

Efeitos de metais pesados sobre o controle central do equilíbrio hidroeletrólítico

Effects of heavy metals on the central control of hydroelectrolyte balance

EMÍLIO DE CASTRO E SILVA¹, JOSMARA FREGONEZE²

¹ Professor de Fisiologia. Instituto de Ciências da Saúde, UFBA

² Professora de Fisiologia. Instituto de Ciências da Saúde, UFBA

Resumo

O presente artigo revisa, comenta e sumariza os dados obtidos e publicados anteriormente pelo Laboratório de Neurociências do Instituto de Ciências da Saúde (UFBA) sobre a ação de metais pesados sobre o controle do equilíbrio hidroeletrólítico em animais de laboratório (ratos). Basicamente, os trabalhos do grupo têm demonstrado que a administração central aguda de chumbo e cádmio em ratos provoca um significativo efeito de inibição da ingestão de água (antidipsogênese), quer a sede tenha sido provocada por um estímulo fisiológico (desidratação), quer tenha sido induzida por mecanismos farmacológicos (estimulação colinérgica e angiotensinérgica central). Além disso, os trabalhos do grupo demonstraram uma significativa ação natriurética resultante da administração central tanto de chumbo quanto de cádmio. Provou-se também que a injeção central de chumbo é capaz de reduzir o apetite específico por sódio. Os possíveis mecanismos de ação e as implicações dos achados são aqui discutidos.

Palavras-chave

Chumbo, cádmio, zinco, ingestão de água, ingestão de sal

Prof. Emílio de Castro e Silva
Laboratório de Neurociências
Departamento de Biorregulação
Instituto de Ciências da Saúde
Universidade Federal da Bahia
Av. Reitor Miguel Calmon s/n Vale do Canela
40.110-100 - Salvador, Bahia, Brasil
e-mail: emilio@svn.com.br

Metais pesados como chumbo e cádmio são desprovidos de funções biológicas. Ou seja, naturalmente, estes elementos não participam das reações bioquímicas necessárias à manutenção da vida. Contudo, uma vez ingressando no organismo através de contaminação exógena, estes elementos são transportados para diversos sítios, interagem de várias formas com a maquinaria celular e geram uma extensa lista de efeitos tóxicos. A carga tóxica e o tempo de contaminação são fundamentais na determinação da qualidade e da intensidade das manifestações a serem apresentadas (AL-SALEH IAS, 1994; MURPHY, 1996).

Como os metais pesados atingem o organismo? O chumbo pode ser absorvido através de ingestão, inalação ou através da pele e, uma vez absorvido, pode se concentrar em diversos órgãos. Sua vida média em tecidos moles corresponde a cerca de 4 a 6 semanas, podendo atingir décadas quando depositado no tecido ósseo (NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 1980). A toxicidade por chumbo afeta especialmente os sistemas renal, endócrino e nervoso. A absorção orgânica de cádmio é feita pelas mesmas vias de ingresso utilizadas pelo chumbo. A exposição ao cádmio leva à sua acumulação nos rins, fígado, adrenais e no sistema nervoso central (NORDBERG, 1984; LHEMAN; KLAASSEN, 1986). Sinais de toxicidade por cádmio em diversos órgãos e sistemas são bem documentados e processos patológicos, como disfunções renais, tumores testiculares, hipertensão e inibição do crescimento, podem estar associados à exposição ambiental ou experimental a este metal (FLICK; KRAYBILL; DIMITROPP, 1971).

Procedimentos industriais e o tabagismo são fontes de contaminação por cádmio. A mineração de chumbo e a manipulação de baterias para automóveis são as fontes mais freqüentes de intoxicação por chumbo. O surgimento de computadores portáteis e telefones celulares, com suas baterias ricas em cádmio, aumentou enormemente as fontes de poluição ambiental e humana por este metal.

Existem razões locais que enfatizam a oportunidade da pesquisa com metais pesados na

Bahia. A região da cidade de Santo Amaro da Purificação, nas margens do Rio Subaé, no Recôncavo Baiano, apresentou sério problema de contaminação por chumbo, desde a instalação da Companhia Brasileira de Chumbo (COBRAC) em 1956. Estudos contínuos vêm sendo realizados sobre a contaminação ambiental e a intoxicação da população da região e dos trabalhadores da fábrica. O problema persiste, mesmo após a desativação da referida unidade industrial, uma vez que a biodisponibilidade destes metais nas áreas contaminadas perdura por longo tempo. Constatou-se, em 1975, que o nível médio de chumbo nas águas do Rio Subaé, era 16 vezes maior do que o limite de 0,1 mg Pb/l permitido pela Organização Mundial de Saúde (REIS, 1975). Trabalhos subseqüentes mostraram contaminação dos mariscos do estuário (TAVARES; CARVALHO; PESO-AGUIAR, 1983) e de hortifrutigranjeiros localmente produzidos (PETERSSSEN, 1982; CARVALHO et al., 1983).

Como os metais pesados exercem efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central? A penetração do chumbo no sistema nervoso central pode dar-se através de lesões da barreira hematoencefálica ou via transporte axonal retrógrado. De fato, o acúmulo de chumbo em células endoteliais destrói a barreira, criando uma porta de acesso do metal ao encéfalo. Em crianças e animais jovens, a penetração do chumbo no cérebro é facilitada pela imaturidade funcional da barreira hematoencefálica (GOLDSTEIN, 1994; GOLDSTEIN, 1990). Além disso, mesmo no cérebro adulto, o metal pode atingir regiões desprovidas de barreira hematoencefálica ou penetrar por difusão passiva lenta (BRADBURY; DEANE, 1993). Utilizando rotas de penetração similares, o cádmio também atinge o sistema nervoso central causando disfunções bastante evidentes, tanto em animais de laboratório quanto em seres humanos (HASTINGS et al., 1978). A intoxicação crônica por chumbo em humanos pode levar a disfunções do sistema nervoso central caracterizadas como hiperatividade idiopática (DAVID, 1974), redução de QI (ALBERT et al., 1974), assim como dificuldades auditivas,

diminuição da atenção e problemas relacionados à linguagem (LANSDOWN et al., 1983) e ao aprendizado (NORDBERG, 1984). Do ponto de vista neuroquímico, a presença de chumbo no cérebro perturba a função de vários neurotransmissores, como a serotonina (WIDMER et al., 1991), a dopamina (SHAFIQ, 1991), o GABA (SHAILESH; DESIRAJU, 1990), a noradrenalina (WIDMER et al., 1991) e a acetilcolina (SHIH; HANIN, 1978). Por outro lado, o cádmio, quando presente do sistema nervoso central, perturba o funcionamento das vias catecolaminérgicas e serotoninérgicas (RASTOGI; MERALI; SINGHAL, 1977), além de alterar a função dos circuitos colinérgicos (SUSZKIW, MANALIS, 1984; COOPER, 1983). Estas ações bioquímicas induzidas pelo cádmio em nível cerebral podem, em seres humanos, se traduzir em disfunções locomotoras e alterações de reflexos condicionados (SUTOO, 1994), assim como redução do QI (TAYLOR; ENNEVER, 1993).

A maior parte dos estudos referentes aos aspectos tóxicos dos metais pesados sobre o sistema nervoso central, no homem ou em animais de laboratório, tem sido feita analisando-se os efeitos de intoxicações crônicas. Sabese relativamente muito menos sobre os efeitos cerebrais agudos dos metais pesados. Assim, por volta de 1993, resolvemos, no Laboratório de Neurociências do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, averiguar efeitos agudos de chumbo e cádmio sobre parâmetros comportamentais de observação fácil, em animal de laboratório. Escolhemos comportamentos passíveis de mensuração com equipamento não sofisticado e que pudessem nos informar sobre possíveis ações agudas destes metais no sistema nervoso central. Naquele período, tínhamos conhecimento de apenas um trabalho, desenvolvido por um grupo italiano, em que se injetava microquantidades de cádmio diretamente no terceiro ventrículo de ratos e se observava uma significativa resposta hipertensiva aguda (MADDEDU et al., 1993). Resolvemos empregar técnica similar e observar os efeitos da administração aguda de quantidades mínimas de chumbo e cádmio no terceiro ventrículo e regis-

trar os seguintes parâmetros: ingestão de água e de sal e excreção urinária de sódio e potássio. Sendo amplamente conhecidas as regiões centrais e os neurotransmissores envolvidos no controle destes comportamentos e funções, a observação de modificações destes parâmetros após a administração central dos metais pesados nos conferia a possibilidade de entender aspectos da sua ação aguda sobre o cérebro. Isto é uma parte do que temos feito nos últimos anos.

Usamos uma metodologia simples, adequada às condições de trabalho do laboratório. As administrações centrais de metais pesados foram sempre feitas através da canulação crônica do terceiro ventrículo, um procedimento estereotáxico de fácil realização. Após a recuperação cirúrgica dos animais por sete dias, estes eram submetidos aos experimentos. A pergunta inicial que nos propusemos a responder era muito simples: a administração aguda de chumbo e cádmio altera a ingestão de água? Vejamos o que fizemos para responder a esta pergunta.

O protocolo experimental que empregamos para respondê-la consistia em desidratar os animais (ratos Wistar machos adultos) por uma noite e verificar a ingestão de água na manhã seguinte em dois grupos diversos: um grupo controle, que recebia injeções intracerebroventriculares de solução salina isosmótica, e outro, experimental, que recebia injeções intracerebroventriculares de quantidades muito pequenas de chumbo ou de cádmio. Para nossa surpresa, ambos os metais inibiram significativamente a ingestão de água nesta situação.

Sabese que a ingestão de água é estimulada no cérebro pela ativação tanto de vias colinérgicas quanto de vias angiotensinérgicas, desde que a injeção de acetilcolina ou de angiotensina II intracerebroventricularmente, em animais de laboratório, provoca copiosa ingestão de água. Assim, avançamos um pouco e propusemos a seguinte pergunta: a ingestão de água induzida pela administração farmacológica central de um produto com ação colinérgica ou da angiotensina é também bloqueada pela administração central de metais pesados? Isto se confirmou, desde que o efeito estimulador da ingestão de água resultante tanto da

administração central de carbacol (um agonista colinérgico muscarínico) quanto de angiotensina II foi bloqueado, quer pelo pré-tratamento com chumbo quer pelo pré-tratamento com cádmio. Ou seja, a presença aguda de chumbo ou cádmio no sistema nervoso central reduz o efeito dipsogênico clássico da acetilcolina e da angiotensina II. Isto significa que algum ponto da rede neuronal ativada pela estimulação colinérgica ou angiotensinérgica central é inibido pela presença de chumbo ou cádmio no sistema nervoso central (FREGONEZE et al., 1994; DE CASTRO E SILVA et al., 1996).

Dados da literatura indicam que a estimulação das vias serotoninérgicas centrais parece desempenhar um efeito inibitório sobre a ingestão de água, ou seja, um efeito antidipsogênico. Resolvemos investigar se a inibição da ingestão de água gerada pela administração central de cádmio poderia ser conseqüente à estimulação central da serotonina. Para isto, observamos a ingestão de água em dois grupos de animais privados de água na noite anterior ao experimento. Ambos os grupos receberam injeções intracerebroventriculares de cádmio, sendo que o grupo controle foi pré-tratado com salina, enquanto o grupo experimental foi pré-tratado com um antagonista dos receptores 5-HT₂ da serotonina, uma droga experimental conhecida como RP62203. Verificamos que a ação antidipsogênica do cádmio foi progressivamente inibida por doses crescentes deste antagonista serotoninérgico, o que nos permitiu sugerir que pelo menos parte da ação antidipsogênica do cádmio necessita da integridade funcional dos receptores 5-HT₂ centrais (DE CASTRO E SILVA et al., 1996).

A geração da sede é um processo complexo que depende de uma variedade de sinais neuroquímicos inibitórios e estimulatórios, integrados em regiões diversas do sistema nervoso central (JOHNSON; THUNKORST, 1997). Sabendo que a estimulação β -adrenérgica central é um dos fatores que induz sede, formulamos uma pergunta adicional: a ingestão de água resultante da estimulação farmacológica do sistema β -adrenérgico prosencefálico é passível de ser inibida pela presença aguda de metais

pesados como chumbo e cádmio no sistema nervoso central? Para responder a esta questão, tratamos ratos normohidratados com injeções intracerebroventriculares agudas de isoproterenol, um agonista β -adrenérgico, e observamos abundante ingestão de água, confirmando, em nosso laboratório, os dados da literatura. Em seguida, verificamos que, nos animais pré-tratados com chumbo ou cádmio, o isoproterenol não mais conseguia induzir sua ação dipsogênica. Com isto, concluímos que os metais pesados são também capazes de inibir a ingestão de água, especificamente devida à estimulação do componente β -adrenérgico central (FREGONEZE et al., 1997).

Resolvemos continuar a investigar a participação de outros neurotransmissores centrais na ação inibitória da ingestão de água gerada pela presença aguda de metais pesados no sistema nervoso central. Sabíamos que a estimulação das vias opiatérgicas centrais inibe a ingestão de água. Formulamos, então, a seguinte pergunta: é possível que parte do efeito antidipsogênico resultante da administração central aguda de chumbo e de cádmio seja conseqüente a um estímulo das vias opiatérgicas centrais? Para respondê-la, pré-tratamos animais privados de água por uma noite com chumbo ou cádmio. Subdividimos cada um destes grupos em dois outros, um dos quais pré-tratado com solução salina (controle) e outro (experimental) pré-tratado com naloxone, um antagonista dos receptores opióides. Esta abordagem experimental nos permitiu verificar que o efeito antidipsogênico tanto do chumbo quanto do cádmio parece dever-se, ao menos parcialmente, a um estímulo das vias opiatérgicas centrais, desde que este efeito é atenuado pela ação de um antagonista opiáceo (DE CASTRO E SILVA et al., 1998).

O sistema nervoso central não apenas controla a ingestão de água, um dos parâmetros importantes para o equilíbrio hidroeletrolítico, como a ingestão de sal (MCCANN et al., 1994). Gerando apetite específico por sódio, o cérebro determina um comportamento, a ingestão de sal, destinado a repor este eletrólito quando sua concentração plasmática decresce. Sabemos, também, que os centros envolvidos no contro-

le da sede e da ingestão de sal compartilham aspectos anatomofuncionais importantes. Assim, resolvemos esclarecer a seguinte pergunta: a administração central de chumbo inibe o apetite específico por sódio em ratos? Tanto a desidratação quanto a administração central de angiotensina II estimulam apetite específico por sódio. Confirmamos isto em nosso laboratório e verificamos que a administração central aguda de chumbo bloqueia a ingestão de sal provocada pela desidratação (DE CASTRO E SILVA et al., 1999).

O sistema nervoso central, além de controlar os comportamentos de ingestão de água e de ingestão de sal, controla também outros parâmetros importantes para a manutenção da homeostase hídrica. Um destes parâmetros é a excreção renal de eletrólitos como o sódio e o potássio. Uma vez que tínhamos evidenciado ação aguda dos metais pesados sobre o controle central da ingestão de água e da ingestão de sal, resolvemos investigar se a administração aguda de chumbo e cádmio poderia modificar a excreção renal de eletrólitos.

Para isto, administramos diretamente no terceiro ventrículo de ratos quantidades mínimas destes dois metais e observamos a excreção renal de sódio e potássio, comparando-a com aquela apresentada por animais do grupo controle que receberam, pela mesma via, injeção intracerebroventricular de solução salina isotônica. Observamos que a injeção intracerebroventricular de ambos os metais provoca significativo aumento da excreção renal de sódio (natriurese) e de potássio (caliurese). Para tentar entender os mecanismos centrais envolvidos nestas ações de ambos os metais, procuramos verificar se estas estavam relacionadas a canais de cálcio voltagem-dependentes. Para isto, administramos, aos grupos de ratos tratados com injeções intracerebroventriculares de chumbo ou cádmio, um pré-tratamento com gadolínio, um metal trivalente, que funciona como bloqueador de canais de cálcio. Vimos, através deste procedimento, que o efeito natriurético e caliurético resultante da administração central aguda tanto de chumbo quanto de cádmio necessitava da integridade funcional dos canais

de cálcio voltagem-dependentes, desde que, em animais pré-tratados com gadolínio, estes efeitos foram bloqueados.

Sabíamos também que a ativação das vias angiotensinérgicas centrais resulta em natriurese e caliurese e que isto se deve à ação da angiotensina II sobre seus receptores do tipo AT_1 . Resolvemos, então, averiguar se o bloqueio específico destes receptores afetaria o efeito natriurético e caliurético dos metais pesados por nós observados. Para isto, pré-tratamos centralmente animais que recebiam chumbo ou cádmio no terceiro ventrículo com losartan, um bloqueador específico dos receptores AT_1 da angiotensina II. Vimos, com este procedimento, que a ação natriurética e caliurética que ocorre após a administração aguda central de chumbo e cádmio é dependente da ativação dos receptores AT_1 , desde que o losartan foi capaz de bloquear a natriurese e a caliurese induzidas pela administração central dos metais (FREGONEZE et al., 1998; LUZ et al., 1998).

Qual o significado do conjunto dos nossos dados obtidos até aqui? Vimos que chumbo e cádmio reduzem a ingestão de água em animais desidratados e também naqueles cuja ingestão de água deve-se a estímulos farmacológicos centrais sobre as vias colinérgicas, angiotensinérgicas e β -adrenérgicas centrais. Isto significa que estes metais estão bloqueando agudamente passos neuroquímicos que são indispensáveis à geração da sede após todos estes procedimentos. Vimos também que um outro comportamento, ingestão de sal ocorrendo em animais desidratados, é bloqueado pela presença aguda de metais pesados no sistema nervoso central. E, por último, apresentamos dados mostrando que, agudamente, os metais pesados exercem ação natriurética e caliurética que parece depender de estímulo dos receptores AT_1 centrais da angiotensina II e exigem o funcionamento de canais de cálcio voltagem-dependentes. Os efeitos resultantes da administração central de chumbo e cádmio sobre os parâmetros por nós observados estão sumarizados no QUADRO I.

Como vimos, os nossos resultados apontam para o fato de que tanto chumbo quanto cádmio

desenvolvem ações centrais muito rápidas (da ordem de minutos) quando presentes no sistema nervoso central. Como isto poderia acontecer? Os nossos protocolos experimentais são muito simples e, por isso mesmo, não podem ser conclusivos a este respeito, porém nos permitem, ao menos, sugerir algumas possibilidades. Certos mecanismos de ação dos metais pesados em nível celular podem explicar a rapidez dos efeitos por nós observados. Tem sido observado que o chumbo pode substituir o cálcio em suas atividades como segundo mensageiro. De fato, o chumbo pode substituir o cálcio em ações sinérgicas com o diacilglicerol ou pode combinar-se diretamente com a calmodulina, uma proteína com efeitos importantes na deflagração de uma série de atividades da maquinaria celular (HABERMANN; CROWELL; JANICKI, 1983). Em ambos os casos, alterações significativas da regulação normal da proteína quinase C, uma enzima que controla a liberação de neurotransmissores no sistema nervoso central, podem ser produzidas. Além disso, parece existir uma ação inibitória direta do chumbo sobre a proteína quinase C, demonstrada em experimentos empregando formas purificadas da enzima (MARCOVAC; GOLDSTEIN, 1988). Foi também evidenciado que o chumbo pode alterar

o comportamento eletrofisiológico dos neurônios (AUDESIRK, 1985), agindo sobre a função de canais de sódio ou ativando novos tipos de canais iônicos em tecidos neurais (OORTGIESEN; VAN KLEEF; VIJVERBERG, 1990). Da mesma forma que o chumbo, o cádmio também pode alterar processos celulares ligados à função do cálcio como segundo mensageiro (JONES; FOWLER, 1980). Foi também observada ligação do cádmio à calmodulina (CHEUNG, 1984) perturbando mecanismos regulatórios normalmente expressos pela maquinaria celular (FLIK et al., 1987; GIRARDI; KVO, MAZZEI, 1984). Todas estas ações bioquímicas exercidas pelos metais pesados em nível neuronal podem explicar a rapidez dos efeitos sobre os parâmetros comportamentais e bioquímicos por nós observados.

As quantidades de chumbo e cádmio por nós administradas diretamente no terceiro ventrículo situam-se sempre abaixo das concentrações tissulares cerebrais encontradas no curso da intoxicação crônica experimental em animais de laboratório. Com isso, reforçamos a nossa hipótese de que os efeitos encontrados por nós reflitam eventos passíveis de ser encontrados no curso da intoxicação humana por estes metais.

QUADRO I

Efeitos da administração central aguda de chumbo e cádmio sobre parâmetros relacionados ao controle do equilíbrio hidroeletrólítico em ratos

Metal	Parâmetro	Efeito
Chumbo	Ingestão de água após desidratação	↓
	Ingestão de água após estimulação colinérgica central	↓
	Ingestão de água após estimulação angiotensinérgica central	↓
	Ingestão de água após estimulação β-adrenérgica central	↓
	Ingestão de sal	↓
	Natriurese	↑
	Caliurese	↑
Cádmio	Ingestão de água após desidratação	↓
	Ingestão de água após estimulação colinérgica central	↓
	Ingestão de água após estimulação angiotensinérgica central	↓
	Ingestão de água após estimulação β-adrenérgica central	↓
	Natriurese	↑
	Caliurese	↑

O comprometimento da homeostasia hidroeletrolítica pela presença de metais pesados no sistema nervoso central, expresso através do efeito antidipsogênico, pelo bloqueio do apetite

específico por sódio e pelo incremento da natriurese e da caliurese, pode representar uma complicação a mais no manuseio de indivíduos portadores de intoxicação crônica por estes metais.

Abstract

The present paper reviews data previously obtained by the Neuroscience Laboratory, Health Sciences Institute, Federal University of Bahia concerning the acute effects of heavy metals on the central regulation of hydrosaline balance in the rat. Briefly, the data from the group have demonstrated that central administration of lead and cadmium induces a significant inhibition in water intake, both when thirst results from a physiological drive (dehydration) or from a pharmacological treatment (central angiotensinergic and cholinergic stimulation). Furthermore, the works of the group have indicated that acute lead and cadmium injections elicit a significant natriuretic response. In addition, it was demonstrated that acute lead injections to the central nervous system reduce salt appetite. The possible mechanisms explaining the effects observed by the group and the probable implication on other biological fields are commented here.

Key words

Lead, cadmium, zinc, water intake, salt intake

Referências

- ALBERT, R. E. et al. Follow-up of children overexposed to lead. *Environ. Health Perspect.*, n. 7, p. 227-232, 1974.
- AL-SALEH, IAS. The biochemical and clinical consequences of lead poisoning. *Medicinal Research Reviews*, n. 14, p. 415-486, 1994.
- AUDESIRK, G. Effects of lead exposure on the physiology of neurons. *Prog. Neurobiol.*, n. 24, p. 199-231, 1985.
- BRADBURY, M. W. B.; DEANE, R. Permeability of the blood-brain barrier to lead. *Neurotoxicology*, n. 4, p. 131-136, 1993.
- CARVALHO, F. M. et al. Absorção e intoxicação por chumbo e cádmio em pescadores da Região do Subaé. *Ciência e Cultura*, n. 35, p. 360, 1983.
- CHEUNG, W. Y. Calmodulin: its potential role in cell proliferation and heavy metal toxicity. *Fed. Proc.*, n. 43, p. 2995-2999, 1984.
- COOPER, G. P.; MANALIS, R. S. Influence of heavy metals on synaptic transmission: a review. *Neurotoxicology*, n. 4, p. 69-84, 1983.
- DAVID, O. J. Association between lower level lead concentration and hyperactivity in children. *Environ. Health Perspect.*, n. 7, p. 17-25, 1974.
- DE CASTRO E SILVA, E. et al. Central lead administration inhibits water intake and sodium appetite in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 32, p. 1243-1248, 1999.
- DE CASTRO E SILVA, E. et al. Effect of central acute administration of cadmium on drinking behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, n. 53, p. 687-693, 1996.
- DE CASTRO E SILVA, E. et al. Opiatergic participation in the thirst-inhibiting effect of acute third ventricle injections of cadmium (Cd²⁺) and lead (Pb²⁺). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 31, p. 805-810, 1998.
- FLICK, D. F.; KRAYBILL, H. F.; DIMITROFF, J. M. Toxic effects of cadmium. *Environ. Res.*, n. 4, p. 71-85, 1971.
- FLIK, G. et al. Calmodulin mediate cadmium inhibition of phosphodiesterase activity, *in vitro*. *Arch. Toxicol.*, n. 59, p. 353-359, 1987.
- FREGONEZE, J. B. et al. Acute effect of intracerebroventricular administration of lead on the drinking behavior of rats induced by dehydration or central cholinergic and angiotensinergic stimulation. *Physiology and Behavior*, n. 56, p. 129-133, 1994.
- FREGONEZE, J. B. et al. Central lead administration induces natriuretic and kaliuretic effects in rats. *Physiology and Behavior*, n. 65, p. 321-326, 1998.
- FREGONEZE, J. B. et al. Lead (pb²⁺) and cadmium (cd²⁺) inhibit the dipsogenic action of central beta-adrenergic stimulation by isoproterenol. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, n. 30, p. 419-423, 1997.
- GOLDSTEIN, G. W. Brain capillaries: a target for inorganic lead poisoning. *Neurotoxicology*, n. 5, p. 167-176, 1994.
- GOLDSTEIN, G. W. Lead poisoning and brain cell function. *Environ. Health Perspec.*, n. 89, p. 91-94, 1990.
- HABERMANN, E.; CROWELL, K.; JANICKI, P. Lead and other metals can substitute for Ca²⁺ in calmodulin. *Arch. Toxicol.*, n. 54, p. 61-70, 1983.
- HASTINGS, L. et al. Behavioral and biochemical effects of low-level prenatal cadmium exposure in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, n. 20, p. 96-101, 1978.

- JONES, H. S.; FOWLER, B. A. Biological interaction of cadmium with calcium. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, n. 355, p. 309-318, 1980.
- JOHNSON, A. K.; THUNHORST, R. L. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: visceral sensory signals and mechanisms of central integration. *Frontiers in Neuroendocrinology*, n. 18, p. 292-353, 1997.
- LANSDOWN, R. et al. Blood lead, intelligence, attainment and behavior in school children: over-view a pilot study. In: RUTTER, M.; JONES, R. R. (Eds.) *Leda vs. Health*. Chichester: John Wiley and Sons, 1983. p. 267-296.
- LHEMAN, L. D.; KLAASSEN, C. Dosage-dependent disposition of cadmium administered orally to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, n. 84, p. 159-167, 1986.
- LUZ, C. P. et al. Natriuretic and kaliuretic effect of central acute cadmium administration in rats. *Brain Research*, n. 796, p. 265-272, 1998.
- MADDEDU, P. et al. Verapamil prevents the acute hypertensive response to intracerebroventricular cadmium in conscious normotensive rats. *Am. J. Hypert.*, n. 6, p. 193-197, 1993.
- MARCOVAC, J.; GOLDSTEIN, G. W. Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase. *Nature*, n. 334, p. 71-73, 1988.
- MAZZEI, G. J.; GIRARDI, P. R.; KUO, J. F. Environmental pollutant Cd²⁺ biphasically and differentially regulates myosin light chain kinase and phospholipid/Ca²⁺-dependent protein kinase. *FEBS Lett.*, n. 173, p. 124-128, 1984.
- MCCANN, S. M. et al. Hypothalamic control of water and salt intake and excretion. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, n. 27, p. 865-884, 1994.
- MURPHY, V. A. Cadmium: acute and chronic neurological disorders. In: YASUI, M. et al. (Eds.) *Mineral and Metal Neurotoxicology*. Boca Raton: CRC Press, 1996. p. 229-240.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, Committee on Lead in the Human Environment. Washington, D.C. 1980.
- NORDBERG, M. General aspects of cadmium: transport, uptake and metabolism by the kidney. *Environ. Health Perspect.*, n. 54, p. 13-20, 1984.
- OORTGIESEN, M.; VAN KLEEF, R. G.; VIJVERBERG, H. P. Novel type of ion channel activated by Pb²⁺, Cd²⁺, and Al³⁺ in cultured mouse neuroblastoma cells. *J. Membr. Biol.*, n. 113, p. 261-268, 1990.
- PETERSSEN, M. N. M. B. Chumbo e cádmio em alimentos de origem vegetal no município de Santo Amaro-BA. 1982. 138 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Preventiva) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador.
- RASTOGI, R. D.; MERALI, Z.; SINGHAL, R. L. Cadmium alters behavior and biosynthetic capacity for catecholamines and serotonin in neonatal rat brain. *J. Neurochem.*, n. 28, p. 789-794, 1977.
- REIS, J. Determinação polarográfica de Pb²⁺ e Cd²⁺ em águas do Rio Subaé - Santo Amaro. 1975. 81 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Preventiva) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador.
- SHAFIQ-UR, R. S. Effects of lead on the behavioral complex stereotypes and regional brain dopamine levels in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, n. 20, p. 527-30, 1991.
- SHAILESH, K. M. V.; DESIRAJU, T. Regional alterations of brain biogenic amines and GABA/glutamate levels in rats following chronic lead exposure during neonatal development. *Arch. Toxicol.*, n. 64, p. 305-314, 1990.
- SHIH, T. M.; HANIN, I. Effects of chronic lead exposure on levels of acetylcholine and choline and on acetylcholine turnover rate in rat brain areas *in vivo*. *Psychopharmacology*, n. 58, p. 263-269, 1978.
- SUSZKIW, J. et al. Effects of Pb²⁺ and Cd²⁺ on acetylcholine release and Ca²⁺ movements in synaptosomes and subcellular fraction from rat brain and Torpedo electric organ. *Brain Res.*, n. 323, p. 31-46, 1984.
- SUTOO, D. Disturbances of brain function by exogenous cadmium. In: _____. *The vulnerable brain and environmental risks*. v. 3. Toxins in air and water. New York: Plenum Press, 1994. p. 281-300.
- TAVARES, T. M.; CARVALHO, F. M.; PESO-AGUIAR, M. C. Mercury, lead and cadmium pollution in the Todos os Santos Bay, Brazil. In: *Abstract of the International Conference of Heavy Metals in the Environment*. Heidelberg: FRG, 1983.
- TAYLOR, J.; ENNEVER, F. K. *Toxicological profile for cadmium*. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, United States Public Health Service, 1993.
- WIDMER, H. R. et al. Pre- and postnatal lead exposure affects the serotonergic system in the immature rat brain. *Experientia*, n. 47, p. 463-466, 1991.