

## Setor 11. Toxicologia

### 11.001

Avaliação da (anti)estrogenicidade e (anti)androgenicidade do suco de noni (*Morinda citrifolia* Linn) em ratos Wistar. Marques, N. F. Q.; Marques, A. P. B. M.; Iwano, A. L. A.; Boareto, A. C.; Dalsenter, P. R.; Müller, J. C. - UFPR - Farmacologia

**Introdução:** O suco de Noni (*Morinda citrifolia*) vem sendo comercializado pelo mundo todo apoiado nas propriedades descritas pelos povos polinésios que a utilizam há mais de 2000 anos. O produto começou a ser comercializado no Brasil como suplemento alimentar, sendo assim registrado no Ministério da Saúde até 2007. Todo marketing do produto é fundamentado nas propriedades fitoterápicas, sendo que muitas delas ainda não possuem comprovação científica. Sua atividade antioxidante, torna seu consumo atrativo, assim, os comerciantes veiculam propagandas não restringindo o uso do suco em situações especiais como gestação. Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar a possível atividade (anti)estrogênica (ensaio uterotrófico) e (anti)androgênica (ensaio Hershberger) do suco de Noni comercial em ratos Wistar visando dar maior suporte para seu uso seguro. **Métodos:** Ratos Wistar foram tratados via gavagem com o produto comercial Suco TAHITIAN NONI® (concentrado a vácuo na temperatura 60°C por 10 horas), nas doses: 0,4, 2,0 e 20 mL/kg/dia, e volume máximo administrado de 5 mL/kg/dia. Para o ensaio uterotrófico ratas imaturas (21 ± 1 dias) foram tratadas por três dias consecutivos, enquanto que para o ensaio Hershberger, ratos machos castrados com 7 semanas de vida, foram tratados por 10 dias consecutivos. Após o tratamento, os animais foram eutanaziados e os órgãos que respondem a estrógenos nas fêmeas (útero) e andrógenos nos machos (próstata, vesícula seminal, músculo elevador do ânus e glândula) foram retirados, pesados e analisados estatisticamente. **Resultados:** O suco de noni não interferiu significativamente no peso relativo do útero (controle: 0,067±0,0049; Noni 0,4; 2,0; 20 mL/kg: 0,060±0,0027; 0,070±0,0036; 0,058±0,0051 respectivamente) e dos órgãos estimulados por andrógenos nos machos. **Discussão:** Estes resultados indicam que o suco de noni não foi capaz de interferir na atividade da resposta a estrógenos e andrógenos nos órgãos dependentes destes hormônios. Apesar dos resultados indicarem baixa atividade endócrina do suco nos protocolos utilizados, não está descartada sua ação estrogênica ou antiestrogênica em outros modelos ou períodos de tratamento, como por exemplo, a gestação. Portanto, outros estudos na área de toxicologia reprodutiva são necessários para comprovar a segurança do consumo deste produto em períodos críticos do desenvolvimento (embrionário e fetal). Apoio Financeiro: CNPq

## 11.002

Perfil de colesterol e testosterona no soro e testículo de ratos machos imaturos expostos ao di(2-etilhexil)ftalato. Dalsenter, P. R.<sup>1</sup>; Botelho, G. G. K.<sup>1</sup>; Búfalo, A. C.<sup>1</sup>; Golin, M.<sup>1</sup>; Morais, R. N.<sup>2</sup>; Andrade, A. M.<sup>2</sup> - <sup>1</sup>UFPR - Farmacologia; <sup>2</sup>UFPR - Fisiologia

**Introdução:** Os ftalatos são amplamente utilizados na indústria e no comércio, sendo predominantemente utilizados na fabricação do PVC. O di(2-etilhexil)ftalato (DEHP) está amplamente distribuído no ecossistema e vários de seus efeitos antiandrogênicos já foram descritos, porém o seu mecanismo de ação ainda não está elucidado. Várias são as evidências de inibição da colesterologênese e alterações no perfil lipídico dos animais expostos. O presente trabalho foi desenvolvido com a finalidade de avaliar as alterações induzidas pelo DEHP no trato reprodutivo e nos níveis de colesterol e testosterona em ratos sexualmente imaturos. **Métodos:** Quatro grupos de ratos Wistar machos (n=15) imaturos (21 dias) foram tratados com DEHP por via oral nas doses de 0, 250, 500 e 750 mg/kg/dia durante 30 dias consecutivos. Foram avaliados peso dos testículos, vesícula seminal, músculo elevador anal, separação prepucial, assim como níveis de colesterol e testosterona. **Resultados:** Houve redução significativa nos pesos relativos dos testículos, vesícula seminal e músculo elevador anal no grupo de maior dose, assim como uma tendência ao atraso na separação prepucial total. O DEHP exerceu efeito quadrático no colesterol sérico, sendo o nível mínimo de colesterol estimado para 452 mg/kg/dia de DEHP e efeito linear positivo no colesterol testicular. A testosterona não apresentou alteração significativa entre os grupos, mas foi observada uma tendência à redução da testosterona sérica no grupo de maior dose. Os níveis de colesterol e testosterona total por testículo exibiram correlação positiva ( $r= 0,5868$ ). As variáveis de desenvolvimento sexual não foram afetadas pelo tratamento nos grupos de 250 e 500 mg/kg/dia de DEHP, o que reflete a maior resistência de animais jovens e adultos aos efeitos do DEHP em relação aos fetos e recém-nascidos. O mesmo não ocorreu com os níveis de colesterol, que demonstraram alterações já na menor dose de DEHP, de acordo com a ação dos ftalatos na inibição da colesterologênese. **Discussão:** Os dados obtidos com a dose mais alta de DEHP ajustam-se aos efeitos antiandrogênicos dos ftalatos, porém nesta mesma dose, tanto o colesterol sérico como o testicular mostrou-se aumentado. Este evento pode ser explicado pela interferência do DEHP no transporte de colesterol para a mitocôndria e conseqüente síntese de esteróides. A correlação entre colesterol e testosterona testicular, reforça a hipótese de que o efeito hipolipidêmico do DEHP possa estar envolvido nas alterações reprodutivas observadas. Apoio Financeiro: CNPq

### 11.003

Effects of low-power laser therapy in ccl<sub>4</sub>-induced liver cirrhosis in rats. Monteiro, A. S.<sup>1</sup>; Vieira, R. P.<sup>2</sup>; Ferrari, E. F.<sup>1</sup>; Dolhnikoff, M.<sup>2</sup>; Munin, E.<sup>3</sup>; Zamuner, S. R.<sup>1</sup>; Gogo, J. C.<sup>1</sup>; Riberio, W.<sup>1</sup> - <sup>1</sup>UNIVAP- Fisiologia e Farmacodinâmica; <sup>2</sup>USP - Patologia; <sup>3</sup>UNIVAP - Laser de Baixa Potência

**Introduction:** Low-level laser therapy (LLLT) has been shown to regenerate liver structure and function in partially hepatectomized rats [1]; however the effects of LLLT on hepatic cirrhosis have not yet been evaluated. Our objective was to evaluate the effects of LLLT on the liver function and structure after cirrhosis induced by CCl<sub>4</sub>. **Materials and Methods:** Wistar rats were divided into 5 groups: Control, Vehicle, LLLT, CCl<sub>4</sub> and CCl<sub>4</sub>+LLLT. CCl<sub>4</sub> groups received 0.4g/kg of CCl<sub>4</sub>, ip, 3 times per week during 8 weeks. LLLT was performed with a continuous wave, 35 mW laser with a wavelength of 830 nm, applied at 4 points of the liver for 15 days, during 71s, which resulted in a light dose of 2.5 J/cm<sup>2</sup> delivered to each point. Liver histology and biochemical activity were evaluated 24 h after last laser irradiation. **Results:** The results showed that the serum enzymatic assays and protein contents CCl<sub>4</sub> induced an increase in the activity of AST, ALT, ALK, GGT and LDH (149.9±44.7, 120.3±54.3, 145.3±59.0, 16.1±14.6, 187.9±80.7 U/L, respectively) compared with the control group (p<0.01). LLLT reduced the activity of AST and LDH induced by CCl<sub>4</sub>, but not significant. Protein content levels were similar among all studied groups. Histology showed that the LLLT did not reduce the extension of fibrotic and cirrhotic areas, but decreased the density of Kupffer cells (p<0.01). Interestingly, LLLT increased the hepatocytes synthesis when compared with all groups (p<0.01). **Discussion** The increase in AST and LDH levels for the CCl<sub>4</sub> group is in agreement with literature [2]. The decrease of AST in the LLLT group allows to suggest that LLLT can be acting in regeneration of the mitochondrial function [3] in the presence of hepatic cirrhosis. The number of hepatocytes is increased in the LLLT group, demonstrating that LLLT induced hepatocyte hyperplasia in healthy cells but not in injured cells. The number of Kupffer cells is increased in CCl<sub>4</sub> group and LLLT reduced the number of Kupffer cells. However, no reduction of cirrhotic and fibrotic area was observed in CCl<sub>4</sub>+LLLT. **Conclusions:** Our results showed that LLLT in CCl<sub>4</sub> treated animals reduced the AST and LDH activity, but the effects on liver function and regeneration in CCl<sub>4</sub>-induced cirrhosis was not significant. **References:** 1 Silva Júnior OC *et al. Lasers Surg Med*, 29, 73, 2001. 2 Allis JW *et al. Fundam Appl Toxicol*, 15, 558, 1990. 3 Castro-e-Silva JR O *et al. Acta Cir Bras*, 17, 92, 2002.

#### 11.004

Farmacocinética do praziquantel administrado por via intraperitoneal em camundongos infectados com *Schistosoma mansoni*. De Carvalho, R. R.; Gotardo, M. A.; Sarpa, M.; Hissa, J. T.; Paumgarten, F. J. R. – <sup>1</sup>FIOCRUZ-ENSP - Ciências Biológicas

**Introdução:** Diferentes tipos de infecções (virais, bacterianas e parasitárias) e processos inflamatórios assépticos, incluindo infecções por *Schistosoma mansoni*, alteram a expressão e a atividade do citocromo P450, podendo modificar a cinética de fármacos e de outros xenobióticos. Faltam estudos sobre a cinética de fármacos em modelos *in vivo* de infecções. O praziquantel (PZQ) é um derivado pirazinoquinolínico indicado no tratamento da esquistossomose. Os objetivos deste trabalho foram avaliar a eliminação de PZQ em camundongos e verificar em que medida esta é alterada em animais infectados com *S. mansoni*. **Método:** Camundongos *Swiss Webster*, de ambos os sexos, infectados e não infectados (controles), foram tratados com PZQ (200 mg/kg peso corporal) por via intraperitoneal, 30 e 55 dias após a infecção. Foram coletadas amostras de sangue do seio periorbital 5, 15, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos após o tratamento. As concentrações plasmáticas de PZQ foram determinadas por HPLC. **Resultados:** 1) Animais infectados (55 dias): Machos: 25,3±6,9; 63,8±12,9; 55,1±7,1; 44,5±27,8; 26,4±24,5; 10,0±8,8 e 4,0±5,1 µg/ml; Fêmeas: 25,8±7,6; 54,9±9,9; 64,3±13,6; 32,7±14,7; 23,6±14,7; 12,0±7,6 e 1,8±2,6 µg/ml. 2) Controles (55 dias): Machos: 9,7±7,9; 26,5±17,4; 11,0±8,4; 6,4±3,5; 7,2±4,3; 1,3±1,1 e 1,5±1,5 µg/ml; Fêmeas: 19,8±6,4; 26,9±9,3; 27,2±12,2; 11,0±5,1; 4,2±2,5; 0,8±0,5 e 0,1±0,1 µg/ml. 3) Animais infectados (30 dias): Machos: 14,0±9,9; 28,2±13,0; 14,4±5,6; 4,3±0,4; 1,2±1,2; 2,1±2,7 e 0,6±0,6 µg/ml; Fêmeas: 22,0±7,0; 36,7±6,3; 36,1±18,9; 22,9±6,9; 6,5±2,4; 2,4±2,2 e 0,3±0,3 µg/ml. 4) Controles (30 dias): Machos: 14,3±9,2; 31,5±7,0; 16,6±9,8; 7,4±4,1; 1,0±1,1; 1,1±1,4 e 0,1±0,1 µg/ml. Fêmeas: 19,9±7,4; 33,6±9,0; 34,1±2,6; 8,4±5,0; 2,6±1,9; 1,7±1,6 e 0,1±0,1 µg/ml. **Discussão:** Nos machos com 55 dias de infecção as concentrações plasmáticas de PZQ foram significativamente ( $p<0,05$ ) maiores do que nos não infectados (controles) em todos os períodos de tempo estudados, com exceção dos tempos de 90, 120 e 180 minutos, enquanto que nas fêmeas somente os tempos de 5 e 180 minutos não tiveram diferença significativa. Nos machos com 30 dias de infecção não houve diferença significativa em nenhum dos tempos estudados quando comparados aos não infectados (controles) e nas fêmeas apenas os tempos de 60 e 90 minutos apresentaram diferença significativa. Esses resultados sugerem que a eliminação do PZQ foi mais lenta nos animais infectados, o que é consistente com a observação de que as enzimas do citocromo P450 estão deprimidas nesta fase da doença. Apoio Financeiro: FAPERJ, Capes, CNPq

### 11.005

Efeito antiarritmogênico da fração PHTX3 do veneno da aranha *Phoneutria nigriventer* e de sua forma recombinante. Damasceno, D. D.<sup>1</sup>; Andrade, A. B.<sup>1</sup>; Peres, A. C. G.<sup>2</sup>; Prado, V. F.<sup>2</sup>; Gomez, M. V.<sup>3</sup>; Almeida, A. P.<sup>1</sup> - <sup>1</sup>UFMG - Fisiologia e Biofísica; <sup>2</sup>UFMG - Bioquímica e Imunologia ; <sup>3</sup>UFMG - Farmacologia

**Introdução:** Em muitos acidentes com a aranha *Phoneutria nigriventer*, alterações cardiovasculares como hipotensão arterial, taquicardia e arritmias têm sido descritas. São várias as frações do veneno da *P. nigriventer*, sendo a mais estudada a fração neurotóxica PhTx3. O objetivo do presente estudo é investigar o efeito da fração purificada da PhTx3 e de sua forma recombinante nas arritmias de reperfusão em corações isolados de ratos.

**Metodologia:** Ratos Wistar machos ( $\pm 250$  g) foram heparinizados, sacrificados e em seguida tiveram seus corações retirados, canulados e perfundidos com solução de Krebs-Ringer pelo sistema de Langendorff com pressão constante (65 mmHg). A isquemia foi induzida por oclusão da artéria coronária esquerda durante 15 minutos. O tempo das arritmias no período de reperfusão (taquicardia/fibrilação ventricular) foram quantificados por meio do Índice de Severidade das Arritmias (ISA) em uma escala arbitrária variando de 2 à 12 (2 = 0 a 3 minutos, 4 = 3 a 6 minutos, 6 = 6 a 10 minutos, 8 = 10 a 15 minutos, 10 = 20 a 25 minutos, 12 > 25 minutos). A fração purificada da PhTx3 ou a fração adquirida por técnica de engenharia genética (fração recombinante) foram administradas em bolus na dose de 240 mmol, 1 minuto antes ou após a reperfusão. Os resultados foram expressos em média  $\pm$  EPM e analisados pelo teste "t" de Student ( $p < 0.05$ ). **Resultados:** A fração PhTx3 e sua forma recombinante reduziram as arritmias de reperfusão [(3.2  $\pm$  0.9 e 3.8  $\pm$  0.9), n = 11 respectivamente] quando administradas no período pré-reperfusão, comparadas ao controle (8.0  $\pm$  1.1, n = 13) ( $p < 0.01$ ). A fração PhTx3 quando administrada durante a reperfusão induziu redução das arritmias (6.0  $\pm$  2.0 n = 6), de forma não significativa do controle (10.3  $\pm$  1.7 n = 6). **Conclusão:** Tanto a fração PhTx3 quanto a sua forma recombinante apresentaram cardioproteção, isto é, efeito antiarritmogênico. Apoio Financeiro: FAPEMIG, Instituto do Milênio.

**11.006**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

## 11.007

Efeitos da hidroquinona sobre a função e viabilidade da célula endotelial. Pinedo, F.; Farsky, S.  
- USP - Análises Clínicas e Toxicológicas

**Introdução:** A hidroquinona (HQ) é um composto fenólico obtido a partir da metabolização endógena do benzeno, além de ser componente do cigarro, de medicamentos, revelador fotográfico, alimentos e plantas medicinais. Os dados da literatura mostram que a exposição a este agente causa toxicidade a diferentes sistemas, entre os quais ao sistema imune. Neste contexto, nosso grupo tem demonstrado que a exposição á HQ compromete a migração e função de leucócitos no pulmão inflamado (Ferreira *et al.*, Rev. Bras. Ciências Farmac. 43:455, 2007; Macedo *et al.*, Toxicology, 241(1-2):47,2007). Este trabalho visa dar continuidade à investigação dos mecanismos de ação da HQ sobre a indução da resposta inflamatória, enfocando os efeitos sobre a célula endotelial, uma vez que esta reveste os vasos sanguíneos e exerce papel fundamental no controle da resposta inflamatória. **Métodos:** Cultura primária de célula endotelial foi obtida a partir do músculo cremaster de ratos Wistar, adultos e submetidas a tratamentos com HQ (10 ou 100  $\mu$ M, 2 horas), seguidas ou não da estimulação pelo lipopolissacarídeo de *Salmonella Abortus* (LPS;1  $\mu$ g/ml; 8horas). Células controles foram incubadas com meio de cultura e submetidas à estimulação ou não pelo LPS. Em seguida, foram investigadas as expressões de ICAM-1, PECAM-1 e VCAM-1 por citometria de fluxo e a viabilidade celular por coloração com *Trypan Blue*. **Resultados e Discussão:** Os tratamentos não alteraram a viabilidade celular, uma vez que todas as células estudadas apresentaram viabilidade maior que 90%. As expressões basais ou o aumento de expressão de ICAM-1 ou VCAM-1 após estimulação com LPS não foram alterados pelos tratamentos com HQ. No entanto, a incubação com as concentrações de 10 ou 100  $\mu$ M de HQ promoveu aumento significativo na expressão basal de PECAM-1 (\*P 0,05 vs células incubadas com veículo). **Conclusões:** Os resultados obtidos, embora que preliminares, mostram que a HQ exerce efeito sobre a célula endotelial, visualizado pelo aumento de expressão de PECAM-1, uma molécula de adesão constitutiva, que além de mediar a migração leucocitária, medeia a interação nas junções interendoteliais. Apoio Financeiro: FAPESP (07/56299-3)

**11.008**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

### 11.009

Alterações cardiovasculares induzidas pelo trióxido de arsênio em ratos *in vivo*. Reis, P. G.<sup>1</sup>; Albuquerque K.<sup>1</sup>; Guimarães H. N.<sup>2</sup>; Teixeira M. C.<sup>3</sup>; Silva-Barcellos, N. M.<sup>3</sup>; Grabe-Guimarães, A.<sup>3</sup> - <sup>1</sup>UFOP-Cipharma; <sup>2</sup>UFMG - Engenharia Elétrica; <sup>3</sup>UFOP- Farmácia

**Introdução:** O trióxido de arsênio ( $As_2O_3$ ) tem sido utilizado no tratamento de pacientes com mielomas múltiplos e casos recorrentes de leucemia promielocítica aguda, resistentes à terapia convencional, com completa remissão do quadro patológico. No entanto, o  $As_2O_3$  arsênio apresenta alta toxicidade hepática, renal e cardiovascular. O objetivo do presente trabalho foi avaliar as alterações cardiovasculares induzidas pelo  $As_2O_3$  *in vivo* em ratos, como premissa para a busca de estratégias farmacêuticas para a redução de tal toxicidade. **Métodos:** Foram utilizados ratos *Wistar* machos (350 a 400 g) anestesiados com pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.). Os sinais de pressão arterial e ECG (DII) foram obtidos 5 min antes e 30 min após a administração de  $As_2O_3$  (6,5 mg/kg, i.v.). Posteriormente foram extraídos os seguintes parâmetros cardiovasculares: pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e intervalos PR e QRS do ECG. **Resultados:** Foram observadas alterações importantes dos parâmetros avaliados como aumentos da ordem de 15% nos intervalos PR e QRS a partir de 15 min após a administração do  $As_2O_3$ . Para a PAS e PAD foram observadas reduções da ordem de 28 a 55 % iniciando logo após a administração do  $As_2O_3$  e redução de 13 a 37 % para a FC. **Discussão:** O  $As_2O_3$  é capaz de induzir alterações cardiovasculares em ratos que indicam sua toxicidade. A caracterização desses efeitos possibilitará a utilização do modelo rato para a avaliação de formulações farmacêuticas que possibilitam a redução da toxicidade do  $As_2O_3$  na terapêutica de neoplasias. Apoio Financeiro: FAPEMIG, CNPq, UFOP

**11.010**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

## 11.011

Efeito da interação entre bothropstoxina-I e crotapotina na junção neuromuscular de camundongos *in vitro*. Sacoman, T. M.<sup>1</sup>; Cavalcante, W. L. G.<sup>2</sup>; Gallacci, M.<sup>2</sup>; Soares, A. M.<sup>3</sup>; Dal Pai-Silva, M.<sup>4</sup> <sup>1</sup>IB-UNESP - Farmacologia; <sup>2</sup>UNESP - IB - Farmacologia; <sup>3</sup>FCFRP - Análises Clínicas Toxicológicas e Bromatológicas; <sup>4</sup> IB-UNESP – Morfologia

**Introdução:** A bothropstoxina-I (BthTX-I) é uma fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) Lys49 miotóxica isolada do veneno da *Bothrops jararacussu*. Embora seja desprovida de atividade neurotóxica *in vivo*, esta toxina bloqueia a transmissão neuromuscular *in vitro*. A relação entre as atividades miotóxica e paralisante da BthTX-I ainda não está esclarecida. A crotapotina (CP) corresponde à subunidade não-enzimática da crotoxina, principal toxina do veneno da *Crotalus durissus terrificus*. Isoladamente a CP é atóxica, porém atua como carreadora da PLA<sub>2</sub> Asp49 da crotoxina, potencializando sua ação neurotóxica. A CP também é capaz de se complexar com outras PLA<sub>2</sub>s (Asp49 ou Lys49) de venenos ofídicos, alterando suas toxicidades. Neste trabalho avaliamos a influência da CP sobre o bloqueio neuromuscular e a atividade miotóxica da BthTX-I *in vitro*. **Métodos:** Preparações do nervo frênico-músculo diafragma de camundongos machos foram montadas em cubas para o registro das contrações musculares evocadas direta e indiretamente. Cortes transversais do músculo foram submetidos à coloração por hematoxilina e eosina para a avaliação do padrão morfológico. A % de fibras lesadas foi determinada em relação ao número total de fibras. A análise dos dados foi realizada por testes não paramétricos ( $p < 0.05$ ). Resultados - A BthTX-I (1  $\mu$ M) induziu bloqueio irreversível e tempo-dependente das contrações musculares diretas e indiretas. O tempo para o bloqueio de 50% das contrações indiretas ( $18,98 \pm 1,94$  min,  $n=4$ ) foi significativamente menor que o das diretas ( $45,97 \pm 5,61$  min,  $n=5$ ). A pré-incubação da BthTX-I com a CP (2  $\mu$ M) não alterou de forma significativa o bloqueio das contrações diretas ou indiretas, da mesma forma que CP isoladamente. A maioria das fibras musculares controles e expostas à CP apresentaram aspecto normal ( $1,99 \pm 0,39\%$ ,  $n=5$  e  $2,97 \pm 0,28\%$ ,  $n=6$  de lesões, respectivamente). A BthTX-I e o produto de sua pré-incubação com a CP induziram aumentos significativos das lesões ( $20,71 \pm 3,62\%$ ,  $n=5$  e  $13,17 \pm 0,98\%$ ,  $n=5$ , respectivamente), que não diferiram entre si. **Discussão:** Os resultados indicam que não houve a formação de um complexo funcional entre a BthTX-I e a CP na relação molar de 1:2. Embora seja necessário avaliar outras relações molares, a interação com a CP não revelou dissociação das atividades paralisante e miotóxica da BthTX-I. Isso sugere que a paralisia muscular é conseqüência da alteração do gradiente iônico decorrente da desestabilização da membrana celular induzida pela BthTX-I. A precocidade do bloqueio das contrações indiretas se deve, provavelmente, a elevada sensibilidade da transmissão a despolarização celular.

## 11.012

Avaliação do comportamento de agressividade em ratos expostos ao decanoato de nandrolona e à nicotina. Milhan, K. R.<sup>1</sup>; Pereira, O. C. M.<sup>1</sup>; Godinho, A. F.<sup>2</sup> <sup>1</sup>IB-UNESP, Botucatu - Farmacologia; <sup>2</sup>IB-UNESP - CEATOX

**Introdução:** O anabolizante hormônio testosterona sintético, usado por atletas e jovens em busca de aquisição de ganho de força física e benefícios estéticos, pode causar tendências agressivas em animais e humanos. O tabagismo é considerado um grande problema de saúde pública no mundo, existindo um bilhão e cem milhões de fumantes. Dentre as drogas de adição, a nicotina (NIC), o principal componente psicoativo do tabaco, leva a um altíssimo grau de dependência física. A interrupção do hábito de fumar ou a redução drástica do número de cigarros pode produzir síndrome de abstinência e um conjunto de sinais e sintomas característicos. A utilização de anabolizantes e o hábito de fumar estão direcionados a um público alvo predominantemente masculino e com faixas etárias, de maior prevalência, parecidas. **Objetivo:** avaliar o comportamento de agressividade em ratos expostos concomitantemente ao decanoato de nandrolona (DN), um dos esteróides anabolizantes mais utilizados e à NIC. **Metodologia:** foram utilizados ratos wistar machos, 60 dias de idade, recebendo durante 6 semanas um dos seguintes tratamentos (N=8): óleo de milho (controle), DN (5 mg/kg, i.m., 2 vezes por semana), NIC (2 mg/kg, s.c., 5 vezes por semana) e DN + NIC. Após a última aplicação semanal de DN e depois de 24 horas da última administração de NIC, foi avaliado o comportamento de agressividade dos animais, segundo o paradigma do rato intruso/residente. Os parâmetros utilizados para avaliação foram: o tempo de latência para a primeira mordida (TL1M), o número total de ataques (NTA) e o tempo total de manifestações de ataques (TTMA). **Resultados:** Observou-se diminuição do TL1M tanto nos animais expostos ao DN quanto nos expostos à NIC e também naqueles expostos às duas substâncias (diminuição menor). Não houve diferença do TL1M nos animais expostos ao DN+NIC, em relação aos recebendo só DN ou só NIC. O NTA não variou significativamente com nenhum dos tratamentos, porém o TTMA foi aumentado pela exposição ao DN bem como à NIC e ao DN+NIC. **Discussão:** Os resultados demonstram que tanto DN quanto NIC aumentam a agressividade dos animais em relação aos controles. O efeito hormonal do anabolizante poderia estar relacionado ao aumento da agressividade nos animais que o receberam. Como os animais foram testados estando em abstinência nicotínica de 24 horas, a ansiedade e a irritabilidade geradas neste período podem ter contribuído para o aumento da agressividade pela nicotina. Estranhamente, nos animais expostos concomitantemente aos dois agentes, não se observou nenhum tipo de interação com relação à agressividade. Talvez a agressão defensiva avaliada pelo teste utilizado, envolva mecanismos neurais para o decanoato de nandrolona diferentes daqueles estimulados pela abstinência nicotínica. Apoio Financeiro: CAPES

### 11.013

Efeitos neurocomportamentais da exposição prolongada de ratos ao fipronil. Silva, A. S.<sup>1</sup>; Martins, A. P.<sup>2</sup>; Spinosa, H. de S.<sup>2</sup> <sup>1</sup>FCF-USP - Toxicologia e Análises Toxicológicas; <sup>2</sup>FMVZ-USP - Patologia

**Introdução.** Fipronil é um inseticida fenilpirazol de amplo espectro, desenvolvido para inibir seletivamente receptores GABA associados a canais de cloreto de insetos; tanto em Medicina Veterinária, como em Agricultura tem sido utilizado para o controle de pragas. Embora vários estudos procurem compreender os mecanismos da toxicidade neuronal dos praguicidas em mamíferos, há poucos relacionados aos efeitos neurocomportamentais. Assim, no presente estudo se investigou os efeitos da exposição prolongada de ratos ao fipronil, observando-se alguns comportamentos ligados ao sistema GABAérgico, como atividade no campo aberto (CA), no labirinto em cruz elevado (LCE), bem como na convulsão induzida por picrotoxina (picro) e pentilenotetrazol (ptz). **Métodos.** Ratos Wistar (n=10/grupo) receberam, por *gavage*, durante 28 dias um dos seguintes tratamentos: fipronil (0,1; 1 ou 10 mg/kg/dia) ou água destilada 1 mL/Kg/dia. Após uma hora da última administração do fipronil ou água destilada, os ratos foram observados com o auxílio de um sistema computadorizado (EthoVision®) no CA durante 5 minutos e, em seguida, o animal foi colocado no LCE. Para as convulsões químicas induzidas (picro n=8/grupo) e (ptz n=6/grupo), seguiu-se o mesmo protocolo de tratamento. **Resultados.** No campo aberto observou-se redução significativa apenas no n<sup>o</sup> de levantamentos nos animais tratados com 10 mg/kg de fipronil (6,10±1,46), em relação aos controles (18,10±4,14); em relação distância percorrida e tempo de limpeza, não foram observadas diferenças significantes entre os grupos. No LCE observou-se em animais tratados com 1 e 10 mg/kg de fipronil diminuição da distância percorrida (em cm) nos braços abertos (respectivamente, 115,26±45,14 e 67,65±33,89) em relação ao grupo controle (366,75±99,60) e aumento do tempo (em s) de permanência nos braços fechados (218,45±16,98 e 212,63±17,05, respectivamente), em relação aos animais do grupo controle (126,18±23,49); ainda, verificou-se redução no n<sup>o</sup> de entradas nos braços abertos em ratos tratados com 10 mg/kg de fipronil (4,00±1,32), em relação aos animais controles (9,30±2,38). Nas convulsões induzidas quimicamente foi observada em animais tratados com 10 mg/kg fipronil diminuição significativa na dose de picro (5,08±0,37 mg/kg) em relação aos controles (8,58±0,71 mg/kg), e de ptz (62,49±7,67 mg/kg) em relação aos controles (91,15±8,54 mg/kg) para indução de convulsão. **Discussão.** Tomando-se os dados em conjunto é possível sugerir que as alterações comportamentais observadas em ratos podem ser atribuídas a atuação do fipronil em receptores GABAérgicos do sistema nervoso central. Apoio Financeiro: CNPq

## 11.014

Comparação da neurotoxicidade entre metilecgonidina (AEME) e cocaína utilizando cultura primária de hipocampo como modelo experimental. Garcia, R. C. T.<sup>1</sup>; Fukuda, S.<sup>1</sup>; Moura, S.<sup>1</sup>; De carvalho, N. D.<sup>2</sup>; Nunes, C. M. B.<sup>2</sup>; Fiamoncini, J.<sup>3</sup>; Sandoval, M. R. L.<sup>2</sup>; Afeche, S. C.<sup>2</sup>; Marcourakis, T.<sup>1</sup> <sup>1</sup>FCF-USP - Análises Clínicas e Toxicológicas; <sup>2</sup>Instituto Butantan - Farmacologia; <sup>3</sup>IBC-USP - Fisiologia e Biofísica

**Introdução:** O uso de cocaína na forma de crack prevalece em relação à sua administração pelas vias intravenosa e intranasal em função da obtenção quase imediata de efeitos e a maior facilidade de uso. O usuário do crack sofre os efeitos não só da cocaína, mas também de seu produto de pirólise, a AEME, e de seus produtos de biotransformação, sendo que pouco se sabe sobre a ação desses compostos. Existem evidências de que o uso da cocaína nas suas diversas formas leva à neurodegeneração. A real participação do produto de pirólise AEME e de seus metabólitos nestes processos ainda não foi estudada. **Objetivo:** O presente trabalho visa investigar a participação de AEME e de seus metabólitos no processo neurodegenerativo em cultura primária de hipocampo. **Métodos:** Para cada placa de cultura, foram utilizados 10 fetos de ratos Wistar com 18-19 dias de vida embrionária. Os fetos foram retirados, após cesariana, e decapitados para separação dos hemisférios cerebrais e retirada dos hipocampos. Após dissociação com tripsina, as células foram diluídas, de modo a se obter 10000 células/poço para a placa de 96 poços e  $2,65 \times 10^4$  células/poço para a placa de 12 poços, e cultivadas por 7 dias (5% CO<sub>2</sub> a 37°C). No último dia, as células foram incubadas, por 24 ou 48 horas, com cocaína ou AEME (0,1 µM a 10 mM) para estabelecimento da curva dose vs. resposta. Para tanto, foi utilizado o método de redução do MTT e liberação da enzima LDH no meio de cultura. Paralelamente, algumas doses de ambas as substâncias foram avaliadas por microscopia CONFOCAL com os corantes brometo de etídio e laranja de acridila. **Resultados e Discussão:** Para a exposição de 24 horas com cocaína, a concentração que altera o metabolismo mitocondrial (MTT) é a partir de 8 mM e a concentração citotóxica (LDH) é a partir de 4 mM, enquanto que, para a exposição de 48 horas, as concentrações mudam para 6 e 2 mM, respectivamente. A menor dose de AEME que promoveu danos mitocondriais foi de 0,001 mM, enquanto que a citotóxica foi de 0,01 mM. Além disso, os neurônios expostos à AEME apresentaram apoptose em maior grau que a cocaína, evidenciado pela fragmentação da cromatina celular e pelo maior número de corpos apoptóticos. A projeção e a ramificação axonal também são perdidas com a administração tanto com cocaína quanto de AEME quando comparadas ao controle. Estes dados sugerem que a AEME é mais neurotóxica que a cocaína. Apoio Financeiro: FAPESP, CAPES, CNPq.

## 11.015

Efeito do tratamento sub-crônico da fluoxetina sobre o comportamento sexual de ratos (*Rattus norvegicus*, linhagem Wistar). Ribeiro, R. V.<sup>1</sup>; Barros, W. M.<sup>2</sup>; Cavenaghi, D. F. L. C.<sup>3</sup>; Vanzeler, M. L. A.<sup>4</sup>; Silva, A. S.<sup>5</sup> <sup>1</sup>UFMT - Ciências Básicas e da Saúde; <sup>2</sup>CEFET-MT - Química; <sup>3</sup>UNIVAG - Farmácia; <sup>4</sup>UFMT - Veterinária; <sup>5</sup>UNIVAG - Ciências Agrárias e Biológicas

**Introdução:** Toda substância pode ser considerada um agente tóxico, dependendo das condições de exposição, dose administrada ou absorvida, tempo e frequência de exposição (dose única ou múltiplas). Desta forma é necessário o uso seguro de substâncias químicas para saúde humana e ambiental. O cloridrato de fluoxetina é um antidepressivo administrado por via oral, com nome químico de N Metil 3 fenil-3-[alfa, alfa, alfa trifluoro-p-toli-oxil], propilamina, da classe dos inibidores da recaptação da serotonina, acarretando o aumento da concentração de serotonina no sistema nervoso central, devido ao bloqueio pré-sináptico neuronal dos receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina), que vem sendo utilizado amplamente para perda de peso, controle de ansiedade. **Objetivo:** Avaliar o efeito do cloridrato de fluoxetina - Ratiopharm® (genérico) sobre as alterações no peso corpóreo, peso visceral, pré-acasalamento em ratos Wistar. **Métodos:** *Rattus norvegicus* da linhagem Wistar foram distribuídos aleatoriamente em grupos de 8 animais, tratados com veículo (água destilada) e fluoxetina nas doses de 5 e 10 mg/kg (v.o.) diariamente por 15 dias consecutivos, e verificando o peso a cada 3 dias, no 15º dia realizou-se o teste de cópula e acasalamento onde os animais foram transferidos para gaiolas individuais e acasalados com fêmeas não tratadas na proporção 1: 1. **Resultados:** Análise estatística foi realizada através do teste de ANOVA uma via, seguido de Dunnett ( $p > 0,05$ ), os dados estão expressos na forma de média  $\pm$  Erro padrão médio. Não houve alteração significativa no peso corporal 5 mg/kg ( $-3,2 \pm 5$ ) e 10 mg/kg ( $12 \pm 3$ ) quando comparados ao grupo controle ( $-5 \pm 2$ ); no parâmetro número de procura da fêmea pelo macho 5 mg/kg ( $4,3 \pm 2$ ) e 10 mg/kg ( $3,3 \pm 1$ ) quando comparados ao grupo controle ( $5 \pm 2$ ); no parâmetro número de procura do macho pela fêmea 5 mg/kg ( $3,7 \pm 2$ ) e 10 mg/kg ( $2,2 \pm 1$ ) quando comparados ao grupo controle ( $2,4 \pm 2$ ); as análises das vísceras (coração, pulmões, fígado, rins, estômago e testículos) não apresentaram alterações no peso relativo dos órgãos nem alterações macroscópicas; entretanto houve uma redução no número de cópulas nas doses de 10 mg/kg ( $7,8 \pm 1$ ) e 5 mg/kg ( $5,8 \pm 1$ ) quando comparado ao controle ( $8 \pm 2$ ) com  $p < 0,05$ . **Conclusão:** A amostra da fluoxetina testada não alterou a perda de peso, e alterações viscerais; somente apresentou alteração no pré-acasalamento, porém outros trabalhos serão necessários para esclarecer estes dados e parâmetros farmacocinéticos. Apoio Financeiro: UNIVAG - Centro Universitário; CEFET-MT

## 11.016

Possíveis alterações em parâmetros reprodutivos e bioquímicos da prole fêmea de ratas expostas, durante a gestação, ao metamidofós. Lima, R. C.<sup>1</sup>; Rinaldo, K.<sup>2</sup>; Taipeiro, E. F.<sup>3</sup>; Goulart, F. C.<sup>4</sup>; Lazarini, C. A.<sup>2</sup> <sup>1</sup>UNIMAR - Farmácia; <sup>2</sup>FAMEMA - Farmacologia; <sup>3</sup>FAMEMA - Bioquímica; <sup>4</sup>UNESP-Marília - Educação Especial

**Introdução:** Com o aumento da demanda de alimentos, tanto de origem animal quanto vegetal no país, observa-se que o uso de praguicidas na agropecuária têm aumentado muito. Dentre os praguicidas mais utilizados encontramos os organofosforados, os quais são bastante utilizados no combate às pragas, visando a melhoria tanto de cultura agrícola quanto de animais de corte, independente do estado de desenvolvimento ou prenhez destes animais. Estes compostos são altamente tóxicos para os animais bem como para o homem, estando entre as principais causas de intoxicações ocupacionais no meio agrícola. **Objetivo:** Avaliou-se os efeitos da exposição materna pré-natal ao metamidofós, praguicida organofosforado, sobre parâmetros reprodutivos e bioquímicos da prole fêmea de ratas, na idade adulta. **Métodos:** Ratas prenhes foram tratadas v.o. com metamidofós 3,0 mg/kg/dia (Grupo Meta n=10) ou NaCl 0,09% (Grupo Controle (C) n=10), ambos do 16º ao 19º dias de prenhez. Após o parto, as ninhadas foram padronizadas (4 machos e 4 fêmeas), pesadas nos dias 1, 7 e 14 de vida, e a prole fêmea foi avaliada em relação ao dia médio de abertura do canal vaginal, e na idade adulta em relação ao ciclo estral, comportamento sexual, desempenho reprodutivo e níveis plasmáticos da acetilcolinesterase. **Resultados:** Nossos resultados mostraram: a) retardo no dia médio de abertura do canal vaginal (C= 35,2±1,3 e Meta= 38,4±1,1\* p<0,05), b) aumento de permanência em diestro (C= 1,68±0,3 e Meta= 2,01±0,3\* p<0,05), sem alteração nos outros parâmetros do ciclo estral (estro, metaestro e proestro); c) ausência de alterações no coeficiente de lordose no comportamento sexual; d) redução no peso dos fetos (C= 5,23±0,5 e Meta = 3,84±1,0\*\*\* p<0,001), nos estudos de desempenho reprodutivo. Os demais parâmetros avaliados no neste estudo não mostraram diferenças entre os dois grupos; e) não se observou diferenças significativas quanto aos níveis plasmáticos da acetilcolinesterase entre os grupos. **Conclusões:** As alterações observadas neste trabalho são sugestivas de modificações no desenvolvimento pós-natal, bem como comportamentais na idade adulta. Estas modificações podem comprometer a manutenção da espécie uma vez que os parâmetros relacionados à reprodução dos animais (ciclo estral e desempenho reprodutivo) mostraram-se alterados. Sugerem ainda, que o metabolismo do animal relacionado à degradação da acetilcolina, exercido pela atividade da enzima acetilcolinesterase, está preservado, não levando à consequências da atividade excessiva deste neurotransmissor.

## 11.017

Repercussões materno-fetais do uso de cafeína durante a gestação em ratas. Alves, V. C.<sup>1</sup>; Ibiapina, O. J.; Oliveira, T. C. B.; Pereira, F. W. L.; Soares, E. C. A.; Martins, M. C. C. UFPI - Biofísica e Fisiologia

**Introdução:** A cafeína, alcalóide pertencente ao grupo das metilxantinas, é a substância de ação farmacológica mais amplamente utilizada no mundo (Matijasevich, *Cad. Saúde Pública* 21(6): 1676-84, 2005). A toxicidade da cafeína na gravidez tem sido bastante estudada, considerando que a cafeína produz efeitos diferentes em muitos sistemas orgânicos, que há aumento de sua meia-vida na gravidez em período coincidente com desenvolvimento fetal exponencial, e pelas mudanças dramáticas na concentração dos hormônios esteróides na gravidez (Sousa e Sichieri, *Rev Nutr* 18(5):643-50, 2005). Este estudo avaliou os efeitos da administração de cafeína sobre o desempenho reprodutivo de ratas e desenvolvimento fetal.

**Métodos:** Ratas Wistar nulíparas (200 e 250 g) foram distribuídas em grupos de 10-15 animais. As ratas foram tratadas, por via oral, com cafeína 50 (caf50) e 100 mg/kg (caf100) desde o dia zero de prenhez (presença de espermatozóides no esfregaço vaginal), sendo submetidas à cesariana no 21º dia. O grupo controle recebeu água destilada (10 mL/kg). A toxicidade materna foi avaliada por: consumo de água (mL/dia) e ração (g/dia), peso corporal (g) e peso relativo de órgãos (g/100 g). O número de implantações, reabsorções (morte embrionária) e os fetos vivos e mortos foram contados para avaliação da taxa de perda pós-implantação e do número médio de fetos. **Resultados:** O ganho de massa corporal (g) foi reduzido ( $p < 0,01$ ) no grupo caf100 ( $25,0 \pm 10,8$ ) em relação ao controle ( $65,4 \pm 6,2$ ) e caf50 ( $49,1 \pm 11,4$ ). O consumo médio de ração (g/dia) não foi alterado pela caf50 ( $16,4 \pm 0,9$ ) em relação ao controle ( $14,8 \pm 0,7$ ), mas foi reduzido pela caf100 ( $12,9 \pm 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) em relação à caf50. O uso de cafeína também não modificou o consumo de água (caf50:  $35,3 \pm 1,6$ ; caf100:  $42,7 \pm 2,8$ ; controle:  $36,4 \pm 2,4$ ). Os pesos do fígado (mg/100 g) e dos rins foram maiores ( $p < 0,01$ ) no grupo caf100 ( $3,74 \pm 0,22$  e  $0,63 \pm 0,03$ ) em relação ao controle ( $3,15 \pm 0,11$  e  $0,54 \pm 0,02$ ). O peso médio dos fetos (g) do grupo caf100 ( $3,4 \pm 0,06$ ) foi reduzido ( $p < 0,001$ ) em relação ao dos grupos controle ( $3,85 \pm 0,05$ ) e caf50 ( $3,77 \pm 0,05$ ). As taxas de perdas embrionárias pós-implantação (%) foram aumentadas ( $p < 0,001$ ) no grupo caf100 ( $37,0 \pm 14,57$ ) em relação ao controle ( $12,4 \pm 2,37$ ), enquanto a média de fetos vivos por rata foi reduzida (controle=  $9,4 \pm 0,5$  e caf100=  $6,4 \pm 1,5$ ;  $p < 0,05$ ). Análises histopatológicas estão em andamento. **Discussão:** A cafeína na dose de 100 mg/kg em ratas prenhes, equivalente a cerca de 25 mg/dia, foi tóxica; causando redução do ganho de peso corporal materno, aumento do peso relativo de fígado e rins, morte de embriões/fetos, e retardo do crescimento intra-uterino.

## 11.018

Estudo de toxicologia clínica e genotoxicidade do melagrião<sup>®</sup>. Nascimento, D. F. do; Leite, I. O.; Wong, D. V. T.; Santana, A. P. M.; Viana, F. A. C.; Pontes, A. V.; Montenegro, R. C.; Leite, A. L. A. S.; Sombra, C. M. L.; Jamacuru, F. V. F.; Frota Bezerra, F. A.; Moraes, M. O.; Moraes, M. E. A. UFC - Fisiologia e Farmacologia

**Introdução:** O Melagrião<sup>®</sup> (**M**) é um fitoterápico composto de seis plantas medicinais: *Nasturtium officinale* R. Br., *Aconitum napellus* L., *Mikania glomerata* Spreng, *Myroxylon balsamum* (L.) Harms, *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich. e *Polygala senega* L. todos com atividade antitussígena e broncodilatadora. Apesar da crescente importância dos medicamentos fitoterápicos, os ensaios clínicos para avaliar sua eficácia e segurança ainda são insuficientes. No Brasil, para o medicamento obter registro na ANVISA, passa por várias etapas, entre elas a toxicologia clínica. A genotoxicidade pode ser avaliada em testes que incluem microrganismos e provas laboratoriais, resultando em informações seguras quanto ao risco de lesão do DNA. O objetivo foi avaliar a toxicidade clínica e o possível potencial genotóxico do xarope **M** em voluntários saudáveis de ambos os sexos. **Métodos:** O ensaio clínico foi duplo-cego e randomizado com 20 voluntários separados em dois grupos, que receberam, via oral (v.o), 4 doses diárias de 30mL de **M** ou Placebo (**P**) durante 28 dias consecutivos. Os voluntários incluídos apresentavam avaliação clínica, exames físicos e laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, hemácias, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas e glicose, uréia, creatinina, fosfatase alcalina, bilirrubina total, TGO, TGP, albumina, triglicérides e colesterol) dentro dos valores de referência. Ao início e ao final de 28 dias, foram coletados 5mL de sangue de 5 voluntários do grupo **M** para avaliar o efeito genotóxico em linfócitos periféricos humanos através do teste do cometa. Compararam-se os exames laboratoriais no mesmo grupo antes e após o tratamento, utilizando o *test-t* emparelhado e o percentual de variação de cada exame foi comparado entre os grupos utilizando *test-t* não emparelhado. **Resultados e Discussão:** A idade média dos voluntários foi 28,7±6,8 anos e o IMC de 23,8±2,9 kg.m<sup>2</sup>. As plaquetas no grupo **P** diminuíram 7,3% e no grupo **M** aumentaram 1,8%; em relação à glicose houve um aumento de 3,9% no grupo **P** e queda de 5,6% no Grupo **M**, embora essa diferença seja estatisticamente importante os valores encontravam-se dentro dos valores de referência. Não se evidenciou variação nos outros parâmetros laboratoriais avaliados. O índice de dano no pré e pós-estudo do grupo **M**, avaliado pelo teste do cometa, não apresentou diferença estatística significativa. Não se observaram toxicidade clínica nem potencial genotóxico nos voluntários saudáveis após administração do Melagrião<sup>®</sup>: 30 mL, v.o. 4 x ao dia, por 28 dias ininterruptos. Apoio Financeiro: FINEP; MCT; MS; CAPES; InCB e CNPq.

**11.019**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

**11.020**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

## 11.021

Intoxicações por inseticidas na região de Botucatu no período de 2002 a 2006. Groppo, D. P.<sup>1</sup>; Bissacot, D. Z.<sup>2</sup>; Gallacci, M.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UNESP - Farmacologia; <sup>2</sup>CEATOX-UNESP

**Introdução:** Os inseticidas têm por finalidade controlar e eliminar insetos, na forma larvária e adulta, através de um mecanismo de ação tóxico que pode também afetar o homem. A exposição humana a essas substâncias é caracterizada como um grave problema de saúde pública. Portanto, o objetivo desse estudo foi caracterizar o perfil epidemiológico das intoxicações por inseticidas (carbamatos, organofosforados e piretróides) na região de Botucatu, ocorridas entre janeiro de 2002 a dezembro de 2006, utilizando como fonte de dados as notificações preenchidas pelo Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX) de Botucatu por atendimentos telefônicos. **Métodos:** Foram analisadas 562 ocorrências no período e, após seleção dos pacientes, constatados 274 casos de intoxicações por inseticidas, levantando-se os seguintes dados: sexo e idade dos pacientes; área, tipo de exposição e circunstância do acidente; tipo de inseticida e sintomas decorrentes da exposição. **Resultados:** Os pacientes eram, predominantemente, do sexo masculino, crianças de 0 a 10 anos (23,7%) e adultos de 20 a 50 anos (50%). Dentro das circunstâncias mais frequentes estavam a tentativa de suicídio (43%) e acidentes individuais (35,4%). A maioria das intoxicações foi aguda (92,3%) e em pacientes residentes em área urbana (57,3%). Os inseticidas piretróides e organofosforados foram mais frequentes, 43,4% e 31,4%, respectivamente, sendo os carbamatos, responsável somente por 25,2% dos casos. Entre os principais tipos de carbamatos, organofosforados e piretróides estavam o Aldicarb, Clorpirifós e Deltametrina, respectivamente. Os sintomas mais frequentes das intoxicações foram vômitos, náuseas, sialorréia, sudorese, cefaléia, taquicardia, diarreia, tremores, miose, sonolência e tonturas. **Discussão:** O fácil acesso aos inseticidas justificaria a alta taxa de seu uso em tentativas de suicídio, seguida por acidentes individuais, devido ao desconhecimento de suas toxicidades. As intoxicações entre crianças são causadas, principalmente, por acidentes. Entre os sintomas os mais frequentes em todos os tipos de inseticidas foram vômitos e náuseas.

## 11.022

Toxicidade aguda oral de *Bredemeyera floribunda* Willd. e *Harpalyce brasiliana* Benth. em camundongos. Ximenes, R. M.<sup>1</sup>; Norões, T. B. S.<sup>1</sup>; Alves, R. S.<sup>1</sup>; Sousa, D. F.<sup>1</sup>; Jorge, A. R. C.<sup>1</sup>; Santos, J. V. A.<sup>1</sup>; Araujo, R. M.<sup>2</sup>; Silveira, E. R.<sup>3</sup>; Matos, F. J. A.<sup>4</sup>; Monteiro, H. S. A.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFC - Fisiologia e Farmacologia; <sup>2</sup>UFC - Química Orgânica e Inorgânica; <sup>3</sup>UFC - Química; <sup>4</sup>UFC - Horto de Plantas Medicinais

**Introdução:** A medicina popular utiliza algumas plantas no tratamento de acidentes ofídicos, dentre elas, *Bredemeyera floribunda* e *Harpalyce brasiliana*, conhecidas no Ceará por “raiz-de-cobra”. O Bredemeyerosídeo D, substância isolada do extrato etanólico das raízes de *B. floribunda*, foi ativo contra o veneno de *Bothrops jararaca* (PARENTE. *Phyto Res*, v.10, p.666, 1996). O extrato etanólico das raízes de *H. brasiliana* é citado na literatura como fonte de pterocarpanos prenilados, inclusive de cabenegrinas A-I e A-II (Militão. *Bioorg & Med Chem*, v.15, p.6687, 2007), que foram primeiramente isolados do fitoterápico “Específico Pessoa”, ativas contra veneno de *Bothrops atrox* (Nakagawa. *Tetrahedron Lett*, v.23, p.3855, 1987). Este trabalho objetivou determinar a toxicidade aguda oral destes dois extratos para início dos estudos farmacológicos. **Métodos:** Para o teste de dose limite de 2000 mg/kg foram utilizados cinco camundongos *Swiss*, fêmeas, 35-45 gramas, dispostos em gaiolas e mantidos no local do estudo para aclimatização, com água e comida a vontade. Antes da administração do extrato, os animais foram mantidos em jejum por 6 horas. O primeiro animal recebeu a dose de 2000 mg/kg e foi observado por 14 dias, ao fim dos quais foi sacrificado por deslocamento cervical e os órgãos (cérebro, coração, pulmões, fígado e rins) retirados para análises histopatológicas. Os quatro animais restantes foram submetidos ao mesmo procedimento, dois a dois (Stokes. *Rev. Up-and-Down Proc.*, v. 1, p. 2, 2001). **Resultados:** Nenhum dos animais testados com a dose limite morreu nos grupos tratados com extrato hidroalcoólico de *B. floribunda* e de *H. brasiliana*. Nos órgãos retirados para análise não foram observadas alterações histopatológicas. **Discussão:** Extratos de plantas, frações destes e substâncias puras, capazes de reverter efeitos sistêmicos e periféricos de venenos de serpentes são de grande interesse para a farmacologia e para a população que vive em contato com esses animais. Neste aspecto, informações etnobotânicas são importantíssimas na escolha de que espécies estudar. Por se tratarem de plantas utilizadas na medicina popular brasileira de forma aguda, o teste de dose limite de 2000 mg/kg foi importante para avaliar a toxicidade aguda oral desses extratos, servindo de parâmetro para as doses que serão utilizadas nos estudos posteriores. Como ambos os extratos tiveram  $DL_{50} > 2000$  mg/kg, eles serão testados no tratamento e reversão dos efeitos dos venenos, assim como suas frações, na tentativa de obter moléculas que possam ser eventuais protótipos para síntese de agentes anti-veneno mais efetivos. Apoio Financeiro: CNPq, PRONEX, PADCT, CAPES, FUNCAP

### 11.023

Induction of micronuclei in V79 chinese hamster cells by piplartine, an alkaloid/amide from *Piper species*. Bezerra, D. P.<sup>1</sup>; Pessoa, C.<sup>1</sup>; Moraes, M. O.<sup>1</sup>; Silveira, E. R.<sup>2</sup>; Lima, M. A. S.<sup>3</sup>; Costa-Lotufo, L. V.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFC - Fisiologia e Farmacologia; <sup>2</sup>UFC - Química; <sup>3</sup>UFC - Química Orgânica e Inorgânica

**Introduction:** Piplartine is a known alkaloid/amide from *Piper species* with interesting anticancer properties (Bezerra *et al.*, *Toxicol. In Vitro* 21; 1, 2007; Bezerra *et al.*, *J. appl. Toxicol.* 28, 156, 2008). Experimental toxicology is essential for the assessment of the putative risk to benefit ratio of any new research product. The *in vitro* micronucleus test is an alternative to the chromosomal aberration assay for the detection of chromosomal mutations. Here in, piplartine was tested for cytotoxicity and the induction of micronuclei in V79 cells. **Methods:** V79 cells were incubated with piplartine at different concentrations (1, 2.5, 5, and 10 µg/mL) for 3 h. After treatment, cultures were washed twice with the medium, and cytochalasin-B was added. Cultures were harvested 21 h after cytochalasin-B addition. Cells were dropped onto clean slides, stained, with hematoxylin, mounted, and coded prior to analysis. Doxorubicin, at 1 µg/mL, was used as positive control, and the vehicle as negative control. Micronuclei were counted in 2000 binucleated cells with well-preserved cytoplasm. **Results and discussion:** Piplartine induced a significant increase in the number of micronuclei when compared to negative control group. The number of the micronuclei incidence was  $75.58 \pm 10.88$ ,  $164.20 \pm 11.18$ , and  $205.10 \pm 14.66$  micronucleated cell/per 2000 binucleated cells at 1, 2.5, and 5 µg/mL, respectively, against  $21.92 \pm 2.26$  at the control. At 10 µg/mL, the number of the micronuclei was not determined because most cells are non-viable. Doxorubicin, the positive control included in the study, also could increase micronuclei incidence. In addition, the treatment with piplartine decreased the percentage of binucleated cells in a dose-response manner, reinforcing the cytotoxic effect of this molecule on cell proliferation. In conclusion, the data obtained provide support to the view that piplartine has DNA damaging activity in cultured V79 cells under the conditions of the assays. Apoio Financeiro: CNPq, CAPES, BNB, FINEP, FUNCAP, and ICB.

#### 11.024

Analyses of correlation between serum/whole blood lead ratio in pregnant and umbilical cords. Amaral, J. H.<sup>1</sup>; De Rezende, V.<sup>2</sup>; Barbosa Jr, F.<sup>3</sup>; Quintana, S.<sup>4</sup>; Gerlach, R. F.<sup>5</sup>; Tanus-Santos, J. E.<sup>1</sup> <sup>1</sup>FMRP-USP - Farmacologia; <sup>2</sup>UNICAMP - Farmacologia; <sup>3</sup>FCFRP - Toxicologia e Bromatologia; <sup>4</sup>FMRP-USP - Ginecologia e Obstetrícia; <sup>5</sup>FORP - USP - Morfologia;

**Background:** Pregnancy plays an important role in Pb poisoning because bone remodeling increases during pregnancy, thus enhancing Pb availability in the serum (Pb-S), which can readily cross the placenta. Maternal Pb-S may be more relevant to fetal Pb exposure than maternal whole blood lead (Pb-B). The objective of this work is to verify the possible link between the partition %Pb-S/Pb-B in maternal samples of whole blood and serum of pregnant women and the respective umbilical cord. **Material and Methods:** We examined Pb-B, Pb-S levels and %Pb-S/Pb-B ratios in 83 pregnant women and umbilical cord environmentally exposed to lead. Pb-B and Pb-S levels were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICPMS). **Results:** We found correlation between maternal and umbilical cord Pb-B respectively ( $r^2 = 0,606$ ). But we did not find correlation between maternal and umbilical cord Pb-S and %Pb-S/Pb-B. **Discussion:** Our Pb-B and Pb-S results are consistent with the idea that the placenta is not a significant barrier to lead diffusion into the fetal circulation. Therefore, the well know pregnancy-induced increases Pb-S concentrations may increased fetal exposure to Pb. Pb-S concentrations in the maternal circulation may be a surrogate marker of fetal exposure to lead, which is a major toxic to fetal brain. **Bibliography:** Gulson, B. L., Pregnancy increases mobilization of lead from maternal skeleton. *J. Lab. Clin. Med.*, 130(1): p. 51, 1997. Smith, D., The relationship between lead in plasma and whole blood in women. *Environ. Health Perspect.*, 110(3): p. 263, 2002. Barbosa, F. Jr., A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ. Health Perspect.*, 113(12): p. 1669, 2005. Bergdahl, I. A., Plasma-lead concentration: investigations into its usefulness for biological monitoring of occupational lead exposure. *Am. J. Ind. Med.*, 49(2): p. 93, 2006. Montenegro, M. F., Assessment of how pregnancy modifies plasma lead and plasma/whole blood lead ratio in ALAD 1-1 genotype women. *Basic Clin. Pharmacol Toxicol.*, 102(4): p. 347, 2008. Apoio Financeiro: CNPq, CAPES, FAPESP

## 11.025

Avaliação do estresse oxidativo no Sistema Nervoso Central (SNC) de camundongos expostos à fumaça do cigarro. Torres, L. H. L.<sup>1</sup>; Moreira, W. L.<sup>1</sup>; Quaglio, N. B.<sup>1</sup>; Carvalho, A. L.<sup>2</sup>; Annoni, R.<sup>2</sup>; Marcourakis, T.<sup>1</sup>; Mauad, T.<sup>2</sup> <sup>1</sup>FCFUSP Universidade de São Paulo - Análises Clínicas e Toxicológicas; <sup>2</sup>FMUSP - Medicina

**Introdução:** A fumaça do cigarro é composta por mais de 4.700 substâncias, muitas das quais tóxicas. O SNC possui poucas defesas antioxidantes, além de ser rico em lípidos facilmente oxidáveis e de conter alto teor de metais de transição envolvidos na formação de radicais livres. Estudo realizado com camundongos neonatos demonstrou que a exposição à fumaça do cigarro no período pós-natal prejudica o crescimento alveolar. Assim, este trabalho tem o objetivo de avaliar se este dano pulmonar está acompanhado da produção do estresse oxidativo no SNC de camundongos em desenvolvimento. **Métodos:** Os camundongos Balb/C (n=20 fumante e n=20 controle) foram expostos a uma mistura de fumaça central e lateral do cigarro (Souza Cruz - Derby Vermelho) dentro de uma câmara de polipropileno acoplada a um sistema Venturi. A exposição é feita a partir do 5º dia de vida ao 18º, durante 2 horas por dia, 7 dias por semana. Os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical imediatamente após a última exposição. A carboxihemoglobina é utilizada como marcador de exposição biológica. As estruturas cerebrais – cerebelo, córtex frontal, estriato, hipotálamo e hipocampo – foram dissecadas e armazenadas à -80°C. Devido ao volume de amostra, tais estruturas foram analisadas em pool (4 a 4). **Resultados:** A carboxihemoglobina dos animais expostos à fumaça do cigarro foi de 16,65% e dos controles 1,63%. Os animais expostos à fumaça do cigarro apresentaram inflamação dos epitélios brônquicos, evidenciada pelo aumento de neutrófilos e macrófagos e massa corpórea menor que os não expostos (p<0,0001). Nossos resultados mostraram aumento na atividade da GPx no córtex frontal, no hipotálamo e no cerebelo (p<0,05) e diminuição no hipocampo (p<0,05). A atividade da GR demonstrou aumento da atividade no hipocampo (p<0,01) e diminuição no hipotálamo (p<0,05). Pode-se também observar aumento na atividade da GST no córtex frontal (p<0,05) e no hipocampo (p<0,05) e diminuição no hipotálamo (p<0,05). **Discussão:** Nesta primeira etapa observou-se que a fumaça do cigarro causa danos ao desenvolvimento dos camundongos jovens, evidenciado tanto pela diferença na massa corpórea quanto pela alteração nas enzimas antioxidantes. O hipocampo foi a estrutura que se mostrou mais sensível à fumaça do cigarro. Apoio Financeiro: FAPESP, CAPES

## 11.026

Metamidofós e gestação: respostas comportamentais e endócrinas da prole macho na idade adulta. Lima, R. C.<sup>1</sup>; Goulart, F. C.<sup>2</sup>; Lazarini, C. A.<sup>3</sup>; Oliveira, C. A.<sup>4</sup> <sup>1</sup>UNIMAR - Farmácia; <sup>2</sup>UNESP-Marília - Educação Especial; <sup>3</sup>FAMEMA ; <sup>4</sup>FMVZ-USP - Reprodução Animal

**Introdução:** Os praguicidas organofosforados são bastante utilizados no combate às pragas, visando a melhoria das culturas agrícolas e o bem estar dos animais, independente do seu estado de desenvolvimento ou prenhez. Estes praguicidas podem levar à sérios riscos na produção e/ou reprodução do rebanho, bem como aos trabalhadores que manipulam estes compostos. **Objetivo:** Avaliou-se os efeitos da exposição materna pré-natal ao metamidofós, praguicida organofosforado, em respostas comportamentais e endócrinas da prole macho de ratos na idade adulta. **Métodos:** Ratas prenhes foram tratadas v.o. com metamidofós 3,0 mg/kg/dia (Grupo Meta n=10) ou NaCl 0,09% (Grupo Controle (C) n=10), ambos do 16º ao 19º dias de prenhez. Após o parto, as ninhadas foram padronizadas (4 machos e 4 fêmeas), pesadas nos dias 1, 7 e 14 de vida, e os machos avaliados na idade adulta no modelo de atividade geral no campo aberto, comportamento sexual e níveis plasmáticos de testosterona. **Resultados:** Nossos resultados mostraram: a) ausência de diferenças significativas no ganho de peso materno durante a gestação, assim como no peso médio da ninhada; b) aumento dos parâmetros de locomoção, levantar e tempo de imobilidade (seg.), ambos observados no campo aberto, dos animais do grupo Metamidofós em relação ao controle (locomoção - C = 43,8±7,95 e Meta = 81,6±8,39\* p<0,05; levantar - C = 11,3±2,98 e Meta = 20,7±2,75\*\* p<0,01; imobilidade - C = 113,7±24,12 e Meta = 43,1±12,93\*\*\* p<0,001); c) redução na latência (seg.) para 1ª intromissão (C = 256,5±195,1 e Meta = 98,1±57,7 \* p<0,05) e na latência (seg.) para 1ª ejaculação (C = 1343,1±476,6 e Meta = 781,6±351,3\* p<0,05), aumento no número de intromissões em 40min (C = 34,0±10,7 e Meta = 47,1±6,9\* p<0,05), observados no comportamento sexual. Os demais parâmetros avaliados neste comportamento não mostraram diferenças entre os dois grupos; d) aumento no índice de atividade sexual (C = 11,9±1,54 e Meta = 14,0±2,23\* p<0,05) e na frequência de montas/min (C = 178,4±105,3 e Meta = 503,3±272,5\* p<0,05); e) redução dos níveis plasmáticos de testosterona (ng/dL) (C = 667,11±115,8 e Meta = 302,41±31,2\*\* p<0,01). **Conclusões:** Os resultados sugerem que a exposição ao metamidofós, neste período, não produz sinais de toxicidade materna, embora modifique parâmetros comportamentais e endócrinos na prole macho adulta, com modificações nos parâmetros do comportamento sexual e dosagens de testosterona. Sugerem ainda que estas alterações comportamentais não estariam diretamente relacionadas com os níveis hormonais dos animais, uma vez que observou-se aumento da atividade sexual com redução dos níveis hormonais de testosterona.

## 11.027

Estudo *in vivo* da inibição dos venenos de três *Bitis* africanas (*arietans*, *gabônica* e *nasicornis*) por um poliantiveneno brasileiro. Nobrega, E. L.<sup>1</sup>; Fernandes, V. C.<sup>1</sup>; Dias da Silva, W.<sup>2</sup>; Ponte, C. G.<sup>1</sup>; Suarez-Kurtz, G.<sup>3</sup> <sup>1</sup>CEFETEQ-RJ - Biotecnologia; <sup>2</sup>UENF-RJ - Biociências e Biotecnologia; <sup>3</sup>INCa - Farmacologia

**Introdução:** O projeto PROAFRICA, de interação técnica e científica entre países africanos de língua portuguesa e o Brasil, prevê a produção no Instituto Butantan e o envio do poliantiveneno para as serpentes *Bitis arietans*, *gabônica* e *nasicornis*, que correspondem por mais de 80% dos acidentes ofídicos. A eficácia do poliantiveneno e a sua posologia estão bem definidas e em uso clínico, mas o efeito protetor tecidual ainda não está totalmente elucidado. Propomos estudá-lo no modelo *in vivo* com a injeção intramuscular (i.m.) em camundongos. A lesão causada pelos venenos e a eficácia do antiveneno *in vitro* e *in vivo* foram avaliadas através da concentração plasmática da enzima creatinafosfoquinase (CPK) oriunda da lesão muscular. **Métodos:** Para os níveis de CPK (U/L) utilizamos o método cinético em placa de 96 poços (Fernandes 2008) com amostras de sangue retiradas ao longo de até 48 horas da linhagem F1(BalbC x B6). Com a dose eficaz (DE<sub>100</sub>) de 1 mL de poliantiveneno inibe 1,5mg de veneno bruto de ambas as *Bitis* (Butantan) e a dose letal pela via i.m. (DL<sub>50</sub>) dos venenos com 3,7 mg/kg de animal para *B. arietans* (Mohamed 1975), 7,2 mg/kg para *gabônica* (Vargas 1975) e 8,6 mg/kg para *nasicornis* (Renou 1987). A DL<sub>50</sub> para os protocolos de inibição foram obtidas de curvas de [CPK] x tempo com solução salina (controle) e 0,2, 1 e 3x a DL<sub>50</sub>. Com 0,2 DL<sub>50</sub> realizamos a pre-incubação *in vitro* com o poliantiveneno com solução salina e nas doses de 0,03, 0,3 e 3x a DE<sub>100</sub>, e para os ensaios de inibição *in vivo*, os animais recebiam pela veia da cauda com solução salina, 3DE<sub>100</sub> uma hora antes (-1h) ou depois (+1h) da inoculação do veneno i.m. Os resultados eram expressos pela média±desvio padrão da área de lesão (KUh/L), com n = 6. **Resultados:** *in vitro* com (DL<sub>50</sub>:DE<sub>100</sub>) *B. arietans* (0:0)=9,3±1,2, (0,2:0)=44,1±7,2, (0,2:0,03)=36,3±4,2, (0,2:0,3)=17,3±3,3 e (0,2:3)=13,1±2,2; *gabônica* (0:0)=9,3±1,1, (0,2:0)=29,2±5,5, (0,2:0,03)=31,1±3,4, (0,2:0,3)=16,5±4,5 e (0,2:3)=9,4±1,2; *nasicornis* (0:0)=9,3±1,2, (0,2:0)=120,3±10,2, (0,2:0,03)=111,2±9,5, (0,2:0,3)=78,4±9,8 e (0,2:3)=25,3±8,9, e *in vivo* para *Bitis arietans* (0:0)=12,2±1,8, (0,2:0)=43,2±4,3, (0,2:3 - 1h)=15,8±2,1, (0,2:3 +1h)=26,4±2,7. *gabônica* (0:0)=9,1±1,8, (0,2:0)=26,3±3,2, (0,2:3 - 1h)=18,8±4,1, (0,2:3 +1h)=16,4±2,7. *nasicornis* (0:0)=10,2±1,2, (0,2:0)=100,2±8,3, (0,2:3 - 1h)=25,8±2,1, (0,2:3 +1h)=46,1±7,3. **Discussão:** O antiveneno demonstrou ser eficiente em inibir diretamente o veneno *in vitro*, reduzir a lesão tecidual local causada pelos venenos de *Bitis*, e *in vivo*, reforçaram a tese de que o tratamento com os antivenenos é mais eficiente quando precocemente realizado com o paciente. Apoio Financeiro: FAF, CEFETEQ-RJ e CNPq.

## 11.028

Investigação da toxicidade do extrato etanólico bruto obtido das partes aéreas de *Bakeridesia pickelii* (H. Monteiro). Leite, J. A.; Gomes, S. M.; Mota, K. S. L.; Estevam, E. C.; João Carlos; Diniz, M. F. F. M.; Agra, M. F.; Sousa, M. F. V.; Batista, L. M. <sup>1</sup>LTF-UFPB - Ciências Farmacêuticas;

**Introdução:** *Bakeridesia pickelii* (H. Monteiro), família Malvaceae, é um arbusto perene e endêmico do nordeste brasileiro. Neste estudo, a espécie foi selecionada pelo critério quimiotaxonômico, fazendo-se referência aos flavonóides que possuem importantes atividades biológicas, como antiulcerogênica, antiinflamatória e antioxidante. Na ausência de estudos pré-clínicos, este trabalho objetivou investigar a toxicidade do extrato etanólico bruto (EEtOH) das partes aéreas de *B. pickelii*. **Métodos:** A concentração letal 50% (CL<sub>50</sub>) foi determinada através do bioensaio com o microcrustáceo *Artemia salina* L. (Meyer, Planta Med, 45, 35, 1982) e realizou-se o ensaio toxicológico agudo pré-clínico (14 dias) em camundongos suíços machos/fêmeas (n=12) após dose 2000 mg/kg do EEtOH (v.o.), sendo determinados: alterações comportamentais (Almeida, Rev.Bras.Farm., 80, 72, 1999), dose letal 50% (DL<sub>50</sub>), massa corporal(g), peso dos órgãos(g), consumos de água (mL) e ração(g) (Souza Brito, Ed. Unicamp, 1994). Foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prisma 4.0 na análise da CL<sub>50</sub> através de regressão não linear e os resultados da toxicidade aguda expressos como média±e.p.m. após teste “t” de Student (p<0,05). **Resultados:** No bioensaio com *A. salina*, o valor médio da CL<sub>50</sub> 89,26µg/mL(LC 70,07 a 113,7; R<sup>2</sup> 0,9418); no ensaio toxicológico, o EEtOH não alterou o comportamento dos animais e não causou mortes impossibilitando a determinação da DL<sub>50</sub>, os dados verificados para a massa corporal, consumo de água e ração foram, respectivamente: machos (1.30±0.42; 12.15±0.90; 5.00±0.35) e fêmeas (1.20±0.32; 6.95±0.41; 9.38±0.60\*\*) quando comparados aos respectivos controles: machos (1.60±0.83; 13.12±0.56; 5.98±0.71) e fêmeas (1.40±0.30; 6.74±0.22; 6.89±0.33), não alterou os pesos dos órgãos coração, fígado e rins: machos (0.17±0.01; 2.08±0.07; 0.50±0.03) e fêmeas (0.15±0.01; 1.83±0.07; 0.43±0.02) quando comparados aos respectivos controles: machos (0.17±0.01; 2.25±0.01; 0.53±0.01) e fêmeas (0.15±0.01; 1.94±0.14; 0.41±0.01). **Discussão:** O estudo toxicológico é a etapa inicial para o uso seguro de medicamentos. O EEtOH de *B.pickelii* mostrou-se bioativo ou potencialmente tóxico pois a CL<sub>50</sub> foi inferior a 1000 µg/mL no bioensaio com *A. salina*, não mostrou ter efeitos sobre os sistemas nervosos central e periférico por não alterar o comportamento nos camundongos e os parâmetros metabólicos, exceto sobre o consumo de ração das fêmeas, indicando possível ação tóxica. Portanto, sugere-se que o EEtOH de *B. pickelii* pode apresentar baixa toxicidade nas condições avaliadas. Apoio Financeiro: MEC-SESu; LTF

**11.029**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

### 11.030

*In vivo* phenol (PHE) or hydroquinone (HQ) exposure impairs antigen presentation and lung allergic inflammation. Macedo, S. M. D.<sup>1</sup>; Cavalcanti, D. M. H.<sup>2</sup>; Hebeda, C. B.<sup>2</sup>; Ferreira Jr, J. M. C.<sup>4</sup>; Sousa MGT<sup>3</sup>; Almeida, S. R.<sup>5</sup>; Farsky, S.<sup>2,1</sup> FCF-USP - Análises Clínicas e Toxicológicas

**Introduction:** We have shown that male rats exposed to 5 or 10 mg/kg of HQ or PHE, ip; once a day, 16 doses with an interval of 2 days every 5 doses, present impaired allergic lung inflammation. The effect seems to be dependent on lower production of serum anaphylactic immunoglobulins and consequent reduced mast cell degranulation. Here we aimed to investigate the role of HQ or PHE exposure on mechanisms involved on antigen presentation.

**Methods:** Male Wistar rats were exposed to 5 or 10 mg/kg of HQ or PHE or 5 mg/kg of both HQ and PHE, ip; once a day, 8 doses with an interval of 2 days every 5 doses. Control animals received the same volume of vehicle (ethanol:saline solution 1:10, vol:vol). At day 10<sup>th</sup> of beginning of exposures, peritoneal cells were collected and employed to: 1) to assess the expression of co-stimulatory (CD40, CD80 and CD86) and adhesion (CD18 and ICAM-1) molecules by flow cytometry and concentration of cytokines (IFN- $\gamma$ , IL-10 and IL-4) in the supernatant by ELISA after *in vitro* ovalbumine (OA) challenge (1mg/1mL RPMI medium, 37°C, in humid atmosphere with 5% CO<sub>2</sub>, 3 hs); 2) to quantify the fungicide activity, by incubating 2x10<sup>5</sup> cells with 4x10<sup>5</sup> *Candida albicans* in RPMI medium, during 24hs in conditions of cell culture. Macrophages were lysed and phagocytosed funghi were cultured in Sabouraud agar during 48 hs. Higher number of colonies indicates the lower fungicide activity. **Results:** Results obtained showed that macrophages and lymphocytes collected from all groups of animals presented equivalent expressions of membrane co-stimulatory molecules CD80, CD40 or CD86 and adhesion molecules CD18 and ICAM-1; concentrations of IL-4 and IL-10 were similar in the supernatants of all groups of cells studied, but the concentration of INF-g was drastically reduced in supernatants of cells collected from HQ, PHE or HQ plus PHE exposure (Vehicle: 820.0 $\pm$ 79.1; HQ: 307.5 $\pm$ 75.0\*; PHE: 382.6 $\pm$ 51.5\*; HQ+PHE: 405.9 $\pm$ 66.1\* pg/mL, \*P<0.01); fungicide activity of macrophages obtained from HQ, PHE or HQ plus PHE exposed rats was lower than that observed in macrophages collected from vehicle exposed rats (Vehicle: 170.0 $\pm$ 35.1 CFU; HQ: 734.0 $\pm$ 101.3\* CFU; PHE 450.0 $\pm$ 64.5\* CFU; or HQ plus PHE 510.0 $\pm$ 82.7\* CFU, \*P<0.05. **Conclusions:** Results here presented show that *in vivo* exposure to phenolic compounds impairs the ability of lymphocyte to secrete IFN- $\gamma$  and macrophage fungicidal activity, which can impair antigen presentation during sensitization phase of allergic response. Apoio Financeiro: FAPESP grants 03/04013-8.

**Efeito hepatoprotetor e antioxidante do Flunixin Meglumine em endotoxemia.** Ávila, T. V.; Pereira, A. L. B.<sup>1</sup>; Christoff, A. O.<sup>1</sup>; Lugarini, D.<sup>1</sup>; Acco, A.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFPR - Farmacologia

**Introdução:** O Flunixin Meglumine (FM) é um antiinflamatório não-esteroidal, de amplo uso em medicina veterinária. Sua indicação primária consiste no tratamento de enfermidades músculo-esqueléticas e cólicas. Outras aplicações também lhe são atribuídas, como nos casos de choque endotóxico. Alguns trabalhos sugerem que os mecanismos anti-toxêmicos do FM são independentes da COX. Estes mecanismos não estão, no entanto, bem estabelecidos e há indicativos de efeitos reguladores do Estresse Oxidativo (EO). Este trabalho tem como objetivo investigar o possível efeito hepatoprotetor e antioxidante do FM em um modelo de choque séptico por LPS em rato. **Métodos:** A indução do choque ocorreu através de inoculação intraperitoneal de 10 mg.kg<sup>-1</sup> de toxina (LPS). Os animais foram divididos nos grupos Normal (tratados com PBS e sem LPS), Controle Negativo (LPS), Endotoxêmicos: tratados pré LPS na dose de 1,1 mg.kg<sup>-1</sup>, pré LPS na dose de 2,2mg.kg<sup>-1</sup> e pós LPS tratados nessas mesmas doses. Ao término do tratamento, os animais foram eutanasiados, os fígados retirados, para avaliações das atividades das enzimas AST, ALT e da catalase. Paralelamente foi realizado ensaio *in vitro* para avaliação da atividade seqüestradora de radicais livres do FM. **Resultados:** A hepatotoxicidade foi caracterizada após 12h da inoculação do LPS. Enzimas indicadoras de lesão hepática AST e ALT foram muito alteradas após esse horário no grupo LPS sem tratamento (40,75±12,57 U/mL de AST e 20,25±0,8539 U/mL de ALT no grupo normal para 180,3±10,57 U/MI de AST e 107,7±4,978 U/mL de ALT no grupo LPS sem tratamento) O tratamento pré LPS com FM conseguiu reverter à valores basais em ambas as doses os níveis dessas enzimas. Com relação à atividade da catalase, o grupo LPS apresentou aumento significativo (631,5±45,38 para 759,6±43,44 mmol/min/mg de proteína), tratamentos com FM em todas as doses e horários conseguiram diminuir à níveis normais. (552,4±18,58, 554,2±33,91, 516,1±37,54, 440,7±22,35). Além desses resultados, o FM apresentou atividade seqüestradora de radicais livres no ensaio de DPPH *in vitro*, a partir da dose de 100 µg mL<sup>-1</sup>. **Discussão:** O FM demonstrou atividade hepatoprotetora, diminuindo os níveis de AST e ALT no plasma, enzimas indicadoras de lesão hepática e que são liberadas no plasma nesses casos. Está bem elucidado na literatura que o choque séptico leva ao EO e dano celular. No grupo LPS houve aumento da atividade dessa enzima, efeito comum em quadro agudo de inflamação, como mecanismo de defesa do organismo na tentativa de diminuir o quadro oxidante gerado pela toxina. O FM diminuiu a atividade da catalase, fato que indiretamente pode ser interpretado como um retorno a níveis basais de funcionamento, possivelmente pela diminuição do agente agressor que levou ao EO. Além disso, o FM demonstrou-se potencialmente seqüestrador de radicais livres pelo ensaio de DPPH, indicando uma ação antioxidante intrínseca. Apoio Financeiro: CAPES