



CEATOX

## **Anais - XVII Jornada de Toxicologia - 2019**

28 a 29 de março de 2019

Centro de Assistência Toxicológica – CEATOX  
Unesp – Botucatu – SP

Botucatu, SP - 08 de Abril de 2019

## Sumário

Corpo Editorial .....	5
Comissão Científica .....	5
Comissão Organizadora.....	5
Patrocinadores .....	5
Programação Detalhada .....	6
Resumos e Pôsters apresentados .....	10
APLICAÇÃO DO PVC FUNCIONALIZADO PARA REMEDIAÇÃO DE ÁREAS CONTAMINADAS POR METAIS PESADOS .....	10
LEVANTAMENTO DE PRONTUÁRIOS DE PACIENTES EXPOSTOS AO CHUMBO POR PROJÉTIL DE ARMA DE FOGO x EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL COMPARAÇÃO DE DIFERENTES TRATAMENTOS - AMBULATÓRIO DO CEATOX-INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS UNESP, BOTUCATU/SP.....	11
FALTA DE DIAGNÓSTICO E SUBNOTIFICAÇÃO DE INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS: NECESSIDADE DE CAPACITAÇÃO DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE .....	12
EFEITOS GENOTÓXICOS CAUSADOS PELO 2-FENILBENZOTRIAZOL-9 NÃO CLORADO (NON-CI PBTA-9) EM CÉLULAS SANGUÍNEAS DE CAMUNDONGOS .....	13
PREJUÍZOS REPRODUTIVOS MULTIGERACIONAL NA PROLE MASCULINA PROVOCADA PELA EXPOSIÇÃO PATERNA AO BENZO(A)PIRENO DURANTE O PERÍODO JUVENIL ATÉ PERIPUBERDADE EM RATOS.....	14
AVALIAÇÃO DOS EFEITOS EMBRIOTÓXICOS E TERATOGENICOS DO BENZO(A)PIRENO EM RATAS WISTAR .....	15
ANÁLISE DE METANOL EM BEBIDAS ALCOÓLICAS .....	16
IMPACTO DO PERÍODO DE ADMINISTRAÇÃO DA SIBUTRAMINA SOBRE A QUALIDADE ESPERMÁTICA DE RATOS WISTAR.....	17
EXPOSIÇÃO A BAIXAS DOSES DE BENZO(A)PIRENO DO PERÍODO JUVENIL ATÉ A PERIPUBERDADE LEVA A IMPACTOS NEGATIVOS NA REPRODUÇÃO DE RATOS MACHOS NA VIDA ADULTA.....	18
TOXICIDADE DO BIOPESTICIDA AZAMAX™ NO DESENVOLVIMENTO DO INSETO PREDADOR <i>Ceraeochrysa claveri</i> .....	19
EFEITOS DA BETAMETASONA NA CONTRATILIDADE DE CORNOS UTERINOS ISOLADOS DE RATAS PRENHES E NÃO PRENHES. ....	20
EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AO ANTI-INFLAMATÓRIO IBUPROFENO DA FASE JUVENIL À PERIPUBERDADE EM RATOS MACHOS .....	21
Sildenafil e Atorvastatina reduz a hipertensão em ratos intoxicados com chumbo por sete dias.....	22

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO REPETIDA AO HERBICIDA ATRAZINA SOBRE A ANSIEDADE, COORDENAÇÃO MOTORA E MEMÓRIA COGNITIVA DE RATOS E SUA RELAÇÃO COM O ESTRESSE OXIDATIVO .....	23
CONTRATILIDADE UTERINA E PARÂMETROS REPRODUTIVOS DE RATAS WISTAR EXPOSTAS À ROSUVASTATINA DESDE A PRÉ-PUBERDADE .....	24
P-MAPA E IL-12 MELHORA O ASPECTO HISTOPATOLÓGICO DO CÂNCER DE OVÁRIO ENQUANTO O P-MAPA ISOLADO ESTIMULA OS RECEPTORES TLR2 E TLR4 .....	25
Avaliação preliminar da incidência de Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPAs) em alimentos cárneos prontos para o consumo comercializados em Ribeirão Preto/SP.....	26
LEVANTAMENTO DAS ANÁLISES TOXICOLÓGICAS E SINTOMAS DE PACIENTES ATENDIDOS NO CEATOX EM 2018.....	27
IMPACTOS PROVOCADOS PELA EXPOSIÇÃO PATERNA AO BENZO(A)PIRENO EM PARÂMETROS REPRODUTIVOS NA PROLE FEMININA. ....	28
IMPLICAÇÕES REPRODUTIVAS DA EXPOSIÇÃO DE RATAS WISTAR À ROSUVASTATINA DESDE A PRÉ-PUBERDADE .....	30
ADITIVOS ALIMENTARES OU ADULTERANTES NO LEITE? EIS A QUESTÃO ..	31
INFLUÊNCIA DA EXPOSIÇÃO AO EXTRATO ETANÓLICO OBTIDO DAS FLORES DE <i>Achyrocline satureioides</i> (LAM.) D.C. DURANTE OS PERÍODOS PRÉ-GESTACIONAL, GESTACIONAL E PÓS-PARTO, EM RATOS WISTAR. ....	32
EFEITOS DA TERAPIA COM 3 $\beta$ -DIOL EM RATAS NA PERIMENOPAUSA .....	33
EFEITOS DA EXPOSIÇÃO MATERNA A UMA MISTURA AMBIENTALMENTE RELEVANTE DE FTALATOS SOBRE PARAMETROS REPRODUTIVOS E O DESENVOLVIMENTO PROSTÁTICO EM RATOS.....	34
EXPOSIÇÃO AO ANTI-INFLAMATÓRIO IBUPROFENO DA FASE JUVENIL À PERIPUBERDADE EM RATOS: REPERCUSSÃO TARDIA EM PARÂMETROS REPRODUTIVOS MASCULINOS.....	35
EFEITO DO USO DE NAPROXENO DURANTE A PREENHEZ NA INGESTÃO ALIMENTAR DE RATAS NA PREENHEZ E LACTAÇÃO .....	36
IMPACTO DA EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA À BETAMETASONA EM CÉLULAS GERMINATIVAS E CÉLULAS DE SERTOLI. ....	37
EXPOSIÇÃO PROLONGADA À SIBUTRAMINA E À ROSUVASTATINA REDUZ A FERTILIDADE DE RATOS MACHOS ADULTOS .....	38
A QUALIDADE DA ALIMENTAÇÃO DE POPULAÇÃO ATENDIDA EM CENTRO DE ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA-CEATOX: HÁ ASSOCIAÇÃO ENTRE A ALIMENTAÇÃO E OS SINTOMAS? .....	39
CARACTERIZAÇÃO DA PRODUÇÃO DE BIOPOLÍMEROS À BASE DE AMIDO DA SEMENTE DE JACA ( <i>ARTOCARPUS HETEROPHYLLUS</i> , LAM.) .....	40
REVISÃO: POSSÍVEIS RELAÇÕES ENTRE AGROTÓXICOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS E AGRAVOS À SAÚDE .....	41

INFLUÊNCIA DA EXPOSIÇÃO IN UTERO E LACTACIONAL AO ANTI-INFLAMATÓRIO IBUPROFENO: REPERCURSSÕES TARDIAS EM PARÂMETROS REPRODUTIVOS MASCULINOS EM RATOS. ....	42
ANÁLISE DO EFEITO DO PROPIL E BUTILPARABENO SOBRE O PESO CORPORAL E ÓRGÃOS DE RATAS WISTAR .....	43
DESFECHOS REPRODUTIVOS APÓS A EXPOSIÇÃO PERINATAL DE RATOS MACHOS À BETAMETASONA.....	44

## Corpo Editorial

### Comissão Científica

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Valéria C. Sandrim  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Arielle Cristina Arena  
Prof. Dr. Erick J. R. da Silva  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Marcia Gallacci  
Prof. Dr. Carlos Alan C. Dias Jr.  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Carla Adriene da Silva Franchi

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Carolina Inhasz Kiss  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Irani Fratucci De Gobbi  
Prof. Dr. Helton Carlos Delicio  
Prof. Dr. Wellerson Rodrigo Scarano  
Pesquisador Dr. Antonio Francisco Godinho  
Dr. Alaor Aparecido Almeida

### Comissão Organizadora

Rita de Cássia Ferrari - Assessora  
Julliano da Silva Otoni – Suporte Acadêmico 1  
Sarah Setznagl – Suporte Acadêmico 2  
João Leandro Chaguri - Farmacêutico  
Fábio Iachel da Silva - Químico  
Alaor Aparecido Almeida – Farmacêutico Bioquímico  
Josie Michelle Juvencio – Técnica de Enfermagem  
Maria Luisa Vichi de Campos Faria – Médica  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Valéria C. Sandrim  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Arielle Cristina Arena  
Prof. Dr. Carlos Alan C. Dias Jr.  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Carla Adriene da Silva Franchi  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Carolina Inhasz Kiss  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Irani Fratucci De Gobbi  
Prof. Dr. Helton Carlos Delicio  
Pesquisador Dr. Antonio Francisco Godinho

### Patrocinadores

## **XVII Jornada de Toxicologia-Desafios da toxicologia na atualidade**

A Jornada de Toxicologia apresentou neste ano dois temas: desreguladores endócrinos e drogas psicoativas: novas substâncias e abordagens terapêuticas. Trouxemos especialistas nas áreas e contamos com mini-cursos relacionados a toxicologia, bem como apresentação de trabalhos científicos.

### **Programação Detalhada**

#### **MC1 – Ferramentas de estudos em toxicologia dos desreguladores endócrinos .**

Os desreguladores endócrinos (DEs) são substâncias químicas presentes no ambiente capazes de interferir no sistema endócrino, causando distúrbios no sistema reprodutor masculino e feminino. Embora vários compostos já foram comprovadamente identificados como DES, muitos ainda não foram avaliados quanto à atividade de desregulação hormonal. Considerando a importância dessa avaliação, este curso abordará, de forma prática e teórica, diferentes ensaios in vivo e in vitro que podem ser empregados para o estudo dos desreguladores endócrinos. Os participantes do curso terão a oportunidade de entender como o estudo do comportamento animal pode ser utilizado como ferramenta de pesquisa para avaliação dos efeitos dessas substâncias. Serão abordadas diferentes técnicas para análise de comportamento em roedores assim como uma breve visita às instalações do laboratório de pesquisas neurocomportamentais (LAPEN) do CEATOX. Também serão abordadas quais as janelas críticas devem ser consideradas e os ensaios in vivo e in vitro mais utilizados em toxicologia da reprodução.

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Arielle Cristina Arena  
Professor Assistente Doutor do Departamento de Morfologia  
Instituto de Biociências de Botucatu  
Universidade Estadual Paulista - UNESP

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Ana Carolina Inhasz Kiss  
Professor Assistente Doutor do Departamento de Fisiologia  
Instituto de Biociências de Botucatu  
Universidade Estadual Paulista - UNESP

#### **MC2 – Toxicologia aplicada à medicina veterinária.**

A toxicologia é a ciência que estuda os efeitos nocivos decorrentes das interações das substâncias químicas com o organismo, com a finalidade de prevenir, diagnosticar e tratar a intoxicação, onde atuam profissionais de formações diversas.

Com a finalidade de auxiliar o médico veterinário em seu dia a dia na clínica, o presente mini-curso pretende apresentar conhecimentos sobre agentes tóxicos, seus principais efeitos, tratamentos dos diversos quadros de intoxicação, além de forma correta de coleta e envio de amostras para análises toxicológicas

Público Alvo: Estudantes e profissionais de Medicina Veterinária

Ms Joao Leandro Chaguri



Farmacêutico – Ceatox  
Centro de Assistência Toxicológica  
Instituto de Biociências de Botucatu  
Universidade Estadual Paulista – UNESP

Profa. Dra. Carla Adriene da Silva Franchi  
Professora Assistente Doutora do Departamento de Patologia  
Faculdade de Medicina FMB – UNESP.

### **MC3 – Acolhimento e tratamento farmacológico de usuários de substâncias psicoativas.**

1. Alta prevalência do uso de substâncias psicoativas e magnitude dos prejuízos causados pelo uso de risco para os usuários e seu entorno.

2. Os usuários precisam de cuidado e atenção integral a despeito da grande resistência ao tratamento, seja por negação do problema, seja por se sentirem discriminados pelos profissionais.

Duração: 4 horas

Temas

1. Substâncias psicoativas
2. Padrões de uso de SPA
3. Funções das substâncias psicoativas
4. O uso de psicofármacos
5. Redução de danos

Dra. Maria Luisa Vichi de Campos Faria  
Médica no Centro de Assistência Toxicológica CEATOX  
Instituto de Biociências de Botucatu  
Universidade Estadual Paulista - UNESP

### **Palestras**

#### **P1- Influência dos desreguladores endócrinos químicos no processo de oncogênese: fatores ambientais e mecanismos epigenéticos.**

Prof Dr Wellerson Rodrigo Scarano - Doutor em Biologia Celular e Estrutural pela UNICAMP – Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3713732996827351>

Resumo Palestra:

A incidência de doenças crônicas como o diabetes e a obesidade, bem como de doenças genéticas como o câncer, tem aumentado nas últimas décadas em decorrência de diversos fatores sócio-econômicos e ambientais que parecem interferir no desenvolvimento, incidência e prognóstico dessas afecções. Com relação ao câncer, o fator temporal distancia em até 50-60 anos as etapas de iniciação e progressão tumoral, e dessa forma a manifestação do câncer pode ocorrer muitos anos após o contato com um possível fator etiológico. Assim, o interesse por fatores ambientais que interfiram no desenvolvimento intrauterino e promovam alterações morfofuncionais, genéticas e epigenéticas transitórias ou permanentes, incluindo as que podem ser transmitidas aos descendentes tem aumentado. A literatura tem demonstrado que algumas substâncias tóxicas têm a capacidade de aumentar a susceptibilidade ao câncer, criando uma perspectiva científica de grande interesse ao nosso grupo que denominamos

oncotoxicologia. Assim, abordaremos como os desreguladores endócrinos químicos podem alterar a expressão de genes e microRNAs durante o desenvolvimento intrauterino aumentando a susceptibilidade ao câncer.

### **P2-Toxicidade do fipronil, um possível desregulador endócrino, em peixes zebrafish**

Profa. Dra. Maria Martha Bernardi Professor colaborador no curso de Pós-graduação Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, USP

Resumo: As águas superficiais e de subsolo, principais fontes de água potável, podem ser contaminadas pela infiltração de substâncias químicas através do solo, na agricultura ou mesmo em áreas urbanas, ou pelo descarte de efluentes industrial e doméstico, sendo que muitas dessas substâncias não são removidas pelos processos convencionais de tratamento de água. O Fipronil, é um inseticida de amplo espectro altamente eficaz no controle de pragas em agricultura, higiene pública e Medicina Veterinária. No entanto, poucos estudos já foram feitos sobre a toxicidade do fipronil, particularmente em organismos aquáticos. No presente trabalho foram investigados os efeitos da concentração subletal de fipronil no comportamento do zebrafish adulto, um modelo reconhecido para estudos de toxicidade, como uma expressão precoce da toxicidade no SNC. Inicialmente foi estabelecida a concentração subletal do fipronil por método de prospecção em 72 horas. Para avaliação comportamental foram observadas a atividade geral, atividade motora, ansiedade, preferência social, preferência sexual e histologia de brânquias dos peixes. Foi observado que a concentração subletal obtida foi de 0,5 µg/L Na atividade geral nas menores concentrações do fipronil verificou-se aumento na frequência e tempo subidas à superfície e nas mais altas, a presença de tremores e movimentos erráticos. A exposição do zebrafish a concentração não letal do fipronil não alterou na atividade motora, promoveu aumento da ansiedade uma vez que houve redução do número de tentativas de entradas no lado claro e aumento da imobilidade, reduziu a interação social e a interação sexual. Ainda promoveu alterações na histologia das brânquias compatíveis com redução da atividade respiratória. Estes resultados mostram que a exposição por 1 hora a concentração subletal ao fipronil promoveu sinais de toxicidade respiratória e comportamental que poderão interferir com aspectos físicos, sociais e reprodutivos no meio ambiente.

### **P3 - Desreguladores endócrinos e diferenciação sexual cerebral**

Prof. Dr. Paulo Rorberto Dalsenter Departamento de Farmacologia, UFPR

**Resumo:** Ultimamente temos nos debruçado para entender um pouco mais das possíveis ações de substâncias chamadas de desreguladoras endócrinas, presentes em plásticos, material hospitalar, cosméticos, revestimentos de latex em muitos outros produtos, assim como em alimentos ingeridos pela população.

Como possível repercussão da exposição a estas substâncias uma interferência na produção hormonal em animais modelo já foi caracterizada. Sabe-se que os hormônios esteroides desempenham papel importante na masculinização e feminilização de estruturas cerebrais sexualmente dimórficas. Portanto, uma das hipóteses discutidas e investigadas pela comunidade científica é se estas substâncias poderiam afetar a diferenciação sexual cerebral e

alterara biologia comportamental de um indivíduo. A palestra versará sobre a conjuntura científica relacionada a este tema.

**P4- "Aspectos Neuroquímicos da Dependência Química."**

Dr. Gabriel Savi

Conceitos, mitos, preconceitos, estereótipos sobre uso, abuso e dependência de drogas.

Diagnóstico da dependência química. Técnicas para a abordagem de dependentes químicos.

**P5- Conhecendo e familiarizando-se com as NPS "new psychoactive substances - novas substâncias psicoativas"**

Dr Marcelo Filonzi

**Resumo:** As NPS, do inglês new psychoactive substances, ou "novas substâncias psicoativas", são atualmente uma das principais preocupações mundiais em Toxicologia Social. Facilidade de acesso, dificuldade nas fiscalizações e controles, habilidade dos fabricantes em sintetizarem novos produtos, efeitos tóxicos elevados, fazem jus ao receio dos prejuízos que essas drogas causam. Em congressos mundiais de toxicologia o assunto é amplamente discutido e o aparecimento de casos no Brasil não deixa dúvidas da existência delas em território nacional, alertando autoridades e profissionais da saúde. Como surgiram, seus efeitos, dinâmica da legislação e aquisição serão discutidos na Jornada de Toxicologia.

**P5- "O Sentido do Cuidado: A Proposta do SARAD."**

Dra Janice Megid

**Resumo:** Será feita uma discussão sobre os equipamentos de cuidado para dependência química e o relato da experiência de 5 anos no SARAD - Serviço de Atenção e Referência em Alcool e Drogas.

## Resumos e Pôsters apresentados

### APLICAÇÃO DO PVC FUNCIONALIZADO PARA REMEDIAÇÃO DE ÁREAS CONTAMINADAS POR METAIS PESADOS

Silva, A. C. P.<sup>1</sup>; Vettorato, J. A.<sup>2</sup>; Pasta, P. C.<sup>1</sup>; Jorgetto, A. O.<sup>1</sup>; Maron, J. V.<sup>1</sup>; Vieira, A.<sup>1</sup>; Saeki, M. J. S.<sup>1</sup>; Castro, G. R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dep. de Química e Bioquímica, IBB, UNESP, SP; <sup>2</sup>Faculdade Eduvale de Avaré, SP.

Os problemas ambientais relacionados à contaminação do solo, água e ar vêm causando uma grande preocupação na sociedade moderna devido ao seu aumento substancial. Os fatores são diretamente relacionados às atividades antrópicas e, conseqüentemente aos processos de produção, utilizados para a extração e transformação da matéria-prima para atender a demanda mundial, que se apresenta desordenada; que apesar dos grandes benefícios trazidos para a população, os efluentes oriundos desses processos acabam por contaminar os compartimentos ambientais, sendo os recursos hídricos o principal depositário. O presente trabalho tem por finalidade o estudo de desenvolvimento de materiais para aplicação em procedimentos de extração em fase sólida, bem como a otimização do sistema visando a remoção das espécies metálicas: Cu(II), Cd(II) e Pb(II); de meio aquoso. O PVC foi utilizado como suporte sólido para o ancoramento da molécula 4-amino-3-hidrazino-5-mercaptop-1,2,4-triazol (AHMT) e após a funcionalização, o material foi submetido a experimentos de caracterização: Análise Elementar de Nitrogênio, Espectroscopia de Infravermelho (FTIR), Espectroscopia de Fotoelétrons Excitados por Raios-X, Medidas de Área Superficial Específica pelo Método BET, Microscopia Eletrônica de Varredura e Determinação de Ponto de Carga Zero. Após a comprovação das características adsorptivas do material, aplicou-se em estudos de adsorção para a determinação do tempo mínimo de contato, o pH ótimo e a capacidade máxima de adsorção. Por meio dos experimentos de caracterização, foi possível identificar a presença de bandas em  $3200\text{ cm}^{-1}$  e entre  $3300$  e  $3500\text{ cm}^{-1}$ , que podem ser atribuídas ao grupamento amina, presente na molécula do ligante, cujo resultado pode ser indicativo de que a funcionalização ocorreu com sucesso; dentre outras análises que corroboraram a análise citada. Esses resultados foram indicativos de que o material se apresenta com importantes características adsorptivas, sendo comprovada tal afirmação por meio dos resultados alcançados também por meio dos experimentos em batelada, nos quais indicaram  $0,46$ ;  $0,14$  e  $0,32\text{ mmol g}^{-1}$  para Cu(II), Cd(II) e Pb(II), respectivamente. Na sequência, o material foi aplicado em sistema de fluxo contínuo com a otimização de parâmetros, tais como: Massa da amostra e vazão de percolação da solução, concentração do eluente e volume do eluato para posteriormente a aplicação em amostras reais.

Financiamento: CAPES

**Apoio Financeiro: CAPES e FAPESP. Categoria: Pós-Graduação.**

**LEVANTAMENTO DE PRONTUÁRIOS DE PACIENTES EXPOSTOS AO CHUMBO POR PROJÉTIL DE ARMA DE FOGO x EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL COMPARAÇÃO DE DIFERENTES TRATAMENTOS - AMBULATÓRIO DO CEATOX-INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS UNESP, BOTUCATU/SP.**

ALMEIDA, A.A.<sup>1</sup>, FARIA, M.L.V.C.<sup>1</sup>, CHAGURI, J.L.<sup>1</sup>, INOUE, R.M.T.<sup>3</sup>, GODINHO, A.F.<sup>1</sup>, SILVA, F.II, JUVENCIO, J.M.<sup>1</sup>, SANDRIM V.C.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX), Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP, Botucatu SP. <sup>2</sup>Departamento de Farmacologia, Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP, Botucatu SP. <sup>3</sup>Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu – Botucatu – UNESP, Botucatu SP.

Devido o aumento de pessoas atendidas, com projétil de arma de fogo (PAF) alojada em áreas críticas, de difícil remoção, com risco alto de seqüela para a remoção cirúrgica. O projétil alojado em articulações e Sistema Nervoso Central libera chumbo para sangue assim como ocorre na exposição ocupacional (EO), em decorrência desses fatos, o paciente passa apresentar sintomas de intoxicação crônica (saturnismo). Fez-se o levantamento de prontuários de pacientes tanto de PAF como de (EO) do CEATOX IBB UNESP, Botucatu, SP. Assim foi analisado as correlações entre os tratamentos propostos para redução de chumbo e melhora do quadro sintomático dos pacientes com projétil de arma de fogo em comparação com exposição ocupacional. Tendo como objetivo Avaliar o custo/benefício dos diferentes tratamentos terapêuticos - o alopático (CaNa<sub>2</sub>EDTA, DMSA, etc) e o homeopático (*Plumbum metallicum* 15 CH). Realizou-se pesquisa dos dados coletados dos prontuários do ambulatório do CEATOX-IBB-UNESP, Botucatu-SP, referente aos anos 2005 a 2018, no total de 03 casos por projétil alojado e 05 casos por exposição ocupacional. Assim por intermédio de um questionário que abordou os seguintes parâmetros: nome, idade, sexo, peso, localização do projétil, período de exposição, sinais e sintomas na admissão e pós-tratamentos, nível de chumbo no sangue, tipo de tratamento realizado – quelatoterapia alopática (CaNa<sub>2</sub>EDTA, DMSA, etc) e com homeopatia. Depreende-se que quando o projétil esta localizado em área crítica (encéfalo) e não é possível a remoção cirúrgica do projétil, em decorrência do risco de seqüela, opta-se pela quelatoterapia (alopática ou homeopatia), com evolução benéfica para o paciente tanto na situação do projétil alojado quanto exposição ocupacional ao Pb. Os tratamentos propostos foram eficazes na redução ou remissão dos sinais e sintomas de exposição ao Pb. O tratamento homeopático com boa eficácia além do baixo custo sendo 25,6 vezes menor que o CaNa<sub>2</sub>EDTA e 67,9 vezes menor que a que o DMSA.

## **FALTA DE DIAGNÓSTICO E SUBNOTIFICAÇÃO DE INTOXICAÇÕES POR AGROTÓXICOS: NECESSIDADE DE CAPACITAÇÃO DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

Campos, A. A.<sup>1</sup>, Ferrari, E. B.<sup>1</sup>, Marques, L.S.K<sup>1</sup>; Patrício KP<sup>2</sup> -

*<sup>1</sup>Estudantes do quarto ano da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), <sup>2</sup>Departamento de Saúde Pública, Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), São Paulo, Brasil.*

O Brasil ocupa, desde 2008, o primeiro lugar no ranking mundial do consumo de agrotóxicos, sendo que vários dos mais utilizados no país já foram banidos nos EUA e na União Europeia por riscos à saúde. Por outro lado, a população e os profissionais de saúde desconhecem este grave cenário a que todos estão expostos. Durante a disciplina de Saúde Coletiva do terceiro ano médico, com o objetivo de discutir esse tema e elaborar uma proposta de intervenção no tocante à saúde pública, foi realizada pesquisa na literatura sobre o tema, visita a diferentes locais (hortas, CEATOX, Secretaria de Saúde e de Meio Ambiente), entrevistas com profissionais de saúde, trabalhadores rurais, agrônomos e gestores locais.

Depois, foram elencados os problemas e fatores causais, realizando Planejamento Estratégico Situacional e elaborando planilha de operações a serem realizadas pelo grupo. O nó crítico detectado foi a desinformação dos profissionais de saúde da atenção primária, consequência de uma formação que não tem toxicologia em seu currículo e nem discute intoxicação por agrotóxicos durante a graduação. Assim, os profissionais não são capacitados para reconhecer quadros de intoxicação e, devido ao subdiagnóstico, instala-se a subnotificação.

Para enfrentar isto, o grupo estabeleceu parceria com o CEATOX e com a Secretaria Municipal da Saúde (SMS) a fim de promover um curso de capacitação voltado aos profissionais da Atenção Primária em Saúde de Botucatu. Para um diagnóstico inicial, o CEATOX encaminhou questionário a todas as Unidades de Saúde de Botucatu (UBS), para compreender a demanda de casos de intoxicação por agrotóxicos e as dificuldades enfrentadas no diagnóstico e na conduta. Os dados obtidos mostraram grande desconhecimento sobre o tema. A partir dessas informações, foi organizado curso de capacitação, ministrado por profissionais do CEATOX, com carga horária de quatro horas. Houve convocatória obrigatória de dois profissionais de cada UBS pela SMS, com um total de 66 participantes, sendo que cada um recebeu um pôster explicativo a ser fixado e repassado para sua Unidade.

O treinamento garantiu aos profissionais maior segurança para o reconhecimento de sinais e sintomas da intoxicação por agrotóxicos, para o estabelecimento de condutas assertivas e para informar a população sobre riscos, prevenção e busca de auxílio diante de uma possível intoxicação. Com isso, foi dado subsídio para realização de notificações fidedignas à realidade do município de Botucatu, permitindo melhor análise do cenário pelos órgãos de fiscalização do Estado.

**Apoio financeiro:** CEATOX, FMB e Secretaria Municipal de Saúde. **Categoria:** Iniciação Científica.

## EFEITOS GENOTÓXICOS CAUSADOS PELO 2-FENILBENZOTRIAZOL-9 NÃO CLORADO (NON-CI PBTA-9) EM CÉLULAS SANGUÍNEAS DE CAMUNDONGOS

Tanamachi, Amanda R.<sup>1</sup>; Fernandes, Fábio H.<sup>1</sup>; Vendemiatti, Josiane S.<sup>2</sup>; Prediger, Patrícia<sup>2</sup>; Umbuzeiro, Gisela A.<sup>2</sup>; Salvadori, Daisy M. F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Botucatu, São Paulo.<sup>2</sup> Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Tecnologia, Limeira, São Paulo

A indústria têxtil promove grande impacto poluidor nos corpos pluviais, principalmente por meio de compostos utilizados na coloração de tecidos. Além disso, os métodos de tratamento de água e efluentes convencionais não são eficientes para a remoção desses compostos, pelo contrário, o processo de cloração pode tornar os azos corantes, ainda mais mutagênicos. Portanto, a poluição ambiental por essa classe de corantes, seus subprodutos e intermediários vêm sendo tema de inúmeros estudos para a caracterização química e toxicológica, sobretudo dos subprodutos e intermediários gerados, dentre os quais o grupo dos 2-fenilbenzotriazóis não clorado (*non-CI* PBTA). Dentro desse grupo, o inédito *non-CI* PBTA-9 tem recebido maior destaque, pois é derivado do corante Disperse Violet 93 (DV93), o qual tem sido detectado frequentemente e em grande quantidade nos corpos fluviais brasileiros. Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar o potencial genotóxico da exposição aguda ao subproduto *non-CI* PBTA-9 no sangue periférico de camundongos Swiss (*Mus musculus*). Assim, os animais foram distribuídos em 6 grupos (n= 10 cada): 1) Grupo controle negativo – tratados com água filtrada; 2) Grupo controle positivo: tratados com *n*-metil-*n*-nitrosurea (MNU, 50 mg/kg peso corpóreo – p.c.) via injeção intraperitoneal; 3) Grupo controle veículo: tratados com dimetilsulfóxido (DMSO; 0,5%) via oral; 4-6) expostos a três concentrações do *non-CI* PBTA-9, 5, 50 e 500 µg/kg p.c., definidas com base nas concentrações de DV93 detectadas nos rios, respectivamente. Todos os animais receberam água filtrada e dieta comercial *ad libitum*. Após 6 horas da exposição, foram coletados, da veia facial, 20µL de sangue periférico para realização do ensaio do cometa e foram analisados 150 nucleoides/animal (% *tail intensity*). Os dados foram analisados por um teste estatístico modelo linear com distribuição gama. Nas condições experimentais, não foi detectado aumento de danos primários ao DNA nos grupos tratados com *non-CI* PBTA-9 em relação ao controle negativo (p> 0,05). No entanto, outros *endpoints* e tecidos precisam ser investigados para garantir a exposição segura a esse subproduto.

Palavras-chaves: *poluição aquática, corantes azo, Disperse Violet 93, non-CI PBTA-9, genética toxicológica*. Agências de fomento: FAPESP (2018/04105-5) e CNPq

## **PREJUÍZOS REPRODUTIVOS MULTIGERACIONAL NA PROLE MASCULINA PROVOCADA PELA EXPOSIÇÃO PATERNA AO BENZO(A)PIRENO DURANTE O PERÍODO JUVENIL ATÉ PERIPUBERDADE EM RATOS.**

CASALI, A.C.R.<sup>1</sup>; JORGE, B.C.<sup>1</sup>; BALIN, P.S.<sup>1</sup>; STERDE, E.T.<sup>1</sup>; GAZOLI, M.B.<sup>1</sup>; ARENA, A.C.<sup>1</sup>;

<sup>1</sup> Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil.

Entre as substâncias com o potencial de desregulação endócrina, destaca-se o benzo(a)pireno (BaP), que é uma substância presente na fumaça do cigarro, na queima de compostos orgânicos, sendo amplamente difundida no ar, água e alimento. Essa substância é classificada como poluente orgânico persistente, e pode interferir no sistema reprodutivo, provocando uma reprogramação do desenvolvimento quando o indivíduo é exposto em uma janela crítica toxicológica (por exemplo, o período juvenil e a peripuberdade). Os desreguladores endócrinos (DE), podem alterar os parâmetros reprodutivos, levando a impactos negativos, não apenas no indivíduo exposto, mas também nos descendentes e nas gerações subsequentes. O trabalho buscou avaliar impactos reprodutivos mediados pela exposição paterna ao BaP, da fase juvenil até peripuberdade, em filhotes machos. Foram utilizados ratos machos, com 23 dias de vida (juvenil), tratados com BaP (0, 0,1, 1 ou 10 µg / kg) por 31 dias consecutivos, pelo método de gavagem. Na idade adulta, esses machos foram acasalados com fêmeas não tratadas para obter a prole masculina avaliada nesse estudo. Todos os fetos foram analisados nos seguintes parâmetros: classificação segundo o peso ao nascer; distância anogenital relativa, (DAG) no dia pós-natal (DPN) 1, 13 e 22; instalação da puberdade (descida testicular e separação prepucial); morfologia e contagem de espermatozoides na vida adulta. Observamos aumento de fetos pequenos para a idade gestacional em todos os grupos expostos ao BaP via células germinativas, quando comparados ao grupo controle. Nas doses baixa e intermediária, os grupos apresentaram diminuição da DAG em todas as mensurações (DPN 1, 13 e 22), indicando uma possível feminização desses filhotes. A idade da descida testicular foi alterada em todos os grupos, quando comparados ao controle, diferente da separação prepucial, que apresentou um atraso somente no grupo de menor dose. A porcentagem de espermatozoides normais, o número absoluto de espermátides no testículo e a produção diária espermática, foram reduzidos no grupo expostos a dose intermediária de BaP via células germinativas. A exposição paterna ao BaP causou impactos negativos sobre os parâmetros reprodutivos na prole masculina, sugerindo alterações epigenéticas provocadas por essa substância. Aprovado pelo comitê de ética, nº 958/2017.

**Apoio financeiro:** FAPESP

**Categoria:** Iniciação Científica

## **AValiação DOS EFEITOS EMBRIOTÓxicOS E TERATOGêNICOS DO BENZO(A)PIRENO EM RATAS WISTAR**

ANA CAROLINA DA SILVA BARRETO; SUYANE DA SILVA MOREIRA<sup>1</sup>; LEONARDO CESAR DE LIMA INOCêNCIO<sup>1</sup>; BARBARA CAMPOS JORGE<sup>1</sup>; ANA CAROLINA CASALI REIS<sup>1</sup>; ARIELLE CRISTINA ARENA<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP – Univ. Estadual Paulista - Botucatu, São Paulo, Brasil.

**Introdução:** O Benzo(a)Pireno (BaP) é classificado como hidrocarboneto aromático policíclico (HAP), que tem como característica se acumular em tecidos humanos e é facilmente encontrado no ambiente. Estudos demonstraram uma associação entre altos níveis de HAP na placenta e o aparecimento de desordens neurológicas, o que sugere que a transferência transplacentária dessas substâncias pode ser prejudicial no desenvolvimento fetal. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo avaliar os possíveis efeitos teratogênicos do Benzo(a)Pireno. **Metodologia:** Foram utilizados ratos Wistar (28 fêmeas e 10 machos) para o acasalamento. As fêmeas prenhes foram divididas em quatro grupos experimentais (n=6/grupo), sendo um grupo controle (veículo: óleo de milho + 0,5% de DMSO – dimetilsulfóxido) e três doses diferentes de BaP diluídos em veículo: 0,1; 1,0 ou 10µg/kg; as ratas foram tratadas via gavagem do dia gestacional (DG) 6 até DG 15, período correspondente a organogênese da espécie, e durante o tratamento foram observados sinais clínicos de toxicidade. No DG20, as ratas prenhes foram anestesiadas e mortas para avaliação dos seguintes parâmetros: fertilidade, testes bioquímicos e hematológicos; e os fetos foram coletados para avaliações do desenvolvimento, como análise da morfologia externa, parâmetros viscerais e esqueléticos. **Resultado:** Nos parâmetros hematológicos observou-se uma diminuição do número de hemácias no grupo de menor dose. Nos parâmetros de fertilidade, os grupos 0,1 e 1,0 µg/kg apresentaram redução da eficiência placentária e um aumento no peso das placentas. Na avaliação dos fetos, a distância anogenital (DAG) do grupo de menor dose estava reduzida e a curva de distribuição normal de pesos foi alterada no grupo de maior dose. Além disso, a incidência de hematomas nos fetos foi biologicamente maior em todos os grupos experimentais. **Discussão:** Os resultados apresentados dão indícios de toxicidade materna; houve também dano na função placentária, o que pode refletir em prejuízo no fornecimento de nutrientes. Em relação aos fetos, as alterações observadas na DAG, na distribuição normal dos pesos e na incidência de hematomas sugerem uma ação tóxica do BaP no processo de desenvolvimento dos mesmos. **Conclusão:** De acordo com os dados até o momento, podemos afirmar que o tratamento com o Benzo(a)pireno foi prejudicial ao desenvolvimento normal dos fetos.

**Apoio Financeiro:** Capes. **Categoria:** Iniciação Científica

## **ANÁLISE DE METANOL EM BEBIDAS ALCOÓLICAS**

**SILVA, A.C.M.A.<sup>1</sup>; SILVA, F.I<sup>1</sup>; FRANÇA, P.E.M.<sup>1</sup>; FUMES, B.R.S.<sup>1</sup>; ALMEIDA, A.A<sup>1</sup>; SETZNAGL, S.<sup>1</sup>; CHAGURI, J. L.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX)

O metanol é um álcool muito utilizado como solvente orgânico na indústria química e farmacêutica e também como matéria-prima em diversos processos industriais, tais como síntese do formaldeído, biodiesel, etc. Diante de vários acontecimentos relacionados à intoxicação por metanol presente em bebidas alcoólicas, o objetivo do trabalho foi analisar qualitativa e quantitativamente o metanol em amostras cedidas por alunos e servidores do Ceatox a fim de descobrir se havia contaminação por álcool metílico nelas. Ao todo foram analisadas 14 amostras, que foram acondicionadas em tubo Falcon hermeticamente fechados e refrigeradas até o momento das análises. Foi empregada a técnica de cromatografia em fase gasosa (CG), com detector FID (ionização de chama) e amostragem/injeção por "Head Space", com rampa de temperatura do forno do CG iniciando a 40°C e finalizando a corrida cromatográfica em 120°C. O limite de detecção deste método foi de 0,005% (50ppm) e o limite de quantificação foi 0,010% (10ppm). Os resultados encontrados foram negativos, ou seja, não foi detectada a presença de metanol em nenhuma das amostras analisadas. Apesar dos resultados negativos na amostra, a literatura e notícias da mídia informam casos de intoxicação por metanol, que variam o grau de severidade (podendo chegar até ao óbito), relacionados à presença desse álcool em bebidas adulteradas/contaminadas. O metanol pode ser encontrado naturalmente em bebidas alcoólicas, caso ocorra a hidrólise das pectinas da matéria-prima, porém, devido a sua toxicidade, há um limite imposto por lei que varia de 200mg/L, no caso da cachaça, até 400mg/L, no caso do vinho. Apesar da toxicidade do metanol, os maiores danos à saúde humana estão relacionados ao ácido fórmico, metabólito da oxidação do metanol no organismo. A ingestão de metanol causa sintomas semelhantes aos de uma intoxicação por etanol, como a depressão da atividade do sistema nervoso central (SNC). Depois de um período assintomático, em que o metanol será metabolizado em ácido fórmico, os sintomas são agravados e o indivíduo pode apresentar alterações visuais, acidose metabólica e nova piora da função do SNC, podendo levar a estado comatoso e até à morte. Há registros de casos de intoxicação tanto no Brasil quanto em outros países, com um destaque para a Índia, onde só em 2019 já houve aproximadamente 255 óbitos. Com esse trabalho é possível concluir que é preciso que a população se informe mais quanto ao risco da ingestão de bebidas alcoólicas, por conta da possibilidade da presença de metanol ou outros contaminantes em níveis tóxicos nelas.

**Apoio financeiro:** CEATOX. **Categoria:** Iniciação Científica.

## **IMPACTO DO PERÍODO DE ADMINISTRAÇÃO DA SIBUTRAMINA SOBRE A QUALIDADE ESPERMÁTICA DE RATOS WISTAR**

**LOZANO, A.F.Q.<sup>1</sup>, BORGES, C.S.<sup>1</sup>, MISSASSI, G.<sup>1</sup>, SILVA, P. V.<sup>1</sup>, SILVA, R. F.<sup>1</sup>, ANSELMO-FRANCI, J. A.<sup>2</sup>, KEMPINAS, W. G.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências, UNESP - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Morfologia, Estomatologia e Fisiologia, USP - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil

A sibutramina é um inibidor não seletivo de recaptura de noradrenalina e serotonina administrada oralmente para perder peso. Em um estudo anterior realizado em nosso laboratório, foi mostrado o impacto da administração desta droga durante 30 dias no período diurno sobre a qualidade espermática e fertilidade de ratos. Entretanto, sabe-se que os roedores são animais noturnos, com maior atividade metabólica durante este período. Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar o impacto sobre o sistema reprodutor de ratos adultos expostos a sibutramina durante a fase escura do ciclo claro/escuro (c/e). Para isso, ratos *Wistar* machos adultos, foram aleatoriamente alocados em dois grupos experimentais: grupo controle, que recebeu por gavagem a solução veículo (33.3% de *dimetilsulfóxido* e 66.7% de salina); e grupo tratado com sibutramina (10 mg / kg / dia) diluída em veículo. O tratamento ocorreu por 15 dias durante a fase escura do ciclo c/e, e ao final do mesmo, os animais foram eutanasiados e o peso de órgãos vitais e reprodutores foram obtidos. A cauda do epidídimo esquerdo foi coletada para análise da motilidade espermática; e o testículo e epidídimo direito para determinação da produção diária de espermatozoides, concentração e tempo de trânsito espermático no epidídimo. Realizou-se, também, a dosagem sérica dos níveis de testosterona, FSH e LH. Os resultados obtidos mostraram que o tratamento com sibutramina diminuiu o peso corporal e dos órgãos reprodutores dos animais, bem como os níveis séricos de testosterona. O tempo de trânsito dos espermatozoides através do epidídimo foi acelerado tanto na cabeça/corpo quanto na cauda, diminuindo assim a concentração espermática neste órgão. Devido a aceleração do tempo de trânsito, a motilidade dos espermatozoides foi comprometida. Diante destes resultados, é notável que os efeitos deletérios da sibutramina sobre os parâmetros reprodutivos de ratos machos foram aumentados quando a exposição ocorreu na fase escura do ciclo c/e. Estes achados reforçam o impacto negativo do tratamento com sibutramina na qualidade espermática, bem como demonstram que o momento da exposição à sibutramina é crítico para parâmetros reprodutivos.

**Apoio Financeiro:** FAPESP. **Categoria:** Mestrado.

## **EXPOSIÇÃO A BAIXAS DOSES DE BENZO(A)PIRENO DO PERÍODO JUVENIL ATÉ A PERIPUBERDADE LEVA A IMPACTOS NEGATIVOS NA REPRODUÇÃO DE RATOS MACHOS NA VIDA ADULTA**

**JORGE, B.C<sup>1</sup>**; CASALI, A.C.R<sup>1</sup>; STERDE, E.T<sup>1</sup>; BALIN, P.S<sup>1</sup>; GAZOLI, M.B<sup>1</sup>; ARENA, A.C<sup>1</sup>; <sup>1</sup> Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil.

Entre as substâncias com potencial de desregulação endócrina, destaca-se o benzo(a)pireno (BaP), um poluente orgânico persistente e amplamente difundido no ambiente. É gerado pela combustão incompleta de compostos orgânicos e está presente na fumaça de cigarro, na exaustão de automóveis, em alimentos e água contaminados. Estudos demonstram que o BaP se acumula em órgãos vitais e reprodutores, incluindo o testículo, e pode interferir no processo de esteroidogênese, através da interação com a proteína StAR. A exposição aos DEs torna-se mais relevante em períodos hormônio-dependentes, como a gestação, a infância e a peripuberdade, denominados de janelas críticas do desenvolvimento. Assim, torna-se fundamental a investigação da exposição ao BaP durante uma janela crítica do desenvolvimento (juvenil e peripuberdade) e avaliar quais são as repercussões disto na vida reprodutiva. Para tal, 40 ratos machos Wistar no período juvenil (23 dias de idade) foram distribuídos em quatro grupos experimentais, sendo um controle (óleo de milho + DMSO); e três grupos que receberam diferentes doses de BaP: 0,1, 1,0 ou 10 µg/kg/dia. A exposição ao poluente ocorreu durante 31 dias consecutivos, do dia pós-natal (DPN) 23 ao 53, via oral (gavage). Durante o tratamento, foram avaliados sinais clínicos de toxicidade e a instalação da puberdade, e na vida adulta (DPN 90) foram realizados o comportamento sexual e teste de fertilidade. Posteriormente, os órgãos vitais, reprodutores e sangue foram coletados para as seguintes análises: parâmetros espermáticos (morfologia, motilidade e contagem), hematológicos, histológicos do testículo (dinâmica espermatogênica, contagem e volume das células de Leydig) e quantificação da proteína StAR. A exposição ao BaP comprometeu a qualidade espermática destes animais quando comparadas ao controle, assim como alteração na dinâmica espermatogênica, atrofia das células de Leydig e aumento na expressão da proteína StAR nos testículos e essas alterações ocorreram principalmente no grupo de menor dose. Portanto, o benzo(a)pireno, neste modelo experimental, foi capaz de causar impactos negativos na reprodução na vida adulta dos animais expostos durante o período juvenil até a peripuberdade. Aprovado pelo comitê de ética 958/2017 (CEUA/IBB).

**Apoio financeiro:** CAPES. **Categoria:** pós-graduação

## **TOXICIDADE DO BIOPESTICIDA AZAMAX™ NO DESENVOLVIMENTO DO INSETO PREDADOR *Ceraeochrysa claveri***

GASTELBONDO-PASTRANA, B.1, SCUDELER, E.L.1, SANTOS, D.C.1

1Laboratório de Insetos, Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP, São Paulo, Brasil.

O biopesticida Azamax™ tem sido utilizado como uma alternativa aos inseticidas sintéticos para o controle de insetos pragas em diferentes agroecossistemas. Além disso, este produto tem obtido destaque por poder se associar ao uso de inimigos naturais como insetos predadores no controle biológico previsto pelo Manejo Integrado de Pragas (MIP). Dentre os modelos biológicos, destaca-se a espécie *Ceraeochrysa claveri* (Neuroptera: Chrysopidae) devido seu hábito predatório na fase de larva com ampla variedade de presas e alto potencial reprodutivo na fase adulta. Embora a azadiractina, ingrediente ativo do Azamax™ já tenha sido relacionada com a indução de efeitos citotóxicos em insetos, ainda não há dados na literatura sobre os possíveis efeitos da ingestão indireta desse produto no desenvolvimento e na metamorfose de *C. claveri*. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito tóxico do biopesticida Azamax™ no desenvolvimento do inseto predador *C. claveri*. Durante o período larval, os insetos foram alimentados ad libitum com ovos de *Diatraea saccharalis* (Lepidoptera: Crambidae) tratados por imersão em diferentes concentrações do biopesticida Azamax™ (0,3 e 0,5%) (n=150 larvas/grupo). Diferentes parâmetros biológicos foram mensurados a cada 24h tais como mortalidade, duração de cada fase do ciclo de vida, e malformações durante a fase de prepupa, pupa e no adulto no momento da emergência do seu casulo. Os resultados indicaram que a exposição ao Azamax™ induziu sinais de toxicidade em todas as fases do desenvolvimento de *C. claveri*, tais como: (i) significativa taxa de mortalidade a partir do 3º instar larval, (ii) prepupa e pupas inviáveis, (iii) alterações na duração das fases larval, prepupa e pupa e (iv) marcantes malformações nos adultos emergidos para ambas as doses avaliadas. Em conclusão, nas condições experimentais utilizadas, os dados indicam que o Azamax™ afeta o desenvolvimento de *C. claveri*, o que pode comprometer a saúde do espécime, e conseqüentemente a viabilidade da continuidade do controle biológico em agroecossistemas que ocorrem esta espécie e que fazem uso deste produto fitossanitário.

**Apoio financeiro:** COLCIENCIAS. **Categoria:** pós-graduação.

## **EFEITOS DA BETAMETASONA NA CONTRATILIDADE DE CORNOS UTERINOS ISOLADOS DE RATAS PRENHES E NÃO PRENHES.**

BORGES, C.S.1; PACHECO, T.L.1; BARROS, J.W.F.1; SILVA, P.V.1, SILVA, K.P.2; PUPO, A.S.2; KEMPINAS, W.D.G.1.

1Laboratório de Biologia e Toxicologia da Reprodução e do Desenvolvimento, Departamento de Morfologia e 2 Laboratório de Farmacologia de Adrenoreceptores, Departamento de Farmacologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil.

Betametasona (BM) é o glicocorticoide de escolha na terapia antenatal, promovendo o amadurecimento pulmonar fetal e diminuindo a incidência de mortalidade neonatal. Estudos anteriores realizados em nosso laboratório mostraram reprogramação fetal reprodutiva em fêmeas expostas in utero à BM durante os dias gestacionais 12, 13, 18 e 19. Entre as alterações observadas, destacam-se o aumento da taxa de perda pós-implantação e da atividade contrátil dos cornos uterinos das ratas em idade adulta. Entretanto, ainda não são conhecidos os efeitos diretos da exposição à BM sobre os cornos uterinos de ratas tanto na fase estro do ciclo quanto durante o período gestacional, período este que compreende a terapia antenatal. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da exposição in vitro à BM na atividade contrátil de cornos uterinos isolados de ratas não prenhes (nulíparas) e prenhes. Para tanto, 5 ratas adultas nulíparas em estro e 5 ratas prenhes no dia gestacional 20 foram eutanasiadas. Uma porção de 0.5 cm da região mediana do corno uterino de cada rata foi coletada, isolada e colocada em solução nutriente (30° C) e submetido a uma tensão de 1 grama. Quinze minutos após a tensão inicial, os tecidos foram submetidos a um choque de KCl 80mM. As secções uterinas foram lavadas 3 vezes em solução nutriente e após 30 minutos, a área sob a curva desenvolvida (AUC) foi registrada (curva controle). Para as ratas não prenhes, noradrenalina (Nor) na concentração de 10-6M foi adicionada a cuba e AUC registrada. Após esta etapa, BM na concentração de 10-9M foi adicionada e incubada durante 30 minutos. Logo após este período, foi adicionado Nor 10-6M e registrado a AUC. O mesmo procedimento foi realizado para as concentrações de 10-8M e 10-7M de BM. Para as ratas prenhes, BM na concentração de 10-7M foi adicionada a cuba e AUC registrada após 3 e 45 minutos de incubação. Acetilcolina (Ach) foi adicionada na concentração de 10-6M e AUC registrada. O mesmo procedimento foi realizado para 10-7M de BM. Nossos resultados demonstraram que a exposição a BM foi capaz de diminuir a atividade contrátil do útero de ambas as ratas, prenhe e não-prenhe, especialmente nas maiores doses e depois de longos períodos de incubação. Considerando que mudanças na atividade contrátil das células do miométrio são responsáveis por alterações reprodutivas de fêmeas, e que a BM é uma droga amplamente usada na clínica humana, estes resultados alertam sobre o uso indiscriminado deste fármaco, tanto durante a gestação quanto em outras fases da vida das mulheres.

**Apoio Financeiro:** FAPESP (12/25350-1) **Categoria:** Profissional

## **EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AO ANTI-INFLAMATÓRIO IBUPROFENO DA FASE JUVENIL À PERIPUBERDADE EM RATOS MACHOS**

Ferreira, DAS1; Gazolli MB1; Stein J1; Barreto AC1; Casali ACR1; Jorge BC1; Moreira SS1; Inocencio LCL1; Arena, AC1

1 Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil.

O ibuprofeno é um dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) mais prescritos na prática pediátrica. Este fármaco reduz a síntese de prostaglandinas (PGs) via inibição da enzima Ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2). Estudos recentes vêm reportando uma infinidade de funções das PGs na gônada masculina, e fármacos inibidores da COX podem impactar negativamente o sistema reprodutor masculino. Além disso, analgésicos da classe dos AINEs podem ser considerados desreguladores endócrinos com efeitos antiandrogênicos, sendo capazes de alterar a função reprodutiva de homens e animais, desde a vida fetal até a idade adulta. Estudos têm revelado que exposições durante a peripuberdade podem afetar a saúde de gerações subsequentes, através de mudanças epigenéticas nas células germinativas. Assim, esse projeto visa avaliar os efeitos da exposição de ratos machos ao ibuprofeno da fase juvenil a peripuberdade em parâmetros reprodutivos. Para tanto, foram utilizados ratos machos Wistar (n=40; 23 dias de idade) distribuídos em 4 grupos: Controle (óleo mineral) e três grupos que receberam três diferentes doses de ibuprofeno: 2,4; 7,2 ou 14,3 mg/kg/dia. O tratamento se sucedeu por 31 dias consecutivos, por via oral (gavage). Durante o período, foram avaliados sinais de toxicidade, como alteração da marcha, postura e reação a manipulação (sinais de dor), além do peso corporal e consumo médio de água e ração dos animais. Nesse período, a partir do dia pós-natal 30, foi avaliado a separação prepucial dos animais expostos ao ibuprofeno, importante indicativo de instalação da puberdade. Os resultados demonstram os animais tratados com ibuprofeno não apresentaram sinais clínicos de toxicidade. No entanto, o ganho de massa corporal do grupo que recebeu a maior dose foi menor em relação ao grupo controle ao final do tratamento. Além disso, o ibuprofeno não alterou a data da instalação da puberdade dos machos. Na idade adulta (maturidade sexual), os ratos foram acasalados com fêmeas nulíparas e não tratadas para obtenção dos descendentes machos (geração F1) e para a avaliação de fertilidade. O grupo de 7,2 mg/kg, apresentou menor potencial de fertilidade, maior número de reabsorções, maior taxa de perda pré-implantação e menor razão sexual. A eficiência placentária (EP = massa do feto/ massa da placenta) dos fetos foi estaticamente maior no grupo que recebeu a menor dose (2,4 mg/kg). Embora ainda preliminares, os dados obtidos demonstram que a exposição ao ibuprofeno nesta janela de diferenciação sexual comprometeu a fertilidade dos machos na idade adulta.

**Apoio financeiro:** Fapesp, CAPES

**Categoria:** Iniciação científica

### **Sildenafil e Atorvastatina reduz a hipertensão em ratos intoxicados com chumbo por sete dias**

Souza-Paula, E;Tozzato,GPZ; Polônio, LC; ;Dias-Junior, CA. Departamento de Farmacologia, Universidade Estadual Paulista - UNESP, Botucatu/SP

O chumbo é um poluente ambiental comum e é capaz de causar distúrbios cardiovasculares como a hipertensão arterial. Este fenômeno pode ser explicado pelo aumento da formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) ou aumento da reatividade vascular a agentes constritores. O sildenafil é inibidor da fosfodiesterase 5 (PDE5), essa inibição promove o acúmulo de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Este mecanismo induz o relaxamento da musculatura lisa vascular devido a diminuições nos níveis intracelulares de cálcio. A Atorvastatina modula a expressão da NO endotelial sintase (eNOS) pela regulação positiva e reestabelecimento dos níveis de NO. Neste estudo utilizamos ratos Wistar machos (250-400g) foram distribuídos em cinco grupos: Chumbo+ salina (Pb), Acetato de sódio +salina (Sham), Chumbo+Atorvastatina (Pb+Atorva), Chumbo+Sildenafil (Pb+Sil) e Acetato de sódio+Sildenafil (Sil). Os animais dos grupos Pb, Pb+Atorva e Pb+Sil receberam intraperitonealmente (i.p) acetato de chumbo  $8\mu\text{g} / 100\text{g} / \text{dia}$ , no primeiro dia do protocolo. A intoxicação foi mantida com acetato de chumbo  $0,1\mu\text{g} / 100\text{g} / \text{dia}$ , durante sete dias subsequentes. Os grupos Pb + Sil e Sil, receberam sildenafil na dose de  $15\text{mg} / \text{kg} / \text{dia}$  por gavagem. O grupo Pb+Atorva recebeu Atorvastatina na dose de  $20\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$  por gavagem. Os grupos sham e Sil receberam acetato de sódio i.p. nas mesmas concentrações de acetato de chumbo em comparação com os outros grupos. Os grupos Sham e Pb também receberam salina por gavagem  $0,5 \text{ ml} / \text{Kg} / \text{dia}$ . A pressão arterial sistólica (PAS) foi aferida pela pletismografia de cauda todos os dias até o sétimo dia, os animais foram mortos no oitavo dia. Experimentos de reatividade vascular foram realizados em anéis de aorta torácica com e sem endotélio. Os anéis aórticos foram estimulados com concentrações crescentes de fenilefrina (Phe,  $10^{-10}$  a  $10^{-4}\text{M}$ ). Para investigar a função endotelial, os anéis foram pré-contraídos com PHE ( $10^{-6} \text{ M}$ ), seguido por concentrações crescentes de acetilcolina (ACh,  $10^{-9}$  a  $10^{-5} \text{ M}$ ) na ausência ou presença de N (G) -Nitro-L - arginina metil éster (L-NAME -  $10^{-4}\text{M}$ ). Tanto o sildenafil quanto a Atorvastatina impediram o aumento da PAS no 6° e 7° dia de protocolo versus grupo Pb. O grupo Sham não evidenciou alterações na PAS. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos experimentais nas curvas concentração-resposta para Phe, KCl e ACh. O tratamento com sildenafil ou atorvastatina restabeleceu os níveis biológicos normais de PAS na hipertensão induzida por chumbo.

**Apoio financeiro:** CAPES Comitê de ética IBB/UNESP (Protocolo# 1081/2018)

## **EFEITOS DA EXPOSIÇÃO REPETIDA AO HERBICIDA ATRAZINA SOBRE A ANSIEDADE, COORDENAÇÃO MOTORA E MEMÓRIA COGNITIVA DE RATOS E SUA RELAÇÃO COM O ESTRESSE OXIDATIVO**

ANSELMO, F.1; AKAI, V.Y.1; GODINHO, A.F.1

1Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX), IBB/UNESP-Botucatu

Estudos epidemiológicos têm ligado a exposição a praguicidas com o aumento de vários distúrbios neurológicos e doenças neurodegenerativas. Na literatura são encontrados poucos e inconclusivos trabalhos que abordam, em caráter neurocomportamental, a exposição repetida a herbicidas, incluindo a atrazina (ATZ). A ATZ é usada em muitas culturas que são produzidas em grandes quantidades a fim de aumentar a produtividade. O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade neurocomportamental de ansiedade, coordenação motora e memória cognitiva dos animais expostos à ATZ e a relação do estresse oxidativo nestes efeitos. Ratos Wistar, machos, adultos, receberam durante 28 dias um dos seguintes tratamentos: 0,3 ml de salina por gavagem (controle-Ct), ATZ 100mg/Kg (gavagem), ATZ+vitamina E (VE) 200mg/kg (gavagem) e VE 200mg/kg (gavagem). Ao final do tratamento, os animais foram testados em Labirinto em Cruz Elevado (LCE), Hole-board (HB), e Teste de Reconhecimento de um Novo Objeto (TRNOB). Após a eutanásia foram avaliados os biomarcadores do estresse oxidativo no cérebro - Hidroperóxido de lipídio (HL), Superóxido dismutase (SOD) e Catalase (CAT). No LCE o número de entradas nos braços fechados aumentou significativamente no grupo ATZ ( $7,44 \pm 0,84$ ) em relação ao grupo Ct ( $4,72 \pm 0,46$ ), o que reflete ansiedade aumentada. No HB, houve aumento significativo do número de deslizamentos de patas dos animais no grupo ATZ ( $4,03 \pm 0,42$ ) em relação ao grupo Ct ( $2,23 \pm 0,36$ ), o que reflete prejuízo na coordenação motora. O grupo tratado com ATZ+VE teve diminuição significativa no número de deslizamentos de patas ( $2,00 \pm 0,30$ ) em relação ao grupo ATZ. No TRNOB não houve diferença significativa entre os grupos. Quanto à avaliação dos biomarcadores do estresse oxidativo no tecido cerebral houve diminuição significativa na peroxidação lipídica dos grupos ATZ ( $72,59 \pm 3,62$ ) e ATZ+VE ( $75,93 \pm 6,51$ ) em relação ao grupo Ct ( $101,1 \pm 7,07$ ), aumento significativo da enzima antioxidante SOD no grupo VE ( $3,27 \pm 0,29$ ) em relação a todos os outros grupos e nenhuma diferença significativa entre os grupos no caso da enzima antioxidante CAT. Concluiu-se que a exposição à ATZ aumentou a ansiedade, prejudicou a coordenação motora e não modificou a memória cognitiva dos animais. A ATZ não provocou estresse oxidativo no cérebro e inclusive, diminuiu a peroxidação lipídica quando comparada ao grupo Ct. Apesar de, a VE ter revertido o prejuízo da coordenação motora causado pela ATZ, esse fato parece não ter relação com sua ação antioxidante, já que a ATZ não provocou estresse oxidativo no tecido estudado.

**Apoio financeiro:** CAPES. **Categoria:** Pós-graduação.

## **CONTRATILIDADE UTERINA E PARÂMETROS REPRODUTIVOS DE RATAS WISTAR EXPOSTAS À ROSUVASTATINA DESDE A PRÉ-PUBERDADE**

SILVA, G.V.1; BARROS, J.W.F.1; BORGES, C.S.1; SILVA, P.V.1; MUELLER, A.2; LOZANO, A.F.Q.1; PACHECO, T.L.1; PUPO, A.S.2; KEMPINAS, W.G.1

1Departamento de Morfologia, 2Departamento de Farmacologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil.

A puberdade é o período no qual ocorre a maturação final dos sistemas, com a reativação de mecanismos que começaram a ocorrer in utero. A instalação da puberdade é marcada pela ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG), o qual é responsável pela ciclicidade dos níveis de hormônios esteroides no organismo de indivíduos do sexo feminino. Esses hormônios estão intimamente relacionados com a função do trato reprodutor, sobretudo o útero. A rosuvastatina, um inibidor de HMG-CoA redutase, cuja terapia oferece a regulação da homeostase de colesterol, vem sendo amplamente usada pela população em idades próximas à puberdade, de modo a reduzir a susceptibilidade às dislipidemias. A inibição de HMG-CoA redutase pode afetar o eixo HHG, uma vez que os hormônios esteroides são derivados do colesterol, apresentando riscos à fertilidade. Dessa forma, este trabalho avaliou os efeitos da exposição à rosuvastatina desde a pré-puberdade, na saúde reprodutiva de ratas Wistar, com ênfase na função uterina. Para isso, os animais foram divididos em três grupos: um grupo tratado com 3mg/Kg ao dia de rosuvastatina diluída em salina (veículo), grupo tratado com dose de 10mg/Kg ao dia de rosuvastatina, e grupo controle (tratado com veículo). O tratamento foi realizado por via oral a partir do dia pós-natal (DPN) 22, até o primeiro estro após o DPN 75. Foram avaliados a idade de instalação da puberdade (n=25/grupo), ciclo reprodutivo (n=18/grupo), perfil contrátil uterino durante o estro (n=5/grupo), e desempenho reprodutivo (n=5-9/grupo). Os resultados foram estatisticamente comparados pelos testes ANOVA ou Kruskal-Wallis, sendo as diferenças significativas quando  $p < 0,05$ . Os grupos tratados com rosuvastatina não apresentaram alterações na evolução de peso corpóreo e idade de instalação da puberdade em relação ao grupo controle. No entanto, o ciclo estral apresentou menor duração no grupo tratado com 10mg. Quanto ao desempenho reprodutivo, apesar da contratilidade uterina basal e do peso placentário no grupo exposto à dose de 10mg terem sido alterados em comparação com o grupo controle, não foram observados outros prejuízos significativos na fertilidade. Esses resultados demonstram que a exposição à rosuvastatina desde a pré-puberdade em ratas Wistar é capaz de alterar a função reprodutiva, sinalizando a necessidade de avaliação mais profunda de alguns parâmetros, levantando também preocupações a respeito da saúde de mulheres que usam o fármaco desde a pré-puberdade.

**Apoio financeiro:** CNPq. **Categoria:** Iniciação Científica.

## **P-MAPA E IL-12 MELHORA O ASPECTO HISTOPATOLÓGICO DO CÂNCER DE OVÁRIO ENQUANTO O P-MAPA ISOLADO ESTIMULA OS RECEPTORES TLR2 E TLR4**

SILVEIRA, H.S.1; LUPI, L.A.1; FÁVARO, W.J.2; CHUFFA L.G.1

1 Departamento de Anatomia; Instituto de Biociência; Universidade Estadual Paulista (UNESP); Botucatu; São Paulo; Brasil.2 Department of Structural and Functional Biology, UNICAMP - University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

O câncer de ovário (CO) é o mais letal entre os tumores ginecológicos e muitas mulheres desenvolvem quimioresistência aos tratamentos relacionada ao processo inflamatório. O P-MAPA é um biopolímero com propriedades imunomoduladoras e a interleucina-12 (IL-12) é responsável por induzir resposta imune Thelper 1. Os receptores Toll-like (TLRs) possuem função de reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos participando das respostas imunes, sendo o TLR2 e TLR4, ativos na via de sinalização relacionada à quimioresistência, produção de citocinas/quimiocinas e proliferação celular. No CO, os TLRs tem papel controverso quando ativado nas células tumorais ou células imunes, podendo estimular processos metastáticos e progressão tumoral ou evitá-los. O objetivo foi avaliar o tratamento funcional com P-MAPA e IL-12 analisando a histopatologia dos COs e quantificando os receptores TLR2 e TLR4 nas células do microambiente tumoral. 40 ratas Fischer 344 foram divididas em quatro grupos: controle, P-MAPA, IL-12 e P-MAPA+IL-12. Para indução de CO, uma dose única de DMBA foi injetada sob a bursa ovariana (100 µg/kg). Os animais foram tratados por 60 dias: doses de P-MAPA (5 mg/kg) foram administradas duas vezes por semana por injeção intraperitoneal (ip), e doses de IL-12 (300 ng.ip), administradas uma vez por semana; a combinação de tratamentos seguiu o mesmo protocolo de administração. Os animais controle receberam solução salina duas vezes por semana. Após a eutanásia, os COs foram coletados e processados. No grupo controle, as papilas apresentaram formação com infiltrado inflamatório; nota-se também acúmulo de tecido adiposo entre as células. O CO dos animais do grupo P-MAPA apresentou cistos contendo secreção serosa e gordura no parênquima, porém com tamanho reduzido. Os animais tratados com IL-12 e P-MAPA+IL-12 mantiveram o tamanho dos COs e a cavidade cística com secreção serosa, porém notou-se diferença na constituição morfológica evidenciada por tecido macio, móvel e sem aderências; os COs desses animais mostraram baixa concentração de células inflamatórias e pouco acúmulo de gordura no seu interior. O tratamento com P-MAPA promoveu aumento da expressão de TLR2 (8 vezes e 4.2 vezes aumentado comparado aos grupos controle e IL-12, respectivamente) e TLR4 (3.7 vezes e 4.5 vezes aumentados comparado aos grupos controle e IL-12, respectivamente) nas células do CO. Conclui-se que a combinação de P-MAPA e IL-12 melhora a histopatologia do CO, enquanto o P-MAPA isolado estimula a expressão de TLR2 and TLR4.

**Apoio Financeiro:** FAPESP (Processo: 2016/03993-9) **Categoria:** Mestrado

**Avaliação preliminar da incidência de Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPAs) em alimentos cárneos prontos para o consumo comercializados em Ribeirão Preto/SP.**

PEREIRA, I.G.; SILVA JÚNIOR, C.R; ALMEIDA, G.O.; JAGER, A.V.

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Departamento de Física e Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil.

Os Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPA) podem ser encontrados em alimentos após processos industriais ou de preparo caseiro, como a defumação, a secagem por combustão direta, e o aquecimento, como grelhar e assar. O Benzo[a]pireno (BaP), Benzo[a]antraceno (BaA), Benzo[b]fluoranteno (BbF) e o Criseno (Chr) são considerados pela Autoridade Europeia de Segurança em Alimentos (EFSA) representativos da presença de HPAs em alimentos, sendo a somatória denominada HPA4. O BaP é classificado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) como carcinogênico para humanos e o BaA, BbF e Chr como possivelmente carcinogênicos para humanos. O processo carcinogênico dos HPAs ocorre devido a ativação metabólica por enzimas CYP450, formando metabólitos epoxidados que se ligam covalentemente ao DNA formando adutos. O objetivo desse trabalho foi avaliar a incidência dos HPA4 em alimentos cárneos comercializados em Ribeirão Preto-SP. A determinação dos HPAs foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detecção por Fluorescência (HPLC-FD). Em resumo, a amostra liofilizada foi extraída com hexano em ultrassom por 1 hora. O extrato foi filtrado e o solvente evaporado até quase a secura. O resíduo foi redissolvido em hexano e eluído em cartucho Strata SI-1 Sílica (5g, 20 mL). Os analitos foram eluídos da coluna com hexano/diclorometano (70:30, v/v), e o eluato seco redissolvido em acetonitrila e injetado no sistema de cromatografia líquida. A separação cromatográfica foi efetuada com eluição em modo gradiente empregando água e acetonitrila como fase móvel e coluna Supelcosil LC-PAH (25 x 4,6 mm, 5 µm). O método analítico foi validado e apresentou limites de detecção (LOD) entre 0,092 e 0,17 ng.g<sup>-1</sup> e limites de quantificação (LOQ) entre 0,30 e 0,52 ng.g<sup>-1</sup>, recuperação entre 55 e 65% e precisão (n=3) entre 5 e 8%. As curvas analíticas apresentaram coeficientes de determinação (r<sup>2</sup>) > 0,9992. Dez amostras (n=10) foram coletadas e tiveram a concentração de BaA, Chr, BbF e BaP determinadas, sendo quatro amostras de bife de carne bovina grelhada, três de filé de frango grelhado e três de filé de frango empanado. Os resultados variaram entre <LOQ – 1,7 ng.g<sup>-1</sup> de BaA e 1,4 – 4,5 ng.g<sup>-1</sup> Chr. Nenhuma amostra apresentou níveis quantificáveis de BbF e BaP. Os valores de HPA4 variaram entre 1,4 e 5,6 ng.g<sup>-1</sup> de amostra. A legislação europeia estabelece o valor máximo de 30 ng.g<sup>-1</sup> de HPA4 para carnes tratadas termicamente vendidas para o consumidor final. Neste estudo preliminar, todas as amostras analisadas apresentaram concentrações abaixo deste valor.

**Apoio financeiro:** CAPES, FAPESP

**Categoria:** Pós-graduação.

## LEVANTAMENTO DAS ANÁLISES TOXICOLÓGICAS E SINTOMAS DE PACIENTES ATENDIDOS NO CEATOX EM 2018

JUVENCIO, J.1; FUMES, B. 1; SETZNAGL,S.1

<sup>1</sup>Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX), Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP, Botucatu SP.

O Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX) é uma unidade auxiliar vinculada ao IBB/UNESP, que tem como finalidade desenvolver atividades na área de Toxicologia, tais como: prestar assistência e serviços à comunidade, desenvolver e apoiar pesquisa básica e aplicada e participar da formação de profissionais na área. O CEATOX é o único centro do estado de São Paulo que proporciona atendimento ambulatorial a pacientes expostos cronicamente a agrotóxicos, metais pesados e solventes orgânicos, sendo que muitos realizam acompanhamento há anos. O atendimento é realizado através de anamnese, coleta de amostra, análise laboratorial e consulta médica. A maior parte dos pacientes é composta por trabalhadores que se expõem ocupacionalmente (entre os quais, muitos trabalhadores rurais) a estes agentes químicos, sendo que muitos que manifestam sintomas vão até o centro por encaminhamento médico, mas muitos também procuram atendimento para fazer análises preventivas. São realizadas no CEATOX análises em amostras biológicas e água para metais e inseticidas dos grupos dos organofosforados, organoclorados e piretroides. Foi realizado um levantamento de dados nos prontuários dos pacientes atendidos no ano de 2018, e então registrados os sintomas e resultados de análises laboratoriais, o qual mostrou que no ano de 2018 passaram por atendimento e coleta de sangue 377 pacientes e foram realizadas 712 análises, das quais 71,34% para inseticidas. Os exames com alterações corresponderam a 40,9%, tendo os organofosforados o maior número de análises e resultados positivos. Os metais com maior número de análises foram chumbo e cobre, que corresponderam a 14,88 e 4,49% das coletas, respectivamente. Durante a anamnese foram relatados 72 sintomas, sendo os mais recorrentes a cefaleia (18%) e a fraqueza muscular (9,54%), tendo sido relatados também com frequência: dor no corpo, náusea, tontura, dor nas pernas, formigamentos pelo corpo, lesões na pele e inchaço de membros. Muitas substâncias que os pacientes relatam exposição não são analisadas no laboratório do CEATOX (como glifosato e solventes, por exemplo), mas estes pacientes contam com atendimento médico gratuito, tendo passado por consulta médica um total de 302 pacientes no referido ano. Dado este levantamento fica evidente a relevância do ambulatório do CEATOX para a saúde no que diz respeito ao atendimento de casos de exposição a toxicantes exógenos no estado de São Paulo. Trabalho aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da UNESP de Botucatu.

**Apoio financeiro:** CEATOX. **Categoria:** Profissional.

**IMPACTOS PROVOCADOS PELA EXPOSIÇÃO PATERNA AO BENZO(A)PIRENO EM PARÂMETROS REPRODUTIVOS NA PROLE FEMININA.** STEIN. J.1; JORGE, B.C.1; CASALI, A.C. R1; BALIN, P.S.1; STERDE, E. T1; GAZOLI, M. B.1; ARENA, A.C.1.<sup>1</sup>Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP – Univ. Estadual Paulista - Botucatu, São Paulo, Brasil.

A programação do desenvolvimento é definida como uma injúria que possa alterar a trajetória normal de um organismo durante uma janela crítica do desenvolvimento, como o período juvenil e a peripuberdade. Os desreguladores endócrinos (DEs) têm um papel central neste processo e podem alterar parâmetros reprodutivos e produzir impactos negativos não só no indivíduo exposto, mas também nas gerações subsequentes. O DE em potencial avaliado nesse estudo é o Benzo(a)pireno (BaP), uma substância presente na queima de compostos orgânicos e na fumaça de cigarro, classificado como um poluente orgânico persistente. Nosso objetivo foi avaliar os impactos reprodutivos mediados pela exposição paterna ao BaP durante o período juvenil até a peripuberdade em sua prole feminina. Ratos machos (23 dias) foram expostos ao BaP (0; 0,1; 1 ou 10 µg/kg) por 31 dias consecutivos, via gavagem. Na fase adulta, estes machos foram acasalados com fêmeas não tratadas para obter a prole feminina de interesse. A prole foi avaliada em relação aos seguintes parâmetros: distância anogenital relativa (DAG) no dia pós-natal (DPN) 1, 13 e 22, contagem de mamilos, evolução do peso corporal, instalação da puberdade (abertura vaginal e primeiro estro), ciclo estral, teste de fertilidade e histologia ovariana. O peso corporal dos grupos tratados apresentou-se reduzido em todas as medições realizadas (DPN 1, 13, 22, 35, 45 e 90) e a DAG relativa manteve-se inalterada. No grupo de 0,1 µg/kg, a abertura vaginal e o primeiro estro foram antecipados em comparação ao controle. Neste mesmo grupo, na vida adulta, o número de estros e vários parâmetros de fertilidade foram alterados, como a eficiência placentária, número de implantações, número de corpos lúteos e o número de fetos vivos. A histologia do ovário foi afetada em todos os grupos tratados, com aumento dos folículos atrésicos e diminuição dos corpos lúteos, assim como uma dilatação anormal dos vasos sanguíneos no estroma do ovário. Tendo em vista os resultados obtidos, a exposição paterna ao BaP causou vários impactos negativos em parâmetros reprodutivos na prole feminina, sugerindo alterações epigenéticas provocadas pelo BaP.

**Comitê de ética:** nº 958/2017. **Apoio Financeiro:** CAPES

## **EFEITOS DO USO DE NAPROXENO DURANTE A PREENHEZ NO DESENVOLVIMENTO FÍSICO DOS DESCENDENTES MACHOS E FÊMEAS**

MANZOLI, J. M.; ALVARENGA, M. O.; MARTINS, M. G.; OLIVEIRA, G. P.; CRUZ, A. G.; NICOLAU, N. C.; PARREIRA, M. A.; KISS, A. C. I.

Laboratório de Metabolismo e Reprodução, Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São Paulo, Brasil

Nas últimas décadas, o uso de medicações durante a gestação tem aumentado. Para a maioria dos medicamentos comumente utilizados na gestação, os dados disponíveis são insuficientes para caracterizar o risco para o feto. O naproxeno é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) com ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Ele é o sexto medicamento mais utilizado no primeiro trimestre da gestação, e o que menos apresenta estudos sobre os possíveis efeitos deletérios para os descendentes. O naproxeno é capaz de atravessar a barreira placentária, mas os efeitos para o embrião/feto em desenvolvimento não estão totalmente esclarecidos. Sendo assim, o objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do uso de naproxeno durante a prenhez no desenvolvimento físico de descendentes machos e fêmeas. Foram utilizados ratos machos e fêmeas da linhagem Sprague Dawley (Protocolo CEUA No 1092). No dia pós-natal (DPN) 90, as fêmeas foram acasaladas com machos controle. Os grupos experimentais foram formados de acordo com o tratamento oral por gavagem diário com naproxeno (30 mg/kg) ou salina do dia 0 ao dia 14 de prenhez, formando 2 grupos experimentais: controle (N=8) e naproxeno (N=8). As fêmeas pariram naturalmente e, no DPN 1, as ninhadas foram padronizadas para 3 machos e 3 fêmeas. O peso da ninhada foi acompanhado do DPN 1 ao 21. O desenvolvimento físico dos filhotes (desdobramento das orelhas, erupção dos incisivos, aparecimento de pelos e abertura dos olhos) foi avaliado diariamente durante a lactação. Peso, distância anogenital e comprimento naso-anal dos filhotes foram acompanhados nos DPN 1, 10 e 21. O peso das fêmeas apresentou efeito significativo de tempo ( $p < 0,001$ ), grupo ( $p = 0,008$ ) e interação tempo x grupo ( $p = 0,002$ ). O peso dos machos apresentou efeito significativo de tempo ( $p < 0,001$ ), interação tempo x grupo ( $p = 0,039$ ) e uma tendência ao efeito de grupo ( $p = 0,076$ ). Além disso, a distância naso-anal das fêmeas apresentou efeito significativo de tempo ( $p < 0,001$ ), grupo ( $p = 0,006$ ) e uma tendência para interação tempo x grupo ( $p = 0,006$ ). A distância naso-anal dos machos apresentou efeito significativo de tempo ( $p < 0,001$ ) e grupo ( $p = 0,009$ ). Os resultados dos índices ano-genitais para machos e fêmeas indicou efeito significativo de tempo ( $p < 0,001$ ). Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que o uso de naproxeno durante a prenhez resultou em menor peso e comprimento corporal dos descendentes ao longo da lactação, e que esse efeito foi mais pronunciado nas descendentes fêmeas. Mais estudos irão avaliar esses descendentes na vida adulta com relação ao peso e diversos parâmetros comportamentais para avaliar os efeitos a longo prazo do tratamento.

**Apoio Financeiro:** PIBIC 47661. **Categoria:** Iniciação Científica.

## **IMPLICAÇÕES REPRODUTIVAS DA EXPOSIÇÃO DE RATAS WISTAR À ROSUVASTATINA DESDE A PRÉ-PUBERDADE**

TONON, K.S.1; BARROS, J.W.F. 1; SILVA, G.V.1; BORGES, C.D.S.1; SILVA, P.V.1; KEMPINAS, W.G.1

1Laboratório de Biologia e Toxicologia da Reprodução e Desenvolvimento, Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, cerca de 40% dos brasileiros possuem dislipidemias, ou seja, altos índices de colesterol plasmático. Isso se deve em grande parte aos hábitos alimentares inadequados e vida sedentária adotada por boa parte da população, costume esse que vem se estabelecendo cada vez mais cedo na vida das pessoas. Atualmente, os tratamentos mais indicados para as dislipidemias envolvem o uso de estatinas, drogas que atuam inibindo a atuação da enzima HMG-CoA redutase, uma enzima muito importante para a biossíntese de colesterol. Contudo, estudos conduzidos por nosso laboratório têm demonstrado que a exposição à rosuvastatina, uma estatina de última geração que está entre as mais indicadas por necessitar de doses menores para atingir efeitos satisfatórios, está associada, quando utilizada durante a pré-puberdade, com desordens na função reprodutiva de ratos machos. Visto que os dados referentes aos efeitos da exposição à rosuvastatina sobre a esfera reprodutiva feminina são escassos, o objetivo desse trabalho é investigar os possíveis efeitos da exposição prolongada desta droga, rosuvastatina, desde a pré-puberdade até a idade adulta, sobre os parâmetros reprodutivos de ratas Wistar. Para tanto, ratas Wistar fêmeas no dia pós-natal (DPN) 22 foram alocadas nos seguintes grupos experimentais (n=25/grupo): Controle, tratadas com solução salina; R3 e R10, tratadas com rosuvastatina nas doses de 3 e 10mg/kg/dia, respectivamente, por via oral, desde a pré-puberdade até o primeiro estro. Os resultados obtidos até o momento não indicam diferenças significativas entre os grupos quanto à instalação da puberdade, peso corpóreo e pesos absolutos dos órgãos no DPN 42, considerado início da puberdade, embora haja diferenças nos pesos relativos dos órgãos. O peso relativo das hipófises no DPN 42 foi menor para os ratos do grupo R10 do que para os ratos dos grupos controle e R3. O peso relativo do fígado também foi maior para o grupo R10 do que para os demais. Não foram encontradas diferenças para os pesos no DPN 75. Os níveis de progesterona e testosterona encontrados foram similares para os grupos tratados e o grupo controle. Quanto à avaliação do ciclo estral, o grupo R10 apresentou menor duração do ciclo, com cerca de 4 dias. Portanto, a rosuvastatina parece apresentar efeitos sobre o sistema reprodutor feminino, com interferência na duração dos ciclos, apresentando indícios de ser um potencial desregulador endócrino.

**Apoio financeiro:** CNPq

**Categoria:** Iniciação Científica.

## **ADITIVOS ALIMENTARES OU ADULTERANTES NO LEITE? EIS A QUESTÃO DA CUNHA, L.C.P.1; DANTAS, A.1; SILVA, I.F.2; FARIAS, D.A.1**

1Etec Dona Sebastiana de Barros, Centro Paula Souza, São Manuel - SP, Brasil, 2Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX)

O leite é um alimento ingerido praticamente no mundo todo, por pessoas de várias idades, principalmente crianças. Só no Brasil o consumo médio é de 170 litros por habitante/ano. Entretanto, frequentemente a mídia traz notícias de adulterações no leite, seja por parte dos produtores rurais ou pelas cooperativas e/ou laticínios. Diante disso, este trabalho teve por objetivo determinar a presença de substâncias fraudulentas no leite bovino comercializado na cidade de São Manuel/SP. Foram analisadas oito amostras de leite esterilizado (UHT), sendo quatro amostras do leite integral e quatro do desnatado, ambos provenientes do comércio local e uma amostra de leite cru obtida da ordenha das vacas do rebanho da Etec Dona Sebastiana de Barros. Foram avaliadas quanto a pesquisa de acidez Dornic, que consiste na titulação ácido base de uma alíquota da amostra de leite, com a solução Dornic, que é uma solução de NaOH a 0,111mol.L<sup>-1</sup> até o ponto de equivalência da reação, seguida do cálculo: Volume x 10= °Dornic. % de ácido láctico (semelhante à acidez Dornic, mas com os resultados expressos em outra unidade. Teste de alizarol, que é composto de um indicador ácido-base e etanol a 72%. Teste de amido, no qual adiciona-se 1mL de Lugol ou Tintura de Iodo a 2% à alíquota da amostra. Teste de cloretos, que consiste na reação do nitrato de prata seguido de cromato de potássio à amostra de leite. Teste de cloro/hipoclorito, que consiste na adição do reagente iodeto de potássio, seguido de amido à amostra. Teste de água oxigenada ou peróxido, que baseia-se na reação de oxidação dos íons iodeto ao iodo, que na presença de amido, forma um complexo de cor cinza muito intensa ou preta. Para controle positivo destes testes, foi preparada uma amostra de leite contaminada propositalmente no laboratório, pela adição de pequenas porções das substâncias à duas amostras de leite, identificados pelas letras X e Y. Os resultados da acidez Dornic variaram entre 14 e 19°D e os testes de alizarol apresentaram coloração castanha avermelhada, com pouca ou leve precipitação, comprovando ausência de correção da acidez pela adição de alcalinizantes como a soda cáustica. Não houve nenhuma amostra positiva para a presença de cloretos, amido, cloro/hipoclorito e água oxigenada. As amostras apresentaram-se dentro do exigido pela legislação para esse produto, não apresentando tais substâncias fraudulentas, estando aptas para o consumo humano. Todavia, ressalta-se a necessidade de fiscalização da qualidade desse alimento, visto a toxicidade que alguns “aditivos” não permitidos pela legislação apresentam.

**Área de toxicologia:** Toxicologia Forense. **Categoria:** Profissional.

**INFLUÊNCIA DA EXPOSIÇÃO AO EXTRATO ETANÓLICO OBTIDO DAS FLORES DE *Achyrocline satureioides* (LAM.) D.C. DURANTE OS PERÍODOS PRÉ-GESTACIONAL, GESTACIONAL E PÓS-PARTO, EM RATOS WISTAR.**

Inocencio, L.C.L.1; Maciel, M.D.2; Zanatta, F.C.1; Jorge, B.C.1; Richsteiner, M.S. 1; Vieira, S.C.H.3; C.A.L. Cardoso4; Vieira, M.C.2; Kassuya, C.A.L. 2; Arena, A.C.1\*

1Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil. 2 Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD) - Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil. 3Faculdade Anhanguera de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil 4 Centro de Estudos de Recursos Naturais, universidade Estadual do mato grosso do Sul (UEMS)- Dourados, Mato Grosso do Sul.

A *Archirocline satureoides* (LAM) D.C., popularmente conhecida como “macela”, é uma planta muito utilizada na medicina popular, sendo suas partes empregadas na forma de infusão e decocção com várias finalidades medicinais, tais como, anti-inflamatória, analgésica, antioxidante, entre outras. Entretanto, há poucos estudos na literatura sobre a toxicidade dessa espécie vegetal. Assim, considerando seu potencial terapêutico versus a carência de estudos que avaliam sua toxicidade, o objetivo desse estudo foi avaliar a influência da exposição ao extrato etanólico das flores de *A. satureoides* durante os períodos pré-gestacional, gestacional e pós-gestacional em ratos Wistar, através de avaliações de parâmetros reprodutivos e do desenvolvimento. Os animais receberam as doses de 0, 250, 500 ou 750 mg/kg do extrato, via oral (gavage) . O tratamento com o extrato etanólico de *A. satureoides* incluiu três períodos (pré-acasalamento, acasalamento e pós-acasalamento). Ratos machos adultos foram tratados durante 28 dias (duas semanas antes do acasalamento, durante e duas semanas após o acasalamento), enquanto as fêmeas adultas foram tratadas por 48 dias (duas semanas antes do acasalamento, durante o período gestacional e treze dias após o nascimento da prole, durante a lactação). Após o término do tratamento, os animais foram eutanasiados e parâmetros reprodutivos e do desenvolvimento foram avaliados. Observou-se um aumento nos níveis de cálcio e TSH nas fêmeas tratadas com 500mg/kg. Embora os hormônios (TSH e T4) avaliados não foram alterados nos filhotes, houve um aumento no peso corporal dos filhotes cujas mães foram tratadas com o extrato. Todos os machos tratados com o extrato foram capazes de copular com as fêmeas. No entanto, após a contagem de espermatozoides, foi observada uma diminuição significativa no número de espermátides no testículo e na produção espermática diária dos animais expostos as duas maiores doses de extrato. Os resultados sugerem que o extrato etanólico das flores de *A. satureoides* foi tóxico para o sistema reprodutor masculino, já que importantes parâmetros reprodutivos masculinos foram afetados pelo tratamento, sem comprometer a fertilidade dos mesmos. Além disso, o extrato parece ter afetado o eixo Hipotálamo-hipófise-tireoide das mães expostas.

**Apoio financeiro:** CNPQ **Categoria:** Iniciação Científica

### EFEITOS DA TERAPIA COM 3 $\beta$ -DIOL EM RATAS NA PERIMENOPAUSA

VALENCISE, L.1; BORGES, C.S.1, BARROS, J.W.F.1; SILVA, P.V.1; LOZANO, A.F.Q.1; MOURA, M.S.1; KALIL, B.2; ANSELMO-FRANCE, J.A.2; KEMPINAS, W.G.1.

1Laboratório de Biologia e Toxicologia da Reprodução e do Desenvolvimento, Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil. 2Laboratório de Neuroendocrinologia da Reprodução Feminina, Departamento de Morfologia, Fisiologia e Patologia Básica, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil.

A perimenopausa caracteriza, na fêmea, a transição para a fase não-reprodutiva. Durante esse período ocorre a depleção das reservas foliculares e alterações endócrinas, que podem ser tratadas por reposição hormonal, embora exista correlação com risco aumentado de desenvolvimento de cânceres de endométrio e ovário. O 3 $\beta$ -diol liga-se preferencialmente ao receptor estrogênico  $\beta$  (ER $\beta$ ), cuja distribuição no organismo não é uniforme. O Sistema Nervoso Central expressa predominantemente ER $\beta$  enquanto que os órgãos reprodutores expressam o receptor estrogênico  $\alpha$  (ER $\alpha$ ). Sabe-se que o tratamento com dióxido de 4-vinilciclohexeno (VCD) induz a perimenopausa em ratas. O objetivo deste estudo foi avaliar os potenciais efeitos deletérios do tratamento com 3 $\beta$ -diol sobre os ovários, o útero, adrenais, rins e fígado em ratas induzidas à perimenopausa por VCD. Para tanto, ratas com 28 dias de idade foram tratadas durante 15 dias com VCD (160mg/kg) por injeção subcutânea. Entre 59 e 65 dias após o início do tratamento as ratas foram subdivididas nos seguintes grupos experimentais: Controle (sem implante, n=9), Placebo (implante sem hormônio, n=18), 3 $\beta$ -diol (0,1mg/kg, n=10), estradiol (0,4mg/kg, n=8). Os animais foram eutanasiados com 85 dias de idade no diestro. Os resultados foram estatisticamente comparados pela ANOVA, com  $p < 0,05$ . O peso corpóreo das ratas tratadas com 3 $\beta$ -diol foi significativamente maior que nos demais grupos, com exceção do grupo Placebo. Este achado não foi acompanhado pelo aumento do peso das adrenais, rins e fígado nesse grupo. Em relação aos órgãos reprodutores, os animais tratados com estradiol tiveram o peso uterino aumentado ( $p < 0,001$ ). As fêmeas tratadas com 3 $\beta$ -diol, por outro lado, apresentaram peso uterino semelhante aos grupos sem tratamento hormonal. O peso relativo dos ovários estava reduzido em ambos os grupos com tratamento hormonal, porém, a redução foi significativa apenas para o grupo Estradiol. Esses dados preliminares sugerem que, diferentemente do estradiol, o 3 $\beta$ -diol provavelmente não exerceu um efeito proliferativo evidente sobre o tecido uterino, além de não ter alterado o peso dos órgãos estudados. Portanto, 3 $\beta$ -diol se mostra promissor para o tratamento de sintomas da perimenopausa com baixos efeitos deletérios sobre o organismo da fêmea.

**Apoio financeiro:** FAPESP (2017/15303-0). **Categoria:** Pós-Graduação.

**EFEITOS DA EXPOSIÇÃO MATERNA A UMA MISTURA AMBIENTALMENTE RELEVANTE DE FALATOS SOBRE PARAMETROS REPRODUTIVOS E O DESENVOLVIMENTO PROSTÁTICO EM RATOS**

ALONSO-COSTA, L.G.1; AQUINO, A.M.1; PINHO, C.F.1; SANTOS, S.A.A. 1; BARBISAN, L.F.1; JUSTULIN, L.A.1; SCARANO, W.R.1

1Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil.

Nas últimas décadas, avanços significativos foram obtidos sobre a compreensão do papel crítico de hormônios e outros morfógenos no controle do desenvolvimento, diferenciação e maturação do sistema genital. Este controle pode ser impactado por desreguladores endócrinos como os ftalatos, substâncias químicas amplamente dispersas no ambiente. Um estudo feito nos EUA dosou os ftalatos na urina de mulheres grávidas, apontando os seis mais abundantes nessa população. Assim, o objetivo desse estudo foi investigar se a exposição perinatal a diferentes concentrações de uma mistura de ftalatos, em proporção semelhante a encontrada nas grávidas, seria capaz de alterar parâmetros reprodutivos e o desenvolvimento da próstata em ratos machos. Fêmeas prenhes (SD) foram divididas em 4 grupos e tratadas diariamente (via oral) do dia gestacional (DG) 10 ao dia pós-natal (DPN) 21 com óleo de milho (veículo; Controle: C) ou com a mistura de ftalatos em três doses (20 µg/kg/d: T1; 200 µg/kg/d: T2; 200 mg/kg/d: T3) na seguinte proporção: 21% DEHP, 35% DEP, 15% DBP, 8% DiBP, 5% BBzP e 15% DiNP. Os machos da geração F1 foram avaliados quanto a distância anogenital (DAG) nos DPN1 e 21 e quanto a separação prepucial. Nos DPN22 e 120, os animais foram pesados e eutanasiados para a coleta da próstata ventral (análises moleculares e estereológicas) e do sangue. Não houve alteração do peso corporal entre os grupos nas duas idades, no entanto, houve redução no peso da próstata nos grupos tratados em relação ao C no DPN22, sem alterações nesse parâmetro no DPN120. Houve redução da distância anogenital em T3 vs. C no DPN1, e nos grupos tratados em relação ao C no DPN21. Houve um aumento no tempo médio para a separação prepucial nos grupos tratados em relação ao C, indicando atraso na instalação da puberdade. Houve redução da testosterona em T1 vs. C no DPN22, sem alterações no DPN120. Os componentes teciduais da próstata não diferiram entre os grupos experimentais no DPN22, porém, houve um aumento do componente epitelial no DPN120 no grupo T1 vs. C. O transcriptoma demonstrou 120 genes diferencialmente expressos em T1 vs. C, 3 genes em T2 vs. C e não houve alteração na expressão gênica em T3 vs. C no DPN22. Muitos dos genes alterados estavam relacionados com a regulação do desenvolvimento, diferenciação e oncogênese da próstata. Assim, concluiu-se que o tratamento alterou parâmetros reprodutivos e impactou sobre o desenvolvimento da próstata, no entanto, o grupo T1 apresentou alterações moleculares mais homogêneas entre os indivíduos, o que tornou a resposta ao tratamento mais evidente neste grupo.

**Apoio financeiro:** FAPESP (2018/09510-5). **Categoria:** Iniciação Científica. CEUA:1040.

## **EXPOSIÇÃO AO ANTI-INFLAMATÓRIO IBUPROFENO DA FASE JUVENIL À PERIPUBERDADE EM RATOS: REPERCUSSÃO TARDIA EM PARÂMETROS REPRODUTIVOS MASCULINOS.**

Gazoli, M.B. 1; Ferreira, D.A.S. 1; Stein, J. 1; Barreto, A.C. 1; Casali, A.C.R. 1; Jorge, B.C. 1; Moreira, S.S.1; Inocencio, L.C.L. 1; Arena, A.C. 1  
1 - Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil.

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) inibidor não seletivo da enzima ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2), que reduz a síntese de prostaglandinas (PGs). Como estudos recentes vêm reportando uma infinidade de funções das PGs na gônada masculina, fármacos inibidores da COX podem impactar negativamente o sistema reprodutor masculino. Além disso, analgésicos da classe dos AINEs podem ser considerados desreguladores endócrinos com efeitos antiandrogênicos, sendo capazes de alterar a função reprodutiva de homens e animais, desde a vida fetal até a idade adulta, em ambos os sexos. O objetivo desse trabalho é avaliar os efeitos tardios em ratos machos expostos ao ibuprofeno desde a fase juvenil até a peripuberdade sobre parâmetros reprodutivos. Ratos machos wistar (23 dias de idade, pesando aproximadamente 50g, n=10/grupo) foram divididos aleatoriamente em 4 grupos experimentais. Um grupo foi o controle, e recebeu o veículo (Óleo Mineral); três grupos foram tratados com ibuprofeno nas doses de 2,4; 7,2 ou 14,3 mg/kg de peso corporal. O ibuprofeno foi dissolvido em Óleo Mineral (veículo). O tratamento foi realizado via oral (gavage), diariamente, por 31 dias consecutivos, seguindo o protocolo de ensaio para ratos machos, abrangendo de 23-53 dias de vida do animal. Essa idade foi escolhida por abranger a fase juvenil do rato (21-32 dias no rato e 2-12 anos em humanos) e a peripuberdade (33-55 dias no rato e 12-16 anos em humanos). Após o tratamento, os ratos foram avaliados ao completarem 90 dias de idade (maturidade sexual). Foi realizada a avaliação do comportamento sexual masculino e, após a eutanásia dos machos, com 120 dias de idade, também foi avaliada a motilidade espermática. Em relação ao comportamento sexual, foi evidenciado que o grupo de dose intermediária (7,2 mg/kg) teve uma maior latência para a primeira intromissão pós ejaculação, além de apresentar um número de montas reduzido em relação ao grupo controle. Observou-se também que o grupo que recebeu a maior dose teve uma latência maior para a primeira monta e para a primeira intromissão em relação ao grupo controle. Na questão da motilidade espermática, os machos expostos a maior e menor dose (2,4 mg/kg e 14,2 mg/kg) tiveram o número de espermatozoides móveis reduzidos em relação ao grupo controle e, além disso, esses dois grupos também tiveram uma maior taxa de espermatozoides imóveis em relação ao grupo controle. Pode-se afirmar que o ibuprofeno provocou alterações reprodutivas em ratos expostos ao fármaco na fase juvenil e na peripuberdade. No entanto, esses resultados ainda são preliminares e outras análises estão em andamento.

**Apoio financeiro:** Capes. **Categoria:** Pós-graduação.

## **EFEITO DO USO DE NAPROXENO DURANTE A PREENHEZ NA INGESTÃO ALIMENTAR DE RATAS NA PREENHEZ E LACTAÇÃO**

ALVARENGA, M. O.; MANZOLI, J. M.; MARTINS, M. G.; OLIVEIRA, G. P.; CRUZ, A. G.; NICOLAU, N. C.; PARREIRA, M. A.; KISS, A. C. I.

Laboratório de Metabolismo e Reprodução, Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil.

Estudos mostram que o uso de naproxeno durante a gestação vem aumentando ao longo dos últimos anos, mesmo já descrito na literatura efeitos de alteração no trabalho de parto e maior incidência de malformações congênitas na prole. No entanto, não há estudos em animais com doses próximas a utilizadas por seres humanos que investiguem os mecanismos desses efeitos deletérios, bem como sua possível toxicidade para a mãe, o que pode influenciar diretamente o desenvolvimento dos descendentes. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do uso de naproxeno durante a prenhez no peso corporal e ingestão alimentar materna, uma vez que esses parâmetros podem afetar o desenvolvimento intrauterino e pós-natal dos descendentes. Assim, foram utilizados ratos machos e fêmeas da linhagem Sprague-Dawley (Protocolo CEUA no 1092). Por volta do dia pós-natal 90 (DPN 90), as fêmeas foram acasaladas com machos controle. Os grupos experimentais foram formados de acordo com o tratamento oral por gavagem diário com naproxeno (30 mg/kg) ou salina do dia 0 ao 14 de prenhez. Dessa forma, foram formados 2 grupos experimentais: controle (N=8) e naproxeno (N=8). O peso e ingestão alimentar materna foram acompanhados diariamente do dia 0 ao 21 de prenhez. As fêmeas pariram naturalmente e, no DPN 1, as ninhadas foram padronizadas para 3 machos e 3 fêmeas. A ingestão alimentar materna também foi acompanhada do DPN 1 ao 14, e o peso materno e da ninhada do DPN 1 ao 21. O peso corporal materno apresentou efeito de tempo ( $p<0,001$ ) e interação tempo x grupo ( $p<0,05$ ) tanto na prenhez quanto na lactação. A taxa de ingestão alimentar também apresentou efeito de tempo ( $p<0,001$ ) e interação tempo x grupo ( $p<0,05$ ) nos dois períodos. Não houve diferença significativa do tamanho da ninhada ao nascimento entre os grupos experimentais ( $p>0,05$ ). O peso das ninhadas durante a lactação apresentou efeito de tempo ( $p<0,001$ ) e uma tendência de efeito de grupo ( $p=0,057$ ), com os descendentes do grupo naproxeno apresentando menor peso corporal. Os resultados encontrados indicam que o naproxeno prejudicou o desenvolvimento dos descendentes e que os efeitos deletérios presentes na prole não são oriundos da toxicidade do organismo materno pelo naproxeno, visto que não houve alteração da ingestão alimentar ou peso corporal relacionada ao tratamento. Mais estudos que visem avaliar o comportamento materno podem elucidar os mecanismos pelos quais o naproxeno afeta a interação mãe-filhote, influenciando o desenvolvimento físico e comportamento dos descendentes.

**Apoio financeiro:** PIBIC, ID 47428. **Categoria:** Iniciação Científica.

## IMPACTO DA EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA À BETAMETASONA EM CÉLULAS GERMINATIVAS E CÉLULAS DE SERTOLI.

MOURA, M.S.<sup>1</sup>; BORGES, C.S.<sup>1</sup>; LOZANO, A.F.Q.<sup>2</sup>; PACHECO, T.L.<sup>2</sup>; SILVA, P.V.<sup>1</sup>; KEMPINAS, W.G.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil; <sup>2</sup> Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brasil.

A Betametasona (BM) é uma droga anti-inflamatória usada em mulheres grávidas com risco de parto prematuro, por promover maturação fetal pulmonar. Estudos prévios mostraram que a exposição pré-natal a BM promoveu alterações na função e desenvolvimento reprodutivo da prole, com ênfase na qualidade e fertilidade espermática. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da exposição pré-natal a BM na espermatogênese, por meio de análises estruturais da célula de Sertoli e da integridade genética das células germinativas. Ratas prenhes foram distribuídas em dois grupos experimentais (n=8/grupo): controle (CO) e tratado (BM) com 0,1mg/kg BM nos dias gestacionais 12, 13, 18 e 19. Depois do nascimento, um rato macho por ninhada (n=8/grupo) foi mantido até o dia pós-natal 100-110 e teve seus testículos recolhidos para análise ultraestrutural e suas células germinativas foram recolhidas para que o teste do cometa fosse realizado. As células de Sertoli do grupo BM apresentaram maior quantidade de vacúolos e uma redução de hemidesmossomos, levando ao distanciamento da lâmina basal, que ficou descontínua. A análise das células germinativas pelo teste do cometa demonstrou um aumento significativo na intensidade da cauda no grupo BM, representando maior dano ao material genético. Assim, a exposição intrauterina a BM causou mudanças estruturais nas células de Sertoli, o que pode ter contribuído para diminuir a qualidade espermática, como demonstrada pela baixa integridade do material genético das células germinativas.

**Apoio financeiro:** FAPESP. **Categoria:** Iniciação Científica

## **EXPOSIÇÃO PROLONGADA À SIBUTRAMINA E À ROSUVASTATINA REDUZ A FERTILIDADE DE RATOS MACHOS ADULTOS**

SILVA, P.V.1; BORGES, C.S.1; PACHECO, T.L.2; FIGUEIREDO, T.M.1; LEITE, G.A.A.2; ROSA, J.L.1; MISSASSI, G.2; SILVA, R.F.2; GUERRA, M.T.1; ASELMO-FRANCI, J.A.3; KEMPINAS, W.G.1

1Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil, 2Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brasil, 3Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

A obesidade é um problema de saúde pública associado à dislipidemia e síndromes metabólicas, entre outras morbidades. Pacientes obesos são expostos a anorexígenos, como sibutramina, uma monoamina detectada em um grande número de suplementos alimentares adulterados, que inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina, resultando na redução do apetite, e a estatinas, agentes que inibem a enzima HMG-CoA redutase, reduzindo a síntese de colesterol, precursor da testosterona. Estudos anteriores relataram alterações em parâmetros reprodutivos de ratos expostos à sibutramina por 30 dias na idade adulta e à rosuvastatina durante a pré-puberdade. O presente estudo objetiva investigar os efeitos da co-exposição prolongada à rosuvastatina e sibutramina sobre a qualidade espermática e fertilidade em ratos adultos. Para isso, ratos machos adultos foram alocados nos grupos controle (C; salina e dimetilsulfóxido), sibutramina (S; 10mg/kg), rosuvastatina (R; 5mg/kg) e rosuvastatina associada à sibutramina (R+S) (n=10-12/grupo), tratados 70 dias por gavagem, na fase escura do fotoperíodo. Os grupos S e R+S apresentaram redução no ganho de peso, consumo alimentar, testosterona sérica e no peso absoluto da próstata ventral e vesícula seminal cheia, bem como aumento na porcentagem de espermatozoides com gota citoplasmática, comparado a C e R. Estes animais também apresentaram diminuição das reservas e do tempo de trânsito dos espermatozoides pela cauda epididimária, comparado a C e R, com maior significância no grupo R+S. A co-exposição resultou em atraso na ejaculação e redução do potencial fértil, comparado a C e R, bem como redução do peso absoluto do epidídimo e vesícula seminal vazia, comparado a C. Os grupos R e R+S apresentaram hiperplasia de células claras na cauda epididimária. Conclui-se que a sibutramina, sozinha ou combinada à rosuvastatina, promove efeitos adversos sobre parâmetros reprodutivos em ratos adultos, como alterações no peso de órgãos reprodutores, nos níveis androgênicos e na presença de espermatozoides com gotas citoplasmáticas. O atraso na ejaculação e a redução da fertilidade observada apenas no grupo R+S sugerem possível efeito sinérgico da co-exposição aos fármacos. Sabendo-se que roedores possuem maior eficiência reprodutiva comparado a humanos, esses resultados levantam a preocupação de possível comprometimento da fertilidade de homens expostos a inibidores da recaptação de monoaminas e estatinas, como a sibutramina e a rosuvastatina, respectivamente.

**Apoio Financeiro:** FAPESP (Processo no 2014/15566-2). **Categoria:** Profissional.

## **A QUALIDADE DA ALIMENTAÇÃO DE POPULAÇÃO ATENDIDA EM CENTRO DE ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA-CEATOX: HÁ ASSOCIAÇÃO ENTRE A ALIMENTAÇÃO E OS SINTOMAS?**

NATALIA BETARELLI(1); CARLOS EDUARDO GUIMARÃES BARBOZA(1); VALÉRIA CRISTINA SANDRIM (2); MARIA LUISA VICHI DE CAMPOS FARIA(2); THABATA KOESTER WEBER(3); RENATA MARIA GALVÃO CINTRA(3)

(1) Curso de graduação - Nutrição –IBB UNESP(2) Centro de Assistência Toxicológica CEATOX - IBB UNESP(3) Centro de Estudos e Práticas em Nutrição CEPRAN – Departamento de Educação IBB UNESP

Estudo de observação transversal que avaliou a associação entre o perfil nutricional e sintomas de toxicidade em uma amostra populacional atendida no CEATOX, a fim de reconhecer a necessidade de atenção à nutrição daqueles pacientes. De acordo com Organização Pan-americana de Saúde os efeitos de agentes são fraquezas, espasmos musculares, cefaleia, dor epigástrica, náusea, diarreia e alterações imunológicas. Por outro lado, déficits nutricionais de proteína ou minerais e vitaminas do complexo B também apresentam tais sintomas. Diante da necessidade de atenção global de pacientes intoxicados, foi verificada a associação entre os sintomas e a qualidade da alimentação de pacientes que receberam atendimento no CEATOX, em 2018. Foram avaliados 24 pacientes entre 26 e 65 anos, a principal causa da intoxicação foi ocupacional destacando trabalhadores rurais (54%), pintores (12%) e cabelereiros (12%). As informações clínicas foram obtidas dos prontuários e incluíram o agente e sintomas; dados alimentares foram obtidos por questionário de frequência, o qual incluiu os 4 grupos de alimentos. Utilizou-se Índice de Nutrientes (IN) para avaliar a qualidade da alimentação sendo: grupo 1 de carne, ovos leguminosas; grupo 2 de leite e derivados, grupo 3 frutas e hortaliças e grupo 4 de cereais. A avaliação foi realizada de acordo com consumo adequado e então associado aos sintomas relatados. Os resultados indicaram que o agente mais frequente foi o Malathion,(62% casos), seguido do chumbo e cobre. Entre os sintomas destacaram-se os gastrointestinais (80%), seguido cefaleia, fraqueza e tontura (50%), sendo que mais de um relatado. Quanto ao IN, os Grupos 1 e 2 foram adequados demonstrando consumo de proteína, vitaminas B2, B6, B12 e niacina, além de ferro, zinco, fósforo, magnésio e cálcio. No entanto o escore foi insuficiente para Grupo 3, relacionado ao folato, vitaminas A e C, para maioria (83%) dos avaliados. Devido à variedade dos sintomas, não é possível atribuir sintomas específicos a um agente ou IN. Mas quando o IN foi insuficientes para Grupo 3, os gastrointestinais foram pouco evidenciados (51% dos casos); já os neurológicos (n= 12) foram observados quando o consumo foi inadequado em apenas metade dos pacientes. Assim, os resultados não permitiram associar sintomas à qualidade da alimentação de forma definitiva, devido às características do quadro toxicológico e n amostral. No entanto é possível evidenciar a baixa qualidade da alimentação, a qual pode acarretar agravamento dos sintomas gástricos, intestinais, e neurológicos em caso de deficiências.

## **CARACTERIZAÇÃO DA PRODUÇÃO DE BIOPOLÍMEROS À BASE DE AMIDO DA SEMENTE DE JACA (ARTOCARPUS HETEROPHYLLUS, LAM.)**

Barbosa, R. J. S.<sup>1</sup>; Da Silva, T. F.<sup>1</sup>; Silva, A.C. P.<sup>2</sup>; Dantas, A.<sup>1</sup>; Da Silva, F. I.<sup>1</sup>; Vettorato, J. A.<sup>1</sup>; Farias, D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Etec Dona Sebastiana de Barros, São Manuel – SP. <sup>2</sup>Instituto de Biociências de Botucatu. IBB, Unesp, Botucatu – SP

Atualmente, a preocupação com o meio ambiente é um dos principais interesses da produção industrial, estando de forma consistente no topo da maioria dos questionamentos levantados pela sociedade, a qual tem exigido crescentemente o emprego de biomassas e materiais orgânicos na produção de polímeros como substitutos de materiais sintéticos e provenientes de petróleo. Assim, é fundamental que profissionais, empresários e estudantes de diversas áreas estejam atualizados em relação a esses conceitos. Neste sentido, o amido apresenta-se como uma opção na produção de materiais biodegradáveis. A semente de jaca é considerada uma importante fonte de amido, além de ser um resíduo muitas vezes não aproveitado e em geral, é descartada. Sendo assim, o objetivo do trabalho foi desenvolver polímero natural utilizando amido obtido de semente de jaca. A extração do amido das sementes de jaca foi realizada segundo metodologia adotada por Rocha et al. (2008). As sementes foram separadas da polpa e dos frutos e lavadas em água corrente. Em seguida, foram descascadas e secas em estufa por 24 horas sob temperatura de 60°C. Posteriormente foram trituradas em liquidificador industrial com solução de metabissulfito de sódio (0,5%) na razão de 1:1. A suspensão passou por peneiras de mesh 48,80 e 100 para separação das fibras e deixada em repouso na temperatura de 4°C por 24 horas e foi centrifuga a 1.700g por 15 minutos. O sobrenadante foi descartado e o material sólido foi lavado com água destilada e álcool etílico (80%). Após as lavagens, o amido foi seco em estufa de circulação de ar a 30°C por 24 horas. Em uma amostra de 2,5g do amido foi acrescido 25mL de água destilada em um béquer sendo mantido em agitação por 10 minutos. Em seguida, adicionou-se 3,0mL de DE HCl à 0,1mol/L e 2,0mL de glicerina, sendo essa mistura aquecida lentamente até alcançar a fervura e depois de forma branda por mais 15 minutos. Foi gotejado solução de NaOH à 0,1mol/L para neutralizar o pH e derramou-se em uma superfície lisa e plana (vidro) e aguardou-se 24 horas. Como produto final, foi obtido aproximadamente 20,2g de biofilme que se apresentou como uma película fina, com característica flexível e com aspecto homogêneo. E por meio destas propriedades, conclui-se que é possível inferir que o material produzido pode se apresentar como uma alternativa de bioplástico para utilizar-se em embalagens alimentícias com o principal objetivo de substituição do plásticos, tendo o petróleo como principal constituinte.

**Apoio Financeiro:** ETEC Centro Paula Souza, (São Manuel). **Categoria:** Curso Técnico.

## **REVISÃO: POSSÍVEIS RELAÇÕES ENTRE AGROTÓXICOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS E AGRAVOS À SAÚDE**

SETZNAGL, S1; FARIA, M.L.V.C.1; ALMEIDA, A.A.1

<sup>1</sup>Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX), Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP, Botucatu SP.

Desreguladores endócrinos (DEs) são substâncias exógenas de interesse na área da saúde porque evidências relacionam a exposição a eles a doenças como câncer e desordens reprodutivas, entre outros. Um DE é uma substância, ou uma mistura de substâncias, natural (como os fitoestrógenos) ou sintética (como os agrotóxicos), capaz de causar desordens sobre o sistema endócrino. Ele interfere na produção, liberação, transporte, metabolismo, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais no organismo, responsáveis pela manutenção da homeostase e pela regulação dos processos de desenvolvimento. Além da importância no sistema reprodutivo, os hormônios apresentam funções neuroendócrinas que podem ser prejudicadas com a exposição a DEs, gerando sintomas neurológicos e neurotóxicos. Agrotóxicos possivelmente DEs: Herbicidas: glifosato; 2,4-D; 2,4,5-T; alacloro; amitrole; atrazina; metribuzin; nitrofen; rifuralin; acetocloro; clomazona, simazina, trifluralina. Fungicidas: benomil; hexaclorobenzeno; mancozeb; maneb; metiram; zineb; ziram. Inseticidas:  $\beta$ -HCH; carbaril; clordano; dicofol; dieldrin; DDT e metabólitos; endosulfan; heptacloro; lindano; metoxicloro; mirex; paration; piretróides; toxafeno. Um exemplo de agrotóxico DE muito bem conhecido é o DDE (metabólito do DDT), possui ação anti-androgênica. Além disso, o aumento da secreção dos estrógenos e está relacionado à exposição a substâncias como o DDT, dieldrin, metoxicloro e toxafeno. Os mecanismos de atuação de tais substâncias não se restringem à ação estimulatória (agonismo) ou inibitória (antagonismo) via receptores hormonais, mas também envolvem alterações na atividade de enzimas, como a 5- $\alpha$  redutase e a aromatase, que participam da biossíntese de hormônios esteroides. Doenças que podem ter relação à exposição a DEs tais como os cânceres relacionados ao sistema hormonal, como Testicular, Próstata, Pênis e de Ovário e Mama; Diminuição da qualidade do sêmen e Nascimento com anomalias em órgãos genitais, entre outras. Agrotóxicos, muitos dos quais possivelmente DEs, são usados em larga escala na produção de alimentos e comercializados em muitos casos com resíduos acima dos preconizados pelas agências de controle de resíduos, como a Codex Alimentarius, Food and Drug Administration e ANVISA. A exposição da população a alimentos contendo agrotóxicos possivelmente DEs acima dos níveis de segurança traz uma preocupação adicional à toxicidade intrínseca a esses agentes químicos.

**Apoio financeiro:** CEATOX. **Categoria:** Profissional.

## **INFLUÊNCIA DA EXPOSIÇÃO IN UTERO E LACTACIONAL AO ANTI-INFLAMATÓRIO IBUPROFENO: REPERCURSSÕES TARDIAS EM PARÂMETROS REPRODUTIVOS MASCULINOS EM RATOS.**

Moreira, S. M.<sup>1</sup>; Balin, P.S.<sup>1</sup>; Jorge, B. C.<sup>1</sup>; Borges, C.S.<sup>1</sup>; Silva, E. J. R.<sup>1</sup>; Arena, A. C.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP – Univ. Estadual Paulista - Botucatu, São Paulo, Brasil.

A prostaglandina E2 (PGE2) é importante no processo de diferenciação sexual hipotalâmica, promovendo a masculinização do hipotálamo masculino. Os anti-inflamatórios não esteroidais, como o ibuprofeno, atuam através da inibição não seletiva da enzima ciclooxigenase, levando à redução da PGE2. Devido à importância da PGE2 no processo de diferenciação sexual hipotalâmica, o uso de anti-inflamatórios durante a gestação é preocupante. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da exposição perinatal ao ibuprofeno e suas repercussões tardias nos parâmetros reprodutivos em ratos machos. Ratas prenhez foram expostas a três doses de ibuprofeno por gavagem entre a última semana de gestação e o final da lactação. Após o nascimento, os filhotes machos foram avaliados utilizando os parâmetros iniciais de desenvolvimento e instalação da puberdade. Na vida adulta, foram avaliados os seguintes parâmetros: peso de órgãos reprodutivos, contagem e motilidade espermática, dosagem hormonal, histologia do testículo e do epidídimo, comportamento sexual, preferência sexual e teste de fertilidade. Animais expostos a uma dose maior de ibuprofeno tiveram uma diminuição na massa corporal que permaneceu até o final do tratamento e um atraso na idade de descida testicular. Nos animais expostos à menor dose houve diminuição da distância anogenital e atraso na separação prepucial indicando alterações no processo de masculinização. Na idade adulta, os animais apresentaram redução nos níveis séricos de testosterona e no volume do núcleo de célula de Leydig, e houve uma mudança na morfologia espermática. Machos expostos à menor e maior dose de ibuprofeno apresentaram comportamento sexual feminino, contudo não houve alteração em relação ao padrão de preferência sexual. Os demais parâmetros analisados não foram afetados pelo tratamento. Neste modelo experimental, o ibuprofeno foi capaz de interferir no processo de diferenciação sexual hipotalâmico e, conseqüentemente, afetar a programação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. Aprovado pelo comitê de ética, nº830 / 2016.

**Apoio Financeiro:** CAPES e FAPESP. **Categoria:** Pós-graduação

## ANÁLISE DO EFEITO DO PROPIL E BUTILPARABENO SOBRE O PESO CORPORAL E ÓRGÃOS DE RATAS WISTAR

BROCHINE, S.1; DANTAS, A.2; SILVA-JUNIOR, E.R.1; DE OLIVEIRA, R.A.3; CODOGNOTO, V.M.1; SALGADO, L.C.1; TIRONI, S. M. T1; MARQUES, N. F. S1; BOUÉRES, C. S. 1; OBA, E.1

1Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, Brasil, 2Etec Dona Sebastiana de Barros, São Manuel, Brasil, 3Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, Brasil.

O Parabeno é um conservante usualmente utilizado em produtos industrializados, alimentícios e farmacêuticos. Suas propriedades físicas e químicas impedem a proliferação de microrganismos conservando a qualidade e o tempo de vida útil dos produtos. Há várias apresentações dessa droga disponíveis comercialmente, os quais são derivados da esterificação de ácido para-hidroxibenzóico. É também considerado um potencial desregulador endócrino em humanos e animais, dependendo do mecanismo de ação, podem interferir no metabolismo desses organismos. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do Parabeno (propilparabeno e butilparabeno associados) sobre o peso corporal e o peso dos principais órgãos internos de ratas adultas. O projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de ética CEUA da FMVZ, UNESP - Campus de Botucatu (Protocolo CEUA 0145/2018) e deu-se a sequência do experimento. Foram utilizadas 48 ratas com idade de 50 dias, peso médio de 180 gramas, três animais alocados por caixa, com água ad libitum e ração controlada. Foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos (n= 24), submetidos a quatro tratamentos. Apenas as fêmeas do grupo 2 foram acasaladas. A administração diária se deu por via subcutânea, nas seguintes doses (mg/kg de peso corporal/dia) de Propil e Butilparabeno (propyl 4hydroxybenzoate e butyl 4-hydroxybenzoate – Sigma Aldrich®): 0 (Controle, sendo utilizado óleo de milho como veículo), 10 (T10), 100 (T100) e 200 (T200). O experimento teve duração de 90 dias, e ao final a pesagem dos animais foi aferida no dia da eutanásia, mediante à inalação por CO<sub>2</sub> e a decapitação dos mesmos. Em seguida, realizou-se a laparotomia para exposição e pesagem dos órgãos (rins, fígado, adrenais, coração e bexiga). Utilizou-se análise de variância (ANOVA) com diferenças estatisticamente significativas quando  $P < 0,05$ . Não houve diferença entre o peso dos órgãos entre os grupos. Entretanto, o peso do fígado do grupo 2 foi superior ( $P < 0,0001$ ). Nem tão pouco, houve diferença entre as concentrações testadas nos diferentes grupos. Da mesma maneira, o peso corporal não diferiu nos grupos e entre tratamentos. Conclui-se que o peso do fígado pode oferecer informações a respeito do metabolismo dessas substâncias tóxicas.

**Apoio Financeiro:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através do processo nº 302780/2015-7. **Categoria:** Pós-Graduação

## **DESFECHOS REPRODUTIVOS APÓS A EXPOSIÇÃO PERINATAL DE RATOS MACHOS À BETAMETASONA**

FIGUEIREDO, T.M.<sup>1</sup>, BORGES, C.S.<sup>1</sup>; DEUS-JUNIOR, R.S.<sup>2</sup>; PACHECO, T.L.<sup>1,2</sup>; ROSA, J.L.<sup>1</sup>; KEMPINAS, W.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Botucatu- SP, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, São Paulo, Brasil

O parto prematuro é o nascimento de um bebê vivo antes da 37<sup>a</sup> semana gestacional (SG) e pode levar à formação incompleta de órgãos. A betametasona (BM) é o glicocorticoide (GC) de escolha para a terapia antenatal de mulheres em risco de parto prematuro por induzir a maturação do pulmão fetal e possuir poucos efeitos adversos quando comparada a fármacos da mesma classe. No entanto, a exposição prolongada e excessiva à GC eleva o risco de reprogramação fetal. Além disso, estudos do grupo de pesquisa demonstraram que a exposição pré-natal a este fármaco promoveu danos morfofuncionais tardios nos testículos e epidídimos e redução da fertilidade em ratos. O objetivo deste trabalho é investigar os efeitos da BM sobre o desenvolvimento sexual de ratos machos expostos nos dias pós-natal (DPN) que correspondem à janela de exposição na clínica humana, entre as 22<sup>a</sup> e 32<sup>a</sup> SG. Para tanto, ratas prenhes foram mantidas em gaiolas individuais até o nascimento dos filhotes. Após o nascimento, priorizou-se os filhotes do sexo masculino, e as ratas junto com sua prole foram alocadas em dois grupos experimentais: controle (salina) e 0,1 µg/g de BM. Os filhotes foram expostos nos DPN 1, 2 e 3 por via subcutânea e a eutanásia ocorreu nos DPN 7, 14, 28, 50 e 110. Estes animais foram avaliados quanto à distância-ano genital (DAG), ao ganho de peso corpóreo ao longo dos três dias de tratamento e evolução do peso até o DPN 110, peso de órgãos reprodutores e instalação da puberdade. Além disso, na maturidade sexual, realizou-se análise dos parâmetros seminais (motilidade, morfologia e contagem espermática) e concentração hormonal de testosterona, LH e FSH. Observou-se entre os animais expostos à BM um menor ganho de peso ao longo do tratamento e peso reduzido nos DPN 3 e 4, bem como atraso na instalação da puberdade. Já na maturidade sexual, a BM levou ao aumento no peso epididimário, no número de espermatozoides na cauda do epidídimo e do tempo de trânsito espermático. Para os outros parâmetros avaliados não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. Portanto, é provável que a exposição perinatal à BM diminua a fertilidade em ratos e homens, uma vez que o período de tratamento corresponde à janela de exposição na clínica humana.

**Apoio financeiro:** CAPES

**Categoria:** Pós-graduação