados e constituem alternativas promissoras para a biorremediação. Este trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia da *S. cerevisiae* na mitigação desses efeitos tóxicos do cádmio em modelos *ex vivo* e *in vivo*. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA) sob registro 226/2022. O modelo *ex vivo* foi realizado em preparações nervo frênico-diafragma de camundongos (n=5), utilizando técnica miográfica convencional e análise da atividade de colinesterase em alíquotas coletadas durante os experimentos (em triplicata). O protocolo empregado foi a pré-incubação entre o cádmio e a biomassa de levedura inativada. No modelo *in vivo* utilizou-se o bioensaio *Allium cepa* (em triplicata) após a confirmação da biomassa de *S. cerevisiae* e posterior avaliação da sua capacidade antigenotóxica. Os resultados mostraram que o cádmio reduziu significativamente o índice mitótico (de 15 para 7,1%) e aumentou a frequência de aberrações cromossômicas (8,07%), confirmando seu potencial genotóxico. Esses efeitos foram significativamente atenuados pela levedura de forma dose-dependente, especialmente nas concentrações de 0,25 e 0,5 g/L. O cádmio induziu bloqueio neuromuscular (55,9 % $\pm$ 7,3) e inibiu a atividade da colinesterase em 58,7 % em relação ao controle negativo. Esses efeitos foram também atenuados pela levedura cujos parâmetros elevaram: para 75,8 % $\pm$ 9,2 o bloqueio neuromuscular e, em 10 vezes a inibição da colinesterase (647,7 U/L) comparativamente ao controle negativo. Concluindo, os achados indicam que a *S. cerevisiae* atua como agente protetor frente aos efeitos tóxicos induzidos pelo cádmio,

confirmando seu potencial anti-citogenotóxico, bem como o de reduzir o cádmio livre para agir sobre a maquinaria da resposta contrátil e, ao mesmo tempo, aumentar a atividade da colinesterase. Esses resultados reforçam a aplicabilidade da *S. cerevisiae* em estratégias de mitigação dos riscos associados a metais pesados.

Palavras-chave: cádmio, junção neuromuscular, *Saccharomyces cerevisiae*, xenobiótico.

ABSTRACT

Heavy metals are widely employed in industrial processes; however, their toxic effects pose a serious public health concern due to environmental and human contamination. Among them, cadmium stands out for its bioaccumulative potential, producing deleterious effects such as neuromuscular blockade in *ex vivo* models resulting from neurotransmitter release inhibition; and, in *in vivo* models, reduction of the mitotic index with increased frequency of chromosomal aberrations. Conversely, microorganisms such as the yeast *Saccharomyces cerevisiae* exhibit heavy metal biosorption capacity and represent promising alternatives for bioremediation. This study aimed to evaluate the effectiveness of *S. cerevisiae* in mitigating cadmium-induced toxic effects in both *ex vivo* and *in vivo* models. The project was approved by the Animal Experimentation Ethics Committee (CEUA), under protocol 226/2022. The *ex vivo* model was conducted using mouse phrenic nerve–diaphragm preparations (n=5), through conventional myographic techniques and analysis of cholinesterase activity in aliquots collected during experiments (in triplicate). The employed protocol consisted of pre-incubating inactivated yeast biomass with cadmium. The *in vivo* model was carried out using the *Allium cepa* bioassay (in triplicate), after confirmation of *S. cerevisiae* biomass and subsequent evaluation of its antigenotoxic potential. Results showed that cadmium significantly reduced the mitotic index (from 15 to 7.1%) and increased the frequency of chromosomal aberrations (8.07%), confirming its genotoxic potential. These effects were significantly attenuated by yeast in a dose-dependent manner, particularly at concentrations of 0.25 and 0.5 g/L. Cadmium induced neuromuscular blockade ($55.9\% \pm 7.3$) and inhibited cholinesterase activity by 58.7% compared to the negative control. These effects were also mitigated by yeast, which increased neuromuscular parameters to $75.8\% \pm 9.2$ and reduced cholinesterase inhibition by up to tenfold (647.7 U/L) relative to the negative control. In conclusion, the findings indicate that *S. cerevisiae* acts as a protective agent against

cadmium-induced toxic effects, confirming its anti-cytogenotoxic potential, as well as its ability to reduce free cadmium acting on the contractile response machinery while simultaneously enhancing cholinesterase activity. These results reinforce the applicability of *S. cerevisiae* in strategies aimed at mitigating the risks associated with heavy metals.

Keywords: **cadmium, neuromuscular junction, *Saccharomyces cerevisiae*, xenobiotic.**