

Setor 10. Toxicologia

10.001

EFFECT OF AQUOUS EXTRACT OF *Ilex paraguariensis* ON CYP EXPRESSION AND ACTIVITY IN RAT LIVER AND ESOPHAGUS

Kaezer, A.¹; Lubanco, I.²; Barja Fidalgo, T. C.²; Ribeiro-Pinto, L. F.² - ¹UERJ - TOXICOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR; ²UERJ - Bioquímica

Introduction: Maté is a tea-like beverage made of *Ilex paraguariensis* (Ip), that is widely consumed in South America. Southern Brazil, Uruguay and Argentina are high incidence areas of esophageal cancer. Epidemiological studies have shown a relationship between maté consumption and cancer risk in this area, but there is no data about the influence of Ip on cytochrome P450 enzymes (CYP). CYPs constitute a super family of enzymes that metabolize xenobiotics to more water-soluble forms, rendering them available for excretion. However, CYP mediated-reactions can generate highly reactive metabolites, which can interact with DNA and lead to cancer. In this study, the effects of an aqueous extract of *Ilex paraguariensis* (AEIp) in rat liver CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2 and CYP2E1 and in rat esophagus CYP2A3 was studied.

Methods: Male Wistar rats were given maté (3g/kg of AEIp) orally for 2 to 21 days. The expression and activity of enzymes was analyzed by RT-PCR, Western blotting and enzymatic-associated activities. **Results:** The AEIp induced mRNA and protein expression and activity in all treated groups in rat liver. **Discussion:** The results shown that AEIp induces CYP1A1/1A2, 2B1/2B2 and CYP2E1 expression and activity in rat liver. So, the analysis of CYP2A3 expression and activity in rat esophagus is important due to its involvement in esophagus carcinogenesis. **Supported by:** CNPq / FAPERJ / SR-2 UERJ

10.002

EFFECTS OF LEAD EXPOSURE DURING PREGNANCY AND LACTATION ON ARTERIAL BLOOD PRESSURE AND AORTA REACTIVITY TO NORADRENALINE OF WEANED RATS

Fresneda da Silva, A.¹; Cordellini, S.² - ¹UNESP - Patologia; ²UNESP - Farmacologia

Introduction: Plumbism is considered the oldest occupational disease. Some pathophysiologic effects related to lead (Pb) intoxication are: hypertension disturbs of the central nervous system, nephropathy, etc. Several diseases developing during adulthood were probably determined during early stages of life, under the effect of exposure or preferential mother diet during pregnancy. It was investigated the vascular reactivity and blood pressure of rats exposed to lead (Pb) during pregnancy and lactation. **Methods:** Wistar rat dams received 500 ppm of Pb (acetate) or 660 ppm of sodium acetate in the drinking water during pregnancy and lactation. Male pups were killed on postnatal day 23 (PN23). Curves to noradrenaline (NA) were obtained in aorta, with (+E) and without (-E) endothelium, from pups exposed or not to Pb. Systolic blood pressure on postnatal day 22 was determined in conscious rats. **Results:** No reactivity alteration to NA was observed in aortas +E and -E from rats exposed to Pb related to age-matched Wistar [maximum response (g tension) +E: Pb 2.06 ± 0.2 , Wistar 1.79 ± 0.1 ; -E: Pb 3.0 ± 0.1 , Wistar 2.65 ± 0.2 n= 6-15, $P > 0.05$ related to respective control]. Blood pressure was significantly increased by Pb exposure [blood pressure (mmHg): Pb $122.0 \pm 2.5^*$, Wistar 107.1 ± 1.8 , n=6-15, $*P < 0.05$ related to age-matched Wistar]. **Conclusion:** Despite determines hypertension; perinatal lead exposure did not alter the rat aorta reactivity to NA. **Acknowledgment:** CEATOX-IBB

10.003

EFFECTS OF LEAD EXPOSURE DURING PREGNANCY AND LACTATION ON ARTERIAL BLOOD PRESSURE AND AORTA REACTIVITY TO ISOPRENALINE OF WEANED RATS

Fresneda da Silva, A.¹; Cordellini, S.² - ¹UNESP - Patologia; ²UNESP - Farmacologia

Introduction: Plumbism is considered the oldest occupational disease. Some pathophysiologic effects related to lead (Pb) intoxication are: hypertension, disturbs of the central nervous system, nephropathy, etc. Several diseases developing during adulthood were probably determined during early stages of life, under the effect of exposure or preferential mother diet during pregnancy. It was investigated the vascular reactivity and blood pressure of rats exposed to lead (Pb) during pregnancy and lactation. **Methods:** Wistar rat dams received 500 ppm of Pb (acetate) or 660 ppm of sodium acetate in the drinking water during pregnancy and lactation. Male pups were killed on postnatal day 23 (PN23). Curves to isoprenaline (ISO) were obtained in aorta pre-contracted (1.0-1.5 g) with phenylephrine, with (+E) and without (-E) endothelium, from pups exposed or not to Pb. Systolic blood pressure on postnatal day 22 was determined in conscious rats. **Results:** Blood pressure was significantly increased by Pb exposure [blood pressure (mmHg): Pb $122.0 \pm 2.5^*$, Wistar 107.1 ± 1.8]. No reactivity alteration to ISO was observed in aortas +E and -E from rats exposed to Pb or not. Pb exposure increased maximum response to ISO in aortas +E and -E [maximum response (%) +E: Pb $105.1^* \pm 1.7$, Wistar 96 ± 2.1 ; -E: Pb $100.8^* \pm 2.5$, Wistar 86.5 ± 5.8 , $*P < 0.05$ related the respective age-matched Wistar; n=6-10]. **Conclusion:** Pb exposure determined hypertension associated with an increase in the smooth muscle cAMP pathway.

Acknowledgment: CEATOX-IBB

10.004

ATIVIDADE ANTICOAGULANTE E FIBRINOLÍTICA DO VENENO DE VESPA DE *POLYBIA OCCIDENTALIS*

Baseggio, A. L. C.¹; Dipp, J. C.¹; Czaikoski, P. G.¹; Martins, A.¹; Marcussi, S.²; Oliveira, C.²; Menaldo, D.²; Czervinski, T.¹; Tunes, M. L.³; Monteiro, M. C.¹ - ¹UNICENTRO - Farmácia; ²FCFRP - USP - Análises Clínicas Toxicológica e Bromatologia; ³UNICENTRO - Biologia

Vários estudos vêm demonstrando que o veneno de himenópteros apresenta componentes com atividade neurotóxica, miotóxica, hemolítica, fibrinolítica e anticoagulante. Por isto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a ação anticoagulante e fibrinolítica do veneno de vespa da espécie *Polybia occidentalis*. Para a avaliação da atividade anticoagulante adicionou-se 200µL de plasma humano citratado e 100µL de cloreto de Cálcio 0,1M e incubou-se a 37°C na presença ou não de diferentes concentrações do veneno (28,1; 56,2; 112,4; 224,8µg), sendo em seguida, o tempo de coagulação avaliado em minutos. Para o ensaio de degradação do fibrinogênio foram realizadas incubações do veneno em diferentes concentrações (3,21; 5,35; 10,7; 16,05; 21,4; 26,75 e 32,1µg). As amostras foram analisadas por eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE). Na avaliação do tempo de coagulação, observou-se que todas as concentrações avaliadas apresentaram atividade anticoagulante, sendo que a concentração de 216µg do veneno foi capaz de prorrogar oito vezes mais o tempo de coagulação quando comparada ao controle (**C:** 6 min; **28.1µg:** 24 min; **56.2µg:** 28 min; **112.4µg:** 29 min; **224.8µg:** 49min). Quanto à atividade fibrinolítica, todas as concentrações do veneno foram capazes de degradar a cadeia beta e parcialmente a cadeia alfa do fibrinogênio. Dentre os resultados observados podemos concluir que o veneno da vespa *Polybia occidentalis* apresenta componentes com atividade de fibrinogenase e anticoagulante, os quais são de grande interesse na área biotecnológica. **Apoio Financeiro:** CNPq, Fundação Araucária

10.005

ESTUDO DE ALGUMAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS DO EXTRATO DE CERDAS DA LAGARTA *LONOMIA OBLIQUA* PREPARADO APÓS DIFERENTES PERÍODOS DE ARMAZENAMENTO DAS CERDAS

Fugiwara, C. Y.¹; Moraes, R. H.²; Lorini, I.³; Lorini, L. M.⁴; Tedesco, C. D.⁴; Sant'Anna, O. A.⁵; Sano-Martins, I. S.¹ - ¹Instituto Butantan - Fisiopatologia; ²Instituto Butantan - Parasitologia; ³EMBRAPA - Entomologia; ⁴Universidade de Passo Fundo - Instituto de Ciências Biológicas; ⁵Instituto Butantan - Imunoquímica

Introdução: O contato com as cerdas da lagarta do gênero *Lonomia* pode causar distúrbios hemostáticos induzidos pelas substâncias procoagulantes presentes nas cerdas. No Sul do Brasil são relatados vários casos de acidentes com essas lagartas cujo tratamento preconizado é o soro específico preparado com extrato das cerdas dessas lagartas. O objetivo foi avaliar a estabilidade de algumas atividades do extrato preparado com as cerdas sem congelar (nc), congeladas e armazenadas por 2 (c2), 4 (c4) e 6 (c6) meses a -20° C. **Métodos:** Foram utilizados três lotes (A, B e C) de cerdas de lagartas no 5° e 6° instar, provenientes de Passo Fundo (RS), foram avaliadas atividade coagulante através da dose mínima coagulante (DMC), atividade fosfolipásica, atividade hemolítica indireta e imunogenicidade do extrato. **Resultados:** Observamos através da DMC (A: nc=4,5±1,4µg/mL; c2=8±1µg/mL; B: nc=4,4±0,6µg/mL; c4=6±1µg/mL; C: nc=7±1µg/mL; c2=10±3µg/mL) e da atividade fosfolipásica (A: nc=15±2U/mL; c2=11,5±1U/mL; B: nc=11±1U/mL; c4=6±1U/mL; C: nc=11±1U/mL; c2=7,4±1U/mL) que houve redução da atividade com 2 meses ou mais de armazenamento. Não houve alteração da atividade hemolítica indireta (todas as amostras apresentaram 50% de hemólise) e na imunogenicidade (não houve diferença significativa entre o título de anticorpos das amostras nc e c6) em nenhum dos lotes. O perfil eletroforético não apresentou alterações evidentes, porém a análise densitométrica indica degradação protéica, além da desnaturação associadas com a redução da atividade biológica. **Conclusão:** O congelamento das cerdas por 2 meses ou mais reduz a atividade procoagulante e fosfolipásica do extrato. Entretanto, os extratos de cerdas congeladas podem ser usados para produção de antiveneno visto que o congelamento das cerdas não afeta a qualidade do anticorpo produzido. **Apoio Financeiro:** CNPq e Capes.

10.006

MESENTERIC VASCULAR BED REACTIVITY AND BLOOD PRESSURE OF WEANED RATS EXPOSED TO LEAD DURING PERINATAL PERIOD

Soares, C. C.¹; Cordellini, S.² - ¹UNESP - IB - Botucatu - Farmacologia; ²UNESP - Farmacologia

Introduction Lead (Pb)-induced hypertension involves vascular reactivity alterations. It was investigated the mesenteric vascular bed (MVB) reactivity and systolic blood pressure (SBP) of weaned rats perinatally exposed to Pb. **Methods** Wistar rat dams received Pb (500 ppm) in the drinking water during pregnancy and lactation. SBP was determined in conscious 22-day-old rats. Male pups were killed on postnatal day 23. Curves to NA, ACh and single doses to K⁺, ET-1 and AGII were obtained in the perfused MVB from pups exposed or not to Pb. **Results** SBP (mmHg) was increased in Pb-exposed rats (Pb 120.6±2.9*, control 100.8±1.9). No reactivity alteration to NA, ACh and K⁺ were observed in MVB from Pb-exposed rats related to control. However, a decreased reactivity to AGII and an increased reactivity to ET1 were observed. Maximal responses (changes in perfusion pressure mmHg): AGII: Pb 35.0±5.1*, control 59.4±2.5; ET-1: Pb 60.4±5.4*, control 38.0±5.5). * P < 0.05 related to control. N = 6-10. **Discussion** Perinatal exposure to Pb determined hypertension associated with alterations to AGII and ET-1 and no change to NA, ACh and K⁺ in MVB reactivity of weaned rats. It has been reported that Pb within the range of hypertensive doses decreases the level of plasma ET-1 and increases RAA system activity. This could explain the subsensitivity to AGII and the supersensitivity to ET-1 observed in Pb-exposed rats. These data support the idea that chronic Pb exposure is able to affect selective neuroendocrine (catecholamines), autacoidal (RAA) and transductional pathways (cAMP, NO, Ca⁺⁺) involved in the cardiovascular function. **Supported by:** CAPES

10.007

MESENTERIC VASCULAR BED REACTIVITY AND BLOOD PRESSURE OF ADULT RATS EXPOSED TO LEAD DURING PREGNANCY TILL LACTATION OR POSTNATAL LIFE

Soares, C. C.¹; Cordellini, S.² - ¹UNESP - IB - Botucatu - Farmacologia; ²UNESP - Farmacologia

Introduction: Lead (Pb)-induced hypertension involves vascular reactivity alterations. It was investigated the mesenteric vascular bed (MVB) reactivity and systolic blood pressure (SBP) of adults rats exposed to Pb during pregnancy till lactation or postnatal life. **Methods:** Wistar rat dams received 500 ppm of Pb in the drinking water during pregnancy and lactation. Male pups were weaned at 22 days of age on Pb (group Pb/Pb), water (group Pb/water). Starting on wean, SBP was weekly determined in conscious rats. Male pups were killed on postnatal day 70. Curves to NA, ACh and single doses to K⁺ and ET-1 were obtained in the perfused MVB from pups exposed or not to Pb. **Results:** SBP (mmHg) was increased in Pb-exposed rats (Pb/Pb 143.2±3.3*, Pb/water 138.6±2.1*, control 126.7±1.6). No reactivity alteration to ET-1 and ACh was observed in MVB from Pb-exposed rats to control. However, a decreased reactivity to NA and K⁺ was observed. Maximal responses (changes in perfusion pressure mmHg) [NA: Pb/Pb 61.0±3.8*, Pb/water 85.7±6.2, control 85.1±3.6; K⁺: Pb/Pb 78.3±5.5*, Pb/water 88.4±8.9, control 105.0± 6.8]. *P < 0.05 related to control. N = 6-10. **Discussion:** Pb intoxication determines hypertension in adults rats that was not reversed by Pb withdraw. The hypertensive state was probably due to the presence of circulating factor(s) and hemodynamic changes since a decrease in the mesenteric resistance, abolished by Pb withdraw, was observed. The decrease in the MVB reactivity seems to develop in order to counteracting the increase in blood pressure. **Supported by:** CAPES

10.008

EFEITOS DA DELTAMETRINA NOS VALORES HEMATOLÓGICOS EM *Rhamdia quelen*

Bond, G. B.¹; Budziak, C.²; Condas, L. A. Z.²; Kaiseler, P.²; Pimpao, C. T.² - ¹PUC - PR - Bolsista PIBIC/CNPq; ²PUC - PR - Medicina Veterinária

Introdução: A deltametrina (DM), pertencente ao grupo dos piretróides e amplamente empregada nas lavouras brasileiras, na medicina veterinária, no controle de pestes domésticas e na saúde pública, principalmente para controle de vetores. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da dose subletal de DM através de parâmetros hematológicos em uma espécie de peixe fluvial nativo da região sul do Brasil, *Rhamdia quelen* (Jundiá). **Método:** A dose de DM utilizada foi 5,0 mg/kg e de lipopolissacarídeo (LPS) foi 100 mg/kg. Foram utilizados 4 grupos para análises (salina, LPS, DM, LPS+DM, via IP, n=10). As coletas foram realizadas 96 horas após a exposição ao inseticida e 4 horas após inoculação de LPS. As amostras foram submetidas às contagens totais e diferenciais de leucócitos, contagens totais de eritrócitos, hematócrito e hemoglobina. Para as análises estatísticas foi utilizada ANOVA seguida por teste de Bonferroni. **Resultados:** Os resultados revelaram que os grupos tratados apresentaram aumento significativo do número de leucócitos no sangue (salina 22160 ± 3410 ; LPS 77920 ± 4395 ; DM 35810 ± 6275 e LPS+DM 43160 ± 2016 cel/mm³ de sangue). A contagem total de eritrócitos variou significativamente no grupo exposto somente a DM (1592000 ± 61550 cel/mm³ de sangue) em relação aos grupos: salina 1404000 ± 76110 , LPS 1388000 ± 92950 e LPS+DM 1382000 ± 103200 cel/mm³ de sangue). Os demais parâmetros analisados não foram significativos. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a DM afeta o organismo do Jundiá, podendo causar policitemia, devido à compensação pela queda no volume corrente de oxigênio, podendo também, ser considerada um agente inflamatório para *Rhamdia quelen*, devido a leucocitose.

10.009

EFEITOS DA DELTAMETRINA NA MIGRAÇÃO DE LEUCÓCITOS PARA O LÍQUIDO PERITONEAL EM *Rhamdia quelen*

Bond, G. B.¹; Budziak, C.²; Condas, L. A. Z.²; Kaiseler, P.²; Pimpao, C. T.² - ¹PUC - PR - Bolsista PIBIC/CNPq; ²PUC - PR - Medicina Veterinária

Introdução: Os pesticidas, provenientes das atividades agropecuárias, englobam uma grande diversidade de compostos químicos, todos eles, em maior ou menor grau, prejudiciais ao homem e aos animais, aí incluídos os seres aquáticos. A deltametrina, pertencente ao grupo dos piretróides, é largamente utilizada em cultivos no Brasil e na medicina veterinária. As espécies aquáticas são consideradas extremamente sensíveis aos piretróides. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da dose subletal de DM através da migração celular na cavidade peritoneal em uma espécie de peixe fluvial nativo da região sul do Brasil, *Rhamdia quelen*, (Jundiá).

Método: A dose de DM utilizada foi 5,0 mg/kg, e a dose de lipopolissacarídeo (LPS) foi 1mg/kg. Foram utilizados 4 grupos (salina, LPS, DM, LPS+DM, via IP, n=10). As coletas do líquido peritoneal foram realizadas 96 horas após a exposição ao inseticida e 4 horas após inoculação de LPS. As amostras foram submetidas às contagens totais de leucócitos. Para as análises estatísticas foi utilizada ANOVA seguida por teste de Bonferroni.

Resultados: Os resultados obtidos mostraram que houve um aumento significativo dos leucócitos do exsudato peritoneal nos grupos tratados com LPS (3050 ± 406 cel/mm³ de exsudato peritoneal), DM (1320 ± 143 cel/mm³ de exsudato peritoneal) e LPS+DM (1910 ± 150 cel/mm³ de exsudato peritoneal) em relação ao grupo salina (460 ± 90 cel/mm³ de exsudato peritoneal). **Conclusão:** Os resultados sugerem que a DM pode ser considerada um agente inflamatório para *Rhamdia quelen*, produzindo leucocitose na cavidade peritoneal como o LPS.

10.010

A POSSIBLE ROLE FOR METALLOPROTEINASE-2 (MMP-2) ON LEAD (Pb)-INDUCED HYPERTENSION

Rizzi, E.¹; Mazzaron de Castro, M.²; Lopes, L. F.³; Barbosa Jr, F.³; Tanus-Santos, J. E.³; Gerlach, R. F.⁴ -
¹USP - Farmacologia; ²FM - USP - Farmacologia; ³FMRP - USP - Farmacologia; ⁴FORP - USP - Morfologia

Introduction: Lead exposure may increase blood pressure (BP). MMP-2 modulates vascular tonus. Then, we evaluate the contribution of MMP-2 on Pb-induced hypertension. **Methods:** Male Wistar rats (250 g) were randomly assigned to one of four experimental groups (n=10/group): controls (C; treated with water) and Pb (treated with 90 mg/L Pb in drinking water), Doxycycline (D; treated with 30 mg/kg/day) and DPb (treated with Pb and D, as describe above for 2 months). Systolic BP (SBP) was assessed weekly by tail cuff plethysmography. Lead and MMP-2 levels in aorta were measured by graphite furnace atomic absorption spectrometry and gelatin zymography, respectively. **Results:** Mean aorta Pb levels were C: 0.02 ± 0.003 mg/g, Pb: 0.6 ± 0.04 mg/g, D: 0.02 ± 0.003 mg/g, DPb: 0.6 ± 0.04 mg/g. While SBP increased in 10.5 ± 3.8 mmHg (P=0.01) after Pb exposure, in DPb group a decreased in SBP was observed (-21.5 ± 2.4 mmHg, p<0.001). However, no statistical difference in SBP was found in C and D groups. Increased MMP-2 activity was observed in aortas from rats treated with Pb compared with C group (C: 2.5 ± 0.3 AU; Pb: 3.5 ± 0.3 AU) (P<0.05). **Discussion:** Lead affects MMP-2 activity in rat aorta, suggesting a mechanism which Pb impairs the vascular function and induces hypertension. **Supported by:** CAPES, Fapesp, CNPq

10.011

PATAGONSTATIN, A POTENT INHIBITOR OF COLLAGEN-INDUCED PLATELET AGGREGATION ISOLATED FROM *PHILODRYAS PATAGONIENSIS* COLUBRID SNAKE VENOM

Peichoto, M. E.¹; Tavares, F. L.²; Leiva, L.¹; Acosta, O.¹; Tanaka-Azevedo, A. M.²; Santoro, M. L.² -
¹Universidad Nacional del Nordeste, Argentina - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura; ²Instituto Butantan - Fisiopatología

Introduction: Venoms of Colubridae snakes are a rich source of novel compounds, which may have applications in medicine and biochemistry. **Methods and Results:** Patagonstatin is a single-chain protein isolated from *Philodryas patagoniensis* venom, with a molecular mass of 25.3 kDa under non-reducing conditions and 27.4 under reducing conditions. Purification of this protein was accomplished by chromatography on Mono-Q and Phenyl-Sepharose columns. Patagonstatin was homogenous by SDS-PAGE and hydrolyzed neither azocasein nor fibrinogen. Mild hemorrhage developed in mouse skin after i.d. injection of patagonstatin (20 µg of protein produced a hemorrhagic spot of 2.40 mm in diameter). Twenty micrograms of this protein induced edema, reaching its maximum after 2 h of s.c. injection. Patagonstatin showed no platelet pro-aggregating activity *per se*, but it inhibited collagen-induced platelet aggregation, with an IC₅₀ of 9.1 nM. Ristocetin- and ADP-induced platelet aggregations were not inhibited by this protein.

Discussion: This is the first report on the isolation and characterization of a platelet aggregation inhibitor from the venom of a colubrid snake. Due to its potent action on collagen-induced platelet aggregation, patagonstatin may be used on studies of platelet physiology. **Supported by:** FAPESP (04/02223-8, 04/02224-4), Fundação Butantan and CONICET (PhD scholarship).

10.012

ESTUDO DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA INDUZIDA PELO VENENO DE *LOXOSCELES GAUCHO* EM PLAQUETAS DE COELHO

Tavares, F. L.¹; Santoro, M. L.¹; Barbaro, K. C.²; Sousa-E-Silva, M. C. C.¹; Sano-Martins, I. S.¹ - ¹Instituto Butantan - Fisiopatologia; ²Instituto Butantan - Imunopatologia

Introdução: É conhecido que os venenos loxoscélicos são capazes de induzir a agregação de plaquetas humanas. Objetivou-se neste trabalho estudar a ação do veneno de *L. gaucho* sobre plaquetas de coelho, principal modelo experimental para estudos do loxoscelismo. **Métodos:** Foram feitos testes de agregação plaquetária na presença do veneno de *L. gaucho* em sangue total citratado e em sangue total heparinizado, avaliados em agregômetro pelo método de impedância. Também foram feitos testes de agregação em PRP (plasma rico em plaquetas) citratado, em PRP heparinizado e também em plaquetas lavadas na presença de cálcio, ambos avaliados por transmitância. **Resultados:** A agregação plaquetária em sangue total heparinizado foi pouco intensa, e nula em sangue total citratado. Da mesma forma, em PRP citratado, assim como em suspensão de plaquetas lavadas, não ocorreu agregação plaquetária. Já em PRP heparinizado, a agregação plaquetária foi intensa, atingindo-se valores próximos a 90% de transmitância. **Discussão:** Os resultados negativos obtidos com o sangue total e PRP citratados, associados aos expressivos resultados obtidos em PRP heparinizado, sugerem que a agregação induzida pelo veneno de *L. gaucho* é dependente de íons metálicos, como cálcio e magnésio. A ausência de agregação em plaquetas lavadas sugerem ainda que é necessária a presença de algum(ns) componente(s) plasmático(s) para que o veneno loxoscélico atue como fator desencadeante da agregação plaquetária. **Apoio Financeiro:** FAPESP (03/00842-0)

10.013

L-TRYPTOPHAN AND THYMINE ("TK3"): TOXICOLOGICAL STUDIES

Monteiro, K. M.¹; Huber, P.²; Aparecida Antonio, M.³; Fernandes, A. T. S.¹; Madjarof, C.³; Possenti, A.³; Tinti, S. V.³; Matias, M. C. M.³; Ruiz, A. L. T. G.³; Carvalho, J. E.³ - ¹UNICAMP - Clínica Médica, FCM; ²Lavilabor - Produtos Naturais S/A; ³UNICAMP - CPQBA

Introduction The main components of "TK3", a new nutritional supplement, are L-Tryptophan and Thymine. Pre-clinical acute and sub-chronic toxicity studies have been investigated in rats to evaluate the safety of this association. A sighting cytotoxic study of "TK3" was performed on fibroblasts in order to anticipate possible hazards. **Methods** *In vitro* studies: cytotoxicity (human fibroblasts). *In vivo* studies: a single intraperitoneal dose of "TK3" at 2000 mg/kg body weight was studied for acute systemic toxicity and a single oral dose of "TK3" at 5000 mg/kg body weight was studied over 14 days for acute oral toxicity. The repeat-dose study consisted of daily oral doses of 100, 300 and 1000 mg/kg/day (5 days/week) body weight were studied for 90-day sub-chronic toxicity. Body weight, food and water intake and individual clinical toxicological symptoms were recorded daily. Hematology, serum clinical biochemistry and pathological examination of vital organs were recorded at the termination of the experimental period. **Results** The results revealed no general toxicity neither in the human cells nor in the exposed animals. Food and water intake showed daily fluctuations in rats of either sex. The only relevant observation was a high count of white blood cells in males (1000 mg/kg) after the 90-day oral study. **Discussion** Our findings seem to suggest the test substance may be a safe nutritional supplement. **Supported by:** Lavilabor Produtos Naturais S/A; CPQBA/Unicamp

10.014

ALTERED VASCULAR NITRIC OXIDE AND PROSTAGLANDIN PATHWAYS IN WEANED RATS PERINATALLY EXPOSED TO Pb

Grizzo, L. T.¹; Cordellini, S.¹ - ¹UNESP - Farmacologia

Introduction Hypertension associated with alterations in the responses to vasoactive agent was described in weaned rats perinatally exposed to lead (Pb). The objective was to investigate vascular nitric oxide (NO) and prostaglandin (PG) pathways in weaned rats perinatally exposed to Pb. **Methods** Wistar rat dams received 1000 ppm of Pb in the drinking water during pregnancy and lactation. Systolic blood pressure (BP) on postnatal day 22 was determined in conscious male pups. Curves to L-NAME (NOS inhibitor) were obtained in intact (+E) and denuded (-E) aorta pre-contracted with phenylephrine (10^{-6} M) from 23-day-old pups exposed or not to Pb. Curves to ACh were also obtained in pre-contracted aorta +E from control and Pb pups in the presence of L-NAME (3×10^{-7} M) or indomethacin (INDO, 10^{-5} M, COX inhibitor). **Results** BP was increased in Pb rats [control (mmHg) 111.4 ± 2.3 , Pb $135.5 \pm 2.4^*$]. L-NAME maximum response (MR) was increased in aorta +E and -E and the EC50 value was decreased in aortas -E from Pb rats [MR (g of tension): +E: control 0.9 ± 0.1 , Pb $1.8 \pm 0.2^*$; -E: control 0.3 ± 0.1 , Pb $0.6 \pm 0.1^*$; EC50 ($\times 10^{-6}$ M): -E: control 2.2 (1.1–4.5), Pb 0.7 (0.6–0.8)*]. The inhibitors altered the sensitivity but not MR to ACh of aorta +E from Pb rats. [EC50 ($\times 10^{-7}$ M) L-NAME: control 1.3 (0.3–5.2), Pb 4.9 (3.6–6.7)*; INDO: control 8.9 (3.5–23.1), Pb 0.9 (0.4–2.4)*]. * $P < 0.05$ related to the respective control. N=9-10. **Discussion** Increased basal and stimulated production and/or release of NO, counteracted by an increase in the release of constricting PGs, seems to be involved in the hemodynamic alterations in plumbism. **Acknowledgment** CEATOX-IBB

10.015

AVALIAÇÃO DA POSSÍVEL TERATOGENICIDADE PRODUZIDA PELA CLORPROMAZINA. ESTUDO EM RATOS

Lippi, L. L.¹; Latorre, A. O.¹; Gotardo, A. T.¹; Maiorka, P. C.¹; Gorniak, S. L.¹ - ¹FMVZ - USP - Patologia

Introdução: A clorpromazina (CPZ) é um tranqüilizante maior derivado do grupo fenotiazínico; e atua por bloqueio dos receptores dopaminérgicos pós e pré-sinápticos, sendo utilizado em humanos como antipsicótico e em Medicina Veterinária para contenção química. Esse estudo visou avaliar os efeitos tóxicos sobre a placenta e prováveis efeitos teratogênicos em ratos. Métodos: Foram utilizadas 48 ratas, Wistar, prenhes separadas em 4 grupos iguais: 1 controle (Co) e 3 experimentais, sendo que os experimentais foram tratados, no 14º dia de gestação (DG), por gavage, com CPZ nas respectivas concentrações de 10.0, 30.0 e 50.0mg/kg e o Co recebeu apenas água pela mesma via. Do 6 ao 18º (DG) foram avaliados a cada 3 dias o consumo de ração, água e o ganho de peso das ratas. No 20º (DG) as fêmeas foram submetidas à cesariana, coletou-se soro para dosagem bioquímica, placenta para verificação de peso e análise histopatológica, e os fetos foram avaliados quanto ao tamanho, peso e malformações. Resultados: Não foi observada nenhuma alteração, nem nos parâmetros maternos e nem nos fetais avaliados. No entanto, em relação à placenta, verificou-se, de forma dose-dependente, espessamento da zona basal (zona II), com maciça presença de células com núcleo picnótico e citoplasma vacuolizado entremeadas entre as células gigantes e as glicogênicas. Discussão: Os dados observados evidenciaram toxicidade placentária provocada pela CPZ, porém nas doses testadas e no período de tempo de administração deste medicamento, utilizados nesta pesquisa, não foram evidenciadas malformações fetais. **Apoio Financeiro:** CNPq 100453/2005-8

10.016

VERIFICAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE ARNICA DO CAMPO (*Solidago chilensis* M.) VIA ORAL EM CAMUNDONGOS

Paula-Freire, L. I. G.¹; Okamoto, P. de B.¹; Molska, G. R.²; Alves de Oliveira, T.²; Gracia, V. P.¹; Correa, L.³; Malpezzi-Marinho, E. L. A.²; Marinho, E. A. V.⁴ - ¹UBC - Farmacologia; ²UBC - Ciências da Saúde; ³Faculdade de Odontologia - USP - Patologia Geral; ⁴UBC / UNIFESP - Ciências da Saúde / Farmacologia

Solidago chilensis é uma planta usada pela população para tratar traumas e inflamações. O objetivo foi avaliar a toxicidade aguda do extrato hidroalcoólico (EHSc) por via oral. Camundongos (grupos com N=8), machos e fêmeas (1:1) do biotério da UBC, receberam alimentação e água a vontade (fotoperíodo claro/escuro de 12h). Administrou-se doses crescentes do EHSc para determinar a DL₅₀, avaliar o *Screening* Hipocrático (48h), parâmetros fisiológicos, anatomo e histopatológicos (após morte do animal ou sacrifício em 14 dias). A DL₅₀ foi 5,6g/kg. O *screening* mostrou que a partir de 0,5g/kg houve queda na atividade geral e reflexa, cianose, piloereção e alterações na frequência respiratória. Em alguns animais, doses acima de 4g/kg induziram convulsões. Não houve alterações significativas no peso corporal. O consumo de água dos animais que receberam doses > que 3,0g/kg, foi alto inicialmente e reduziu nos dias seguintes. No consumo de ração ocorreu o oposto, redução inicial com aumento progressivo. Os dados anatomopatológicos não indicaram alterações significativas nos baços, fígados e rins. Em nenhum dos órgãos houve variações em peso e volume médio. Os dados histopatológicos indicaram que doses > que 1g/kg causaram edema intersticial e esteatose no fígado. A dose de 7,5g/kg promoveu necrose focal e pigmentação por bilirrubina e 10g/kg necrose gordurosa com perda de arquitetura lobular. Nos baços, doses > que 2,0g/kg aumentaram o número de linfócitos na polpa vermelha com áreas hemorrágicas extensas e na dose de 7,5g/kg observou-se pigmentação por hemossiderina. Foram observadas nos rins pequenas alterações em doses > que 1g/kg (edema intersticial, hiperemia em córtex e medula). Sugere-se que o EHSc em doses terapêuticas (até 100mg/kg) não oferece risco se consumido por via oral.

10.017

A POLYMORPHISM IN THE DELTA-AMINOLEVULINIC ACID DEHYDRATASE GENE MODIFIES PLASMA LEAD LEVELS AND PLASMA/WHOLE BLOOD LEAD RATIO

Montenegro, M. F.¹; Barbosa Jr, F.²; Gerlach, R. F.³; Sandrim, V. C.¹; Tanus-Santos, J. E.¹ - ¹FMRP - USP - Farmacologia; ²FCFRP - USP - Toxicologia; ³FORP - USP - Morfologia

Introduction: Delta aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) plays an important role in lead poisoning.

Objective: This study was carried out to examine the effects of ALAD gene polymorphism (G177C) on Pb-P (plasma lead) levels and %Pb-P/Pb-B (whole blood) ratio in 142 subjects environmentally exposed to lead.

Methods: Genotypes for the ALAD G177C polymorphism were determined by PCR and restriction fragment length digestion. Pb-P and Pb-B were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry and by graphite furnace atomic absorption spectrometry, respectively.

Results and Discussion: The allele frequencies for ALAD1 and ALAD2 alleles were 0.897 and 0.103, respectively. We combined both ALAD 1-2 and ALAD 2-2 genotypes together (ALAD 1-2/2-2 group) and compared with the ALAD 2-2 genotype group.

While no significant differences were found in Pb-B, subjects from the ALAD 1-2/2-2 genotype group presented higher Pb-P concentrations and %Pb-P/Pb-B ratios when compared with subjects from the ALAD 1-1 genotype group (both $P < 0.0001$).

The higher %Pb-P/Pb-B ratios in carriers of the ALAD-2 allele compared with non-carriers indicates that ALAD 1-2/2-2 subjects are probably at increased health risks associated with lead exposure.

Supported by: CAPES, CNPq, FAPESP

10.018

ETHNICITY AFFECTS THE DISTRIBUTION OF DELTA AMINOLEVULINIC ACID DEHYDRATASE (ALAD) GENETIC VARIANTS

Montenegro, M. F.¹; Barbosa Jr, F.²; Gerlach, R. F.³; Sandrim, V. C.¹; Tanus-Santos, J. E.¹ - ¹FMRP - USP - Farmacologia; ²FCFRP - USP - Toxicologia; ³FORP - USP - Morfologia

Introduction: Delta aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) catalyzes the second step of heme synthesis. The ALAD gene shows a polymorphism (G-to-C transversion at position 177) leading to two alleles (ALAD1 and ALAD2) and three phenotypes (ALAD 1-1, ALAD 1-2, and ALAD 2-2). This polymorphism has been shown affect lead toxicity and the risk of meningioma. In addition, there is little evidence showing interethnic differences in the distribution this polymorphism, especially in heterogeneous populations such as the present-day Brazilian population. **Objective:** Here, we examined the distribution of genetic variants of the G177C ALAD polymorphism in black and white Brazilians. **Methods:** We studied 115 subjects self-reported as black, and 119 subjects self-reported as white (total N=234; 135 men and 99 women; age range: 18–60 years). Genomic DNA was extracted from venous blood and the genotypes for the ALAD polymorphism were determined by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length digestion and gel electrophoresis. **Results and Discussion:** We found a notable interethnic disparity in the distribution of G177C ALAD genotypes and alleles. The ALAD2 allele was more common in whites (12%) than in blacks (4%)($P<0.05$). Correspondingly, the heterozygote (ALAD 1-2) or homozygote variant (ALAD 2-2) genotypes for this polymorphism were more common in whites than in blacks ($P<0.05$). The significant interethnic differences in the distribution of G177C ALAD variants found in the Brazilian population is consistent with differences previously reported in other countries. These findings may help us understand the interethnic disparities in susceptibility to lead toxicity and brain tumors. **Supported by:** CAPES, CNPq, FAPESP

10.019

TESTE DE HIPERSENSIBILIDADE TARDIA EM RATOS. ESTUDO COM CICLOFOSFAMIDA E DEXAMETASONA

Furlan, M. S.¹; Latorre, A. O.¹; Hueza, I. M.¹; Gorniak, S. L.¹ - ¹FMVZ - USP - Patologia

Introdução: O teste de hipersensibilidade tardia (DTH) consiste em sensibilizar e desafiar um indivíduo com uma mesma substância antigênica para avaliar a resposta imune celular (RIC). Como o sujeito experimental da imunotoxicologia é o rato, este estudo visou padronizar um modelo de imunossupressão da RIC nesta espécie com o uso de dois medicamentos imunossupressores: ciclofosfamida (CP) e dexametasona (DX). Métodos: Foram utilizados 30 ratos Wistar adultos separados em 3 grupos iguais: 1 controle (Co) e 2 experimentais (C e D), para avaliação da RIC contra a soroalbumina bovina (BSA). No dia 1 todos os ratos foram sensibilizados com 0.1mL de BSA (1mg/mL) suspenso 1:1 em adjuvante completo de Freund, por via subcutânea (sc), na base da cauda. No dia 4 os grupos C e D receberam, respectivamente, por via sc, CP (1.0mg/kg) e DX (25.0mg/kg). No dia 7 mediu-se o diâmetro da pata esquerda de todos os ratos e, em seguida, estes foram desafiados com 0.075mL de BSA (10mg/mL) na mesma pata. Após 24h mediu-se novamente o diâmetro da pata para avaliação do tumor formado. Resultados: Os dados foram avaliados pelo teste Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn e representados como mediana (mín-máx). Observou-se diminuição na formação do tumor tanto no grupo D ($p < 0,05$) 0.05 (0.0-0.15), quanto no C ($p < 0,01$) 0.0 (0.0-0.2) em relação ao Co 0.22 (0.0-0.05). Discussão: Tanto a CP quanto a DX foram capazes de imunossuprimir a RIC anti-BSA em ratos, podendo essas substâncias serem usadas como controle positivo da imunossupressão para ensaios de imunotoxicologia. **Apoio Financeiro:** CNPq

10.020

CYTOTOXICITY OF DITERPENES ISOLATED FROM *XYLOPIA LANGSDORFFIANA* ON V79 CELLS AND RAT HEPATOCYTES

Silva, M. V. B.¹; Tavares, J. F.¹; Silva, M. S.¹; Haun, M.²; Diniz, M. F. F. M.¹; Melo, P. S.³ - ¹UFPB - Tecnologia Farmacêutica; ²UNICAMP - Departamento de Bioquímica, IB; ³UNICAMP / METROCAMP - Bioquímica, IB

Introduction: Two diterpenes were isolated from *Xylopi* *langsdorffiana* (Annonaceae), labda 8 (17),12E,14-labdatrien-18-oic acid and *ent*-7a-acetoxytrachyloban-18-oic acid. Labdane has spasmolytic and hypotensive activities (Ribeiro, L. A. A., *Braz. J. Pharm. Sci.* 39, 158, 2003; Oliveira, A. P., *Vasc. Pharmacol.* 44, 338, 2006). Previously, we showed that trachylobane have antitumor activity on leukemia cells (Silva, M. V. B., *Braz. J. Pharm. Sci.* 41, 481, 2005). *In vitro* systems provide important tools to enhance our understanding of the hazardous effects of novel pharmacological agents. Methods: Diterpenes were tested for cytotoxicity on V79 fibroblasts and rat hepatocytes using the nucleic acid content (NAC), MTT reduction and neutral red uptake (NRU) assays. Results: On V79 cells, IC₅₀ values obtained ranged from 50 to 220 mM for trachylobane and from 138 to 250 mM for labdane. Both compounds exhibited weak activity on the cell growth and viability of hepatocytes. IC₅₀ values for trachylobane determined in MTT reduction and NAC viability assays were 231 and 260 mM, respectively. Labdane induced no significant suppression on the proliferation of hepatocytes at concentrations up to 300 mM. Discussion: The different effects observed on V79 cells and rat hepatocytes suggest that P450-mediated biotransformation of such diterpenes may lead to the formation of less toxic metabolites. **Supported by:** FAPESP, CAPES and CNPq

10.021

EFFECT OF EARLY MATERNAL PROTEIN RESTRICTION ON THE EXPRESSION AND ACTIVITY OF CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2 AND CYP2E1 IN RAT LIVER DURING DEVELOPMENT

Meireles, N. O.¹; Silva, M. O.¹; Sampaio de Freitas, M.²; Fierro, I. M.³; Ribeiro-Pinto, L. F.¹ - ¹UERJ - Bioquímica; ²UERJ - Farmacologia e Psicobiologia; ³UERJ - Farmacologia

Introduction Early nutritional status plays a putative long term role for the predisposition to some chronic diseases. CYP enzymes metabolize a large number of drugs of therapeutic importance and other xenobiotics. The bioavailability of these drugs and susceptibility to toxic effects of xenobiotics could be differently affected in adults who were malnourished during childhood. **Methods** The mRNA (RT-PCR) and protein (Western blotting) expression and associated activities (ECOD, EROD, MROD, BROD, PROD e PNPH) of CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2 e CYP2E1 in the liver of the offspring of dams fed with either a protein free (0% - RPM) or a normal (22% - C) diet during the first 10 days of lactation during development (15, 30, 60 and 90 days of life) was investigated. **Results** The expression of the mRNAs in Control animals (C) was increased from C15, reaching maximum levels at C30. A decrease in their levels was noted at C60 followed by an increase at C90. The mRNA of most CYPs were induced at RPM60 and RPM90. The CYP activities did not show the same pattern of mRNA expression. EROD induction was detected at RPM15 and RPM90, whereas a decrease was observed at RPM30 and RPM60. BROD activity was diminished at RPM60 and increased at RPM15. A induction was detected at RPM60, for PNPH activity. **Discussion** Our results suggest that maternal protein restriction during lactation alter the expression and activity of the CYPs studied. **Supported by:** CNPq / FAPERJ / SR-2 UERJ

10.022

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE INDUZIDA POR ADMINISTRAÇÃO ORAL PROLONGADA DE AZUMOLENE E DANTROLENE EM RATOS

Carmo, P. L.¹; Sales, M. G. F.²; Trachez, M. M.¹; Zapata-Sudo, G.¹; Sudo, R. T.¹ - ¹UFRJ - Farmacologia Básica e Clínica; ²F.T.E. Souza Marques - Histologia

Introdução: A hipertermia maligna tem sua mortalidade reduzida de 75% para 10% após tratamento com dantrolene sódico (DS). Neste trabalho, investigamos a toxicidade do azumolene (Az), análogo mais hidrossolúvel do DS. **Métodos:** Ratos Wistar machos foram divididos em 5 grupos: A (água), B (1 mg/kg Az), C (10 mg/kg Az), D (1 mg/kg DS) e E (10 mg/kg DS). As substâncias foram administradas por gavagem durante 15 dias, sendo avaliados parâmetros metabólicos e comportamentais. No 16º dia, após o sacrifício, coração, fígado, cérebro, baço, rim, pulmão, músculo esquelético e supra-renal foram preparados para avaliação histológica. **Resultados:** Todos os animais sobreviveram, sem apresentar convulsão, hiperatividade, alterações na produção de fezes, postura, reação a estímulos visuais e auditivos, força muscular, consumo de água e ração ou ganho de peso. Áreas de necrose e regeneração hepática foram observadas nos grupos C, D e E, com discreta inflamação peri portal nos grupos D e E. Isto é compatível com o aumento de alanina aminotransferase de 59,5 (51-70 U/L) para 74 U/L (63-91 U/L) no grupo E, e de gama glutamiltransferase de 2 (0-5 U/L) para 4 U/L (3-6 U/L) no grupo D ($P < 0,05$). Áreas de necrose e regeneração em músculo esquelético foram encontradas no grupo E. Não foram observadas alterações nos outros tecidos após os tratamentos. **Discussão:** Administração prolongada de Az em ratos provocaram alterações discretas semelhantes às descritas para DS. **Apoio Financeiro:** Cristália, FINEP, CNPq, Pronex, FUJB, FAPERJ

10.023

TOXICIDADE AGUDA DE UM PRAGUICIDA DERIVADO DAS SEMENTES DO NEEM.

Favaro, P. N.¹; Gouvea, T. S.¹; Costa, L. C.¹; Moreira, E. G.¹ - ¹UEL - Ciências Fisiológicas

Introdução: Produtos originários da árvore *Azadirachta indica* têm sido empregados na agropecuária orgânica como praguicidas. No Brasil são vendidos como naturais e atóxicos. Nosso objetivo foi avaliar a toxicidade aguda de um óleo comercial feito com extrato de sementes de neem (Dalneem[®]).

Métodos e Resultados: Foram usados camundongos Swiss machos adultos. A DL₅₀ oral (gavage) foi de 15,4±2 ml/g (médias móveis). Frente à alta incidência de convulsões observadas, investigamos se o pré-tratamento com diazepam (DZP) as preveniria e/ou diminuiria a mortalidade. Grupos de animais (n=10) receberam DZP (1,5; 3 ou 4,5 mg/kg, ip) ou propilenoglicol 40%, 30 min antes do Dalneem[®] (17,3 ml/g). Todas as doses do DZP reduziram a ocorrência de convulsões em 4 h de observação (Fisher, p<0,05), mas a mortalidade não foi alterada. Para avaliar a neurotoxicidade aguda, foram constituídos 5 grupos (n=12): salina, veículo (4% etanol em óleo de soja), Dalneem[®] (10; 5 ou 2,5 ml/g). Após 1 h da administração, foram realizados os testes de campo aberto e placa quente, bem como observação de lacrimejamento, exoftalmia, ptose, piloereção, salivação, diarreia, convulsão, tremor, alterações da postura e da marcha. Tal procedimento foi repetido 7 e 14 dias após a administração. No primeiro dia, 10 e 5 ml/g induziram efeitos neurotóxicos (ataxia, convulsão e alterações da postura) e 10 ml/g reduziu a locomoção e o levantar no campo aberto (ANOVA, p<0,05). Nada foi observado aos 7 e 14 dias. **Conclusão:** O produto apresentou uma DL₅₀ oral de 15,4 ml/g. Doses subletais induziram efeitos neurotóxicos reversíveis caracterizados por convulsões e alterações do movimento e da postura.

10.024

EFFECTS OF HYDROQUINONE EXPOSURE ON ALLERGIC LUNG INFLAMMATION IN RATS

Macedo, S. M. D.¹; Vaz, S. C. M.¹; Lourenço, E. L.²; Cavriani, G.³; Ligeiro de Oliveira, A. P.³; Tavares de Lima, W.⁴; Farsky, S.¹ - ¹USP - Análises Clínicas e Toxicológicas; ²USP - Toxicologia e Análises Toxicológicas; ³USP - Farmacologia; ⁴ICB - USP - Farmacologia

Introduction: We investigated the effects of hydroquinone (HQ) exposure on leukocyte migration during a lung allergic inflammation. **Methods:** Male Wistar rats were exposed to vehicle or HQ (50 mg/kg, 22 days, ip). OA-sensitization (10µg/10 mg Al(OH)₃, ip) was carried out on day 10 and OA-challenge (1%PBS) on day 23 after beginning of exposures. **Results/Discussion:** Numbers of leukocytes in the bronchoalveolar fluid and polymorphonuclear cells in the pulmonary tissue 24h after challenge were reduced in HQ-exposed rats. The inability of leukocyte migration into inflamed tissue was not influenced by changes in the number of circulating leukocytes or in the expression of adhesion molecules on circulating leukocytes or pulmonary endothelium. The effect may be dependent on impaired OA-IgE mediated mast cell degranulation. This hypothesis was based on: 1)reduced circulating OA-IgE levels were detected in HQ-exposed rats, as shown by higher concentration of serum from these rats to mount passive anaphylaxis cutaneous reaction; 2)diminished mast cell degranulation, since tracheal contraction ability evoked by *in vitro* administration of OA was lower in the tissue from HQ-exposed rats. Our data show that *in vivo* HQ impairs the development of allergic inflammation in a mechanism depending, at least in part, of impaired OA-IgE mediated mast cell degranulation. **Supported by:** FAPESP 03/04013-8; CAPES

10.025

EFFECT OF PHENOL AND HYDROQUINONE ASSOCIATED EXPOSURE ON LEUKOCYTE MIGRATION INTO ALLERGIC INFLAMED LUNG

Ferreira, A.¹; Macedo, S. M. D.¹; Vaz, S. C. M.¹; Tavares de Lima, W.²; Farsky, S.¹ - ¹USP - Análises Clínicas e Toxicológicas; ²ICB - USP - Farmacologia

Introduction: Benzene is metabolized by the liver generating phenol (PHE) and hydroquinone (HQ), which is substrate to myeloperoxidase in the bone marrow resulting in *p*-benzoquinone. These metabolites are linked to immunotoxic effects, however their effects on leukocyte mobilizations during inflammatory processes are not fully understood. We previously showed that *in vivo* HQ exposure for an extended period of time (50mg/kg, ip, 16 daily doses) impairs the leukocyte migration into lung during an allergic response in rats. Now, we investigated the effect of lower doses of HQ, PHE or association of both on leukocyte mobilization into inflamed lungs. **Methods:** Male Wistar rats were sensitized with OA (10µ g/10mg Al(OH)₃, ip) at the tenth day after beginning phenolic compounds (5mg/kg, ip, 16 daily doses) or vehicle (ethanol:saline 1:20) exposures. Twenty-four hours after last doses, animals were challenged (OA1% PBS). **Results/Discussion:** Bronchoalveolar lavage (BAL) was collected twenty-four hours after challenge. HQ or PHE exposure induced impairment on number of polymorphonuclear (PMN, 50%) cells into BAL. The reduced cell migration was not modified by HQ and PHE associated exposure. These data suggest that *in vivo* lower dose of both phenolic compounds impairs the PMN recruitment to inflamed lung and PHE/HQ association does not promote synergic effect. **Supported by:** FAPESP 03/04013-8; 04/11412-9.

10.026

CYP2A EXPRESSION AND NITROSAMINE ACTIVATION IN SYRIAN GOLDEN HAMSTER ESOPHAGUS

Visoni, S. B. C.¹; Cardoso, L. M. F.¹; Fierro, I. M.²; Ribeiro-Pinto, L. F.³ - ¹UERJ - Bioquímica; ²UERJ - Farmacologia; ³UERJ - Bioquímica

Introduction N-nitroso compounds are the only compounds known to induce esophageal tumors in experimental animals. Nitrosamines are pre-carcinogens that require metabolic activation by CYP enzymes in order to exert their carcinogenic effects. Rat is the species most susceptible for esophageal tumor induction. Our group identified CYP2A3 expression in rat esophagus and demonstrated that this enzyme is responsible for nitrosamine activation in this organ. The Syrian hamster, however, is refractory to the induction of esophageal tumors by nitrosamines, although esophageal tumors are originated when animals are exposed to N-nitroso compounds that do not require metabolic activation by CYPs. **Methods** We analysed CYP2A mRNA and protein expression (by RT-PCR, Western blotting and specific catalytic activities) in the esophagus and determined the kinetic parameters of NDEA activation in different tissues of Syrian Golden hamsters. **Results** We detected CYP2A8, CYP2A9 and CYP2A16 mRNA and protein expression in the hamster esophagus. Surprisingly, this organ showed a high NDEAd activity, which is more than 16-fold higher than that described for the rat. Hamster esophageal microsomes clearly have a much lower affinity for NDEA when compared to liver microsomes, that presented a lower K_M value and a higher V_{max} . **Discussion** The results indicate that, in vivo, nitrosamines are preferentially activated by hamster liver, instead of the esophagus. **Supported by:** FAPERJ / CNPq / SR-2 UERJ

10.027

ANSIEDADE EM CAMUNDONGOS MACHOS EXPOSTOS PROLONGADAMENTE AO CHUMBO A PARTIR DO DESMAME

Soeiro, A. C.¹; Gouvea, T. S.¹; Moreira, E. G.¹; Costa, L. C.¹; Favaro, P. N.¹ - ¹UEL - Ciências Fisiológicas

Introdução: Considerando a ampla disseminação ambiental do chumbo (Pb) e relatos clínicos de distúrbios emocionais em indivíduos expostos a esse metal, tornam-se necessários estudos experimentais que caracterizem tais distúrbios. Assim, avaliamos os efeitos comportamentais da exposição prolongada ao Pb, a partir do desmame, nos testes de labirinto em cruz elevado e de agressividade em camundongos adultos.

Métodos: Camundongos Swiss machos e fêmeas com 21 dias de idade receberam, na água do bebedouro, acetato de Pb (50, 100 ou 500 ppm de Pb) durante 70 dias e foram submetidos aos testes de labirinto em cruz elevado (machos e fêmeas) e de agressividade desencadeada por um intruso (machos). No labirinto em cruz elevado, foram quantificados número de entradas e tempo de permanência nos braços abertos e fechados; no teste de agressividade foram quantificados latência para primeira mordida, número e duração total dos ataques. Os resultados foram analisados através de ANOVA ($p < 0,05$). **Resultados:** No labirinto em cruz elevado, machos expostos a 500 ppm de Pb apresentaram menor número de entradas e tempo de permanência nos braços abertos quando comparados com os grupos controle, 50 e 100 ppm. Nenhuma diferença foi observada nas fêmeas nem no teste de agressividade. **Conclusão:** A exposição prolongada a 500 ppm de Pb, a partir do desmame, induziu ansiedade em camundongos machos. **Apoio Financeiro:** Fundação Araucária

10.028

A POLYMORPHISM IN THE VITAMIN D RECEPTOR GENE MODULATES BLOOD AND PLASMA LEAD LEVELS IN ENVIRONMENTALLY LEAD EXPOSED SUBJECTS

De Rezende, V.¹; Montenegro, M. F.²; Gerlach, R. F.³; Barbosa Jr, F.⁴; Tanus-Santos, J. E.² - ¹FCM - UNICAMP - Farmacologia; ²FMRP - USP - Farmacologia; ³FORP - USP - Morfologia; ⁴FCFRP - USP - Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas

Introduction: Vitamin D receptor (VDR) plays an important role in bone remodeling and lead poisoning.

Material and Methods: We examined the effects of VDR gene polymorphism on Pb-B (blood lead), Pb-P (plasma lead) levels and %Pb-P/Pb-B ratios in 138 subjects environmentally exposed to lead. Genotypes for the VDR polymorphism were determined by PCR and restriction fragment length digestion. Pb-P and Pb-B levels were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry and by graphite furnace atomic absorption spectrometry, respectively. **Results:** Subjects with BB or Bb genotypes presented higher Pb-B and Pb-P concentrations (81.6±6.0 and 0.58±0.06 mg/L, respectively) when compared with subjects with bb genotype (57.0±5.0 and 0.42±0.06 mg/L, respectively) (both $P<0.05$). However, no significant differences were found in %Pb-P/Pb-B ratios between genotype groups. **Discussion:** The higher Pb-B and Pb-P levels in B allele carriers compared with non-carriers indicate that these subjects are probably at increased health risks associated with lead exposure **Supported by:** CAPES, FAPESP, CNPq

10.029

CITRUS AURANTIUM: COMMERCIALIZATION IN PHARMACIES AND DRUGSTORES AND HEALTH RISKS.

Linck, V. M.¹; Thiesen, F. V.²; Leal, M. B.¹ - ¹UFRGS - Farmacologia; ²PUC - RS - INTOX

Introduction: The great incidence of obesity leads to a run after weight loss products. Natural formulations are among these products, with the intrinsic idea that they do not have side effects. On 2004, the sale of formulations containing ephedra was banned in United States. Ephedrine, its major active component, has adrenergic effects and its use is associated with cardiovascular adverse effects. The ban of these products leads to the substitution of ephedra by *Citrus aurantium* (CA) products. The *Citrus aurantium*'s most active component is synephrine (SYN), an adrenergic agonist, which is also able to act in the cardiovascular system; moreover there are indications that it can interact with other drugs. **Methods:** With the purpose of investigating the availability for sale and the delivery of products containing CA and/or SYN, a semistructurated questionnaire was applied to the pharmacists in 14 pharmacies and 20 drugstores in two cities from metropolitan region of Porto Alegre/RS. **Results:** The results showed that 57.2% of the pharmacies and 55% of the drugstores have these products for sale. 18.2% of the drugstores and 25% of the pharmacies use to ask their clients about the simultaneous use of other drugs; 37.5% of the pharmacies and 45.5% of the drugstores advise their clients to get doctor's orientation, and no one of these establishments use to ask their clients about the occurrence of other diseases. **Discussion:** It was observed that products containing CA are highly available for sale, but its delivery is deficient.

10.030

CHRONIC INGESTION OF DIFFERENT ALCOHOLIC DRINKS INDUCES DIFFERENT LEVELS OF HEPATOTOXICITY

Janjacom, G.¹; Dos Santos, J. M.¹; Rosa, C. S.²; Rosa, M. L.¹ - ¹FAMECA - Ciências Biofisiológicas; ²FAMECA - Histologia

Introduction: The aim of this work was to investigate whether the liver is differently affected by chronic consumption of different types of usual alcoholic drinks. Methods: Rats were treated with ethanol (E), sugarcane liquor (S), vodka (V) or whisky (W) 5%-20%, increasing 5% per week (habituation), and 20% maintained for 15 days (chronic ingestion). The animals, control (C) and alcoholic (E, S, V or W) were deeply anesthetized, intracardially perfused, the livers removed and sectioned. Sections were stained by hematoxylin-eosin and evaluated by scoring for the presence of hepatic steatosis: type (macro or microvesicular), intensity (absent; low, < 1/3 of the cells; moderate, 2/3 of the cells or accentuated, > 2/3 of the cells) and distribution (centrilobular, CL; mediozonal, MZ or periportal, PP). Results: Chronic ingestion of alcohol resulted in hepatic steatosis in all animals irrespective of the drinks. Macro and microvesicular steatosis were seen in E, S and W rats while only microvesicular was observed in V rats. The intensity of the steatosis was not significantly different among the alcoholic groups ($p=0.063$, Kruskal-Wallis followed by Fisher test). Low to accentuated steatosis were induced by E and W while V induced low steatosis and S induced moderate steatosis. Rats treated with E, S or W presented CL, MZ and PP steatosis while rats treated with V showed only CL steatosis. Discussion: These results show that chronic ingestion of different alcoholic drinks induces different levels of hepatotoxicity with ethanol inducing the greater alterations. **Supported by:** Fundação Padre Albino

10.031

EFEITOS DO ETORICOXIBE SOBRE PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS DE RATOS WISTAR

Fronza, M.¹; Brum Junior, L.¹; D'Avila, F. B.¹; Bernardi, R. M.¹; Ceni, D. C.¹; Dalmora, S. L.¹ -
¹Universidade Federal de Santa Maria - Farmácia Industrial

Introdução Etoricoxibe é um antiinflamatório não esteroidal que pertence a segunda geração dos inibidores seletivos da enzima cicloxigenase-2 e apresenta atividades antiinflamatória, analgésica e antipirética. O presente trabalho teve por objetivos determinar a concentração plasmática do etoricoxibe e avaliar efeitos sobre parâmetros hematológicos em ratos Wistar, em comparação com a aspirina. **Métodos** Os animais foram divididos em grupos e submetidos à administração oral diária de 15 mg/Kg para o etoricoxibe, 100 mg/kg para a aspirina e veículo para o grupo controle, durante quatro semanas. A coleta sanguínea foi efetuada após 1, 2, 3 e 4 semanas e a concentração plasmática determinada por CL/EM/EM. As amostras de plasma foram usadas para as análises hematológicas e os resultados comparados aos dos controles. **Resultados e discussão** Os resultados médios das concentrações plasmáticas de etoricoxibe foram de 181,2 a 202,6 ng/ml ao final das quatro semanas. Os efeitos observados sobre a contagem de plaquetas e níveis de fibrinogênio demonstraram aumento médio de 0,8 e 0,7%, respectivamente. Na avaliação do TP, TTPA, atividade anti-fator Xa e anti-fator IIa observou-se redução média de 1,1, 5,4, 2,3 e 2,8%, respectivamente, não significativa em relação aos controles. Os resultados experimentais com as concentrações plasmáticas alcançadas demonstram que o etoricoxibe pode induzir alterações nos parâmetros hematológicos. Esses dados poderão contribuir para a melhor compreensão dos efeitos colaterais da classe e uso do fármaco com segurança. **Apoio Financeiro:** CNPq

10.032

EFEITOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL COM O USO DO RALOXIFENO NO PROCESSO DE REPARAÇÃO ÓSSEA DE RATOS MACHOS E FÊMEAS COM OSTEOPENIA

Carvalho, V. A. P.¹; Rocha, R. F. da²; Sousa, A. G. V.¹ - ¹Faculdade de Odontologia de São José dos Campos - UNESP - Biociências e Diagnóstico Bucal; ²UNESP - São José dos Campos

Introdução: Quadros clínicos de osteopenia masculina vêm, na atualidade, causando interesse no estudo de seus fatores de risco em pesquisas diversas. Resultados baseados em evidências clínicas da terapia de reposição hormonal com o uso do raloxifeno têm mostrado eficácia terapêutica na prevenção e estabilização da perda óssea em pacientes do sexo feminino. Diante destes dados, objetivou-se neste estudo a comparação dos efeitos do raloxifeno nas doses de 1 e 3mg/kg/dia sobre a reparação óssea de defeitos cirúrgicos de ratos machos e fêmeas com osteopenia. **Material e Métodos:** Utilizou-se oito grupos de dez animais cada: Grupos (I) e (V) fêmeas e machos SHAM; (II) e (VI) fêmeas e machos castrados; (III) e (VII) fêmeas e machos castrados e tratados com raloxifeno 1mg/kg/dia; (IV) e (VIII) fêmeas e machos castrados e tratados com raloxifeno 3mg/kg/dia, respectivamente. Após 1 mês de castração executou-se lesões ósseas de 3 mm de diâmetro nas tíbias direitas dos animais. Aos grupos III e VII administraram-se 1mg/kg/dia de raloxifeno e aos grupos IV e VIII 3mg/kg/dia deste medicamento. Aos 7 e 28 dias de tratamento os animais foram sacrificados e as tíbias removidas e avaliadas na densidade óptica radiográfica da região de reparação por meio do aparelho de RX digital 765 DC[®] Gendex com 65 kVp, 7 mA e 0,032s de tempo de exposição associado ao sistema digital direto de carga acoplada RVG Trophy e programa Image Tool 2.03[®] específico para mensuração direta de densidade óptica baseada em histograma dos valores de escalas de cinza. **Resultados:** As médias das densidades ópticas de três áreas de cada defeito ósseo de todos os animais foram submetidas à ANOVA e Teste de Tukey ($p \leq 0,05$). Aos sete dias de reparação os grupos VII ($95,6 \pm 7,9$; $n=5$) e VIII ($93,6 \pm 5,5$; $n=5$) revelaram valores de densidade radiográfica superiores e estatisticamente significantes em relação aos grupos III ($73,0 \pm 8,8$; $n=5$) e IV ($80,4 \pm 11,3$; $n=5$). Aos 28 dias os grupos VII ($106,0 \pm 9,4$; $n=5$) e VIII ($118,2 \pm 7,4$; $n=5$) apresentaram densidades radiográficas superiores e estatisticamente significantes em relação aos grupos III ($92,2 \pm 5,1$; $n=5$) e IV ($95,3 \pm 8,6$; $n=5$). **Conclusão:** Observou-se, nas condições experimentais deste estudo, que o raloxifeno nas doses de 1 e 3 mg/kg/dia mostrou maior eficácia terapêutica na reparação óssea de defeitos cirúrgicos em tíbias de ratos machos com osteopenia em comparação à resposta apresentada pelas fêmeas submetidas ao mesmo tratamento. **Apoio Financeiro:** FAPESP - Processo nº05/51658-0