

Avaliação perinatal dos ...

1991

TS-PP-1991.00067



CNPMA-447-1

VERA LÚCIA SCHERHOLZ SALGADO DE CASTRO

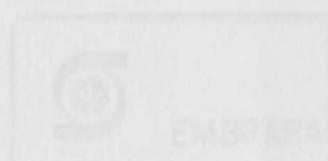
AVALIAÇÃO PERINATAL DOS EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS DO ALDRIN EM RATOS

Tese apresentada para
obtenção do título de Doutor junto à
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
da Universidade de São Paulo.

Área de concentração:
Patologia Experimental e Comparada

SÃO PAULO
1991

LÚCIA SCHERHOLZ SALGADO DE CASTRO



AVALIAÇÃO PERINATAL DOS EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS DE ALDRIN EM RATOS

Tese apresentada para
obtenção do título de Doutor junto à
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
da Universidade de São Paulo.

Área de concentração:
Patologia Experimental e Comparada

Orientador:
Prof. Dr. João Palermo Neto

VERA LÚCIA SCHERHOLZ SALGADO DE CASTRO



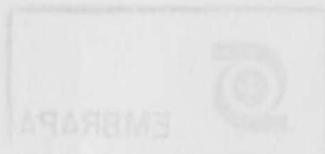
AVALIAÇÃO PERINATAL DOS EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS DO ALDRIN EM RATOS

Tese apresentada para
obtenção do título de Doutor junto à
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
da Universidade de São Paulo.

Área de concentração:
Patologia Experimental e Comparada

Orientador:
Prof. Dr. João Palermo Neto

SÃO PAULO
1991



AValiação PERinatal dos EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Castro, Vera Lúcia Scherholz Salgado de
Avaliação perinatal dos efeitos neurocomportamentais do Aldrin em ratos / Vera Lúcia Scherholz Salgado de Castro. -- São Paulo, 1991.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Departamento de Patologia.
Área de concentração: Patologia Experimental e Comparada.
Orientador: Prof. Dr. João Palermo Neto.

Unitermos: 1. Pesticidas organoclorados, Aldrin
2. Intoxicação experimental 3. Comportamento animal 4. Convulsões 5. Reprodução animal 6. Desenvolvimento 7. Ratos

.....
"o ar
lapidado: veja
como se junta esta palavra
a esta outra

linguagem: minha
consciência (um paralelograma
de forças não uma simples
equação a uma
única

incógnita): esta
linguagem se faz de ar
e corda vocal
a mão que intrinca o fio da
treliça / o fôlego
que junta esta àquela

voz: o ponto
de torção
trabalho diáfano mas que
se faz (perfaz) com os cinco
sentidos"

.....

Haroldo de Campos, in a educação dos cinco sentidos

Este trabalho é dedicado

ao Professor Doutor João Palermo Neto

à Professora Doutora Antônia Gladys Nasello

à Professora Doutora Maria Martha Bernardi

à Professora Doutora Maria Regina Lopes Sandoval

à Professora Doutora Valquíria Coronado Dorce

ao Professor Jorge Camilo Flório

a Ailton Alves Viana

**Devido ao espírito de
colaboração e
solidariedade
por todos transmitido**

Agradecimento especiais:

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e CNPq, pelo auxílio financeiro, sem o qual não seria possível a concretização desta Tese;

Shell Química do Brasil S/A, pelo fornecimento do aldrin e no auxílio de pesquisas bibliográficas;

Ao Laboratório de Neurologia Experimental da Escola Paulista de Medicina, na pessoa do professor doutor Esper Cavalheiro, pela obtenção das lâminas e fotografias de cortes histológicos;

Aos colegas do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo;

Aos professores doutores José Roberto Leite e Deborah Suchecki da Escola Paulista de Medicina, pelo fornecimento do padrão de corticosterona e auxílio em sua dosagem;

À professora Margarida M.H. Zaroni (EMBRAPA), pelo auxílio no tratamento estatístico dos dados obtidos;

Ao professor doutor Orlando Bueno da Escola Paulista de Medicina, pelas sugestões apresentadas.

Esta Tese foi concebida e realizada no Departamento de
Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia da Universidade de São Paulo

ÍNDICE

1 - INTRODUÇÃO	8
2 - OBJETIVOS	20
3 - MATERIAL E MÉTODOS	22
4 - DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	43
5 - RESULTADOS	50
6 - DISCUSSÃO	84
7 - CONCLUSÕES	101
8 - RESUMO	103
9 - BIBLIOGRAFIA	105
10 - SUMMARY	112

1 - INTRODUÇÃO

A controvérsia entre a utilidade e os riscos relativos ao uso de pesticidas atualiza-se de acordo com as novas aquisições da ciência. Tais substâncias tem sido muito utilizadas para combater vetores de enfermidades endêmicas, como o mal de Chagas ou Dengue e também as pragas na agropecuária. Em contrapartida, a contaminação dos diferentes ecossistemas se vê agravada pela presença de resíduos destes pesticidas em coleções aquosas e ambientes terrestres e nos animais que aí vivem; sendo o homem o destinatário final.

Uma análise sobre a contaminação ambiental deve levar em consideração a persistência de cada uma dessas substâncias. Produtos de longa persistência, como os inseticidas organoclorados, controlam as pragas por maiores períodos de tempo e reduzem a necessidade de reaplicações. Contudo, esta mesma ação pode afetar organismos não-alvos por períodos também prolongados

Em 1874, Othmar Zeidler sintetizou um composto orgânico - o DDT - diclorodieniltricloroetano, mas só em 1939 Paul Müller descobriu suas propriedades inseticidas. Pela importância da descoberta e sua posterior aplicação no combate a mosquitos transmissores de doenças, Müller recebeu o Prêmio Nobel de Química em 1948. Foi o DDT o primeiro inseticida sintético clorado orgânico. Após a 2ª Guerra Mundial, a produção e o uso de inseticidas teve grande avanço. Hoje, no Brasil, os pesticidas tem utilização ampla, tanto na agricultura, como na saúde pública, na forma de mais de 300 princípios ativos e mais de 4.000 produtos comerciais.

Dentre os inseticidas orgânicos sintéticos, os que mais persistem no meio ambiente são os organoclorados, podendo permanecer na água, solo ou ar por algumas décadas após a aplicação (CLARK & PROUTY, 1984; ALY & BADAWEY, 1984). Por exemplo, foram examinadas amostras de sedimentos de dois lagos no Estado do Colorado (EUA), em uma região onde compostos químicos como aldrin e dieldrin tinham sido sintetizados e armazenados (1955 a 1974 - aldrin e, 1955 a 1973 - dieldrin). Apesar do pico de contaminação máxima para ambos ter ocorrido nos anos 60 e 70 (6.400 ppb para o aldrin e 500 ppb para o dieldrin), ainda na década de oitenta encontraram-se concentrações relativamente altas destes dois compostos nos sedimentos mais recentes, até 200 e 100 ppb para o aldrin e dieldrin, respectivamente (BERGERSEN, 1987). Em nossa realidade nacional, os inseticidas organoclorados ciclodienos, mostram distribuição ambiental muito variável, atingindo, por exemplo, em mananciais do Estado de São Paulo, valores da ordem de 10^{-5} a 10^{-4} mg/l (CÁCERES et alii, 1987).

São os organoclorados absorvidos por via oral, respiratória e dérmica. Sendo lipossolúveis, depositam-se no tecido adiposo. O aldrin, inseticida organoclorado objeto do presente estudo é um derivado ciclodieno, assim como o endrin, o isodrin, o dieldrin, o heptacloro, o clordano e o endosulfano (JOY, 1982A). No organismo, o aldrin como o heptacloro, são metabolizados por enzimas microsomais a seus correspondentes epóxidos. Estes, que são igualmente ou mais tóxicos que os produtos originais, passam por metabolização hepática transformando-se em substâncias mais hidrofílicas, que sendo ou não conjugadas, são excretadas na urina e nas fezes (NOHYNEK *et alii*, 1979; MURPHY, 1986; FENDICK *et alii*, 1990;).

Os animais variam em suscetibilidade a estes compostos; peixes e aves são muito sensíveis. Entre os mamíferos, a suscetibilidade dá-se na seguinte ordem decrescente: cão, homem, macaco, gato, cobaia, coelho, rato, hamster e camundongo. Bovinos e eqüinos são pouco sensíveis aos efeitos tóxicos dos organoclorados. Sabe-se que os animais jovens são mais sensíveis a estes pesticidas que os adultos (JOY, 1982b).

A maioria dos mamíferos reage de forma similar quando intoxica-se, agudamente, pelos ciclodienos. A característica mais importante desta intoxicação é a convulsão, de início súbito e de extrema violência. A morte pode ocorrer durante a convulsão ou no período pós-ictal, ou ainda, durante a recuperação do animal. Os sintomas decorrentes desta intoxicação aguda são, na maioria dos casos, reversíveis.

O desenvolvimento temporal e a severidade da intoxicação dependem sobretudo da via de exposição, da dose e do composto utilizado. A exposição do ser humano aos organoclorados pode ocorrer tanto por exposição indireta - alimentação, leite materno, etc - como por forma direta - por exemplo, atividades ocupacionais que levem o indivíduo a aspirar o inseticida. Em alguns casos, os sintomas progridem através de fases características de estimulação do Sistema Nervoso Central - SNC; nos casos de intoxicações agudas podem aparecer excitação inicial e comportamento agressivo, fibrilação de músculos faciais e cervicais (progredindo para as extremidades dos membros), espasmos, dispnéia, hipotermia, arritmias cardíacas, sialorréia e movimentos mastigatórios, posições anormais dos membros, agitação e incoordenação motora, aumento da responsividade à estimulação externa e convulsões (RADELEFF *et alii*, 1955; JOY, 1982b; FENDICK *et alii*, 1990). Tem-se relatos de trabalhadores que de alguma forma manipularam a substância, que apresentaram pleurisia, distúrbios audiovisuais, alucinações, artralgia, irritabilidade, cefaléia, perda de memória recentemente adquirida, hepato e esplenomegalia e oligospermia (KAZANTZIS *et alii*, 1964; DITRAGLIA *et alii*, 1981; SANDIFER *et alii*, 1981; FERNICOLA & AZEVEDO, 1982; JOY, 1982b;).

A convulsão, que segue ou não a sintomatologia, tem desenvolvimento rápido e geralmente exibe quatro componentes: (a) uma fase curta de atividade clônica; (b) o desenvolvimento de flexão tônica seguida de (c) uma fase de extensão tônica, anterior à morte ou de (d) um período final de clono seguido de depressão pós-ictal. No período pós-ictal podem ocorrer a recuperação ou a morte dos animais, assim como outras crises convulsivas (JOY, 1982b).

Existem dois tipos de contaminação decorrentes da exposição prolongada aos ciclodienos. No primeiro, a exposição a concentrações relativamente altas dos mesmos ocorre constantemente, fato que resulta numa lenta acumulação do inseticida, concomitantemente ao aparecimento de uma sintomatologia progressiva; no segundo, há absorção constante, mas de concentrações pequenas do inseticida, o que faz com que os níveis plasmáticos do mesmo mantenham-se abaixo daqueles requeridos para o aparecimento de sintomas. Entretanto, os indivíduos assim intoxicados, são extremamente sensíveis aos efeitos de novas exposições. Em pequenas doses, esses inseticidas podem levar à diminuição de peso, lentidão de reflexos e tremores de pequena magnitude.

Durante o período de intoxicação crônica podem ocorrer manifestações de movimentos rápidos e involuntários dos membros e mãos, irritação crônica e insônia; por extensão, o eletroencefalograma (EEG) dos indivíduos intoxicados apresenta irregularidades do ritmo com descargas ocasionais, que podem ser localizadas ou, mais frequentemente, generalizadas. Estas alterações, no entanto, tendem a desaparecer com a eliminação do inseticida do organismo (GUPTA, 1975).

Dieldrin e endrin são convulsivantes de ação rápida (latência 0,5 - 2 min.), enquanto que o aldrin e o heptacloro, produzem alterações semelhantes, mas, com uma latência maior (20 - 30 min.). Esta diferença quanto à latência deve-se, provavelmente, ao fato de que estas últimas substâncias são epoxidadas no organismo, e as primeiras atuam diretamente no SNC. (JOY, 1973, 1976a).

Estes inseticidas causam alterações na excitabilidade nervosa. Assim, a aplicação de aldrin-transdiol, um metabólito do dieldrin, na medula espinhal isolada do *Venopus laevis* causa tanto uma potenciação dos reflexos espinhais, com um aumento na atividade nervosa das raízes ventrais e dorsais da medula (AKKERMANS *et alii*, 1975); de igual forma, observou-se, mesmo após a metabolização, uma redução dos mecanismos inibitórios espinhais.

De acordo com BURCHFIEL *et alii* (1976) uma exposição aguda em macacos, de dieldrin (4,0 mg/kg, i.v.), ou uma série de exposições subclínicas dos animais (10 aplicações de 1,0 mg/kg, em intervalos de uma semana) produziram alterações semelhantes no traçado do EEG

que permanecem por mais de um ano. Neste caso, as modificações predominantes foram observadas no córtex frontal, onde detectou-se um aumento da frequência de ondas durante o estado de vigília.

Já foi relatado que a administração sistêmica de dieldrin causa alterações no traçado do EEG, que parecem ter origem extracortical, como já foi estabelecido para o pentilenotetrazol; neste caso, a administração endovenosa de estircina não modificou consistentemente a amplitude das mesmas (JOY, 1975).

A sinapse tem sido considerada o sítio primário de ação para este grupo de clorados, ou seja, este inseticida tem a capacidade de intensificar a atividade sináptica (JOY, 1982a); assim, os elementos não sinápticos da atividade neuronal não são afetados ou o são somente após exposições a altas doses.

JOY (1974) administrou intravenosamente dieldrin (1,0 mg/kg) em gatos, a intervalos de 30 min., observando as relações dos impulsos que chegavam ao córtex visual destes animais com as respostas corticais eliciadas durante o período de intoxicação. No início da administração, as amplitudes de ambas as respostas permaneciam semelhantes indicando assim uma equivalência dos impulsos que chegavam ao córtex (influxo) com os que daí saíam (efluxo); com o passar do tempo, no entanto, a magnitude do efluxo cortical cresceu em relação ao influxo. Nesse sentido, JOY (1976a) verificou que a concentração de dieldrin que alterava a recuperação dos processos de resposta das células corticais de gatos, não era capaz de afetar propriedades de recuperação da excitabilidade de fibras talamocorticais. Tais fatos indicam que os processos sinápticos corticais são mais sensíveis à ação do dieldrin.

Mudanças como essa, demonstram que as respostas mediadas pelas sinapses de células corticais são aumentadas durante a intoxicação. Efeitos similares tem sido vistos em sinapses de outras áreas corticais, como no cerebelo ou em sítios subcorticais (JOY, 1976b).

Segundo SHANKLAND (1982) os ciclodienos atuam no terminal pré-sináptico, aumentando a liberação de neurotransmissores, talvez por aumentar a liberação de íons cálcio.

Sabe-se que o Ca^{+2} é um componente celular essencial para a manutenção de diversas funções celulares, sendo as mitocôndrias e o retículo endoplasmático as organelas celulares mais importantes no que diz respeito à manutenção do equilíbrio funcional desse íon.

A atividade de Ca^{+2} -ATPase mitocondrial e os processos de captação de Ca^{+2} são, a esse respeito, fundamentais para a manutenção da flutuação dos níveis citoplasmáticos deste íon dentro de parâmetros fisiológicos. TROTTMAN *et alii* (1985) mostraram que o toxafeno, outro

inseticida organoclorado, tem a capacidade de inibir tanto a Ca^{+2} -ATPase mitocondrial, como o transporte desse íon no coração, fígado e rins de ratos.

SHANKLAND (1982) sugeriu uma conexão lógica entre as ações de ciclodienicos na inibição da ATPase e na liberação de neurotransmissores. Essa liberação, deflagrada pela despolarização da membrana pré-sináptica, é acompanhada por uma entrada de Ca^{+2} na terminação nervosa, fato que permite a exocitose do mediador químico. Subsequentemente, o Ca^{+2} é removido dessa terminação por uma *bomba* de Ca^{+2} , que pode ser idêntica à Ca^{+2} ATPase. Assim, a inibição dessa enzima pelos ciclodienicos poderia levar a um acúmulo de Ca^{+2} na terminação. Esses níveis elevados de Ca^{+2} permitiriam, então, a contínua e espontânea liberação do neurotransmissor, já que tanto o sequestro de Ca^{+2} no retículo endoplasmático, quanto a sua extrusão da célula são processos $\text{Ca}^{+2}\text{Mg}^{+2}$ -ATPase-dependentes (*YAMAGUSHI et alii*, 1980; *SHANKLAND*, 1982; *WOOLEY et alii*, 1985).

Segundo *MATSUMURA & TANAKA* (1984), o dieldrin poderia aumentar os níveis internos de Ca^{+2} por inibir a $\text{Ca}^{+2}\text{Mg}^{+2}$ -ATPase envolvida na extrusão de Ca^{+2} e/ou por inibir a ligação de Ca^{+2} aos fragmentos de membrana. O aumento da entrada de Ca^{+2} desempenharia, assim, um papel importante no aumento imediato da liberação do neurotransmissor produzido pelo dieldrin. Em adição, este excesso de Ca^{+2} produziria mudanças secundárias que envolveriam a fosforilação de proteínas e/ou o aumento de receptores aos neurotransmissores (*WOOLEY et alii*, 1985).

Entretanto, e ainda de acordo com *JOY* (1982a), é possível que estes inseticidas modifiquem, também, elementos pós-sinápticos. Assim, em células piramidais do córtex motor observou-se um aumento do número de disparos após a aplicação de dieldrin. Neste caso, as respostas eram evocadas por estímulo sensorial constante. *JOY* (1976a) observou, nesse sentido, em animais intoxicados com dieldrin, que a atividade neuronal do córtex motor aumentava de 3 a 5 vezes, em relação ao estímulo gerado após a estimulação elétrica dos nervos neuronais.

A arquitetura funcional dos neurônios também parece desempenhar importante papel na intoxicação. Células que são sinápticamente ativadas por poucas aferências, exibem um pequeno grau de mudanças; entretanto neurônios que tem um grande número de sinapses e funcionam como integradores de impulsos de muitas fontes exibem maiores mudanças. Vias neurais polissinápticas parecem mostrar-se mais sensíveis às mudanças na resposta durante a intoxicação, que aquelas monossinápticas.

Em adição, *LINDSLEY* (1965) sugeriu que as mudanças de atividade elétrica cortical observadas após a intoxicação por ciclodienos refletiriam alterações ocorridas na formação reticular, pois o quadro eletroencefalográfico característico desta intoxicação assemelhava-se àquele produzido por estimulação direta dessa estrutura.

Segundo *LADER* (1978) uma das muitas teorias explicativas da emoção e da ansiedade envolvem o conceito de um estado alerta. Sabe-se que a formação reticular mesencefálica está relacionada tanto à ativação do EEG, como à reatividade dos animais aos estímulos ambientais. Nesse sentido, um animal em estado de alerta responde mais rapidamente e mais intensivamente aos estímulos que eliciam comportamentos agressivos (*MOYER*, 1976). Por outro lado, segundo *WOOLEY et alii* (1985), muitos dos sintomas da intoxicação por dieldrin lembram disfunções do sistema límbico, cuja fisiologia está ligada aos fenômenos de emoção, comportamento e controle do sistema nervoso autônomo (*MACHADO*, 1983).

O hipocampo e o cérebro anterior límbico estão envolvidos no iniciar das convulsões e são muito sensíveis ao abrasamento (*GODDARD et alii*, 1969). Neste contexto, o dieldrin foi mostrado como sendo um agente facilitador do abrasamento (*ALBERTSON et alii*, 1985; *WOOLEY et alii*, 1985). Em adição, este inseticida potenciou de maneira dose-dependente, a amplitude dos potenciais por estimulação do córtex pré-piriforme no girus denteado; observou-se, ainda, que este efeito declinou em 24 horas após as doses de 12,5 e 25,0 mg/kg. Entretanto, somente após 10 dias da administração de 40,0 mg/kg do pesticida, a amplitude da resposta retornou aos níveis anteriores ao período da administração; saliente-se que este período excede em muito a meia vida do dieldrin, que é de 3 dias no rato (*WOOLEY et alii*, 1985). *ALBERTSON et alii* (1985) relataram que a administração de dieldrin diminui o número de dias necessários para a aquisição do abrasamento amigdalóide, efeito este que ocorre mesmo após doses do praguicida insuficientes para produzir alterações comportamentais aparentes.

Outros autores acreditam que não apenas um, mas vários sistemas neuronais do SNC estão envolvidos nos quadros de intoxicações a esses inseticidas. Assim, já se observaram nestes quadros alterações dos níveis de dopamina, noradrenalina (*WAGNER & GREENE*, 1978; *HEINZ et alii* 1980) e serotonina (*SHARMA*, 1976). Trabalhos mais recentes têm apontado o sistema gabaérgico como sendo de fundamental importância nestas intoxicações (*LAWRENCE & CASIDA*, 1984; *MATSUMURA*, 1985; *GANT et alii*, 1987).

De acordo com *WAFFORD et alii* (1989) o endrin bloquearia de forma competitiva, tanto em insetos quanto em vertebrados, o receptor gabaérgico, envolvendo este bloqueio um sítio alostérico associado ao canal de cloreto. Neste contexto, *CARLSON & ROSELLINI* (1987)

propõem que as ações do dieldrin sobre vários neurotransmissores excitatórios sejam indiretas e resultantes de um bloqueio exercido pelo inseticida no sistema gabaérgico.

Ainda não estão bem esclarecidos, todavia, os mecanismos moleculares responsáveis pelos diversos sintomas decorrentes da intoxicação pelos organoclorados. O caráter lipofílico destes inseticidas sugere que as membranas biológicas sejam alvos desta ação. Entretanto, não se observou paralelismo entre a severidade dos sintomas decorrentes da exposição a diversos organoclorados e a solubilidade em gordura (ANTUNES-MADEIRA & MADEIRA, 1989). Neste sentido, a partição desses pesticidas em gordura, parece depender, principalmente, da quantidade de colesterol presente na membrana, sendo esta maior nos sistemas reticular e mitocondrial, que nos microssomos, na bainha de mielina e nos eritrócitos.

Há relatos da ocorrência de seqüelas neurais persistentes em seres humanos expostos prolongadamente ou por curtos períodos de tempo aos organoclorados. O período de tempo no qual estas ocorrem é muito variável, dependendo tanto da severidade dos sintomas quanto da duração da exposição. Assim, GUPTA (1975) observou anormalidades persistentes em membros de famílias repetidamente expostas ao aldrin e lindane; dois indivíduos destas famílias morreram em consequência de convulsões e duas crianças ficaram retardadas e hipercinéticas após a recuperação. Esses pacientes queixavam-se ainda, de irritabilidade e perda de memória, apresentando mioclonus mesmo um ano após o término da exposição.

Sintomas graves e muitas vezes irreversíveis provocados por organoclorados são, geralmente, precedidos por manifestações comportamentais. Assim, estudos na esfera do comportamento, poderão vir a ser essenciais, não apenas para a prevenção, mas também para o tratamento das mesmas. De fato, mudanças comportamentais podem indicar a ocorrência de uma intoxicação em fase precoce, na qual, o processo ainda é passível de reversão. A esse respeito, há crescentes evidências, tanto de que o SNC é muito sensível aos efeitos das substâncias químicas como de que esses efeitos manifestam-se na esfera do comportamento, muito antes do aparecimento de quaisquer outras sintomatologias clássicas como, por exemplo, alterações hepáticas.

Esses processos comportamentais são, também, importantes por si mesmos; deficiências nos processos intelectuais e nas funções sensoriais, no controle motor e nas respostas emocionais, entre outras, podem ser extremamente prejudiciais a um organismo, mesmo que a mortalidade e a morbidade não estejam afetadas. Esta situação torna-se ainda mais preocupante, quando se recordam dados objetivos, que mostram ser a exposição de organismos ainda imaturos mais suscetível a substâncias químicas e ao aparecimento de efeitos tóxicos, que aquela de organismos adultos (SPYKER, 1975). Alguns fatores que contribuem para essa maior

vulnerabilidade incluem diferenças enzimáticas, da capacidade de excreção, do grau de desenvolvimento de sistemas protetores (como a barreira hematoencefálica), da maturação do SNC e da capacidade de ligação com proteínas do soro. É pois, razoável pensar que drogas que afetem o SNC produzam, também, alterações congênitas do comportamento. De fato, apesar da existência de uma barreira placentária, sua função como tal é limitada, visto que moléculas de quase todas as substâncias químicas são capazes de atravessá-la, seja por difusão simples ou por transporte ativo. Assim, uma droga ingerida ou absorvida involuntariamente pela mãe pode concentrar-se no feto.

Sabe-se, por exemplo, que a exposição de fêmeas a inseticidas durante a fase reprodutiva, pode levar a alterações fetais, refletidas não apenas anatomicamente mas, também, comportamentalmente. Estas lesões, em adição, podem perdurar ou não por toda a vida do animal (CLEMENS & GLAUDE, 1979; GRAY Jr, L. et alii, 1981; HULL et alii, 1984; FELÍCIO et alii, 1989; MONIZ et alii, 1990; GOMES et alii, 1991). A ocorrência de períodos críticos na diferenciação neuronal que se observa durante a prenhez e imediatamente após o nascimento, permite o entendimento dessas modificações comportamentais.

Neste contexto, é importante lembrar, ao analisar-se as relações mãe-filho, que uma série de variáveis pós-natais podem, também, afetar o comportamento dos filhotes quando adultos; estas podem ocorrer desde o nascimento até o momento da avaliação dos filhotes. De fato, um grande número de observações tem sugerido que o comportamento de um animal adulto depende tanto das relações mãe-feto, como das complexas interações pós-natais mãe-filho. Em adição, desde que o comportamento representa uma resposta integrada do organismo, outros sistemas danificados, que não apenas o nervoso, podem, também, induzir mudanças comportamentais. Finalmente, é importante ressaltar que desvios comportamentais da mãe, gerados quer pela intoxicação quer por outros motivos, podem, ainda, perturbar o desenvolvimento dos filhotes, independentemente da presença da substância tóxica nas fases pré ou pós-natal da vida das ninhadas (FRANKOVÁ, 1985).

Alguns autores demonstraram uma relação entre a presença de inseticidas organoclorados e prejuízos reprodutivos. Assim, é que WASSERMANN et alii (1982) e SAXENA & SIDDIQUINI (1983) observaram correlação positiva entre abortamentos e partos prematuros em mulheres com níveis de dieldrin e/ou aldrin no sangue. PINES et alii (1987) trabalhando com homens sugeriram ser a presença destes inseticidas capaz de interferir com a fertilidade dos mesmos, provocando oligospermia ou, menos frequentemente, azoospermia.

Quanto a possíveis efeitos teratogênicos decorrentes do uso de dieldrin, CHERNOFF et alii (1975) e DIX et alii (1977) não observaram alterações nesse sentido, mesmo quando as

doses administradas eram suficientemente altas para causar efeitos tóxicos evidentes nas mães. A esse respeito, *ASHWOOD-SMITH* (1981) relataram as contradições entre os dados referentes a teratogenicidade encontrados na literatura. Nesse sentido, *MASLANSKY & WILLIAMS* (1981) não encontraram genotoxicidade quando o endrin era testado em culturas primárias de hepatócitos de ratos, camundongos e hamsters, após a exposição do mesmo a doses de 10^{-1} a 10^{-6} M de ciclodienos por 18 horas. De fato, segundo *ZHONG-XIANG et alii* (1986) o aldrin e o dieldrin inibem a comunicação entre células humanas; essas células sob influência deste praguicida escapariam das influências normalizadoras do meio e das células comunicantes. Já foi sugerido, nesse contexto, que estes inseticidas aumentem o Ca^{+2} livre intracelular, estimulando a proteína quinase C, desencadeando, assim, uma cadeia de reações de fosforilação, necessárias à preparação da célula para a divisão e alterando assim as junções intercelulares.

DIKSHITH & DATTA (1978) não observaram efeitos significativos dos organoclorados tanto nos cromossomos de células de medula óssea quanto nas espermatogonias de ratos. Outros trabalhos também não demonstraram atividade mutagênica destes pesticidas em ensaios genotóxicos (*DEAN et alii*, 1975; *BIDWELL et alii*, 1975; *WRIGHT et alii*, 1977; *PROBST et alii*, 1981; *TONG et alii*, 1981; *TELANG et alii*, 1982; *FENDICK et alii*, 1990). De igual forma, a maioria dos ensaios com ciclodienos para testar o caráter mutagênico do aldrin/dieldrin, em microorganismos, chegaram a resultados negativos.

Nos mamíferos, a exposição materna a substâncias tóxicas, como os organoclorados, que produzem efeitos pré-natais (*POLISHUK et alii*, 1970; *KHERA et alii*, 1976) pode ser considerada capaz de afetar a ninhada após o nascimento; de fato resíduos maternos destes xenobióticos continuam a ser excretados através do leite, sendo que a presença desses inseticidas já foi relatada no leite humano (*SKAARE et alii*, 1988; *SANT'ANA et alii*, 1989).

OLSON et alii (1980) estudaram em animais com deficiência protéica, os efeitos da exposição pré e pós-natal ao dieldrin, em concentrações comumente encontradas no meio ambiente (0,35 mg/kg/dia). Dos 7 aos 17 dias de idade foram testados o reflexo de endireitamento e o comportamento natatório; foram ainda feitos testes motivacionais e de aprendizado nos animais quando adultos (70 a 90 dias de idade). Observaram prejuízo em todos os testes, com exceção dos de aprendizado, sugerindo desta forma um efeito estimulatório das pequenas doses de dieldrin. Em adição, não foram encontradas alterações morfológicas no cérebro ou em outros órgãos como fígado, rins, pulmão e coração. Por outro lado, *SMITH et alii* (1976) expuseram macacos a 0,10 mg/kg/dia de dieldrin por 55 dias e testaram a discriminação visual sucessiva e não espacial; os animais tratados não aprenderam a tarefa proposta.

Além destes efeitos comportamentais observou-se que a exposição aguda aos ciclodienos durante a gestação resulta em um aumento significativo da incidência tanto de costelas fundidas como de meningoencefalites. Não foram observadas, contudo, alterações na mortalidade dos filhotes, no ganho de peso materno, no ganho de peso e mortalidade dos filhotes. Por outro lado, já se observou que a administração de diversas doses do pesticida resultou em anomalias fetais com aumento da mortalidade e decréscimo do ganho de peso fetais, além do aumento da mortalidade e diminuição do ganho de peso maternas (*CHERNOFF et alii*, 1975, 1979). Além destes efeitos foram ainda, descritos em fetos de ratos: redução do grau de ossificação, edema generalizado, criptorquidismo, aumento da pélvis renal e aumento dos ventrículos cerebrais.

CASTRO (1985) observou que a administração de 1,0 ou 3,0 mg/kg de aldrin a ratas antes e durante a prenhez produziu 10,0% e 25,0% de abortamentos, respectivamente; o tratamento com a dose maior do inseticida causou, também, a morte de 16% das fêmeas tratadas. Em adição, observou-se grande toxicidade do inseticida para filhotes cujas mães continuaram a receber a substância durante a lactação; 73,84% e 89,28% dos mesmos morreram nos grupos cujas mães eram tratadas, respectivamente com 1,0 e 3,0 mg/kg de aldrin, o que redundou em uma drástica redução do número de filhotes desmamados. Além disto, alguns filhotes de fêmeas dos grupos experimentais apresentaram incoordenação motora, andar cambaleante, embaçamento da córnea, malformações e convulsões. A esse respeito, nenhuma alteração morfológica ou comportamental "grosseira" foi detectada nos filhotes de 2ª geração. Estes abortamentos, como também a grande toxicidade do inseticida em relação aos filhotes poderiam ser consequência ou de uma interferência na esfera hormonal materna ou, de uma ação tóxica direta e intraútero do produto. Para tanto, acompanhou-se, diariamente, as fases do ciclo estral de ratas tratadas com 1,0 ou 3,0 mg/kg de aldrin; não se observaram alterações na ciclização destas fêmeas (*CASTRO*, 1985). Pareceu pois, possível, relegar a primeira hipótese, visto que se houvessem modificações nos níveis de estrógeno e/ou progesterona, estas refletir-se-iam através de alterações nas fases do ciclo estral, como demonstrado por *FELÍCIO* (1985). Confirmando estes fatos, os exames histopatológicos realizados com útero, ovário e testículos dos animais tratados com o inseticida não mostraram alterações. Assim, permaneceu a noção de que o aldrin é um tóxico suficientemente capaz de, atravessando a placenta, lesar e/ou matar os filhotes (*CASTRO*, 1985).

Nesse sentido, os resultados mostraram, ainda, que a administração prolongada de aldrin durante a prenhez produziu modificações comportamentais de relevância. Assim, a atividade geral dos filhotes de ratas de 1ª e 2ª gerações dos grupos experimentais diferiu dos respectivos

controles. De modo geral, observou-se nesses filhotes dos grupos experimentais um aumento nas frequências de locomoção e levantar, e uma diminuição de defecação (CASTRO, 1985). Estes dados concordam com os de GRAY Jr. et alii (1981), que produziram, através da exposição pré-natal de hamster a 1,5 mg/kg/dia de dieldrin nos dias 5 a 14 da prenhez, aumento persistente na atividade locomotora dos animais registrada aos 15 e 20 dias de idade; segundo os autores, estas alterações persistiriam até 125 dias de vida.

POLISHUK et alii (1970) sugeriram que durante a prenhez a cinética destes inseticidas estaria aumentada, fato que facilitaria sua passagem através da barreira placentária. Nesse sentido detectaram-se os níveis de ^{14}C -dieldrin no plasma materno após exposição das fêmeas ao inseticida, tendo-se observado um aumento do mesmo. A taxa desta radioatividade decrescia somente 28% do dia 13 aos dias 20-21 de prenhez para a relação plasmática mãe-feto, enquanto que tanto para o fígado materno como para o plasma da mãe em relação à placenta esta diminuição foi de mais de 65%. Através do uso de perfusão *in situ* da placenta, foi demonstrado, que a transferência de ^{14}C -dieldrin para o feto muda, rapidamente, com o tipo e a concentração de proteínas fetais dos ratos. Assim, as alfa-globulinas são as principais responsáveis por esta transferência. O fibrinogenio, a albumina e as beta-globulinas vem em seguida, sendo as gama-globulinas as menos efetivas (ELIASON & POSNER, 1971).

Desta forma, verifica-se a gravidade da exposição a estes inseticidas, não só no tocante a animais adultos, mas também a animais jovens, ou mesmo durante o desenvolvimento fetal. O sistema nervoso é altamente sensível a ações neurotóxicas, principalmente na fase fetal, mas também plástico o suficiente para compensar mecanismos e/ou funções defeituosas. Alguns processos podem ficar encobertos por anos. Pode-se conceituar maturidade como o produto funcional final de uma série progressiva de processos de desenvolvimento. Como tal, a manifestação do comportamento expressando a capacidade dinâmica e integrativa do organismo parece ser um bom indicador do desenvolvimento animal (BUELKE-SAM & KIMMEL, 1979).

A resposta do SNC deve ser encarada como uma ruptura da integridade psicofisiológica individual decorrente da exposição que as estruturas centrais registram e manifestam como prejuízo de funções cognitivas ou alterações emocionais. A detecção de um processo tóxico incidioso e de seus efeitos acumulativos através do tempo, pode ser grandemente facilitada pelos testes comportamentais. Estes testes podem medir a reversibilidade do insulto tóxico e revelar prejuízos tardios e/ou progressivos. O poder discriminatório de qualquer análise comportamental aumenta como uma função da extensão dos aspectos comportamentais analisados (ELSNER, 1983).

O presente trabalho procurou então, verificar se a administração do aldrin em dose que não causava toxicidade materna evidente, prejudicaria o desenvolvimento físico e neurocomportamental de filhotes de 1ª e 2ª gerações. Foram feitos estudos na fase perinatal e, posteriormente, nos ratos quando adultos, para verificação da reversibilidade de alguns dos prejuízos observados quando jovens e uma possível detecção de outros danos em fases posteriores da vida, através de desafios químicos ou de situações novas para os animais, só evidenciáveis em comportamentos que requerem a utilização de circuitos neurais mais elaborados. Assim, obteve-se elementos fundamentais para uma análise global dos efeitos causados pela exposição perinatal ao aldrin nos animais de 1ª geração e seus descendentes (2ª geração).

2 - OBJETIVOS

GERAL

Estudar os efeitos da exposição materna ao aldrin e os possíveis prejuízos decorrentes da mesma na 1ª e 2ª gerações da prole de ratos, através de testes de avaliação física, neurocomportamental e bioquímica.

ESPECÍFICOS

- 1 - Avaliar a taxa de gestação e a viabilidade de filhotes de 1ª e 2ª gerações de ratos expostos ao aldrin;
- 2 - Estudar o comportamento maternal de ratas expostas ao aldrin
- 3 - Determinar os níveis plasmáticos de corticosterona em ratas expostas ao aldrin bem como nos filhotes de 1ª e 2ª gerações.
- 4 - Analisar o desenvolvimento físico e neurocomportamental de filhotes de 1ª e 2ª gerações de ratas expostas ao aldrin;
- 5 - Avaliar a resposta ao estímulo térmico de filhotes de 1ª e 2ª gerações de ratas expostas ao aldrin aos, 45 dias de idade;
- 6 - Estudar a sensibilidade convulsiva, ao som, de filhotes de 1ª geração de ratas expostas ao aldrin, aos 90 dias de idade;
- 7 - Estudar a sensibilidade convulsiva, a drogas, de filhotes de 1ª e 2ª gerações de ratas expostas ao aldrin, aos 90 dias de idade;
- 8 - Avaliar a atividade geral de filhotes de 1ª e 2ª gerações de ratas expostas ao aldrin, dos 21 aos 26 dias e aos 90 dias de idade;
- 9 - Avaliar o comportamento exploratório de filhotes de 1ª e 2ª gerações de ratas expostas ao aldrin, aos 90 dias de idade;
- 10 - Avaliar o comportamento estereotipado de filhotes de 1ª geração de ratas expostas ao aldrin, aos 90 dias de idade;
- 11 - Analisar o desempenho de filhotes de 1ª e 2ª gerações de ratas expostas ao aldrin, aos 90 dias de idade, através de testes em uma caixa de esquiwa ativa de duas vias;

3 - MATERIAL E MÉTODOS

3.1 - ANIMAIS

Foram utilizados ratos Wistar de mesma linhagem provenientes do Biotério do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo - FMVZ/USP. Para obtenção de filhotes a serem usados nos experimentos, um macho e duas fêmeas foram mantidos em gaiolas de polietileno com cama de maravalha por 15 (quinze) dias, quando então as fêmeas foram separadas e colocadas em gaiolas semelhantes, para o nascimento dos filhotes. Estas gaiolas foram mantidas em uma sala com temperatura ambiente constante de 21° a 23° C, controlada por meio de aparelhos de ar condicionado.

Foi mantido um ciclo de 12 (doze) horas, claro/escuro, durante todo o experimento, sendo a luz ligada às 07:00 h e desligada às 19:00 h. Água e comida foram oferecidas a vontade, durante toda a fase experimental. Cada animal foi usado apenas uma vez.

Os animais quando adultos, eram mantidos em número de 5 (cinco), também em gaiolas de polietileno.

Devido a importância de influências circadianas, ultradianas e infradianas nos ritmos biológicos e, portanto, no comportamento e na fisiologia dos seres vivos, as observações dos animais, dos grupos experimentais e controles, foram feitas alternadamente sempre no mesmo horário e época do ano.

3.2 - DROGAS E REAGENTES

3.2.1 - Drogas

- Aldrin - Atafog® - Shell Química do Brasil S/A
- Sulfato de d-anfetamina - Merck
- Cloridrato de Apomorfina - Sandoz
- Sulfato de Estricnina - Polyfarma
- Pentilenotetrazol - Merck
- Picrotoxina - Sigma

O aldrin foi suspenso em solução de NaCl 0,9% com algumas gotas de Tween-80 (solução experimental). A solução controle, era constituída de somente NaCl 0,9% e Tween-80. Todas as demais drogas foram dissolvidas em água destilada 2 (dois) minutos antes do uso.

A via utilizada para administração das drogas, foi a intraperitoneal, exceto da ocasião de uso da apomorfina e do tratamento com aldrin, quando a via utilizada foi a subcutânea. Não foram injetados volumes superiores a 2 ml em cada animal por vez.

3.2.2 - Reagentes

- n-Hexano - Merck
- Ácido fórmico - Merck
- Carbonato de potássio - Merck
- Acetato-21-corticosterona - Sigma
- Etanol - Merck
- Ácido sulfúrico - Merck
- Hidróxido de sódio - Qeel
- Diclorometano - Merck

3.3 - PROCEDIMENTOS

3.3.1 - Avaliação da Taxa de Gestação e da Taxa de Viabilidade de Filhotes ao Nascimento e ao Desmame

Foram observados:

- taxa de gestação = $\frac{\text{número de ratas prenhes} \times 100}{\text{número de ratas acasaladas}}$
- taxa de viabilidade ao desmame = $\frac{\text{número de filhotes desmamados} \times 100}{\text{número de filhotes nascidos vivos}}$
- taxa de viabilidade ao nascimento = $\frac{\text{número de filhotes natimortos} \times 100}{\text{número de filhotes nascidos vivos}}$

3.3.2 - Avaliação do Comportamento Maternal

As ratas foram mantidas separadamente nas gaiolas de moradia com suas respectivas crias. O comportamento da fêmea em relação aos seus filhotes foi observado sem qualquer manipulação na gaiola, de acordo com uma escala de escores baseada em *SÖDERSTEN & ENEROTH* (1984). Esta observação foi realizada diariamente, do nascimento até o dia do desmame (21^o dia), pouco antes da passagem para a fase escura do ciclo de luz (TABELA 1).

Forneceu-se a cada rata papel picado, cinco dias antes do parto e durante todo o período de lactação, para a construção do ninho.

3.3.3 - Estudo do Desenvolvimento Físico e Neurocomportamental de Filhotes de Ratos

A presença ou ausência dos parâmetros relacionados abaixo, foi feita de acordo com a idade do filhote e por determinado número de dias consecutivos (*ALDER*, 1983), conforme mostra a TABELA 2 (A - físico e B - neurocomportamental).

A. Desenvolvimento Físico

Foram anotados, por filhote, os dias respectivos em que ocorreram abertura do ouvido externo, o aparecimento de penugem, a erupção dos dentes incisivos, o desenvolvimento de pelo, o descolamento de orelha, a abertura dos olhos e a descida dos testículos. De cada ninhada estudada, foram sorteados dois filhotes cujos dados foram usados para fins de análise estatística.

B. Desenvolvimento Neurocomportamental

Foram observadas a presença, a ausência e a quantidade de:

- **reflexo de endireitamento:** o animal é colocado sobre a mesa, em decúbito dorsal; mede-se o tempo gasto para que volte à posição anterior, ou seja, apoiado sobre as quatro patas;
- **resposta de sobressalto:** o animal é exposto a um som estridente e súbito, próximo a sua orelha; verifica-se se o animal responde com sobressalto a esse estímulo;

→ **atividade geral:** observa-se a locomoção do animal em um campo aberto (descrito em 3.3.4) por 5 (cinco) minutos;

A atividade neuromuscular foi avaliada através da:

→ **resposta de agarrar:** o animal é colocado somente com as patas dianteiras em um cilindro de superfície lisa, de 5 (cinco) centímetros de diâmetro e de altura superior a do seu corpo; verifica-se se o mesmo agarra-se ao cilindro ou se cai na mesa;

→ **resposta de subir:** o animal é colocado em uma plataforma cuja superfície é feita com uma malha fina de arame e que tem inclinação de 45°; mede-se o tempo e a distância que o animal sobe durante no máximo 3 (três) minutos.

A seguir calculou-se o tempo efetivo de 50% (TE₅₀) para os parâmetros testados do item A, além das respostas de sobressalto e de agarrar, dentro de um mesmo grupo experimental.

TABELA 1 - Escala de escores proposta por Södersten & Eneroth (1984) para quantificar o comportamento maternal

Escores	Parâmetros Observados
0	Ausência de ninho
1	Presença de ninho
2	Todos os filhotes no ninho
3	Todos os filhotes no ninho, com a mãe
4	Todos os filhotes no ninho, sendo amamentados

TABELA 2 - Período de observação para constatação do aparecimento de diferentes parâmetros relacionados ao desenvolvimento físico e neurocomportamental de filhotes de ratos

Parâmetros	Período de observação (dias de vida)
<u>A - Físico</u>	
Descolamento de orelha	2 a 3
Aparecimento de penugem	2 a 5
Erupção do dente incisivo	4 a 8
Aparecimento de pelo	5 a 8
Abertura de ouvido	10 a 14
Abertura de olho	12 a 15
Descida do testículo	20 a 26
<u>B - Neurocomportamental</u>	
Reflexo de endireitamento	2 a 5
Resposta de agarrar	3 a 7
Resposta de subir	6 a 11
Resposta de sobressalto	11 a 14
Atividade espontânea	11 a 22

3.3.4 - Estudo de Atividade Geral

A. Aparelhos

O aparelho utilizado no registro da atividade geral dos ratos adultos foi um campo aberto, constituído de uma arena circular de madeira de 97,0 cm de diâmetro por 32,5 cm de altura, pintada de branco. O chão dessa arena é dividido por três círculos concêntricos e estes, por sua vez, são divididos através de segmentos de reta em dezenove partes. A parte superior desse aparelho, distante 74 cm do chão da arena, contém uma lâmpada de 15 watts, que provê iluminação constante no chão da mesma. A face frontal do aparelho é aberta e recoberta por uma cortina, de modo a permitir ao observador uma visão global da arena e do animal nela contido, dificultando a esse a percepção da presença do observador.

O campo aberto utilizado para observação da atividade geral dos filhotes consiste em uma arena de cartolina cinza claro e plastificada, com formato cilíndrico. O corpo do cilindro tem 40 cm de altura e base circular com 40 cm de diâmetro, feito do mesmo material, porém colocado sobre um cilindro de madeira do mesmo diâmetro com 2 cm de altura.

Desse modo, o corpo do cilindro (parede) apresenta um encaixe perfeito à base (chão), podendo serem separados para efetivação da limpeza do aparelho. O chão dessa arena é subdividido em 25 partes aproximadamente iguais, demarcadas por três circunferências de raios diferentes (8,14 e 20 cm), intersectadas por segmento de retas radiais. Estes aparelhos foram construídos tendo como modelo aquele sugerido por *BROADHURST* (1960).

B. Parâmetros e Medidas

Os parâmetros observados e registrados no campo aberto nada mais são do que categorias comportamentais do repertório dos animais nesse aparelho. A escolha deveu-se a estudos anteriores que demonstraram ser tais parâmetros adequados aos estudos em questão, devido não só à sua facilidade de registro e reprodutibilidade, mas também, e principalmente, à sua ocorrência freqüente. São eles:

→ **Locomoção:** o animal, com o tronco afastado do chão, apresenta movimentação das quatro patas, elevando-as e voltando a apoiá-las em outro ponto, de maneira ordenada, resultando em deslocamento do corpo sobre o chão do campo aberto. Uma unidade de locomoção corresponde à colocação das quatro patas dentro do espaço delimitado pelas quatro linhas que compõem uma área do aparelho, ou ao ato de o animal girar sobre si mesmo sobre a

linha delimitante de dois espaços, não invadindo nenhum deles a seguir;

- **Levantar:** uma unidade de levantar corresponde ao movimento do animal, apoiado no seu trem posterior, erguer as patas anteriores; estas podem ou não estar apoiadas nas paredes laterais do campo aberto;
- **Parado:** total ausência de locomoção, levantar e limpeza (aqui incluída limpeza do corpo e dos órgãos genitais). Registrou-se a duração em segundos de parado;
- **Defecação:** número de bolos fecais eliminados pelo animal, no final das observações.

Para a observação destes parâmetros, os ratos foram colocados individualmente no centro do campo aberto. Cada sessão durou 6 (seis) minutos. O campo aberto foi limpo com uma solução de água e álcool a 5% antes de cada sessão, para eliminação de possíveis efeitos de odores deixados pelos animais já observados, no comportamento emitido pelos ratos a serem estudados.

3.3.5 - Estudo do Comportamento Exploratório

A. Aparelho

O aparelho utilizado no registro do comportamento exploratório foi uma caixa de *hole-board*, modificada, de *FILE & WARDILL* (1975), constituída de uma arena circular de madeira de 90 cm de diâmetro com 20 cm de altura, pintada de branco. O chão dessa arena é dividido por três círculos concêntricos e estes, por sua vez, são subdivididos através de segmentos de reta em partes proporcionais. No assoalho desta caixa existem quatro perfurações de 3 cm de raio, equidistantes do centro do mesmo. O aparelho é apoiado no chão em pés de 20 cm de altura.

B. Parâmetros e Medidas

Os parâmetros observados e medidos foram:

- **Frequência de observação:** número de vezes que o animal adentra a cabeça no orifício, de forma que as orelhas aí desapareçam;
- **Tempo de observação:** duração em segundos do tempo que o animal fica com a cabeça no orifício;
- **Locomoção, Levantar, Duração de parado e Defecação:** conforme descrito no item 3.34

Para observação destes parâmetros, os ratos foram colocados individualmente no centro da caixa de *hole-board*. Cada sessão durou 10 (dez) minutos. O aparelho foi limpo com uma solução de água e álcool a 5% antes de cada sessão, para eliminação de possíveis influências de odores nos comportamentos emitidos pelos animais. Debaxo dos orifícios do aparelho colocaram-se alguns objetos para efeito de exploração pelos animais.

3.3.6 - Estudo do Comportamento Estereotipado

Para o registro quantitativo do comportamento estereotipado, os animais foram estudados individualmente, em gaiolas metálicas, sendo retirados de suas moradias sete dias antes do início do teste, para efeito de habituação à gaiola. Uma hora antes do teste, foram retiradas das mesmas, os bebedouros e a ração, afim de evitar-se interferência destes elementos com as observações comportamentais.

O comportamento estereotipado foi quantificado através de uma escala de escores (TABELA 3) sugerida por *SETLER et alii* (1976); esta foi construída atribuindo-se valores crescentes aos possíveis parâmetros comportamentais apresentados pelos animais após receberem apomorfina por via subcutânea (s.c.).

A avaliação do comportamento estereotipado foi realizada a intervalos de 10 (dez) minutos, durante 120 (cento e vinte) minutos consecutivos, e também aos 180 (cento e oitenta) minutos após o tratamento com apomorfina. No final das observações, somaram-se os escores atribuídos ao animal em teste.

TABELA 3 - Escala de escores proposta por *Setler et alii* (1976) para quantificar o comportamento estereotipado induzido pela apomorfina

Escores	Parâmetros registrados
0	Adormecido
1	Ativo
2	Predominantemente ativo, com períodos curtos de farejar e/ou levantar estereotipado
3	Atividade estereotipada constante, tal como farejar, levantar ou balançar a cabeça, mas com atividade locomotora ainda presente
4	Atividade estereotipada constante realizada em só um local
5	Atividade estereotipada constante, mas com períodos curtos de lambr e/ou roer e morder
6	Lamber e/ou roer as barras da gaiola constantemente

3.3.7 - Estudo da Sensibilidade Convulsiva

A. Convulsão Audiogênica

Cada rato foi, individualmente, submetido à estimulação sonora em uma caixa com paredes e teto de vidro. Após um período de adaptação de 30 segundos, um ruído de 100 db, mantido por 120 segundos, era gerado por uma campainha colocada próxima ao teto da caixa, sendo que durante este tempo quantificavam-se os comportamentos emitidos pelo rato em estudo. Entre as observações, limpava-se a caixa com uma solução de água e álcool a 5%, procurando-se, assim, promover a homogeneidade da situação experimental.

Esta caixa de convulsão estava colocada dentro de outra de madeira forrada com isopor e espuma, de modo a permitir o isolamento da mesma do meio ambiente. Esta última caixa era provida de uma parede frontal de vidro, que permitia a total visualização do animal no interior da caixa de convulsão.

Para a avaliação quantitativa da convulsão audiogênica, utilizou-se o sistema de escores proposto por *JOBE et alii* (1973). De acordo com esse sistema, atribuem-se valores crescentes (0 a 9 - escores de resposta audiogênica - ERA) aos comportamentos emitidos pelos animais quando em observação na caixa de estimulação sonora (TABELA 4).

TABELA 4 - Escala de escores proposta por *Jobe et alii* (1973) para quantificar a convulsão audiogênica em ratos

Escores	Resposta ao estímulo sonoro (1)
0	Sem resposta
1	O animal corre, sem convulsões
2	O animal corre duas vezes, separadas por um período refratário; apresenta clono generalizado que envolve os membros anteriores, posteriores e vibrissas
3	O mesmo que em "2", somente que o animal corre uma vez só
4	O animal corre duas vezes, separadas por um período refratário; apresenta flexão tônica do pescoço, tronco e membros anteriores e clono nos membros posteriores
5	O mesmo que em "4", somente que o animal corre uma vez só
6	O animal corre duas vezes, separadas por um período refratário; apresenta convulsão final semelhante a "4", exceto que os membros posteriores estão em extensão tônica parcial, ou seja, clono só dos pés
7	O mesmo que em "6", somente que o animal corre uma vez só
8	O animal corre duas vezes, separadas por um período refratário; apresenta convulsão final semelhante a "4", exceto que os membros posteriores estão em completa extensão tônica (convulsão máxima)
9	O mesmo que em "8", somente que o animal corre uma vez só

(1) Se o animal apresenta 3 corridas separadas por 2 períodos refratários, desconta-se 0,5 ponto do escore a ele atribuído

B. Convulsão Química

A administração por infusão contínua das diferentes drogas foi feita por via subcutânea na região lombar dos animais. Para tanto fez-se nesta região a tricotomia de uma área de 4 cm², 24 horas antes do experimento. Nesta área livre de pelos introduziu-se uma agulha hipodérmica de calibre 25 x 7, acoplada a uma cânula de polietileno apropriada, que por sua vez estava conectada a uma seringa, no aparelho de infusão (bomba de infusão Harward H-940, que permite controlar o volume e a velocidade da solução aplicada). A agulha foi fixada por esparadrapo, de forma tal que o animal não pudesse retirá-la ou danificar a cânula.

As seguintes drogas foram usadas: pentilenotetrazol, estriçnina e picrotoxina, em soluções aquosas de 50,0, 2,5 e 5,0 mg/ml, respectivamente, sendo a velocidade de infusão de 0,0136 ml/min. Os animais em teste, foram pesados imediatamente antes do experimento. Interrompeu-se a administração quando do aparecimento da convulsão nos animais. O volume administrado, foi então anotado, e posteriormente utilizado para o cálculo da dose convulsivante mínima, em mg/kg

Os animais foram colocados nas gaiolas de experimentação, providas de tela de arame na tampa e na parte frontal, 60 minutos antes do teste e somente depois preparados para o mesmo, conforme já citado. Os animais foram observados individualmente.

3.3.8 - Determinação da Responsividade ao Estímulo Térmico

Para a determinação da responsividade ao estímulo térmico, utilizou-se uma placa de alumínio aquecida por banho-maria, a uma temperatura constante de 55°C, controlada por um termopar. Cada animal foi colocado individualmente em cima desta placa, evitando-se a fuga do mesmo por meio de uma caixa de vidro com teto de arame colocada imediatamente por cima do aparelho.

Verificou-se a latência em segundos para a resposta ao estímulo térmico. A resposta consistia no animal "sapatear" sobre a placa aquecida e logo em seguida lambe as patas anteriores (CARLINI, 1973)

3.3.9 - Medida do Desempenho de Ratos: Testes em Caixas de Esquiva

A. Medida de Esquiva Ativa

O desempenho de ratos em uma caixa de esquiva ativa de duas vias foi observado em um aparelho automático Albarsch, constituído de um compartimento metálico medindo 50 x 25 x 29 cm. O chão da caixa é constituído de barras metálicas separadas uma da outra por espaço de 1 cm. Estas barras permitiam a passagem de corrente elétrica, com sistema alternador de polaridade, de intensidade programável (0-1 A).

A parede frontal da caixa é de acrílico escuro, mas transparente; desta forma permitindo a visualização do animal no interior da mesma. A parte superior da caixa possui uma tampa de acrílico fosco que a fecha. A caixa contém uma campainha fixa na porção traseira externa e superior, cujo som passa para o interior da mesma através de pequenos orifícios existentes nessa parede. O som emitido pela campainha tem volume de (0 - 10 db) e frequência (0,06 - 1,50 Hz) controláveis. Na porção inferior da caixa, ao nível das barras do chão da mesma, um conjunto de células fotoelétricas permite detectar, tanto a passagem do animal de um lado para outro da caixa como, também, em qual deles esse animal se encontra. Na parte interna superior da tampa existe uma lâmpada de 25 W.

A caixa opera automaticamente através de um sistema que permite programar: os parâmetros do choque (intensidade e esquema de liberação), o som emitido pela campainha (duração, frequência, volume, número e tipo) e o período de habituação - (tempo em que o animal explora a caixa antes do início dos choques). O mesmo sistema permite, também, registrar o número total e a duração de cada choque além do número de cruzamentos.

Em cada sessão experimental introduziu-se o animal aleatoriamente em um dos lados da caixa. Após o período de habituação de 1 minuto, a campainha era seguida de choque, iniciando-se os registros dos parâmetros a serem observados. Assim, o animal ao ouvir o som podia ou não atravessar para o outro lado da caixa, tentando escapar do choque. Se o rato passava para o outro lado, esquivava-se do choque. O mesmo processo iniciava-se agora desse novo lado.

O interior da caixa era limpo com uma solução de água e álcool a 5%, imediatamente antes da introdução de cada animal, para que os odores de um rato não interfusessem no desempenho de outro rato. Após cada observação consecutiva de 3 animais, as barras da caixa eram limpas com uma solução de éter e água, eliminando-se eventuais substâncias gordurosas que poderiam

interferir com a passagem da corrente elétrica. Neste caso, esperou-se a volatilização dessa substância para a introdução de um novo rato.

Os seguintes parâmetros foram observados:

- **número de esquivas:** número de vezes que o animal atravessa ao ouvir a campainha;
- **latência de choque:** tempo em segundos de choque recebido pelo rato, em cada campainha, antes do animal atravessar para o outro lado da caixa;
- **número de cruzamentos:** número de vezes que o animal atravessa de um para outro lado da caixa.

Utilizou-se um esquema aleatório de liberação, tanto de choques de intensidade de 0,6 A, como de duração de som - 5 s -, com frequência de 0,75 Hz e volume de 7 db. O número de campainhas em cada sessão foi de 25.

B - Medida de Esquiva Passiva

O desempenho de ratos em uma caixa de esquiva passiva de uma via foi observada em um aparato Mowrer (FUNBEC), provido de câmaras contíguas de dimensões diferentes. A primeira mede 21 x 43 x 14 cm, com paredes de acrílico branco e piso formado por barras metálicas separadas de 1 cm. Esse compartimento é iluminado por uma lâmpada de 60 W, colocada a 40 cm acima do nível do piso. A segunda câmara tem dimensões de 21 x 43 x 14 cm, com paredes e tampa de acrílico preto e piso formado por barras metálicas ligadas a uma fonte de choque. As duas câmaras são interligadas por uma porta em guilhotina através da qual o animal pode transitar de uma câmara para outra.

Foi utilizado como fonte de choque um gerador de corrente elétrica alternada, regulável, que fornecia correntes de até 5 A. O choque utilizado foi 1,63 A, com 3 s de duração.

Em cada sessão experimental introduziu-se o animal no compartimento claro com a cabeça voltada contra a portinhola, que permanecia aberta. A seguir, cronometrou-se a latência para que cada animal entrasse no compartimento escuro (cruzamento), fechando-se imediatamente a portinhola. Retirava-se o animal, posteriormente, desse compartimento. A latência máxima esperada para esse cruzamento foi de 300 s.

Cada animal passou por uma sessão de teste e duas de reteste, separadas por 7 dias. Na primeira sessão (teste), quando o rato penetrava no compartimento escuro recebia o choque elétrico. Nas seguintes (retestes) apenas se observava se o animal passava ou não para o compartimento escuro.

A caixa e as grades eram limpas da mesma forma como já descrito no item "A". Os parâmetros medidos nas sessões foram:

- **latência:** em segundos para o cruzamento;
- **número de cruzamentos:** número de animais que cruzaram de um lado para outro.

3.3.10 - Análise Histológica do Tecido Cerebral

Os animais foram profundamente anestesiados com uma solução preparada no laboratório, cuja composição é a seguinte: hidrato de cloral (4,25 g), sulfato de sódio (2,16 g), pentobarbital (0,97 g), propilenoglicol (42,8 ml), álcool 90% (11,5 ml) e água destilada q.s.p (...100 ml).

A perfusão, feita em sequência, foi efetuada após a abertura da caixa torácica e exposição do coração do animal. Através de uma agulha foi então puncionado o ventrículo esquerdo e infundido através dele solução salina (NaCl 0,9% sob pressão) até que não mais fosse verificada a presença de sangue (aproximadamente 5 minutos). A seguir, infundiou-se uma solução de formol a 4% nas mesmas condições. Logo em seguida à punção do ventrículo era feita uma incisão no átrio direito; desta forma, permitia-se a saída dos líquidos após a circulação destes pelo organismo do animal.

O cérebro, ainda dentro da caixa craniana ficou no formol por 48 horas, sendo então, removido da mesma; após o que era colocado em outra solução de formol a 4% durante uma semana, em uma geladeira a 4°C. Era, a seguir, lavado em água corrente, desidratado em álcool etílico a 70°, 80°, 95° e absoluto, lavado em benzol puro e incluído em parafina a 60°C. Os blocos de parafina, com os cérebros inclusos eram, então, cortados segundo o plano frontal, em fatias de 15 mm de espessura por intermédio de micrótomo.

Os cortes passavam logo após por um banho de água com gelatina (2,5 g de gelatina, 20 g de bicromato de potássio em 800 ml de água destilada) a 37°C, por 1 a 2 minutos, até os cortes se espalharem, sendo então levados a estufa também a 37°C, onde permaneciam por 24 horas. Finalmente os cortes eram montados e corados com violeta de cresil, sendo submetidos a análise histopatológica em microscopia óptica. Procurou-se, então, possíveis alterações morfológicas neuronais.

3.3.11 - Determinação Plasmática dos Níveis de Aldrin

A. Extração

O método utilizado para a extração do inseticida do plasma foi modificado de *DALE et alii* (1970). Um resumo sintético deste método é apresentado no Esquema 1.

Introduziu-se uma modificação na primeira etapa da extração com n-hexano, adicionando-se 1 ml do solvente, desde que a quantidade final obtida do mesmo era sempre inferior a 9 ml.

B. Dosagem

Para a dosagem dos níveis plasmáticos de Aldrin, utilizou-se uma técnica de cromatografia gasosa com detector de captura eletrônica e fonte de trítio. Para tanto empregou-se um cromatógrafo CG provido de uma coluna OV-17-1,5%+OF-1,95%, utilizando-se como gás de arraste nitrogênio ultrapuro.

As temperaturas utilizadas para a vaporização, para a coluna e para o detector foram 213°C, 183°C e 212°C, respectivamente; a velocidade do papel do registrador foi de 6 mm/min. e o fluxo de nitrogênio de 45 ml/min. A sensibilidade do aparelho ($0,8 \times 10^{-9}$ A) foi ajustada de modo tal a conseguir-se uma deflexão de 60% da escala do registrador com 300 pg do padrão com ruído de 0,1 mm.

Estes parâmetros foram ajustados conforme experimentos prévios conduzidos em nossos laboratórios, baseados no método proposto por *AZEVEDO* (1979). Assim, calculou-se o número de pratos teóricos (n) e a altura dos mesmos (H) para o Aldrin e Dieldrin, o que possibilitou o cálculo do melhor fluxo de N₂. A temperatura da coluna foi escolhida dentre aquelas que proporcionaram um tempo de retenção conveniente para a situação experimental.

B.1 - Preparo das Soluções Padrões

Foram preparadas soluções padrões (estoque) de aldrin e dieldrin em n-hexano nas concentrações de 10,0 mg/100 ml. A partir destas foram feitas soluções intermediárias. Para a padronização externa utilizaram-se 300 pg dos padrões de aldrin e dieldrin. Todas as soluções padrões foram condicionadas em vidros com tampa esmerilhada e guardadas em congelador a temperatura de -15°C.

B.2 - Descontaminação dos Reagentes e da Vidraria

Antes do uso, todos os reagentes foram convenientemente processados e testados de modo tal a detectar a eventual presença ou não de inseticidas organoclorados nos mesmos. O n-hexano foi redestilado com 50 ml de álcool metílico e 0,5 g de sódio metálico, por litro. As frações cabeça e cauda, ambas de 100 ml, provenientes desta destilação, foram desprezadas. Para o preparo da solução de K_2CO_3 a 5% utilizou-se água tridestilada, cuja primeira destilação foi feita com $KMnO_4$ (0,2 g/l).

Todo material de vidro utilizado nas análises foi, inicialmente, enxaguado em água corrente imerso por 24 horas em solução sulfocrômica, sendo novamente enxaguado em água tridestilada e seco em estufa a $300^\circ C$. No momento do uso, procedeu-se à última lavagem do material quando era enxaguado com uma pequena quantidade de n-hexano já preparado.

B.3 - Teste da Corrente de Fundo do Detector

No cromatógrafo, a corrente de fundo do detector oscilou entre 5 a 10 nA com a fonte de trítio (H^3); portanto, estava limpo e não desgastado

Entende-se como corrente de fundo aquela resultante da passagem do gás de arraste (sem amostra) pela câmara de ionização do detector. A corrente de fundo foi testada diariamente.

B.4 - Teste de Branco dos Reagentes

Para uma maior segurança do grau de descontaminação dos reagentes foi feito, ainda, um teste de branco dos mesmos. Assim, tomava-se em lugar do soro, 1 ml de água tridestilada previamente e isenta de contaminação, prosseguindo-se normalmente a análise até o final.

Não admitiu-se, nestas condições, deflexões superiores a 1% da escala do registrador.

B.5 - Recuperação

Amostras de plasma de animais não expostos ao pesticida e enriquecidas com o inseticida foram usadas para testar a recuperação do método da seguinte maneira: alíquotas das soluções de uso padrão foram pipetadas para tubos de centrífuga com tampa esmerilhada; o n-hexano dos mesmos era evaporado por incubação a $80^\circ C$, em seguida, volumes de 1 ml das amostras de soro eram transferidas para os tubos, sendo estes deixados em contato com os inseticidas

em incubação a 37°C, por 120 min., sendo agitados suavemente diversas vezes. A partir daí, as amostras eram extraídas, conforme o método indicado.

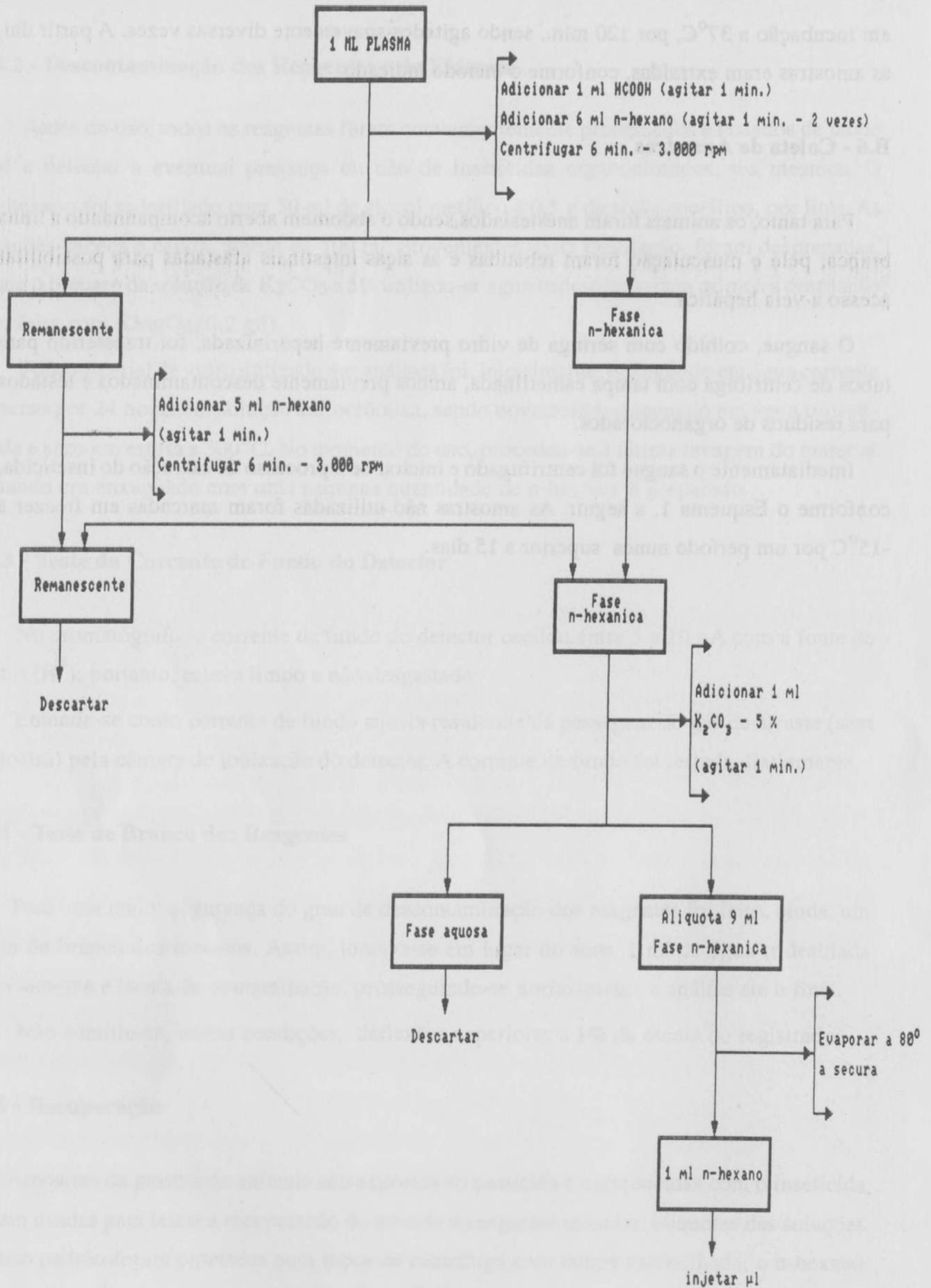
B.6 - Coleta de Amostras

Para tanto, os animais foram anestesiados, sendo o abdômem aberto acompanhando a linha branca; pele e musculação foram rebatidas e as alças intestinais afastadas para possibilitar acesso a veia hepática

O sangue, colhido com seringa de vidro previamente heparinizada, foi transferido para tubos de centrífuga com tampa esmerilhada, ambos previamente descontaminados e testados para resíduos de organoclorados.

Imediatamente o sangue foi centrifugado e iniciou-se o processo de extração do inseticida, conforme o Esquema 1, a seguir. As amostras não utilizadas foram marcadas em freezer a -15°C por um período nunca superior a 15 dias.

ESQUEMA 1 - EXTRACAO DE ALDRIN E DIELDRIN DO PLASMA



3.3.12 - Determinação dos Níveis de Corticosterona

O método utilizado para a extração da corticosterona do plasma foi modificado de *GUILLEMIN et alii* (1959). As amostras de sangue foram obtidas através da decaptação dos animais em uma guilhotina, procedendo-se então à sangria, sempre no mesmo horário do dia. O sangue era imediatamente centrifugado a 0°C por 20 min. na velocidade de 3.500 rpm.

As amostras eram estocadas por, no máximo, 6 meses em congelador, sendo submetidas, posteriormente, a uma bateria de reações para desenvolvimento de fluorescência e posterior leitura, que foi feita em um espectrofotofluorímetro Perkin-Elmer LS-3.

A. Avaliação da Reprodutibilidade do Método

Para avaliar-se a reprodutibilidade do método, foram realizadas leituras de 10 soluções padrões iguais. Considerou-se que elas não poderiam diferir em 10% de seus valores.

3.4 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.4.1 - Teste "U" de *MANN-WHITNEY* (1947)

Este teste, para dados não paramétricos, foi empregado para verificar possíveis diferenças entre os grupos experimentais e seus respectivos controles no estudo da convulsão audiogênica e dos comportamentos estereotipado e materno.

3.4.2 - Teste "t" de *STUDENT* (*SPIEGEL*, 1972)

Este teste, para dados paramétricos, foi empregado para detectar possíveis diferenças entre os grupos experimentais e seus respectivos controles no estudo da dose mínima convulsivante das diferentes drogas, na resposta ao estímulo térmico, na avaliação dos parâmetros de desenvolvimento físico e neurocomportamental de filhotes, na atividade geral de ratos e no comportamento exploratório, bem como para alguns parâmetros nos testes de esquiva ativa e passiva, além dos dados provenientes da quantificação da corticosterona plasmática.

3.4.3 - Teste " X^2 " (SPIEGEL, 1972)

Este teste, quantal, foi usado para verificação de possíveis diferenças entre os parâmetros relacionados à reprodução de ratas e nos testes de esQUIVA ativa e passiva.

3.4.4 - Análise Fatorial de Dados Inteiramente Casualizados (STEEL & TORRIE, 1980)

Este teste, para dados paramétricos, foi usado para a análise da quantidade de esquivas no teste na caixa de esQUIVA ativa, levando-se em consideração a frequência desse parâmetro, sendo cada rato seu próprio controle.

3.4.5 - Análise Tempo Efetivo 50% (LITCHFIELD & WILCOXON, 1949)

Este teste foi utilizado para detectar possíveis alterações temporais no desenvolvimento dos filhotes de ratas submetidas ou não ao aldrin, através da construção de curvas tempo-efeito.

OBS.:

→ Em todos os testes foi considerada a probabilidade $p < 0,05$, como capaz de indicar diferença significativa.

4 - DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

4.1 - ESTUDO DA TOXICIDADE PERINATAL - ESQUEMA DE TRATAMENTO

Ratas receberam 1,0 mg/kg de aldrin ou seu veículo (grupo experimental e grupo controle, respectivamente), em três períodos distintos: antes da prenhez, durante a prenhez ou durante a lactação.

Para o acasalamento, os machos foram colocados em gaiolas que já continham duas fêmeas cada. Essas fêmeas, eram previamente examinadas e selecionadas para que se encontrassem nas fases de proestro e estro, no momento do acasalamento. A presença de espermatozoides no lavado vaginal das fêmeas foi considerada como indicativa como primeiro dia de prenhez. Perto do final da prenhez no 15º dia as fêmeas eram separadas em gaiolas individuais, de forma a permitir que as ninhadas fossem estudadas separadamente.

Todos os filhotes foram pesados ao nascimento e ao desmame (21 (vinte e um) dias de vida), calculando-se neste momento, a média de peso de cada grupo. O número de filhotes de cada ninhada, foi padronizado em 8 (oito) animais. As ninhadas que tinham 8 (oito) filhotes, eram apenas manuseadas, enquanto que naquelas em que existiam mais ratos, retiravam-se os filhotes excedentes. Estes animais eram então colocados com outros, de mesma idade e grupo experimental, de forma tal a completar-se o número de 8 (oito) filhotes nas gaiolas que tinham menor número, não levando-se em conta o número de fêmeas ou machos.

O experimentador pegava os filhotes sempre após a limpeza das mãos em água corrente seguida de contato com a comida e a maravalha da cama.

Após o desmame, esses filhotes eram separados das mães sendo agrupados em número de cinco, em gaiolas de polietileno, conforme idade, sexo e grupo experimental.

Procurou-se observar através de inspeção visual, possíveis alterações grosseiras existentes nesses filhotes.

A. Exposição ao Inseticida Antes da Prenhez

As ratas receberam inseticida ou seu veículo por 35 dias consecutivos, uma vez por dia, sendo então acasaladas.

B. Exposição ao Inseticida Durante a Prenhez

As ratas receberam inseticida ou seu veículo por 3 (três) dias, imediatamente antes do acasalamento, e também durante todo o período de prenhez, uma vez ao dia. O tratamento era interrompido logo após o parto.

C. Exposição ao Inseticida Durante a Lactação

As ratas foram tratadas com aldrin ou seu veículo, uma vez por dia, do nascimento dos filhotes até o desmame, totalizando um período de lactação de 21 (vinte e um) dias.

D. Animais de 2ª Geração

Estes foram obtidos através do acasalamento das fêmeas de 1ª geração (cujas mães haviam sido expostas ao aldrin durante a prenhez ou durante a lactação), com machos que não receberam qualquer pré-tratamento. Estas fêmeas de 1ª geração, não receberam mais o inseticida, sendo apenas manipuladas durante a fase perinatal.

Para um melhor entendimento do desenvolvimento das experiências e participação dos respectivos grupos, adotou-se uma série de codificações, como está explicitado na TABELA 5, no final deste capítulo.

Em todos os experimentos, foram utilizados 10 animais por grupo, com exceção da **experiência 3**, quando foram usados 20 animais em cada grupo.

TABELA 5 - Codificação dos grupos experimentais e controle dos presentes experimentos

Grupo	Código	Tratamento
Antes Prenhez Parental (item 4.1)	APP _C	veículo
	APP _E	1,0 mg/kg de aldrin
Durante Prenhez Parental (item 4.1)	DPP _C	veículo
	DPP _E	1,0 mg/kg de aldrin
Durante a Lactação Parental (item 4.1)	DLP _C	veículo
	DLP _E	1,0 mg/kg de aldrin
Antes Prenhez 1ª geração (item 4.1)	AP1 _C	veículo
	AP1 _E	1,0 mg/kg de aldrin
Durante prenhez 1ª geração (item 4.1)	DP1 _C	veículo
	DP1 _E	1,0 mg/kg de aldrin
Durante a Lactação 1ª geração (item 4.1)	DL1 _C	veículo
	DL1 _E	1,0 mg/kg de aldrin
Durante Prenhez 2ª geração (item 4.1)	DP2 _C	veículo
	DP2 _E	1,0 mg/kg de aldrin
Durante a Lactação 2ª geração (item 4.1)	DL2 _C	veículo
	DL2 _E	1,0 mg/kg de aldrin

4.2 - EXPERIÊNCIA 1 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE ALDRIN A RATAS NA TAXA DE GESTAÇÃO E NA VIABILIDADE DA PROLE

As taxas de gestação das ratas e as taxas de viabilidade de filhotes dos grupos APPE, APPC, DPPE, DPPC, DLPE, DLPC, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C, foram observadas como descritas em 3.3.1.

4.3 - EXPERIÊNCIA 2 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE ALDRIN NO COMPORTAMENTO MATERNAL DE RATAS

As ratas dos grupos APPE, APPC, DPPE, DPPC, DLPE, DLPC, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C, tiveram seu comportamento maternal observado, de acordo com os parâmetros descritos em 3.3.2.

4.4 - EXPERIÊNCIA 3 - ANÁLISE DO DESENVOLVIMENTO FÍSICO E NEUROCOMPORTAMENTAL DE FILHOTES EXPOSTOS AO ALDRIN

As ratas dos grupos APPE, APPC, DPPE, DPPC, DLPE, DLPC, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C, tiveram seus filhotes observados em relação ao seu desenvolvimento, de acordo com os parâmetros descritos em 3.3.3.

4.5 - EXPERIÊNCIA 4 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NA ATIVIDADE GERAL DE FILHOTES EM UM CAMPO ABERTO

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E, DL1C, DP2E, DP2C, DL2E e DL2C tiveram sua atividade geral observada dos 21 aos 26 dias de idade, de acordo com os parâmetros descritos em 3.3.4.B.

4.6 - EXPERIÊNCIA 5 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NA ATIVIDADE GERAL DE RATOS ADULTOS (90 DIAS) EM UM CAMPO ABERTO

A. Influência de Anfetamina

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E, DL1C, DP2E, DP2C, DL2E e DL2C tiveram sua atividade geral observada, de acordo com os parâmetros descritos em 3.3.4, após 30 ou 45 minutos da administração de 1,0 mg/ml de anfetamina ou solução de cloreto de sódio a 0,9%.

B. Influência de Apomorfina

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C tiveram sua atividade geral observada, de acordo com os parâmetros descritos em 3.3.4, após 45 minutos da administração de 0,2 mg/ml de apomorfina ou solução de cloreto de sódio a 0,9%.

4.7 - EXPERIÊNCIA 6 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NO COMPORTAMENTO EXPLORATÓRIO DE RATOS ADULTOS (90 DIAS) EM "HOLE-BOARD"

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E, DL1C, DP2E, DP2C, DL2E e DL2C tiveram seu comportamento exploratório observado, de acordo com os parâmetros descritos em 3.3.5.

4.8 - EXPERIÊNCIA 7 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NO COMPORTAMENTO ESTEREOTIPADO DE RATOS ADULTOS (90 DIAS) INDUZIDO PELA APOMORFINA

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C tiveram seu comportamento estereotipado observado, de acordo com os parâmetros descritos em 3.3.6, após a administração de 2,0 mg/kg de apomorfina ou solução de cloreto de sódio a 0,9%.

4.9 - EXPERIÊNCIA 8 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NA SENSIBILIDADE CONVULSIVA DE RATOS ADULTOS (90 DIAS) AO SOM

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C tiveram sua sensibilidade convulsiva ao som testada conforme descrito em 3.3.7.A.

4.10 - EXPERIÊNCIA 9 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NA SENSIBILIDADE CONVULSIVA DE RATOS ADULTOS (90 DIAS) INDUZIDA POR DROGAS

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E, DL1C, DP2E e DP2C tiveram sua sensibilidade convulsiva induzida pelo pentilenotetrazol ou estricnina testada; enquanto que, os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C tiveram sua sensibilidade convulsiva a picrotoxina testada, estando os parâmetros descritos em 3.3.7.B.

4.11 - EXPERIÊNCIA 10 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NA RESPOSTA DE RATOS JOVENS (45 DIAS) AO ESTÍMULO TÉRMICO

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C tiveram sua sensibilidade térmica testada, conforme descrito em 3.3.8.

4.12 - EXPERIÊNCIA 11 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NO DESEMPENHO DE RATOS EM UMA CAIXA DE ESQUIVA ATIVA DE DUAS VIAS (90 DIAS)

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E, DL1C, DP2E, DP2C, DL2E e DL2C foram estudados para a verificação de seu desempenho em uma caixa de esQUIVA ativa de duas vias, conforme descrito em 3.3.9.A.

4.13 - EXPERIÊNCIA 12 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NO DESEMPENHO DE RATOS EM UMA CAIXA DE ESQUIVA PASSIVA (90 DIAS)

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C foram estudados para a verificação de seu desempenho em uma caixa de esQUIVA passiva, conforme descrito em 3.3.9.B.

4.14 - EXPERIÊNCIA 13 - EXAME HISTOPATOLÓGICO DE CORTES SERIADOS DO CÉREBRO DE RATOS ADULTOS (90 DIAS)

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C foram anestesiados e sacrificados para retirada do cérebro, destinado a exames histopatológicos em cortes seriados, conforme descrito em 3.3.10.

4.15 - EXPERIÊNCIA 14 - DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ALDRIN E DIELDRIN EM RATOS ADULTOS (90 DIAS)

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C foram anestesiados e tiveram amostras de 5,0 a 10 ml de sangue colhidas através da punção da veia hepática. Através de técnica de cromatografia gasosa com detector de captura eletrônica, foram determinados os níveis plasmáticos de aldrin e dieldrin, segundo descrito em 3.3.11.

4.16 - EXPERIÊNCIA 15 - DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CORTICOSTERONA EM RATOS ADULTOS (90 DIAS)

Os ratos dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E, DL1C, DP2E, DP2C, DL2E e DL2C tiveram amostras de 2,0 a 3,0 ml de sangue colhidas através de decaptação. Imediatamente após a morte dos animais o sangue foi centrifugado para obtenção do plasma, iniciando-se então a determinação dos níveis de corticosterona, segundo descrito em 3.3.11.

Além dos machos foram utilizadas as fêmeas dos grupos APPE, APPC, DPPE, DPPC, DLPE, DLPC, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C, para a dosagem de igual forma da corticosterona, sendo que o sacrifício ocorreu somente após a **prenhez** ou a **lactação**.

5 - RESULTADOS

5.1 - EXPERIÊNCIA 1 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE ALDRIN A RATAS NA TAXA DE GESTAÇÃO E NA VIABILIDADE DA PROLE

A TABELA 6 mostra os resultados da avaliação do potencial embriofetotóxico do aldrin em ratas dos grupos APPE, APPC, DPPE, DPPC, DLPE e DLPC. A aplicação do Teste X^2 revelou diferenças significantes ($p < 0,05$) em relação à taxa de viabilidade ao desmame, com conseqüente redução do número de filhotes vivos ao desmame, do grupo DPPE. Não foram observadas alterações nos outros parâmetros testados ($p < 0,05$).

A TABELA 7 mostra os resultados da avaliação do potencial embriofetotóxico do aldrin em ratas dos grupos DP1E, DP1C, DL1E e DL1C. Nota-se que, ao contrário dos grupos anteriormente citados, não foram constatadas diferenças significativas nos parâmetros observados (Teste $X^2 - p < 0,05$).

5.2 - EXPERIÊNCIA 2 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE ALDRIN NO COMPORTAMENTO MATERNAL DE RATAS

A TABELA 8 mostra os escores relativos ao comportamento maternal de ratas previamente expostas ao inseticida ou a seu veículo dos grupos APPE, APPC, DPPE, DPPC, DLPE, DLPC, DP1E, DP1C, DL1E e DL1C; em todos os casos não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Teste "U" de *MANN-WHITNEY*).

5.3 - EXPERIÊNCIA 3 - ANÁLISE DO DESENVOLVIMENTO FÍSICO E NEUROCOMPORTAMENTAL DE FILHOTES EXPOSTOS AO ALDRIN

As tabelas 9 a 14 mostram os resultados da análise do desenvolvimento dos filhotes.

Assim pode-se observar na TABELA 9, um atraso nos seguintes parâmetros analisados em relação aos seus respectivos grupos controle: (1) resposta ao sobressalto e descolamento de orelha para os animais dos grupos DP2E e DL2E; (2) abertura de olho para os animais dos grupos DL1E, DP2E e DL2E; (3) reflexo de agarrar para os animais dos grupo DP1E; (4) descida

dos testículos para todos os grupos. Ao contrário, houve um adiantamento na erupção do dente incisivo para os filhotes dos animais dos grupos experimentais testados, à exceção do AP1E (TE₅₀ - $p < 0,05$).

Não ocorreram diferenças significativas em relação ao peso dos animais dos diferentes grupos ao nascimento ou ao desmame (Teste t de Student - $p < 0,05$ - TABELA 10).

A exposição ao inseticida causou prejuízo significativo no reflexo de endireitamento dos animais dos grupos DP1E (sessões 1 a 4), DL1E (sessões 2 a 4), DP2E (sessões 2 a 4) e DL2E (sessões 3 e 4), em relação aos seus respectivos grupos controle (TABELA 11 - Teste t de Student - $p < 0,05$).

A latência para subir a plataforma em toda sua extensão, em relação aos respectivos grupos controle, foi maior na 3ª sessão para os animais do grupo DL1E, na 4ª sessão para os dos grupos DP1E, DL1E, DP2E e DL2E e na 6ª sessão para os animais do grupo DP1E. Na 5ª sessão, os animais do grupo DP1E não subiram a plataforma.

Já os animais do grupo AP1E, tiveram latência reduzida nas 5ª e 6ª sessões (Teste t de Student - $p < 0,05$ - TABELA 12).

Quanto à porcentagem de animais que subiram toda a plataforma, ocorreu uma diminuição no desempenho dos animais dos grupos experimentais em relação aos seus respectivos controles em todas as sessões, relacionando-se os grupos da seguinte forma: na 1ª sessão - DP1E, DL1E e DL2E -, na 2ª sessão - DP1E -, na 3ª sessão - AP1E, DP1E, DL1E e DL2E -, na 4ª sessão - DP1E -, na 5ª sessão - AP1E e DP1E -, e na 6ª sessão - AP1E, DP1E e DL1E (Teste de X^2 - $p < 0,05$ - TABELA 13).

A atividade geral dos animais dos grupos experimentais em relação aos seus respectivos controles diminuiu na 1ª sessão, nos grupos DP2E e DL2E. Nas 2ª e 3ª sessões, tal fato ocorreu somente no grupo DP2E.

Já nas 6ª, 7ª, 10ª, 12ª e 13ª sessões ocorreu um aumento da atividade geral para os animais do grupo AP1E em relação ao seu controle, o mesmo se repetindo nas 6ª e 7ª e da 9ª a 13ª sessões para os animais do grupo DL1E e na 7ª sessão para os animais do grupo AP1E (TABELA 14 - Teste "t" de Student - $p < 0,05$).



5.4 - EXPERIÊNCIA 4 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NA ATIVIDADE GERAL DE FILHOTES EM UM CAMPO ABERTO

Na 1ª sessão deste experimento, a duração de parado sofreu um aumento entre os animais do grupo AP1E em comparação com seu controle, enquanto diminuiu nos animais do grupo DL1E; a locomoção dos animais dos grupos DP1E, DL1E e DP2E aumentou em relação aos animais do grupo controle e o levantar dos animais do grupo DL1E também sofreu aumento; a defecação no entanto, diminuiu entre os animais do grupo AP1E, em relação ao seu controle.

Na 2ª sessão, a locomoção dos animais dos grupos AP1E e DL2E sofreu diminuição se comparada com seu controle; o levantar dos animais do grupo DL1E aumentou, enquanto que para o grupo AP1E diminuiu; a duração de parado dos animais dos grupos AP1E e DL2E aumentou, se comparada com seus respectivos controles e a defecação diminuiu nos animais do grupo DP1E.

O parâmetro de locomoção aumentou nos animais do grupo DL1E na 4ª sessão, enquanto o levantar diminuiu nos animais do grupo AP1E e aumentou nos animais do grupo DL1E; a duração de parado aumentou nos animais do grupo AP1E e a defecação aumentou nos animais do grupo DL1E, sempre em relação aos respectivos animais dos grupos de controle.

O parâmetro de levantar aumentou entre os animais dos grupos DL1E e DL2E, na 6ª sessão, a duração de parado também aumentou entre os animais dos grupos AP1E e DP2E e a defecação diminuiu no grupo DP2E (GRÁFICOS 1, 2, 3 e 4 - Teste "t" de Student - $p < 0,05$).

5.5 - EXPERIÊNCIA 5 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NA ATIVIDADE GERAL DE RATOS ADULTOS (90 DIAS) EM UM CAMPO ABERTO

A - Influência da Anfetamina

A TABELA 15 mostra a influência de 1,0 mg/kg de anfetamina na atividade de ratos expostos ou não ao inseticida.

Em relação aos filhotes das ratas dos respectivos grupos controle, os animais dos grupos AP1E, DP1E e DL1E, bem como os animais do grupo DL2E, tiveram aumento significativo da frequência de locomoção, tanto nos animais não tratados com anfetamina quanto após a

administração desta droga, 45 minutos antes do teste. Os animais do grupo DP1E também tiveram sua locomoção aumentada após 30 minutos da administração de anfetamina, enquanto que os animais do grupo DP2E só a tiveram aumentada na ausência da anfetamina. Nos outros parâmetros não foram encontradas alterações (Teste "t" de Student - $p < 0,05$).

B - Influência da Apomorfina

A TABELA 16 mostra os efeitos da administração de 0,2 mg/kg de apomorfina na atividade geral de ratos.

Os animais dos grupos DL1E e DL2E não tiveram sua locomoção diminuída dentro dos parâmetros estabelecidos para a ação da droga nos animais dos grupos controle. Os animais do grupo DP2E tiveram sua duração de parada diminuída; enquanto que os animais do grupo DP1E tiveram sua defecação diminuída em relação aos animais dos respectivos grupos controle (Teste "t" de Student - $p < 0,05$).

5.6 - EXPERIÊNCIA 6 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NO COMPORTAMENTO EXPLORATÓRIO DE RATOS ADULTOS (90 DIAS) EM "HOLE-BOARD"

Os animais submetidos à avaliação de comportamento exploratório em uma caixa de *hole-board* foram testados em um dia (sessão 1) e retestados 24 horas depois (sessão 2), conforme mostra a TABELA 17.

Os ratos de todos os grupos experimentais de 1ª e 2ª geração tiveram a frequência de locomoção aumentada em relação aos animais dos respectivos grupos controle, na primeira sessão (Teste). E, os animais dos grupos DP1E, DL1E, DP2E e DL2E tiveram sua frequência de locomoção aumentada em relação aos respectivos animais dos grupos controle, na segunda sessão (Reteste). Entre a primeira e a segunda sessões (Teste e Reteste) ocorreu uma diminuição da frequência de locomoção nos animais dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DL1C, DP2C, DL2E e DL2C.

Quanto ao parâmetro de levantar, ocorreu um aumento da frequência entre os animais dos grupos DP2E e DL2E na segunda sessão (Reteste), em relação aos seus respectivos controles. Entre a primeira e a segunda sessões (Teste e Reteste) ocorreu uma diminuição da frequência de levantar nos animais dos grupos AP1E, AP1C, DP1C, DP2C, DL2E e DL2C.

Na duração de parado foram registradas significâncias nos animais dos grupos DP1E, DL1E, DP2E e DL2E, tanto na primeira como na segunda sessões (Teste e Reteste), em relação aos animais dos grupos controle. Entre a primeira e a segunda sessões (Teste e Reteste) ocorreu um aumento da duração de parado nos animais dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DP2E, DP2C, DL2E e DL2C.

Os animais dos grupos DL1E (1ª e 2ª sessões), AP1E, DP1E, DP2E e DL2E (2ª sessão) tiveram o parâmetro de defecação aumentado em relação aos animais dos respectivos grupos controle. Entre a primeira e a segunda sessões (Teste e Reteste) ocorreu um aumento da defecação nos animais dos grupos AP1C, DP1C, DL1E, DL1C, DP2C, DL2E e DL2C.

Na frequência de observação detectou-se um aumento tanto na primeira e segunda sessões, nos animais dos grupos DP1E, DL1E e DL2E, em relação aos seus respectivos controles. Entre a primeira e a segunda sessões (Teste e Reteste) ocorreu uma diminuição da frequência de observação nos animais dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C e DL2C.

Também ocorreu aumento no parâmetro tempo de observação nos animais dos grupos DP1E e DL1E (1ª e 2ª sessões) e DL2E (2ª sessão), em relação aos animais dos respectivos grupos controles. Entre a primeira e a segunda sessões (Teste e Reteste) ocorreu um aumento do tempo de observação nos animais dos grupos AP1E, AP1C, DP1E, DP1C, DL1E, DL1C, DP2E, DP2C e DL2C (Teste "t" de Student - $p < 0,05$).

5.7 - EXPERIÊNCIA 7 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NO COMPORTAMENTO ESTEREOTIPADO DE RATOS ADULTOS (90 DIAS) INDUZIDO PELA APOMORFINA

A TABELA 18 mostra os efeitos da administração de apomorfina na intensidade do comportamento estereotipado de filhotes de ratas expostas ou não ao aldrin. Não foram observadas diferenças significantes entre os escores de estereotipia atribuídos aos animais dos diferentes grupos (Teste "U" - *MANN-WHITNEY* - $p < 0,05$).

5.8 - EXPERIÊNCIA 8 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NA SENSIBILIDADE CONVULSIVA DE RATOS ADULTOS (90 DIAS) AO SOM

Na TABELA 19 pode-se observar a sensibilidade de ratos ao som quanto testados aos 90 dias de idade, cujas mães foram expostas ou ao aldrin. Desta forma, verifica-se que os animais

dos grupos experimentais não apresentaram alterações significativas em seu comportamento em comparação aos dos grupos controle (Teste "U" - *MANN-WHITNEY* - $p < 0,05$).

5.9 - EXPERIÊNCIA 9 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NA SENSIBILIDADE CONVULSIVA DE RATOS ADULTOS (90 DIAS) INDUZIDA POR DROGAS

A exposição de ratos ao inseticida não alterou a sensibilidade convulsiva dos mesmos à picrotoxina em relação àquela dos animais expostos dos grupos controle (Teste "t" de Student - $p < 0,05$ - TABELA 20).

Os animais dos grupos DP1E apresentaram maior sensibilidade à convulsão induzida pela estriknina em relação aos animais do grupo controle e os ratos dos grupos DP1E e DP2E tiveram seu limiar convulsivo ao pentilenotetrazol aumentando em relação aos animais do grupo controle (Teste "t" de Student - $p < 0,05$ - TABELA 20).

5.10 - EXPERIÊNCIA 10 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NA RESPOSTA DE RATOS JOVENS (45 DIAS) AO ESTÍMULO TÉRMICO

A resposta à estimulação térmica em uma placa a 55°C foi testada tanto em machos como em fêmeas de 45 dias de idade. Como pode ser observado na TABELA 21, não foram detectadas alterações significantes neste parâmetro entre os animais dos diferentes grupos estudados (Teste "t" de Student - $p < 0,05$).

5.11 - EXPERIÊNCIA 11 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NO DESEMPENHO DE RATOS EM UMA CAIXA DE ESQUIVA ATIVA DE DUAS VIAS (90 DIAS)

A TABELA 22 e o GRÁFICO 5 contém os dados referentes ao desempenho de ratos aos 90 dias de idade em um teste de esQUIVA ativa de duas vias. Assim verifica-se que a latência de choque foi menor na 1ª, 5ª e 10ª sessões para os animais do grupo DL1E, na 1ª e 15ª sessões para os animais do grupo DP2E e na 10ª sessão para os animais do grupo DL2E, sempre em relação aos animais dos respectivos grupos controle (Teste "t" de Student - $p < 0,05$).

Os animais do grupo AP1E tiveram maior frequência de esQUIVA na 15ª sessão, enquanto que os do grupo DP2E tiveram menor porcentagem de esQUIVAS na 5ª sessão, em relação aos

animais dos respectivos grupos controle. Não foram encontradas alterações nos demais grupos (Análise Fatorial de Dados Inteiramente Casualizados - $p < 0,05$).

Em outro parâmetro analisado - número de cruzamentos - não foram constatadas alterações significantes entre os grupos (Teste "t" de Student - $p < 0,05$).

5.12 - EXPERIÊNCIA 12 - EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO ALDRIN NO DESEMPENHO DE RATOS EM UMA CAIXA DE ESQUIVA PASSIVA (90 DIAS)

A TABELA 23 mostra os efeitos da exposição de ratos ao aldrin quando testados em uma caixa de esquiava passiva de uma via. Nela verifica-se que ocorreu diminuição da latência para passagem para o lado escuro da caixa nos animais do grupo DL1E no Teste (Teste "t" de Student - $p < 0,05$).

Quanto à porcentagem de animais, que executaram a mesma tarefa não foram constatadas alterações entre os diferentes grupos, tanto no Teste quanto no Reteste (Teste X^2 - $p < 0,05$).

5.13 - EXPERIÊNCIA 13 - EXAME HISTOPATOLÓGICO DE CORTES SERIADOS DO CÉREBRO DE RATOS ADULTOS (90 DIAS)

Foram realizados cortes histopatológicos do cérebro fetal. Estes foram observados através de microscopia óptica, não se constatando, no entanto, quaisquer alterações na morfologia do SNC nos animais pertencentes aos diversos grupos de 1ª geração testados, como exemplificado na ILUSTRAÇÃO 1.

5.14 - EXPERIÊNCIA 14 - DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ALDRIN E DIELDRIN EM RATOS ADULTOS (90 DIAS)

Os testes realizados apenas com os reagentes (teste de branco dos reagentes) não mostraram contaminações, ou seja, a ausência de picos no cromatograma. A ILUSTRAÇÃO 2 mostra, a título de exemplificação, o cromatograma dos níveis plasmáticos de aldrin e dieldrin em filhotes de ratas expostas ou não ao inseticida aos 90 dias de idade. Pode-se observar a ausência do inseticida no plasma destes animais nessa idade. A recuperação do método foi de 82,00%.

TABELA 6 - Avaliação da taxa de gestação, da taxa de viabilidade ao nascimento e da taxa de viabilidade ao desmame, em ratos expostos ao aldrin. São apresentadas as porcentagens dos parâmetros citados; Teste X^2 - $p < 0,05$

Parâmetros	GRUPOS					
	APP _C	APP _E	DPP _C	DPPE	DLP _C	DLP _E
Taxa de gestação	98	78	100	85	99	88
Taxa de viabilidade ao nascimento	100	98	100	99	100	100
Taxa de viabilidade ao desmame	92	93	92	67 *	93	83

TABELA 7 - Avaliação da taxa de gestação, da taxa de viabilidade ao nascimento e da taxa de viabilidade ao desmame, em ratos de 1ª geração expostos ao aldrin. São apresentadas as porcentagens dos parâmetros citados; Teste X^2 - $p < 0,05$

Parâmetros	GRUPOS			
	DP1 _C	DP1 _E	DL1 _C	DL1 _E
Taxa de gestação	85	88	86	88
Taxa de viabilidade ao nascimento	100	100	100	100
Taxa de viabilidade ao desmame	100	95	99	94

TABELA 8 - Efeitos do aldrin no comportamento maternal de ratas. São apresentadas as medianas e seus respectivos limites superiores e inferiores dos escores do comportamento maternal; Teste "U" de Mann-Whitney - $p < 0,05$

Semanas Pós-partos	Medianas por grupo									
	APPC	APPE	DPPC	DPPE	DLPC	DLPE	DP1C	DP1E	DL1C	DL1E
1ª	4 (3 - 4)	4 (3 - 4)	4 (3 - 4)	3 (2 - 3)	4 (3 - 4)	3 (3 - 3)				
2ª	4 (3 - 4)	4 (3 - 4)	3 (2 - 3)	2 (2 - 3)	4 (3 - 4)	3 (2 - 3)	4 (3 - 4)	4 (2 - 4)	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)
3ª	3 (2 - 3)	3 (1 - 3)	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	3 (1 - 3)	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)

TABELA 9 - Tempo efetivo 50% (TE_{50%}) de alguns parâmetros do desenvolvimento físico e neurocomportamental de ratos; p < 0,05 (Litchfield, 1949)

Grupos (1)	Parâmetros									
	Aparecimento de penugem	Descolamento de orelha	Erupção do dente incisivo	Abertura do ouvido	Abertura de olho	Resposta de sobressalto	Reflexo de agarrar	Descida de testículo		
AP1C	3,2 (2,9-3,3)	3,0 (2,8-3,1)	6,3 (6,0-6,5)	12,8 (12,7-12,9)	13,7 (13,5-13,9)	13,0 (12,7-13,3)	7,5 (7,0-8,0)	21,0 (20,8-23,2)		
AP1E	3,0 (2,8-3,2)	2,9 (2,7-3,0)	6,1 (5,8-6,4)	12,1 (12,0-12,2)	13,8 (13,6-14,0)	12,5 (12,3-12,7)	8,3 (8,1-8,6)	23,0* (22,8-23,2)		
DP1C	3,1 (2,9-3,3)	2,8 (2,6-3,0)	6,6 (6,3-6,9)	13,6 (13,1-13,8)	13,9 (13,7-14,2)	13,5 (13,2-13,7)	7,0 (6,5-7,5)	21,0 (20,7-21,3)		
DP1E	3,8 (3,7-4,0)	3,0 (2,8-3,2)	4,4 (4,1-4,8)	13,7 (13,4-13,9)	14,0 (13,8-14,0)	13,8 (13,6-14,0)	11,5* (11,0-12,0)	31,5* (31,2-32,0)		
DL1C	3,1 (3,0-3,2)	2,9 (2,8-3,0)	6,4 (6,2-6,6)	13,0 (12,9-13,1)	13,8 (13,6-14,0)	13,1 (12,9-13,3)	7,3 (7,1-7,5)	20,1 (19,8-20,4)		
DL1E	3,0 (2,8-3,1)	3,0 (2,9-3,1)	4,6* (4,4-4,8)	12,9 (12,7-13,0)	16,0* (15,8-16,2)	13,2 (12,6-13,8)	7,9 (7,4-8,5)	26,5* (26,2-26,8)		
DP2C	2,7 (2,6-2,9)	2,9 (2,7-3,0)	6,6 (6,4-6,8)	13,5 (13,3-13,7)	13,7 (13,5-13,9)	13,5 (13,3-13,7)	7,0 (6,7-7,3)	20,5 (20,1-20,9)		
DP2E	2,5 (2,4-2,6)	3,2 (3,0-3,3)	4,1* (3,9-4,2)	13,1 (12,9-13,3)	14,8* (14,5-15,1)	15,2* (14,7-15,7)	7,1 (6,4-7,8)	24,0* (23,2-24,6)		
DL2C	2,9 (2,8-3,0)	2,8 (2,7-3,0)	6,5 (6,4-6,7)	13,4 (13,2-13,6)	13,9 (13,6-14,3)	13,5 (13,2-13,7)	7,1 (6,9-7,3)	20,7 (20,5-20,9)		
DL2E	3,0 (2,8-3,2)	3,6* (3,4-3,9)	3,9* (3,7-4,0)	13,1 (12,9-13,3)	15,3* (14,9-15,6)	14,6* (14,1-15,2)	7,5 (7,1-8,0)	23,4* (22,7-24,2)		

(1) - TE_{50%} com os respectivos limites inferiores e superiores

TABELA 10 - Peso (em gramas) dos filhotes de ratas expostas ao aldrin. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões no 1º e 21º dia de vida; Teste "t" de Student - $p < 0,05$

Dias de vida	GRUPOS									
	AP1C	AP1E	DP1C	DP1E	DL1C	DL1E	DP2C	DP2E	DL2C	DL2E
1º	5,75 ± 0,35	5,74 ± 0,48	5,36 ± 0,16	5,20 ± 0,12	5,87 ± 0,23	5,90 ± 0,89	5,88 ± 0,43	5,67 ± 0,28	5,68 ± 0,52	6,24 ± 0,41
21º	33,14 ± 3,58	36,44 ± 4,16	32,57 ± 11,61	29,98 ± 3,21	29,62 ± 9,45	29,90 ± 4,50	28,78 ± 3,05	29,59 ± 2,57	31,52 ± 6,33	33,02 ± 4,80

TABELA 11 - Latência em segundos para o reflexo de endireitamento de filhotes de ratos expostos ao aldrin com 2 a 5 dias de vida. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões; Teste "t" de Student $p < 0,05$

Dias de Vida	GRUPOS									
	AP1C	AP1E	DP1C	DP1E	DL1C	DL1E	DP2C	DP2E	DL2C	DL2E
2º	11,07 ± 9,62	12,74 ± 10,24	8,09 ± 6,30	17,66* ± 19,32	9,21 ± 7,10	19,14 ± 21,36	10,25 ± 8,50	14,33 ± 11,23	9,20 ± 6,33	11,70 ± 9,80
3º	10,17 ± 8,74	14,95 ± 12,45	7,20 ± 6,58	17,61* ± 21,88	7,90 ± 6,77	14,30* ± 10,40	6,33 ± 5,04	13,26* ± 10,42	7,75 ± 6,86	11,55 ± 10,05
4º	3,50 ± 1,40	8,55 ± 11,80	3,30 ± 1,24	13,62* ± 15,07	3,20 ± 0,54	9,01* ± 10,64	3,24 ± 1,08	12,24* ± 12,40	3,00 ± 0,25	9,80* ± 9,50
5º	3,00 ± 1,32	5,45 ± 6,37	2,50 ± 1,00	8,78* ± 9,31	2,07 ± 1,03	5,00* ± 4,15	2,32 ± 1,82	5,64* ± 5,86	2,00 ± 1,00	4,84* ± 4,12

TABELA 12 - Latência em segundos da resposta da respiração de subir na plataforma de filhotes de ratos expostos ao aldrin com 6 a 11 dias de vida. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões; Teste "t" de Student $p < 0,05$

Dias de vida	GRUPOS									
	AP1C	AP1E	DP1C	DP1E	DL1C	DL1E	DP2C	DP2E	DL2C	DL2E
6º	103,19 ± 37,02	86,73 ± 40,05	92,46 ± 37,45	60,00 ± 0,00	83,09 ± 35,76	95,46 ± 31,44	94,67 ± 34,38	107,22 ± 38,57	67,86 ± 35,60	86,07 ± 48,66
7º	84,67 ± 26,93	78,55 ± 20,00	81,61 ± 27,30	69,30 ± 5,35	85,00 ± 29,57	79,50 ± 27,26	79,21 ± 20,51	85,93 ± 22,31	75,56 ± 14,54	89,51 ± 26,24
8º	64,17 ± 29,75	68,27 ± 26,60	55,53 ± 28,90	76,25 ± 55,00	61,15 ± 27,86	115,75* ± 31,42	57,14 ± 14,37	82,57 ± 41,60	53,13 ± 19,35	71,64 ± 38,70
9º	33,70 ± 21,46	51,17 ± 7,84	40,84 ± 11,07	105,00* ± 0,00	41,24 ± 17,03	100,80* ± 28,54	40,63 ± 13,32	108,87* ± 31,23	37,84 ± 11,35	91,37* ± 18,86
10º	89,57 ± 25,00	40,23* ± 29,30	64,25 ± 19,23	0,00* ± 0,00	78,57 ± 25,62	68,72 ± 23,75	72,27 ± 34,20	95,62 ± 41,65	69,53 ± 35,38	89,74 ± 35,86
11º	68,57 ± 19,82	41,00* ± 21,20	40,23 ± 21,33	100,66* ± 37,90	56,76 ± 32,30	58,37 ± 23,40	66,84 ± 8,11	71,35 ± 25,80	54,29 ± 17,32	56,40 ± 23,50

TABELA 13 - Porcentagem de ratos expostos ao aldrin que subiram na plataforma de 6 a 11 dias de vida; Teste X^2 - $p < 0,05$

Dias de Vida	G R U P O S									
	AP1C	AP1E	DP1C	DP1E	DL1C	DL1E	DP2C	DP2E	DL2C	DL2E
6º	32,83	55,86*	31,25	2,78*	37,48	21,25*	33,66	27,85	35,37	12,40*
7º	43,60	55,40*	41,73	11,24*	45,67	21,50*	43,22	65,24*	41,75	33,42
8º	52,15	36,47*	51,29	17,55*	50,90	16,83*	50,71	77,88*	53,23	38,71*
9º	13,65	15,36	15,77	3,50*	14,51	11,35	17,20	58,64*	12,36	33,14*
10º	41,16	7,53*	32,54	0,00*	33,28	31,54	37,40	58,74*	40,05	55,20*
11º	55,17	36,58*	51,73	10,84*	54,65	27,62*	45,36	66,78*	53,31	56,42

TABELA 14 - Atividade geral de filhotes de ratos expostos ao aldrin, do 10º ao 22º dia de vida. São apresentadas as médias e respectivos desvios padrões; Teste "t" de Student - $p < 0,05$

Dias de Vida	GRUPOS									
	AP1 _C	AP1 _E	DP1 _C	DP1 _E	DL1 _C	DL1 _E	DP2 _C	DP2 _E	DL2 _C	DL2 _E
10º	12,50 ± 7,86	9,20 ± 7,64	15,33 ± 6,67	14,90 ± 12,58	16,72 ± 10,07	25,44 ± 14,33	15,75 ± 8,12	4,54* ± 3,98	17,03 ± 7,23	4,10* ± 3,87
11º	37,00 ± 28,75	36,40 ± 13,26	39,80 ± 20,33	24,45 ± 18,02	35,24 ± 26,71	37,56 ± 18,56	38,41 ± 21,38	14,91* ± 5,84	39,55 ± 29,16	23,90 ± 14,41
12º	42,60 ± 27,67	33,20 ± 22,25	44,53 ± 25,36	26,45 ± 18,90	46,07 ± 28,16	38,33 ± 22,46	45,37 ± 25,08	23,64* ± 14,33	50,21 ± 26,25	48,10 ± 24,24
13º	71,17 ± 42,83	68,00 ± 38,81	67,84 ± 42,20	55,18 ± 32,39	56,52 ± 45,76	48,00 ± 30,00	65,81 ± 41,57	54,45 ± 26,69	61,32 ± 43,72	42,40 ± 26,16
14º	72,30 ± 45,23	92,70 ± 33,74	71,24 ± 40,05	81,00 ± 47,72	76,54 ± 43,67	96,00 ± 57,08	69,06 ± 42,71	62,09 ± 52,67	66,74 ± 42,30	42,70 ± 22,56
15º	58,22 ± 60,05	105,00 ± 54,59	54,16 ± 51,37	107,00* ± 49,89	51,20 ± 52,06	108,33* ± 56,04	58,26 ± 58,32	54,00 ± 29,96	53,51 ± 57,50	49,90 ± 29,19
16º	57,32 ± 42,15	109,00* ± 39,91	55,30 ± 43,00	150,10* ± 89,21	58,48 ± 45,04	119,89* ± 39,17	59,60 ± 41,30	78,00 ± 46,72	56,20 ± 46,40	37,20 ± 17,00
17º	70,74 ± 52,25	108,30 ± 30,52	73,15 ± 56,77	115,11 ± 96,94	70,08 ± 51,60	118,00 ± 75,04	66,80 ± 52,30	60,64 ± 59,21	69,50 ± 53,10	61,00 ± 27,34
18º	51,75 ± 33,72	72,60 ± 23,25	52,10 ± 34,50	93,87 ± 105,97	55,29 ± 32,18	119,43* ± 57,17	50,14 ± 33,18	68,55 ± 45,09	51,24 ± 35,61	73,30 ± 62,88
19º	58,31 ± 42,37	82,30 ± 24,92	61,20 ± 38,76	130,75* ± 63,17	59,88 ± 40,08	131,86* ± 34,73	58,56 ± 35,60	53,00 ± 27,25	54,55 ± 40,54	50,20 ± 29,40
20º	61,73 ± 24,04	73,40 ± 25,81	63,23 ± 20,06	115,50 ± 77,67	62,70 ± 18,70	133,14* ± 51,56	59,62 ± 25,60	54,91 ± 22,45	60,76 ± 23,72	55,10 ± 34,33
21º	64,80 ± 21,30	70,20 ± 20,87	63,46 ± 22,74	123,37* ± 55,60	62,87 ± 21,54	127,71* ± 45,43	61,25 ± 18,50	53,73 ± 37,38	62,57 ± 19,73	53,20 ± 22,02
22º	63,20 ± 26,52	62,70 ± 15,09	66,00 ± 18,87	108,66* ± 22,58	65,72 ± 27,56	124,43* ± 44,70	61,44 ± 28,05	50,09 ± 18,68	64,51 ± 31,30	63,20 ± 36,05

GRÁFICO 2 - Atividade geral de filhotes de ratos, do 21º ao 26º dia de vida observados em um campo aberto
 - Parâmetro Apresentado: Levantar

Teste "t" de Student - $p < 0,05$

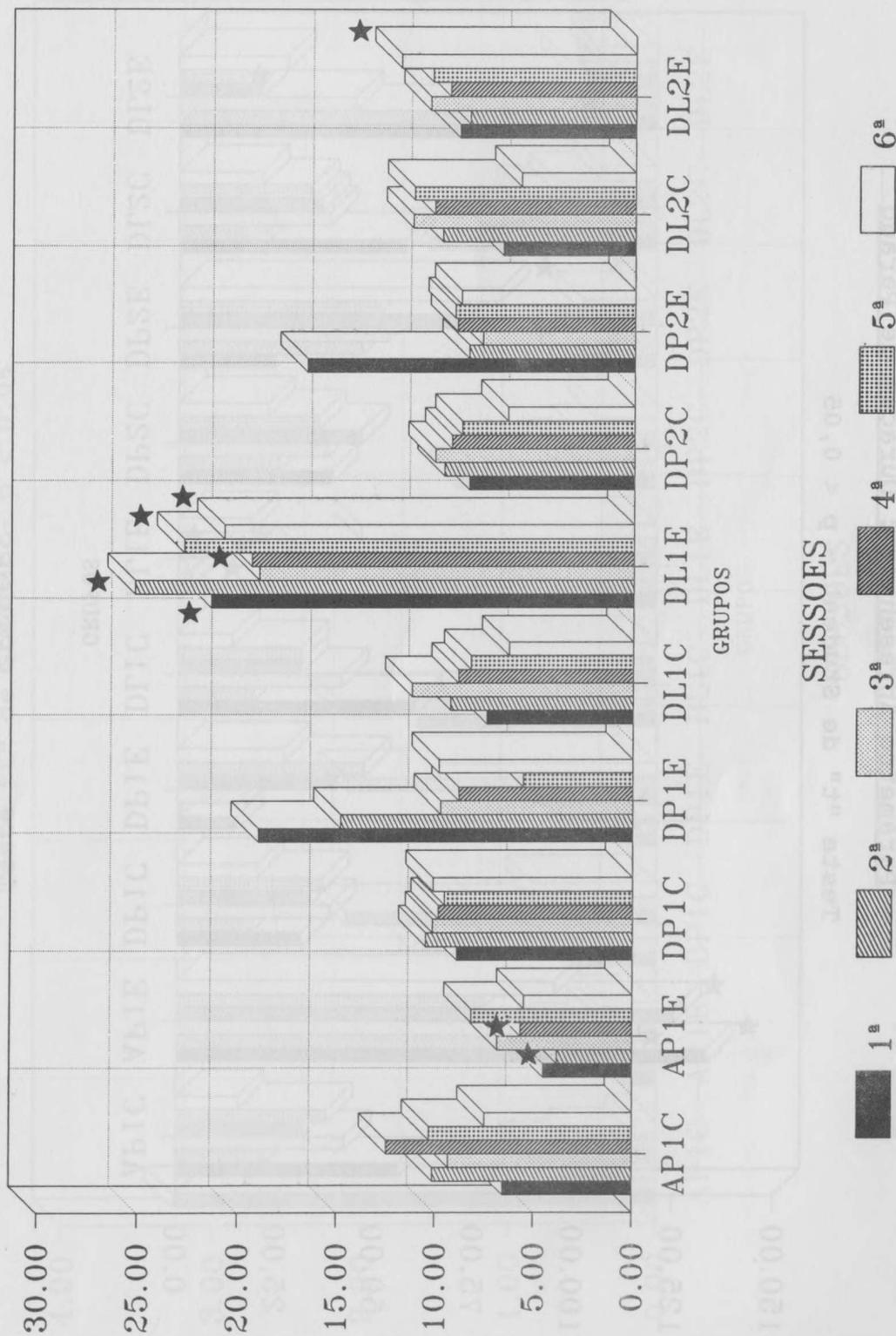
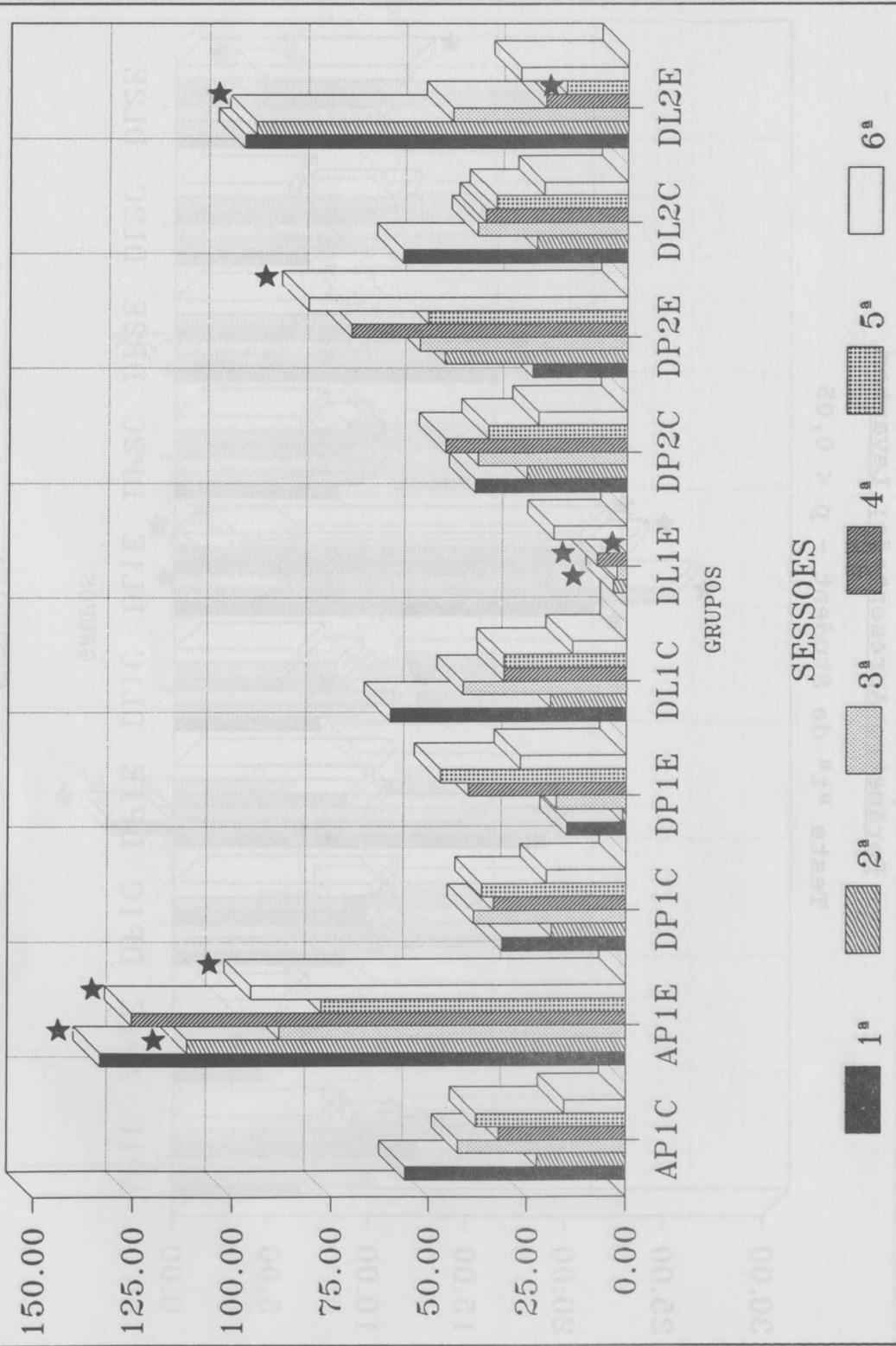


GRÁFICO 3 - Atividade geral de filhotes de ratos, do 21º ao 26º dia de vida observados em um campo aberto
 - Parâmetro Apresentado: Dormir

GRÁFICO 3 - Atividade geral de filhotes de ratos, do 21º ao 26º dia de vida observados em um campo aberto
 - Parâmetro Apresentado: Duração de Parado

Teste "t" de Student - $p < 0,05$



90 370 80 500 415 00 4195 00 4195 00 4195 00 4195 00 4195 00
 CIVILICO 5 - VCIAT9990 deL9J 90 L119909 90 L9J02

GRÁFICO 4 - Atividade geral de filhotes de ratos, do 21º ao 26º dia de vida observados em um campo aberto
 - Parâmetro Apresentado: Defecação

Teste "t" de student - $p < 0,05$

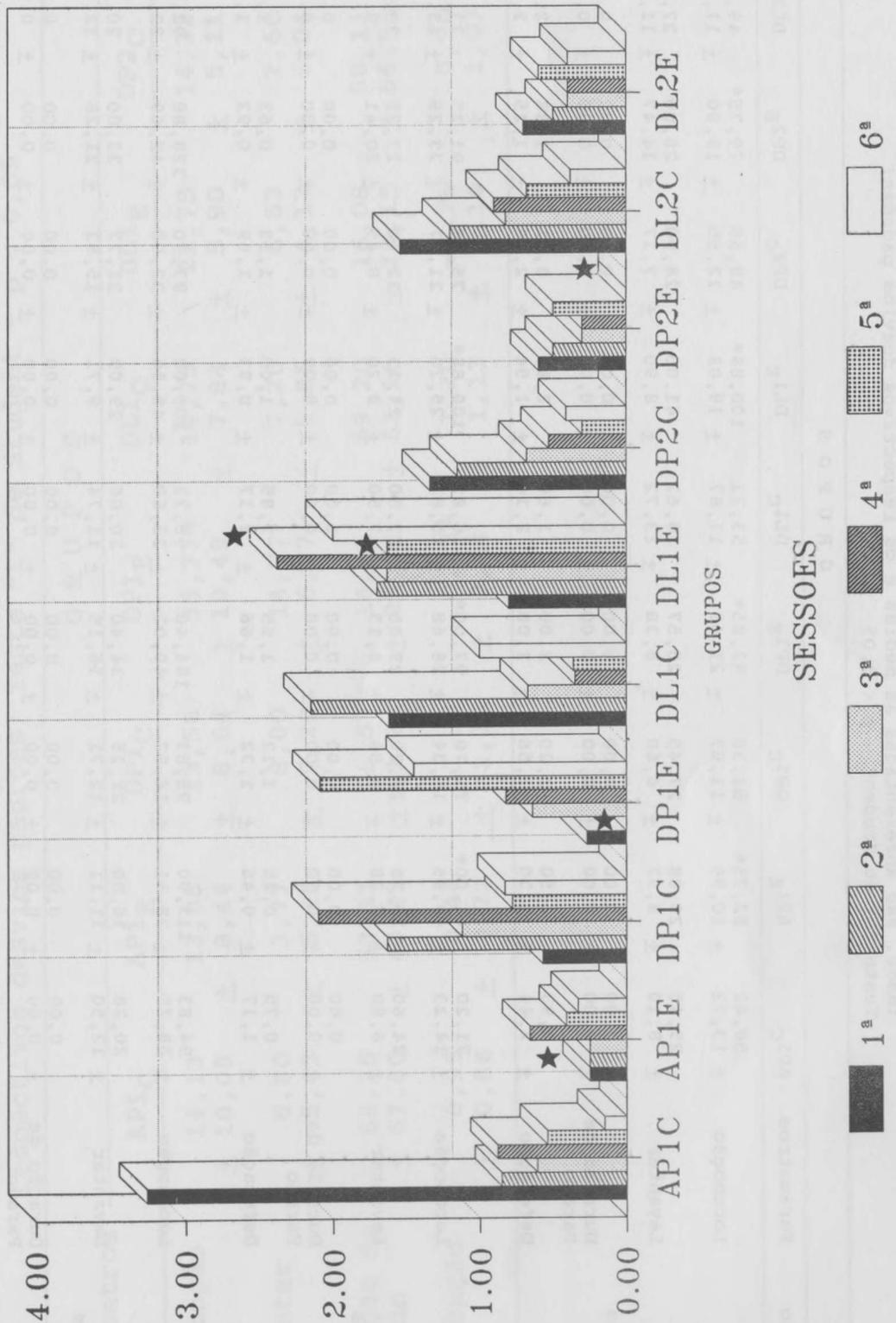


TABELA 15 - Influência da administração de 1,0 mg/kg de anfetamina, 30 ou 45 minutos antes do início da observação da atividade geral de ratos aos 90 dias de idade. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões; Teste "t" de Student - $p < 0,05$

Tratamento	GRUPOS										
	AP1C	AP1E	DP1C	DP1E	DL1C	DL1E	DP2C	DP2E	DL2C	DL2E	
Sem anfetamina	50,42	82,75*	51,30	92,85*	53,71	100,88*	48,50	79,75*	49,62	75,38*	
	± 13,72	± 10,96	± 11,67	± 21,48	± 17,87	± 19,02	± 12,55	± 19,80	± 11,63	± 7,39	
Levantar	29,45	29,88	27,45	25,57	29,62	41,00	28,90	28,00	27,40	21,63	
	± 8,10	± 8,97	± 6,60	± 8,38	± 13,72	± 8,90	± 7,17	± 14,47	± 11,38	± 6,48	
Duração de Parado	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	
Defecação	2,93	1,50	3,20	2,00	3,60	2,88	3,11	1,88	2,50	1,38	
	± 2,44	± 1,20	± 1,56	± 2,08	± 2,14	± 1,54	± 2,16	± 1,25	± 2,00	± 1,85	
45 minutos	71,20	141,00*	71,70	97,00*	76,82	100,88*	75,76	91,25	73,52	105,25*	
	± 14,23	± 49,96	± 15,34	± 28,68	± 15,81	± 25,20	± 21,97	± 33,29	± 13,50	± 23,35	
Levantar	24,60	26,38	22,20	29,88	23,50	24,13	22,40	27,75	23,10	22,13	
	± 6,80	± 17,38	± 8,53	± 8,13	± 7,50	± 9,20	± 8,45	± 20,41	± 9,04	± 7,55	
Duração de Parado	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	
Defecação	0,75	0,25	1,12	1,55	1,85	1,00	1,33	0,63	1,00	0,50	
	± 1,17	± 0,46	± 1,32	± 1,66	± 2,17	± 0,93	± 1,59	± 0,92	± 1,13	± 0,56	
30 minutos	94,83	113,00	95,83	184,40	98,73	108,00	97,30	128,88	92,27	100,00	
	± 28,75	± 28,31	± 14,92	± 40,02	± 22,50	± 46,50	± 32,00	± 42,69	± 22,58	± 26,88	
Levantar	20,28	16,50	21,25	34,40	20,06	29,09	21,77	33,00	20,50	14,63	
	± 12,50	± 11,11	± 12,71	± 16,15	± 11,74	± 9,71	± 15,83	± 21,28	± 12,50	± 6,84	
Duração de Parado	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00	
Defecação	1,07	2,38	1,37	0,80	1,25	1,36	0,97	1,75	0,87	0,13	
	± 2,16	± 2,07	± 1,57	± 1,79	± 1,12	± 1,36	± 1,51	± 1,98	± 1,54	± 0,35	

TABELA 16 - Efeito da administração de apomorfina (0,2 mg/kg) na atividade geral de ratos expostos ao aldrin. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões; Teste "t" de Student - $p < 0,05$

Parâmetros	GRUPOS							
	AP1C	AP1E	DP1C	DP1E	DL1C	DL1E	DP2C	DP2E
Locomoção	14,13 ± 10,08	13,88 ± 8,44	13,56 ± 8,64	35,77* ± 10,49	14,75 ± 7,84	22,75 ± 5,90	14,32 ± 5,11	33,20* ± 9,81
Levantar	6,80 ± 5,43	3,77 ± 5,16	8,00 ± 7,20	14,77 ± 6,37	7,20 ± 5,85	6,63 ± 4,17	7,60 ± 6,04	12,60 ± 4,08
Duração de Parado	68,35 ± 67,80	53,11 ± 48,49	56,57 ± 61,24	16,11 ± 25,71	59,20 ± 61,16	16,08 ± 29,15	58,11 ± 56,90	0,00* ± 0,00
Defecação	0,95 ± 0,86	0,44 ± 0,72	1,25 ± 1,30	0,22* ± 0,44	1,20 ± 1,13	0,75 ± 1,16	0,90 ± 1,07	0,40 ± 0,69

TABELA 17 - Efeitos do aldrin na avaliação do comportamento exploratório de ratos em um "Hole-board" aos 90 dias de idade. Foram realizadas duas sessões: 1 - teste, 2 - reteste, separadas por 24 horas. São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões de cada grupo; Teste "t" de Student - $p < 0,05$. (*) em relação ao grupo controle, (**) dentro do grupo.

Sessões	Parâmetros	GRUPOS									
		AP1C	AP1E	DP1C	DP1E	DL1C	DL1E	DP2C	DP2E	DL2C	DL2E
1ª	Locomoção	51,70	85,33*	50,07	103,00*	54,10	93,67*	51,33	88,83*	58,80	99,33*
		± 11,60	± 23,76	± 15,30	± 14,68	± 11,07	± 30,52	± 12,68	± 16,50	± 12,55	± 17,42
	Levantar	19,85	25,67	20,00	15,67	17,40	25,83	14,88	14,67	18,85	22,33
		± 7,80	± 11,81	± 6,50	± 7,15	± 11,38	± 11,48	± 7,12	± 5,54	± 5,55	± 9,56
	Duração de Parado	125,00	55,83	148,20	0,00*	150,00	15,00*	126,80	0,00*	137,45	0,00*
		± 84,68	± 119,93	± 59,20	± 0,00	± 36,74	± 36,74	± 107,85	± 0,00	± 85,92	± 0,00
	Defecação	3,40	2,67	3,96	3,17	3,42	0,87*	2,73	2,33	3,01	2,50
		± 2,66	± 1,21	± 2,30	± 1,60	± 1,50	± 1,63	± 1,76	± 2,07	± 1,17	± 1,38
	Frequência de Observação	7,50	10,33	6,43	17,00	5,76	12,33*	6,27	9,83	6,50	10,83*
		± 1,70	± 4,32	± 1,45	± 6,13	± 2,04	± 2,34	± 2,35	± 3,37	± 1,63	± 1,47
Tempo de Observação	20,04	27,00	18,34	46,67*	21,30	44,83*	17,56	22,67	19,77	32,00	
	± 7,56	± 11,12	± 8,64	± 15,38	± 7,90	± 8,18	± 10,25	± 9,54	± 10,05	± 12,54	
2ª	Locomoção	35,30**	49,00**	38,50	69,00*	36,85**	87,83*	32,90**	78,00*	34,00**	74,50*
		± 13,17	± 21,95	± 12,55	± 23,90**	± 15,97	± 55,18	± 14,27	± 21,86	± 11,75	± 17,25**
	Levantar	9,30**	8,00**	6,90**	10,00	9,87	16,17	5,85**	12,67*	6,02**	11,50*
		± 9,19	± 3,63	± 7,17	± 3,10	± 8,10	± 12,75	± 4,05	± 3,56	± 4,26	± 5,17**
	Duração de Parado	298,76**	315,83**	300,63**	56,67*	266,21	33,67*	284,20**	27,83*	271,40**	12,50*
		± 83,35	± 67,56	± 77,43	± 110,80**	± 101,33	± 56,91	± 123,45	± 24,82**	± 98,83	± 19,94**
	Defecação	8,32**	4,50*	8,40**	2,83*	7,75**	2,33*	7,40**	0,83*	7,85**	1,00*
		± 1,35	± 3,02	± 2,15	± 1,60	± 1,00	± 3,01	± 3,20	± 1,33	± 4,12	± 0,89**
	Frequência de Observação	3,03**	5,00**	3,50**	8,00*	3,76	10,33*	4,05	6,50	3,11**	8,33*
		± 2,31	± 2,28	± 2,45	± 3,90**	± 2,18	± 5,75	± 2,17	± 3,51	± 2,43	± 1,65
Tempo de Observação	7,27**	11,00**	7,12**	26,67*	8,02**	23,67*	6,85**	13,67**	6,48**	21,83*	
	± 5,81	± 6,13	± 4,86	± 12,68**	± 6,72	± 8,43**	± 6,45	± 10,50	± 8,30	± 9,41	

TABELA 19 - Efeitos do aldrin na resposta individual ao estímulo sonoro de ratos aos 90 dias de idade; Teste "U" de Mann-Whitney - $p < 0,05$

Grupos	Escore de Resposta Audiogênica									
AP1C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AP1E	0	0	0	0	0	0	1			
	1	1	1	1	1	1	1	2		
DP1C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1	2	
DP1E	0	0	0	0	0	1	1			
	1	1	1	1	1	1	1	2		
DL1C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DL1E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2

TABELA 20 - Efeitos da exposição prévia ao aldrin na atividade convulsiva de ratos aos 90 dias de idade. São apresentadas as doses convulsivantes mínimas 50% (DCM_{50%} - mg/kg) e seus respectivos desvios padrões - Teste "t" de Student - $p < 0,05$

DROGAS	GRUPOS							
	AP1C	AP1E	DP1C	DP1E	DL1C	DL1E	DP2C	DP2E
Picrotoxina	8,46 ± 1,72	7,15 ± 1,39	8,90 ± 2,53	11,42 ± 5,74	8,63 ± 1,42	8,86 ± 2,13	--	--
Estricnina	5,02 ± 0,91	4,72 ± 0,83	5,13 ± 0,67	3,74* ± 0,80	5,23 ± 1,00	5,63 ± 2,78	4,90 ± 0,82	4,16 ± 0,77
Pentilenotetrazol	66,85 ± 20,23	86,98 ± 23,60	67,08 ± 10,63	90,74* ± 14,79	70,22 ± 15,66	78,78 ± 20,76	69,22 ± 10,14	166,40* ± 45,62

TABELA 21 - Resposta ao estímulo térmico de animais aos 45 dias de idade, cujas mães foram expostas ao aldrin. São apresentadas as médias das latências em segundos e os respectivos desvios padrões - Teste "t" de Student - $p > 0,05$

Grupos		Latência	Grupos		Latência
AP1 _C	machos	45,13	AP1 _E	machos	57,20
		± 15,85			± 10,73
	fêmeas	58,89		fêmeas	59,30
		± 14,88		± 7,56	
DP1 _C	machos	44,20	DP1 _E	machos	58,13
		± 12,32			± 23,57
	fêmeas	60,77		fêmeas	64,00
		± 16,85		± 13,64	
DL1 _C	machos	46,12	DL1 _E	machos	68,30
		± 10,51			± 38,42
	fêmeas	60,76		fêmeas	78,40
		± 19,64		± 21,30	

TABELA 22 - Efeitos da exposição ao aldrin no desempenho de ratos em uma caixa de esQUIVA ativa de duas vias aos 90 dias de idade. São apresentadas as médias e respectivos desvios padrões da latência de choque (segundos) e a porcentagem de esquivas. Foram utilizados, respectivamente, Teste "t" de Student (*) e Análise Fatorial de Dados Inteiramente Casualizados (#) $p < 0,05$

Parâmetros	Sessões	GRUPOS									
		AP1C	AP1E	DP1C	DP1E	DL1C	DL1E	DP2C	DP2E	DL2C	DL2E
Latência de Choque	1ª	1,13 ± 2,32	16,82 ± 9,52	11,25 ± 3,04	9,27 ± 5,22	8,76 ± 3,05	4,76* ± 2,69	12,80 ± 3,42	4,35* ± 5,07	5,90 ± 6,81	6,24 ± 9,33
	5ª	3,02 ± 2,11	3,32 ± 4,01	1,30 ± 1,50	1,83 ± 1,70	1,90 ± 0,70	0,48* ± 0,43	1,50 ± 2,57	4,56 ± 10,02	1,98 ± 2,30	2,43 ± 2,67
	10ª	2,30 ± 1,57	1,50 ± 2,08	1,76 ± 3,10	1,36 ± 2,67	3,00 ± 1,52	0,23* ± 0,32	1,10 ± 0,96	0,52 ± 0,57	2,80 ± 1,75	1,18* ± 1,27
	15ª	0,98 ± 0,66	0,40 ± 0,56	2,74 ± 1,94	2,59 ± 4,29	2,53 ± 2,35	0,98 ± 1,71	3,54 ± 0,53	0,34* ± 0,52	2,00 ± 1,50	1,21 ± 1,98
Porcentagem de EsQUIVA	1ª	18,66 ± 12,56	10,00 ± 7,89	10,66 ± 6,02	22,00 ± 10,35	20,00 ± 19,59	10,00 ± 4,19	23,33 ± 15,26	11,33 ± 16,28	4,00 ± 5,05	16,67 ± 12,75
	5ª	38,66 ± 31,66	59,33 ± 38,48	45,33 ± 29,79	50,66 ± 40,52	56,00 ± 27,59	63,33 ± 28,55	52,66 ± 17,04	34,00# ± 27,79	46,00 ± 17,11	37,33 ± 25,50
	10ª	49,33 ± 28,69	72,66 ± 32,14	58,66 ± 31,46	76,66 ± 33,88	60,00 ± 32,69	67,33 ± 36,69	62,66 ± 16,90	64,66 ± 21,96	63,33 ± 24,05	60,66 ± 30,50
	15ª	59,33 ± 29,11	92,00# ± 6,19	57,33 ± 31,8	77,33 ± 36,456	63,33 ± 24,71	71,33 ± 34,16	80,00 ± 19,43	66,00 ± 23,83	66,00 ± 31,87	66,00 ± 38,01

GRÁFICO 5 - Efeitos da exposição ao aldrin no desempenho de ratos em uma caixa de esquiwa ativa de duas vias aos 90 dias de idade - São apresentadas as médias do Número de Cruzamentos.

Teste "t" de Student - $p < 0,05$

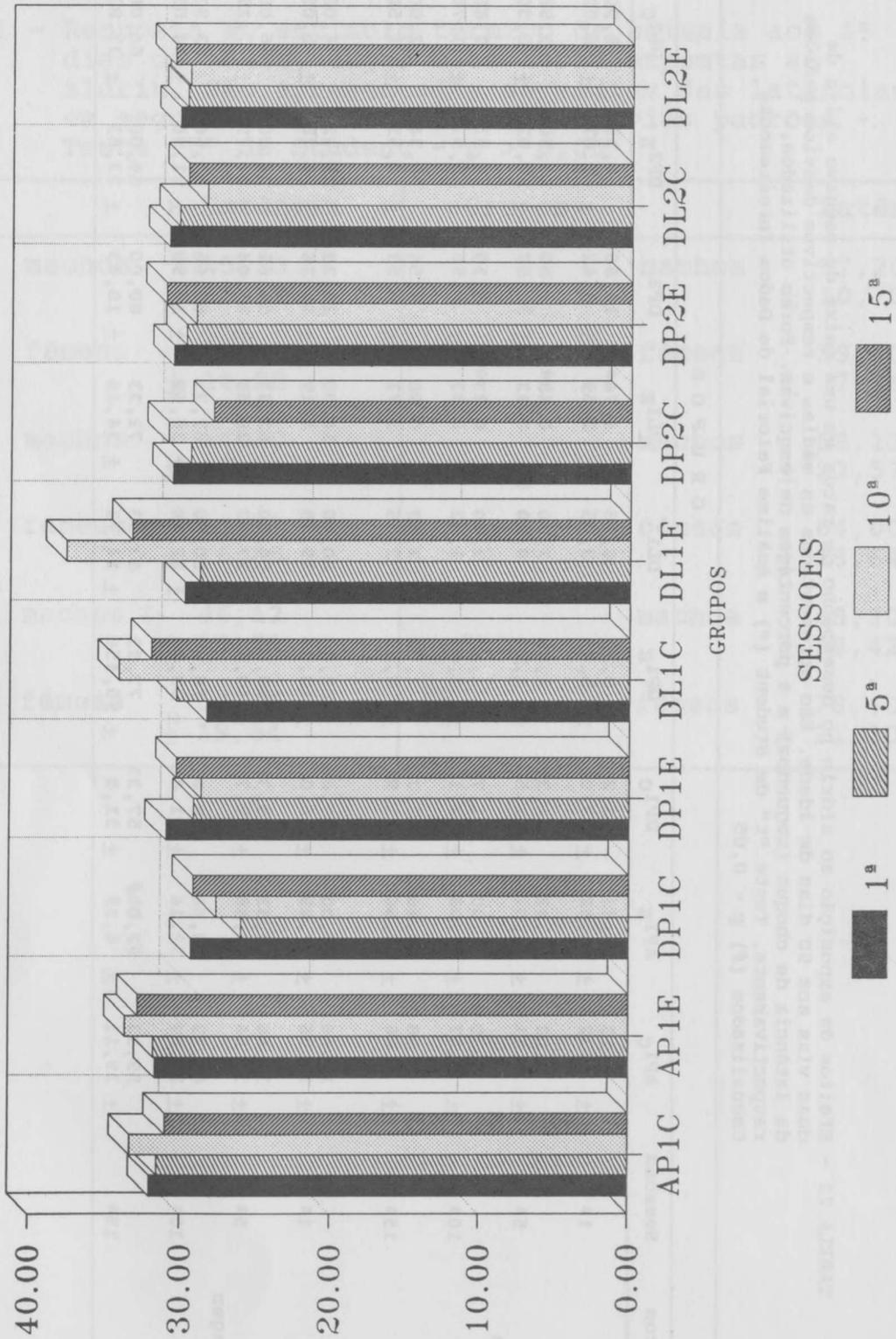


TABELA 23 - Efeitos da exposição ao aldrin no desempenho de ratos aos 90 dias de idade em uma caixa de esQUIVA passiva durante o treino e o teste (7 dias após) e o reteste (14 dias após). São apresentadas as médias e os respectivos desvios padrões da latência em segundos (Teste "t" de Student - $p < 0,05$) e a porcentagem de animais que cruzaram para o outro lado da caixa (Teste do χ^2 - $p > 0,05$)

Observação	Parâmetros	GRUPOS					
		AP1C	AP1E	DP1C	DP1E	DL1C	DL1E
TREINO	Latência em seg.	23,48 ± 8,50	23,57 ± 7,64	22,38 ± 9,33	21,66 ± 9,87	21,14 ± 7,81	21,52 ± 13,16
	% de animais	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
TESTE	Latência em seg.	300,00 ± 0,00	300,00 ± 0,00	300,00 ± 0,00	272,75 ± 85,86	300,00 ± 0,00	264,87* ± 101,35
	% de animais	0,00	0,00	0,00	20,00	0,00	20,00
RETESTE	Latência em seg.	283,75 ± 106,36	256,50 ± 42,16	265,53 ± 125,10	253,67 ± 98,34	256,80 ± 100,04	275,50 ± 59,63
	% de animais	10,00	10,00	20,00	20,00	10,00	20,00

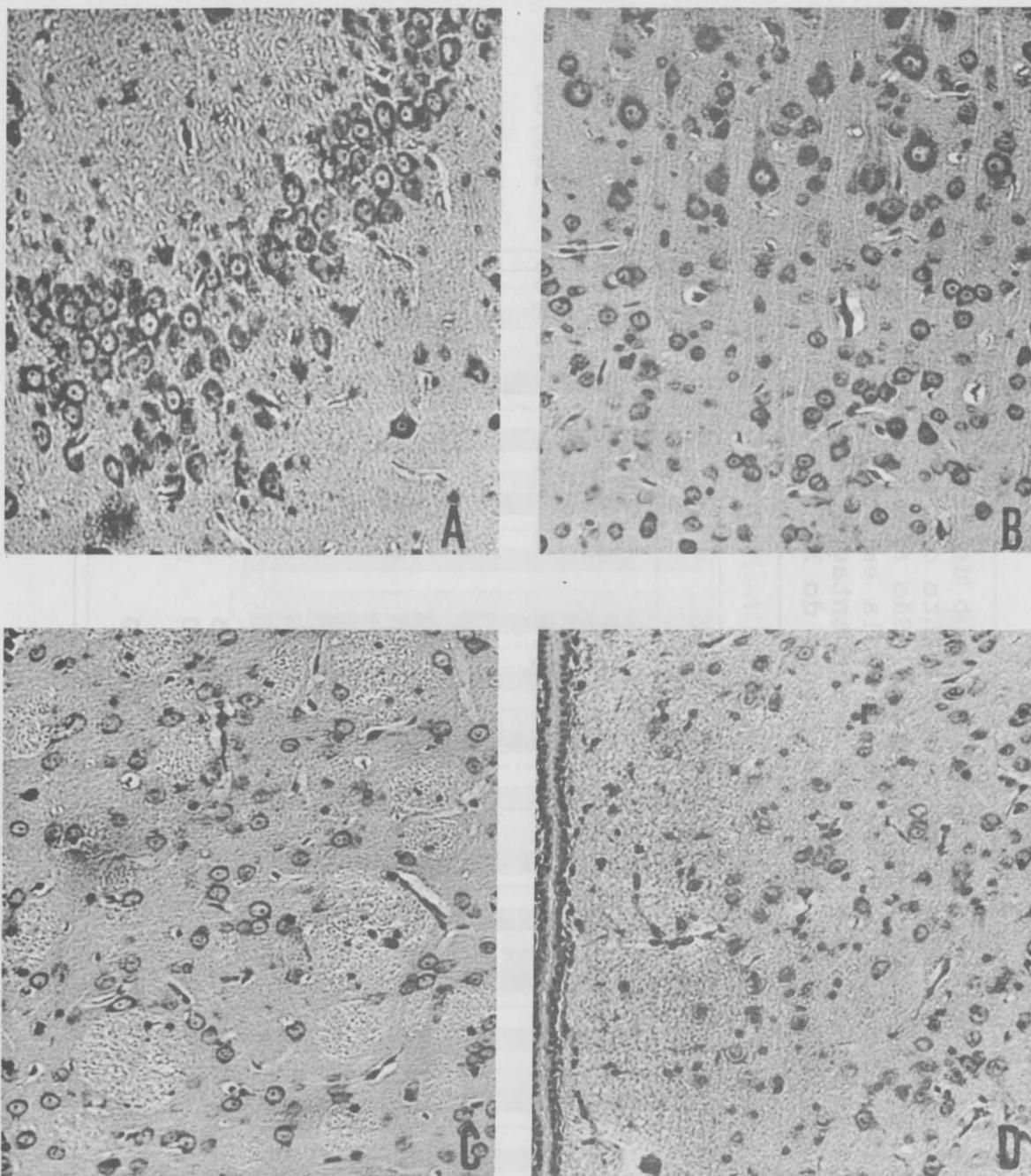


ILUSTRAÇÃO 1

Histologia de cortes seriados de cérebro de ratos expostos perinatalmente ao aldrin, sem evidências de alterações morfológicas (A = 100x)

- A = Hipocampo
- B = Neocórtex
- C = Núcleo da Base
- D = Hipotálamo

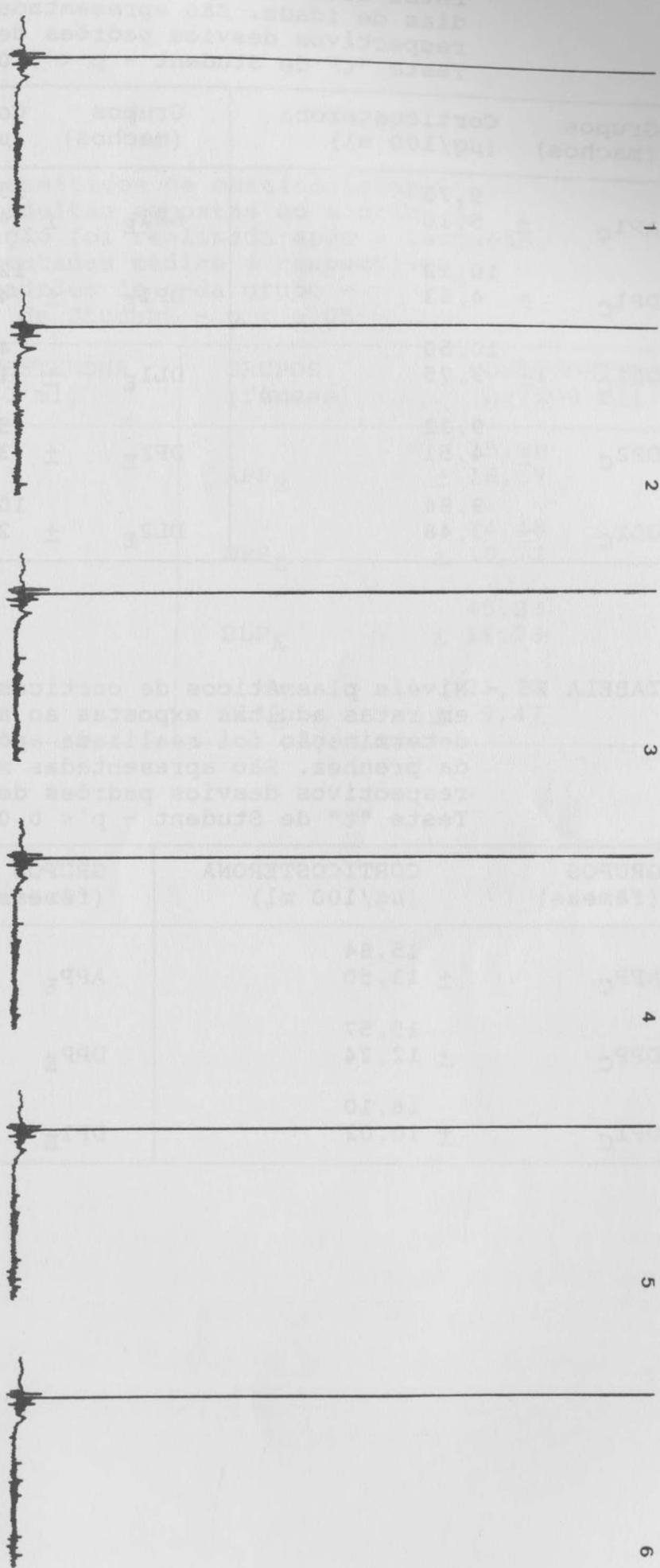
ILUSTRAÇÃO 2

Cromatogramas dos níveis plasmáticos de aldrin e dieldrin em ratos adultos expostos perinatalmente. Pode-se observar a ausência do inseticida no plasma.

1 = AP1E 2 = AP1C

3 = DP1E 4 = DP1C

5 = DL1E 6 = DL1C



1
2
3
4
5
6

TABELA 24 - Níveis plasmáticos de corticosterona em ratos adultos expostos ao aldrin aos 90 dias de idade. São apresentadas médias e respectivos desvios padrões de cada grupo - Teste "t" de Student - $p < 0,05$

Grupos (machos)	Corticosterona ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	Grupos (machos)	Corticosterona ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)
AP1 _C	9,73 ± 5,10	AP1 _E	13,62 ± 4,30
DP1 _C	10,12 ± 4,83	DP1 _E	12,76 ± 4,45
DL1 _C	10,50 ± 3,75	DL1 _E	4,90* ± 1,97
DP2 _C	9,32 ± 4,51	DP2 _E	5,13 ± 3,07
DL2 _C	9,84 ± 3,48	DL2 _E	10,36 ± 2,74

TABELA 25 - Níveis plasmáticos de corticosterona em ratas adultas expostas ao aldrin. A determinação foi realizada após o término da prenhez. São apresentadas médias e respectivos desvios padrões de cada grupo - Teste "t" de Student - $p' < 0,05$

GRUPOS (fêmeas)	CORTICOSTERONA ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	GRUPOS (fêmeas)	CORTICOSTERONA ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)
APP _C	15,84 ± 13,50	APP _E	16,47 ± 15,96
DPP _C	15,57 ± 12,24	DPP _E	14,73 ± 11,42
DP1 _C	16,10 ± 10,02	DP1 _E	15,76 ± 9,68

TABELA 26 - Níveis plasmáticos de corticosterona em ratas adultas expostas ao aldrin. A determinação foi realizada após a lactação. São apresentadas médias e respectivos desvios padrões de cada grupo - Teste "t" de Student - $p < 0,05$

GRUPOS (fêmeas)	CORTICOSTERONA ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	GRUPOS (fêmeas)	CORTICOSTERONA ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)
APP _C	30,12 $\pm 11,88$	APP _E	25,90 $\pm 16,67$
DPP _C	28,69 $\pm 14,23$	DPP _E	24,48 $\pm 10,72$
DLP _C	29,27 $\pm 18,86$	DLP _E	45,28 $\pm 18,78$
DL1 _C	27,55 $\pm 19,65$	DL1 _E	23,70 $\pm 9,47$

6 - DISCUSSÃO

A complexidade do SNC é um fato indiscutível; os avanços tecnológicos na área têm trazido contribuições importantes para a compreensão da expressão comportamental. Assim, observações provenientes de técnicas sofisticadas tem mostrado não apenas a participação de neuropeptídeos na transmissão nervosa, mas também a possibilidade da coexistência dos mesmos com os neurotransmissores clássicos em sinapses (*HOKFELT et alii*, 1987).

Por outro lado, resultados não menos importantes para esse entendimento têm surgido a partir do emprego de metodologias mais simples como, por exemplo, aquelas decorrentes do uso do campo aberto (*BERNARDI & PALERMO-NETO*, 1979). Os estudos comportamentais são importantes na avaliação da toxicidade do SNC, porque alterações neste sentido são passíveis de detecção mais precoce ao ocorrer contato com baixos níveis de agentes tóxicos, em relação a outros métodos, como por exemplo, estudos morfológicos. Estes testes, se repetidos, podem medir a reversibilidade do insulto tóxico e revelar prejuízos tardios e/ou progressivos.

Em trabalho anterior observou-se que a administração de aldrin modificou o comportamento de ratos adultos (*CASTRO*, 1985). Naquela ocasião empregou-se, por via intraperitoneal quatro doses do inseticida, a saber: 1,0, 2,0, 3,0 e 4,0 mg/kg. As constatações decorrentes dos efeitos de tais doses nortearam a escolha daquela usada no presente trabalho, continuação da mesma linha de pesquisa. A dose de 1,0 mg/kg de aldrin não produziu nos experimentos anteriores sinais evidentes de intoxicação, isto é, morte, alterações de peso, sinais clínicos, abortamentos e mal-formações físicas. Esta dose foi, pois, usada por via subcutânea nesta sequência de avaliações toxicodinâmicas perinatais. A via subcutânea foi selecionada por ser aquela que permitia previsibilidade da quantidade do inseticida absorvido, como também a absorção lenta e regular do mesmo. Ressalte-se que o inseticida agora empregado, assim como o anteriormente, foi o Atafog®, formulação da Shell Química do Brasil S.A.. Desta forma, todas as considerações a seguir dizem respeito a este inseticida e não especificamente ao aldrin técnico. Manteve-se, no entanto, a denominação aldrin nos experimentos, uma vez que o veículo do mesmo testado a posteriori, não produziu alterações significantes de per se, já que alguns pesticidas são adicionados de adjuvantes com a finalidade, entre outras, de aumentar a sua absorção e conseqüentemente a toxicidade do ingrediente ativo (*DOULL*, 1975). Uma vez que o aldrin técnico não é usado rotineiramente como inseticida, preferiu-se no presente contexto experimental ensaiar-se o princípio formulado no emprego comercial.

É o aldrin pesticida de geração antiga. A teratologia comportamental é metodologia de avaliação toxicológica mais recente (KLASSEN *et alii*, 1986). Tornam-se pois os estudos de reavaliação de toxicidade cada vez mais necessários, assim como também o são as investigações dos prováveis mecanismos envolvidos na intoxicação.

Nos presentes experimentos, o aldrin não interferiu com a prenhez das ratas, se administrado antes ou durante a mesma. De fato, não se observaram alterações, quer na taxa de prenhez dos animais quer na viabilidade dos filhotes ao nascimento. De igual forma não se observaram modificações produzidas pelo inseticida na duração da prenhez, no peso dos filhotes ao nascer, no peso das ratas prenhes e ao desmame e no comportamento maternal das mesmas. No entanto, a administração do organoclorado durante a lactação diminuiu a viabilidade dos filhotes ao desmame. Este último efeito embriofetotóxico só manifestou-se no estudo conduzido nos filhotes de 1ª geração. Ressalte-se ainda, que não se observaram abortamentos nem mal-formações físicas macroscópicas nos filhotes.

A ausência de modificações no comportamento maternal é dado de importância para inferências a respeito de interações do pesticida com o desenvolvimento neurocomportamental dos filhotes. De fato, diferentes processos fisiológicos do recém-nascido são controlados por aspectos da interação mãe-filho, os quais são muito específicos indo desde o padrão do sono dos filhotes dado pela ritmicidade da secreção de leite materna até a fisiologia cardíaca ou à atividade do eixo hipófise-adrenal (STANTON *et alii*, 1987). A sucção, e principalmente o contato materno elimina nos filhotes a resposta deste eixo ao stress (SMOTHERMAN, 1983). Há amplas evidências de que tanto nos roedores como nos primatas recém-nascidos o contato com o corpo da mãe, quente e confortável, é importante para a formação de respostas afetivas além de desempenhar papel regulatório endocrinológico do organismo em desenvolvimento.

Embora antiga, prevalece ainda a observação feita por MORGAN (1973) de que podem ser caracterizadas três etapas no comportamento maternal dos roedores: construção do ninho, recolhimento dos filhotes e amamentação. Na fêmea do rato, a construção de ninhos relaciona-se às fases do ciclo estral e da prenhez. Durante a prenhez, cerca de cinco dias antes do parto, observa-se um aumento do comportamento de construir ninhos, que persiste no período pós-parto. Nesta última fase observa-se também comportamento de recolher os filhotes de volta ao ninho.

Numerosos estudos demonstram que a experiência prévia influencia o desenvolvimento comportamental de neonatos e animais jovens. Diversas características geralmente descritas como hereditárias, podem surgir logo após o nascimento. A individualidade da mãe e a interação entre ela e a sua ninhada, contribuiriam para os padrões comportamentais na prole.

Esse processo de transmissão de características de geração, descrita como transferência não genética é denominado de transmissão cultural. A mãe pode, assim, influenciar a velocidade de maturação dos filhotes por meio da organização sequencial da manipulação da ninhada, mais que pela quantidade desta manipulação. O comportamento maternal em roedores não pode ser creditado como simples instinto, uma cadeia invariável de respostas, mas sim como um programa complexo que está sob o controle de várias modalidades sensoriais (olfatório, auditivo, tátil, etc). Existem muitos fatores atuando sobre este comportamento, como nutrição, balanço hormonal, motivação, experiência obtida pela fêmea no curso de sua ontogenese (FRANKOVÁ, 1985).

O cuidado que se teve, na presente situação experimental, com as variáveis independentes (alimentação adequada, ausência de estresse, fêmeas nulíparas, etc) permitem inferir que o pesticida não modifica a expressão deste comportamento. Há que ressaltar, no entanto, que no presente trabalho utilizou-se da atribuição de escores para quantificar o comportamento maternal (SÖDERSTEN & ENEROTH, 1984) e que esse sistema pode não ser sensível o suficiente para revelar alterações sutis do mesmo. Outras técnicas de avaliação como o uso de labirintos (BRIDGES, 1984) ou o esquema de troca de mães (SAKATE, 1990) seriam nesse contexto mais apropriadas, no entanto, estas são técnicas complexas que envolvem intensa manipulação das mães e dos filhotes, fatos indesejáveis e nem sempre justificáveis frente à hipótese pretendida. Resultados conduzidos em experimentos deste tipo têm mostrado influências significantes da variável troca de mães de per se, que dificultam a real interpretação dos efeitos da principal variável em estudo (CHIAVEGATTO & BERNARDI, 1991).

O aldrin administrado a ratas, antes ou durante a prenhez ou durante a lactação, modificou diversos parâmetros ligados tanto ao desenvolvimento físico como neurocomportamental dos filhotes, conforme comentado no item 5.3 e TABELAS 9 a 14. Historicamente, COHEN (1960) verificou que certas frações do extrato de glândula submaxiliar de camundongos, quando injetadas diariamente em filhotes recém-nascidos desta espécie, produzia abertura precoce dos olhos e adiantamento do aparecimento de dentes incisivos. Estas alterações morfológicas, que foram interpretadas como resultados do crescimento e queratinização do tecido epidérmico, induziram-no a isolar um polipeptídeo denominado Fator de Crescimento Epidérmico - EGF. Posteriormente, KING, Jr & CARPENTER (1983) descreveram o EGF no leite de fêmeas de camundongos que haviam recebido o mesmo pela via oral.

Diversos estudos mostram que o EGF é um potente agente mitógeno para células de origem ectodérmica, mesodérmica e epidérmica, além de estimular a proliferação de células embrionárias em cultura ou durante eventos morfogenéticos. Além da estimulação da proliferação

celular, sabe-se que o EGF influencia, também, a diferenciação celular, a organização do citoesqueleto e a migração celular, entre outros. As atividades do EGF são compartilhadas pelo Fator Transformador do Crescimento - tipo a - TGF-a, que está presente na placenta e tecidos embrionários e se liga ao mesmo receptor. Entretanto, a síntese do EGF a nível de RNAm ocorre posteriormente à do TGF-a (*PARTANEN, 1990*).

Em embriões de camundongo, o desenvolvimento dentário começa entre o 9º e o 11º dia de prenhez e a resposta de estimulação ou inibição aos fatores de crescimento em cada estágio determinam o desenvolvimento normal do dente. O EGF teria ainda um efeito inibitório no desenvolvimento do folículo piloso (*PARTANEN, 1990*).

Os fatores de crescimento podem interferir com o desenvolvimento das células germinativas. Assim, é que a redução dos níveis circulantes de EGF ocasiona uma diminuição no nível de espermatogênese. O EGF ainda pode atuar ao nível hormonal também em fêmeas (*ADAMSON, 1990*).

Estes dados sugerem que o EGF atue diferentemente nos estágios da prenhez e que tenha múltiplas rotas no organismo. Seu papel preciso permanece ainda obscuro.

Os fatores de crescimento tem sido envolvidos em processos genéricos. A sinalização intercelular, em geral, e os fatores de crescimento, em particular, são de importância crítica no sistema nervoso, onde existem mecanismos de comunicação intercelular específicos. Nesse sentido, o Fator de Crescimento Neuronal - NGF contribui para o desenvolvimento normal e a função do sistema nervoso. Entretanto, múltiplos fatores, como a insulina, regulam a proliferação neuroblástica e seu ciclo mitótico (*BLACK et alii, 1990*).

Pode-se, portanto, supor que as alterações no desenvolvimento dos filhotes tenha correlação com interferências em tais fatores. Entretanto, torna-se difícil de precisar o possível mecanismo aí envolvido, devido a complexidade, sendo necessários conhecimentos mais profundos sobre este assunto.

Já o desenvolvimento sensorial pode ser mensurado através da resposta ao sobressalto a um som súbito e próximo ao animal. A resposta a este tipo de som pode ser usada não somente para testar como as drogas modulam o reflexo per se, mas também para verificar como elas afetam o desenvolvimento e/ou expressão dos tipos de plasticidade inata ou aprendida (*DAVIS, 1980*). O sobressalto pode também ser utilizado para verificação de mudanças no desenvolvimento, na excitabilidade reflexa ou na plasticidade comportamental. Os animais dos grupos DP2E e DL2E desenvolveram esta resposta depois dos animais dos grupos controle.

Entretanto, quando mais velhos, aos 45 dias de vida, não se constataram diferenças quanto à sensibilidade a um estímulo térmico/doloroso, como a placa quente.

A descida dos testículos está ligada à liberação de testosterona, que por sua vez depende dos níveis circulantes de Hormônio Luteinizante - LH, que no macho é denominado Fator Estimulante das Células Intersticiais (*DESJARDINS*, 1985). O aldrin retardou este parâmetro quando administrado antes ou durante a prenhez ou durante a lactação; o efeito manteve-se nos filhotes machos de 2ª geração. A esse respeito é interessante notar as informações de *BRAND & SLOB* (1988) de que as secreções testiculares na puberdade, provavelmente a testosterona, "organizam" a locomoção no campo aberto. Nesse contexto, a testosterona masculiniza o hipotálamo em fase precoce de vida (*MOYER*, 1976; *RHEES et alii*, 1990) e é de conhecimento geral que machos e fêmeas apresentam dimorfismo sexual em relação ao comportamento no campo aberto e nos esquemas de aprendizagem (*HITHCHOK*, 1925; *McGIVERN et alii*, 1984; 1986; *HEINSBROEK et alii*, 1988).

O desenvolvimento neurológico do cérebro de ratos pode ser avaliado através da análise de alguns reflexos e da atividade geral (*ALDER*, 1983). O aldrin administrado perinatalmente alterou este desenvolvimento, uma vez que atrasou o aparecimento da resposta de sobressalto, do reflexo de agarrar e aumentou a latência de endireitamento. Em particular, o desenvolvimento neuromuscular pode ser avaliado através da resposta de subir em plataforma e da atividade geral de filhotes. A latência para subir na plataforma diminuiu nos animais do grupo AP1E e aumentou naqueles dos grupos DP1E, DL1E, DP2E e DL2E. A atividade geral estava aumentada nos animais dos grupos AP1E, DP1E e DL1E e diminuída naqueles dos grupos DP2E e DL2E. Tomados em conjunto, estes resultados parecem indicar um prejuízo no desenvolvimento neurológico induzido pelo pesticida. A observação da redução da porcentagem de animais que sobem na plataforma nos grupos DP1E, DL1E e DL2E reforçam esta noção.

Os dados de atividade geral de animais adultos medida no campo aberto concordam com aqueles observados anteriormente do 21º ao 26º dia de vida dos animais de 1ª geração, visto que observou-se aumento da frequência de locomoção e de levantar e concomitante, redução na duração de parado. Os efeitos do aldrin administrado durante a lactação foram mais intensos nessa situação experimental. Estes resultados sugerem diferenças toxicocinéticas ligadas ao aldrin no organismo das mães e dos filhotes, de forma tal que os níveis do pesticida no SNC dos filhotes sejam diferentes nos animais tratados durante a prenhez ou durante a lactação.

As ações perinatais do pesticida na atividade geral de ratos permaneceram até a idade adulta, uma vez que a frequência de locomoção dos animais dos grupos experimentais estava

maior que a daqueles dos grupos controles na 1ª geração (AP1E, DP1E e DL1E) e na 2ª geração (DP2E e DL2E).

As frequências de locomoção e levantar e a duração de parado, expressões da atividade geral de ratos em um campo aberto, tem sido consideradas como indicativas do estado de ativação dos sistemas neurais centrais ligados à função motora (MASON, 1984).

O campo aberto presentemente usado representou uma situação nova para os animais. Na ausência de estimulação aversiva, a atividade geral no campo aberto nada mais é do que o comportamento exploratório provocado por uma situação nova. A esse respeito *BARDO et alii* (1990) mediram os efeitos da exposição de animais tratados ou não com anfetamina, a uma situação nova, na síntese de dopamina medida a nível do sistema nigroestriatal e mesolímbico; nessa situação, só encontraram diferenças significantes após o uso de anfetamina, que evidenciava os efeitos da situação nova no sistema nigroestriatal.

O comportamento exploratório, geralmente, é descrito como um comportamento cuja consequência é a aquisição de informações. Os aspectos significativos do ambiente e suas relações espaciais são codificadas de alguma forma no SNC do animal. Desde 1948 que *TOLMAN* propunha que ratos formam mapas espaciais ou cognitivos de seu ambiente. Ao serem expostos ao estímulo, os animais podem formar representações internas deles. Assim, a exploração é um comportamento que envolve a assimilação de informações quanto à forma dos objetos e quanto à sua disposição espacial. É necessária uma interação entre os dados sensoriais e o repertório de movimento para identificar a sequência de lugares à medida que um animal se desloca em seu ambiente.

As reações dos animais a estímulos novos tem sido interpretadas em termos de curiosidade e medo. De acordo com *MONTGOMERY* (1955), o nível de comportamento exploratório exibido por um indivíduo é o resultado da competição entre a tendência de se aproximar de estímulos novos e complexos (curiosidade) e a tendência de evitá-los (medo). *RUSSELL* (1973) considera a exploração uma resposta específica à novidade, que compete com o medo e traz como subproduto uma redução do medo. *O'KEEFE & NADEL* (1978) consideram que o comportamento exploratório é emitido em resposta à estimulação externa, e que seu resultado é a coleta de informações sobre o ambiente. Este comportamento finda quando a novidade é incorporada ao mapa cognitivo do animal:

ADAMS et alii (1985) sugeriram o uso de substâncias químicas para evidenciar, como um desafio, as alterações teratogênicas comportamentais. Os presentes dados mostram aumento dos efeitos da anfetamina nos grupos AP1E, DP1E, DL1E e DL2E, que sugerem a participação

dos sistemas catecolaminérgicos nos resultados agora descritos. De igual forma, a redução dos efeitos de uma dose pequena de apomorfina, tida como capaz de atuar em auto-receptores pré-sinápticos, diminuindo a frequência de locomoção (BERNARDI & PALERMO-NETO, 1980; STAHL & UNGERSTED, 1986), reforça esta premissa e indica aumento de atividade neuronal dopaminérgica nos filhotes do grupo experimental. Nesse sentido, GEYER *et alii* (1987) mostram que uma dose baixa de anfetamina (1,0 mg/kg), como a presentemente usada, induz a liberação de dopamina ao nível estriatal. A constatação de que uma dose grande de apomorfina (2,0 mg/kg) não produziu comportamento estereotipado diferente em qualidade e quantidade nos animais dos diferentes grupos experimentais, afasta alterações de sensibilidade de dopaminocetores pós-sinápticos produzidas pelo aldrin. De fato, um aumento do número e/ou afinidade de receptores a esse nível (supersensibilidade) seria detectado por alterações na intensidade e/ou duração do comportamento estereotipado induzido pela apomorfina (BERNARDI & PALERMO-NETO, 1979; STAHL & UNGERSTED, 1986). Por outro lado, desde que um dos possíveis mecanismos de ação do aldrin em terminais pré-sinápticos é aumentar a liberação de neurotransmissores através do aumento dos níveis de Ca^{+2} disponível (SHANKLAND, 1982) é possível sugerir uma interação destes efeitos com aqueles da anfetamina e da apomorfina em doses pequenas na síntese e/ou liberação de dopamina.

Nesse momento vale lembrar que os sítios de ligação D1 já existem precocemente, aumentando em densidade mas não em afinidade do nascimento até os 35 dias de idade; a estimulação da formação de AMPc, por outro lado, está completa até o 14º dia de vida (GEORGI *et alii*, 1987).

A administração de apomorfina induz o comportamento de subir devido à estimulação de receptores dopaminérgicos centrais. Há fortes evidências de que este comportamento requer a estimulação de receptores D1 e D2. A estimulação de D2, mas não de D1, pode induzir uma resposta fraca ou descontínua, enquanto que a concomitante estimulação de D1 potencia esse efeito. Este comportamento também requer que o sistema noradrenérgico esteja intacto. De fato, nem sempre agonistas dopaminérgicos induzem tal comportamento, que, portanto, não está simplesmente relacionado ao grande grau de estimulação de D1 e D2. Uma possível explicação para aqueles que não sobem é a falta de uma interação dopamina-noradrenalina necessária para induzir o comportamento de subir (DAVIS *et alii*, 1990).

Assim, os presentes resultados, associados a aqueles da resposta de subir em uma plataforma quando filhotes, apontam uma provável influência do aldrin na formação e/ou fisiologia de sistemas catecolaminérgicos.

Os ciclodienos são um grupo de inseticidas organoclorados que possuem potente ação

excitatória nervosa. No entanto, os mecanismos bioquímicos dos quais decorrem esta ação ainda não estão satisfatoriamente esclarecidos. Procurou-se estabelecer um possível envolvimento dos diferentes sistemas de neurotransmissão, além do catecolaminérgico, nas alterações decorrentes da administração perinatal do inseticida. Desse modo, quando mediu-se a dose convulsivante mínima de picrotoxina, não foi possível detectar diferenças em ratos expostos ou não ao aldrin. Estes dados concordam com aqueles obtidos anteriormente (CASTRO & PALERMO-NETO, 1989), aonde não foram encontradas diferenças quanto à DC₅₀ do ácido 3-mercaptopropiônico em animais tratados prolongadamente com aldrin, mas discordam de CARLSON & ROSELLINI (1987) e WAFFORD *et alii* (1989), pela ocorrência de adaptações plásticas dos filhotes.

Por outro lado, quando realizamos a infusão subcutânea de estriçnina, observamos que os filhotes de ratas tratadas durante a prenhez apresentaram um limiar menor para o aparecimento desta convulsão, comparativamente aquelas do grupo controle sugerindo, assim, um possível envolvimento (direto ou não) da glicina neste tipo de intoxicação, já que tal fenômeno só foi constatado nos animais de 1ª geração.

É interessante notar que observações na regulação das vias de atividade dos aminoácidos excitatórios potencialmente prejudica processos críticos de desenvolvimento e pode levar a desordens neurológicas no desenvolvimento do SNC. Estes aminoácidos desempenham papel importante na formação da circuitaria neuronal e no aprendizado e memória (McDONALD & JOHNSTON, 1990).

Contudo, CASTRO & PALERMO-NETO (1989) não encontraram alterações nos parâmetros da convulsão por eletrochoque, quando os animais adultos foram tratados prolongadamente com aldrin. Assim, podemos supor que suas ações estejam relacionadas com alterações fisiológicas destes receptores no córtex, e não na medula espinhal. Sabe-se que a duração de flexão é aumentada e a de extensão diminuída por agentes que aumentam a inibição espinhal (WOOLEY, 1970); desta forma, pode-se supor que o inseticida, ou não possui ação principal a nível espinhal, ou então que seus efeitos não são observáveis neste tipo de teste, sem qualquer desafio farmacológico.

Em relação à sensibilidade convulsiva ao pentilenotetrazol (PTZ), observou-se que os animais de 1ª e 2ª gerações expostos ao aldrin, mostram-se menos sensíveis que os dos grupos controles (DP1E e DP2E). JOY (1973) sugeriu que o aldrin e o PTZ atuariam nas mesmas vias. De acordo com YOKOI *et alii* (1986) um aumento de NA ou DA elevaria o limiar para a convulsão ao PTZ e pequenos níveis de serotonina diminuiriam o limiar ao PTZ. Além disso, o PTZ parece interferir com os canais de Ca⁺² e Na⁺ (PAPP *et alii*, 1987; SUGAYA *et alii*,

1987 e 1989), realizar interações competitivas com o receptor GABA, mas que não teriam papel importante na ação convulsiva (CHAVOIX *et alii*, 1988), promover a liberação do Ca^{+2} armazenado no retículo endoplasmático através de fosforilação protéica AMP_C-dependente em neurônios corticais (ONOZUKA *et alii*, 1989) e aumentar o metabolismo de NA e DA (RAY & PODDAR, 1985).

Se por um lado, o aumento de NA ou DA poderia explicar essa menor sensibilidade à convulsão, assumindo que o aldrin realmente aumente a liberação catecolaminérgica, por outro, o aumento dos níveis de Ca^{+2} poderia levar a um aumento na sensibilidade convulsiva, já que o aldrin aumentaria os níveis de Ca^{+2} para a liberação excessiva dos neurotransmissores. Nesse sentido, CASTRO & PALERMO-NETO (1989) observaram também proteção do aldrin, quando os ratos eram tratados com 2,0 mg/kg por 20 dias, na convulsão induzida pelo PTZ.

Pode-se supor, então, ou que o aldrin produz esta alteração permanentemente (no genótipo) quando da exposição perinatal, ou que o animal ainda tenha inseticida suficiente, armazenado na gordura, sendo liberado lentamente, até a idade adulta. Por outro lado, na ocasião dos testes (90 dias de idade), não foi detectado inseticida no plasma ou mesmo seu metabólito (dielldrin).

De fato, de acordo com DEICHIMANN *et alii* (1975) a retenção de dielldrin após a ingestão destes inseticidas na dieta de ratos por quatro gerações (P, F1, F2 e F3) leva a um aumento em sua concentração no tecido adiposo. No entanto, a quinta geração, cujos pais tinham quantidades razoáveis destes pesticidas, mas que não ingeriram os mesmos após seu desmame, apresentaram depleção de níveis dos organoclorados, mesmo recebendo-os in-útero e via lactação.

Levando-se em consideração que há um equilíbrio dinâmico entre o tecido adiposo e o plasma em relação a concentração de substâncias, e que diversos trabalhos sugerem a não existência de efeitos teratogênicos por este inseticida, ter-se-ia que assumir que quantidades diminutas, provavelmente não detectáveis, através da cromatografia gasosa (ao menos, sem prévio enriquecimento das amostras armazenadas) nas fêmeas de 1ª geração poderiam ser responsáveis pelas alterações observadas nos animais de 2ª geração.

Uma outra possibilidade a ser levantada é a de que estes animais poderiam desenvolver tolerância metabólica cruzada ao PTZ, já que os inseticidas organoclorados são indutores enzimáticos (DEAN *et alii*, 1980) e é possível a indução do citocromo P-450 em embriões (BROWN *et alii*, 1989).

Este efeito ocorreria nos animais do grupo DP1E, enquanto que nos do grupo AP1E, os níveis necessários para a tolerância não seriam alcançados. Entretanto, não se explicaria

satisfatoriamente, como os filhotes de ratas tratadas na lactação não desenvolveriam tal tolerância, já que a administração desse inseticida pré-natal e, principalmente, durante a lactação, pode causar alterações metabólicas nos filhotes. Sabe-se que os organoclorados são produtos mediadores de indução das monooxigenases hepáticas, elevando assim a atividade destas enzimas no neonato (*DEAN et alii*, 1980). Por outro lado, permanece sem explicação, se aceita esta hipótese, como foi reduzida a locomoção de ratos expostos ao inseticida por uma dose de apomorfina 10 vezes menor que aquela que não produziu efeitos na estereotipia destes mesmos animais, apesar de não ter reduzido a mesma nos filhotes de 1ª geração de ratas tratadas na lactação.

É importante, contudo, ressaltar que diferentes substâncias podem ou não evocar modulações idênticas nas monooxigenases do citocromo P-450 (*KELLEY et alii*, 1990), e que estes encontram-se primariamente no corpo celular neuronal e em quantidade menor nos axônios em diversas regiões do SNC (*RAVINDRANATH et alii*, 1989). Estas observações indicam que o cérebro pode estar envolvido no metabolismo de xenobióticos via citocromo P-450.

De início, a hipótese de que o inseticida provocaria alterações plásticas no sistema nervoso central, já que quando filhotes os animais apresentaram algumas alterações em seu desenvolvimento, principalmente no que se refere a funções básicas do organismo, parece atraente. No entanto, quando os animais de 1ª e 2ª gerações são colocados no campo aberto, ocorre uma maior atividade dos animais expostos ao aldrin, indicando assim influência do inseticida em comportamentos primordiais para os animais, como são o de locomoção e exploração, essenciais para o conhecimento do meio ambiente que os cerca (*TOLMAN*, 1948; *MONTGOMERY*, 1955).

O fato destes mesmos filhotes não apresentarem convulsão ao som indica que estes estariam adaptados funcionalmente, ao menos para determinadas funções importantes do organismo, e que outras alterações necessitariam de métodos mais sutis de avaliação para se manifestar.

Dessa forma, evidencia-se mais ainda ser o período perigestacional de importância crítica para o aparecimento de alterações comportamentais quando da exposição ao inseticida. O aldrin, administrado neste período, causaria mudanças sutis na circuitaria neuronal e/ou endócrina, talvez por alcançar níveis bastante tóxicos em períodos cruciais no desenvolvimento do conceito e afetar a integração animal/ambiente através da qual ele explora, reconhece e se habitua ao meio que o cerca.

Em 1936 *HALL* utilizou o termo "emocionalidade" para descrever as alterações compor-

tamentais e periféricas que acompanhavam a ativação do Sistema Nervoso Simpático. Os testes de "emocionalidade" tem sido extensivamente utilizados no estudo de comportamento em roedores. No entanto, existem pontos de vista conflitantes a respeito da utilidade e validade de tais testes. Entre eles um dos mais utilizados e o teste de campo aberto, que consiste na exposição de animais a um novo ambiente (ARCHER, 1973). O que tem sido proposto a respeito deste teste é a existência de uma relação inversa entre a locomoção e a defecação; o aumento de "emocionalidade" seria refletido por uma redução na locomoção e um aumento na defecação.

A locomoção em um meio novo tem sido usada não só como medida inversa de emocionalidade, mas também para mostrar exploração em sentido tanto descritivo quanto motivacional. Não é somente a locomoção que pode ser tomada como parâmetro, mas também outros comportamentos, como levantar, farejar, movimentos de cabeça, etc.

Nesse sentido, construiu-se a caixa de *hole-board*. Este aparelho oferece um método simples de medida de resposta a uma situação nova.

A repetição da colocação da cabeça do animal no orifício da arena (caixa de *hole-board*) pode refletir uma grande curiosidade ou um desejo de escapar. O comportamento neste aparelho refletiria, então, os fatores de atividade e exploração. A exposição ao estímulo (objetos colocados sob os orifícios) pode resultar em armazenamento da informação, a qual pode refletir-se na habituação quando da reexposição à caixa *hole-board* (FILE & WARDILL, 1975).

A esse respeito observamos um aumento significativo nos parâmetros estudados na caixa *hole-board*, principalmente nos animais dos grupos DP1E, DL1E e DL2E, em relação aos animais dos respectivos grupos controle. Pode-se, então, supor que os animais de 1ª e 2ª gerações apresentaram exploração acentuada, o que poderia ser interpretado como uma emocionalidade (medo) diminuída, talvez por alterações catecolaminérgicas no SNC ocorridas durante o desenvolvimento dos mesmos. Este teste demonstra, entretanto, que a habituação dos animais, ao menos aparentemente, não é afetada, já que os parâmetros testados mostraram-se diminuídos significativamente, no caso do reteste em relação ao teste, dentro do mesmo grupo.

Recorde-se o fato de que o pesticida retardou a descida dos testículos, visto que também este guarda correlação com a atividade de sistemas catecolaminérgicos, pois a mesma regula as secreções de LH e FSH (KYZER & YOUNGBLOOD, 1978; RAUM *et alii*, 1990; STEGER *et alii*, 1990). Manipulações farmacológicas que interrompam a neurotransmissão catecolami-

nérgica no SNC bloqueiam a expressão de fenômenos que dependem da liberação de LH e FSH como a ovulação (McCANN & MOSS, 1975) e a descida dos testículos (MARIC *et alii*, 1974). Embora esses fatos sejam amplamente verificados, existem ainda consideráveis controvérsias a respeito de qual catecolamina é responsável pelos efeitos observados.

Assim, o retardo na descida dos testículos e as alterações comportamentais de ratos adultos e filhotes observadas no presente trabalho teriam uma base comum: modificações produzidas pelo pesticida nos níveis de neurotransmissores ou na sensibilidade dos receptores de catecolaminas. Tais alterações poderiam ser devidas, portanto, ao anacronismo entre a maturação do SNC e os padrões de secreção de testosterona.

Atualmente acredita-se que todo comportamento é reflexo da função cerebral. A ação do cérebro não se correlaciona somente com comportamentos tipo comer e beber, mas também com funções como pensar, aprender e sentir emoções. Desta forma, as desordens emocionais e cognitivas seriam resultantes de distúrbios cerebrais, ao menos parcialmente.

O cérebro é constituído de unidades - células - que de alguma forma controlam o comportamento. Em última análise, portanto, estas células seriam influenciadas por outras (um indivíduo - a sociedade), ou ainda, por fatores ambientais.

Apesar da evidência de localização de algumas funções cognitivas como a linguagem, permanece a idéia de que as funções afetivas ou emocionais não são localizáveis. O comportamento deve ser a expressão da atividade de todo o cérebro como um conjunto. Talvez as funções mais essenciais, como a preservação da vida, sejam determinadas por pequenas porções do mesmo, enquanto que as faculdades mais elaboradas provêm, mais provavelmente, da interconexão de muitas regiões cerebrais (KANDEL, 1985).

Comportamentos mais refinados, que dependem de integrações de diversas vias nervosas, seriam mais facilmente afetados, justamente por receberem inúmeras influências de diversas regiões cerebrais.

Dados de literatura indicam que a habilidade do dieldrin em afetar o comportamento animal é relacionado com a complexidade do mesmo, ou seja, ele produziria efeitos comportamentais somente em tarefas aonde estaria envolvida a capacidade adaptativa do organismo, desafiada pela exposição a estresse não controlável pelo indivíduo.

Este estresse não controlável, tem sido relacionado a alterações na síntese e na utilização de NA e DA. Mais ainda, a hiperexcitabilidade comportamental produzida pelo dieldrin, tem alguns aspectos similares àquela induzida por agentes estimulantes e neuroexcitatórios, como a anfetamina e o PTZ (CARLSON & ROSELLINI, 1987). Talvez os presentes dados reflitam

uma combinação de mudanças pelo estresse e pelo aldrin, na função neurotransmissora, em especial catecolaminérgica, diretamente ou não (testosterona, LH), onde o inseticida aumentaria as mudanças vistas em situações de estresse.

A corticosterona, o principal glicocorticóide de ocorrência natural no rato, possui pronunciadas influências no condicionamento e em diversos comportamentos. Uma pequena dose de corticosterona, administrada imediatamente após a adrenalectomia, normaliza a extinção. Já foi demonstrado que o comportamento exploratório em um campo aberto é diminuído após a adrenalectomia, sendo que a administração deste glicocorticóide faz retornar esta atividade ao normal (VELDHUIS, 1982). A corticosterona está igualmente envolvida em situações de estresse (DUNN & KRAMARCY, 1984) ditadas, neste caso, pelo envolvimento do animal nos testes realizados (choque, meio ambiente novo, etc.).

Os primeiros trabalhos publicados sobre o estresse pré-natal em ratos procuraram verificar os efeitos do trauma materno nas características funcionais da prole.

Boa parte das observações do efeito do estresse pré-natal, sobre a resposta emocional da prole, baseiam-se na análise de comportamentos emitidos no campo aberto. No entanto, várias medidas fisiológicas são também capazes de refletir a resposta da prole adulta ao estresse.

Tem sido observadas alterações seletivas das taxas metabólicas de dopamina no córtex frontal e no sistema límbico do hemisfério direito de seres humanos com alto estado ansioso (KUHAR, 1986). Portanto, os achados de alteração do sistema dopaminérgico, tanto em fêmeas quanto em machos estressados, pré-natalmente ou quando adultos, são consistentes, com a expectativa de que a atividade cerebral deva ser afetada pelo estresse (DUNN & KRAMARCY, 1984; CABIB *et alii*, 1987; CARLSON & ROSELLINI, 1987).

Realmente, os inseticidas organoclorados, além de afetarem diversos sistemas centrais, podem aumentar os níveis de corticosterona plasmática (BHATIA, 1972). Este aumento de níveis de corticosterona poderiam implicar em uma maior responsividade a uma situação nova e estressante (por exemplo: a caixa de esQUIVA é estressante, já que o animal recebe choque nas patas), resultando, então, em menor habituação ou maior resposta a esta situação por parte dos animais testados.

Baseados em todos estes fatos, propôs-se realizar a dosagem de níveis plasmáticos de corticosterona em fêmeas após o parto ou a lactação, e em filhotes machos, quando adultos, de 1ª e 2ª gerações, dos diferentes grupos experimentais.

Apesar de não se ter evidenciado alterações no comportamento maternal, poder-se-ia pensar que se o inseticida fosse um fator estressante para a fêmea, afetando o desenvolvimento

da ninhada, através de mecanismos intrínsecos a esta condição. Atualmente sabe-se que os níveis séricos de corticosterona aumentam significativamente ao redor dos 10-20 dias de idade em ratos lactantes (*FINKEL et alii*, 1987). A partir do fato de que a interação mãe-filho é extremamente importante para o desenvolvimento deste último, fêmeas submetidas a um estresse podem prejudicar suas ninhadas.

No entanto, a única alteração observada nos presentes experimentos quanto aos níveis plasmáticos de corticosterona foi uma diminuição dos mesmos, naqueles animais expostos ao inseticida, enquanto lactantes. As fêmeas - mães - não foram afetadas. Segundo *BERRIDGE & DUNN* (1986) o comportamento exploratório medido pelo tempo durante o qual o animal investiga objetos em um ambiente novo, é diminuído pela exposição a vários estressores. A administração intracerebroventricular do fator de liberação de corticotrofina reduz o tempo médio no qual o animal passa em contato com o estímulo novo. Por outro lado o estresse pré-natal é capaz de aumentar aquele desencadeado pelo campo aberto (*PETERS*, 1982).

Em ratos estressados cronicamente, há uma redução significativa da resposta plasmática à corticosterona (*ARMARIO et alii*, 1984; *McCARTY et alii*, 1988), ou seja, haveria um decréscimo na resposta neuroendócrina à exposição ao mesmo estressor. Por outro lado, se este animal cronicamente estressado é submetido a um estresse novo, ele mostra uma resposta exagerada do sistema simpático-adrenal (*McCARTY et alii*, 1988). Estes fatos, talvez em parte, estejam implicados com os presentes dados, uma vez que o inseticida realmente pode funcionar como um estressor em uma fase na qual o animal está se desenvolvendo. Apesar dos níveis não se apresentarem alterados, nada pode ser afirmado quanto à afinidade dos receptores.

De acordo com *GELLERT & WILSON* (1979) machos e fêmeas de seis meses de idade, cujas mães foram expostas ao aldrin ou dieldrin (3,0 mg/kg) durante a prenhez (dias 14-20) apresentaram aumento do peso das adrenais.

Assim não podemos incriminar o fator estresse materno e/ou dos filhotes como sendo o principal promotor das alterações observadas neste estudo.

Desta forma, os resultados obtidos indicam alterações, tanto metabólicas, como funcionais decorrentes da exposição ao inseticida, mas não mudanças morfológicas, já que não foi possível detectar danos às células nervosas quando foram realizados cortes histológicos seriados. De fato, apesar da evidência clínica de distúrbios nervosos centrais, a intoxicação com dieldrin não foi associada a mudanças morfológicas, em mamíferos ou em aves. No entanto, *GILMOUR & SYNGE* (1987) descreveram a presença de lesões focais cérebro corticais em um cão intoxicado por este inseticida.

A resposta à novidade parece envolver a operação de diversos mecanismos, como a coordenação sensorial e motora, motivação, cognição/aprendizado e memória.

Normalmente, as tarefas de esQUIVA são classificadas em ativa e passiva. Na ativa o animal somente pode evitar o choque através de algum comportamento ativo, enquanto nas tarefas de esQUIVA passiva ele pode evitar o choque mantendo-se imóvel ou não entrando em contato com determinadas partes do aparelho experimental.

Nesse sentido verificou-se diferente comportamento dos animais dos diversos grupos na caixa de esQUIVA ativa e na latência na caixa de esQUIVA passiva. Os modelos experimentais ligados ao aprendizado e memória são bastante sensíveis para detectar alterações produzidas por agentes tóxicos.

Como aprendizagem podemos considerar todos os processos biológicos que envolvem aquisição de informação, e como memória todos aqueles envolvendo manutenção e subsequente evocação da informação, que ocorre após terminada a situação de aprendizagem.

A técnica de esQUIVA ativa de duas vias engloba aspectos sensoriais, motores e associativos. Assim, substâncias que interferem com a função motora ou sensorial são capazes de introduzir um desvio nos resultados obtidos.

As funções mais complexas são, em geral, mais facilmente prejudicadas que as mais simples e, portanto, básicas para a sobrevivência do animal. A arquitetura funcional dos neurônios também parece desempenhar importante papel nesta intoxicação. Células que são sinápticamente ativadas por poucas células exibem um pequeno grau de mudanças; enquanto que neurônios que têm grande número de sinapses funcionam como integradores de impulsos de muitas fontes simultaneamente e exibem maiores mudanças. As vias neurais polissinápticas parecem mostrar-se mais sensíveis a mudanças da resposta durante a intoxicação que aquelas monossinápticas (JOY, 1982a).

Pode-se supor que esteja envolvido nos resultados na caixa de esQUIVA ativa, apenas o aumento da função motora. Todavia, a não ocorrência de diferenças no número de cruzamentos efetuados durante o teste realizado na caixa de esQUIVA ativa e a falta de alterações do comportamento estereotipado, corroboram com a noção de que os efeitos no desempenho dos animais nos diversos testes não se deve unicamente a um aumento da atividade motora. Além disso, a exploração não condicionada no aparelho não influencia marcadamente o desenvolvimento temporal da resposta (LORENZIM *et alii*, 1986). Além disso, observamos menor latência para passagem para o lado escuro na caixa de esQUIVA passiva dos animais do grupo DL1E.

Deve-se considerar que talvez os resultados fossem mais consistentes se se tivesse adotado um número maior de animais por grupo ou um outro delineamento experimental.

Muitas formas primitivas de aprendizado aparecem muito cedo na ontogenese do rato. A esquiva passiva em sua expressão primitiva, como movimentos para evitar um evento aversivo, é estabelecida nas primeiras horas pós-natais (KÖLLNER *et alii*, 1988). O aumento da aquisição no processo de aprendizagem se dá entre a 3ª e 5ª semana de vida, e reflete o enriquecimento do repertório comportamental dependente da maturação da atividade do SNC. Há um envolvimento de receptores dopaminérgicos em processos de aquisição e retenção de memória (ARCHER *et alii*, 1982; ICHIHARA *et alii*, 1988; CORNWELL-JONES *et alii*, 1989). É interessante notar ainda, que segundo VAN OYEN *et alii* (1980) a presença de testosterona parece ser de particular relevância na diferença de comportamento de ambos os sexos no teste de esquiva passiva.

Poder-se-ia tentar explicar os dados encontrados na esquiva ativa por alteração da sensibilidade do animal, no caso tátil, ao choque. No entanto, quando realizou-se o teste de sensibilidade térmica na placa quente, não observou-se alterações significativas quanto aos parâmetros testados. Dessa forma, ao saber-se que os fatos do meio ambiente são codificados (aquisição de informação) e armazenados no SNC, e um maior comportamento exploratório poderia provocar uma maior interação do animal com o meio e, portanto, facilitar a associação de estímulos e a aquisição de informações, é possível inferir que a presença do aldrin no animal interfira nesta interação.

Tomados em conjunto os resultados aqui expostos, sugerem alteração a nível da diferenciação sexual no período perinatal, uma vez que as fêmeas demonstram maior locomoção no campo aberto e uma menor latência na caixa de esquiva passiva, fatos ocorridos entre os animais presentemente estudados, aliado ao retardo da descida dos testículos dos filhotes observado neste trabalho. O sistema catecolaminérgico estaria envolvido em tais alterações. Os efeitos interativos, entre hormônios e monoaminas no desenvolvimento do sistema nervoso são de importância na diferenciação sexual do cérebro. Há evidências de que interferências com sistemas aminérgicos, durante períodos críticos de diferenciação sexual, podem alterar a expressão esteróide dependente de comportamentos relacionados com o sexo na idade adulta.

O 18º dia de desenvolvimento pré-natal representaria o ponto crítico no processo de diferenciação sexual do cérebro de fetos de ratos (WARD, 1977), estendendo-se até os primeiros sete a dez dias de vida (RHEES *et alii*, 1990).

Manipulações que interferiram com os níveis de testosterona nos dias 18 e 19 de prenhez,

ou após o nascimento, resultariam em desmasculinização incompleta ou feminilização de comportamentos sexualmente dimórficos, observados em machos quando adultos (RAUM *et alii*, 1990).

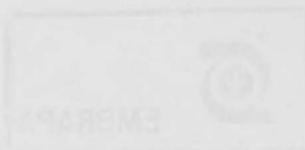
Outros testes poderão confirmar tal hipótese, como o estudo do comportamento sexual, atividade geral e o desempenho de fêmeas em uma caixa de esQUIVA passiva, ou mesmo a dosagem de níveis hormonais e de catecolaminas nos animais; bem como dos níveis de inseticida na gordura de fêmeas de 1ª geração (no caso de alterações na 2ª geração). Tal alteração dar-se-ia de modo sutil, evidenciando-se através de comportamentos mais elaborados e sem sinais evidentes de toxicidade materna ou dos filhotes na dose aqui empregada.

Os presentes experimentos demonstram envolvimento do aldrin em uma série de alterações no desenvolvimento de ratos expostos perinatalmente, o que evidencia possibilidade de danos em organismos, principalmente os imaturos, quando aplicados indiscriminadamente no meio ambiente. As alterações observadas nos animais de 2ª geração, demonstram a sensibilidade da metodologia comportamental, na detecção de alterações sutis, determinadas por xenobióticos.

7 - CONCLUSÕES

- A exposição de ratas ao aldrin não causou prejuízo na taxa de prenhez e não produziu qualquer indício evidente de toxicidade materna.
- A exposição ao aldrin diminuiu a taxa de viabilidade ao desmame de filhotes de 1ª geração, mas não apresenta efeitos nos filhotes de 2ª geração.
- O aldrin não afetou, de modo grosseiro, o comportamento maternal de fêmeas adultas e de 1ª geração.
- A exposição ao inseticida afetou o desenvolvimento físico e neurocomportamental de filhotes de 1ª e 2ª gerações. Foi observado adiantamento na erupção do dente incisivo, atraso na descida dos testículos e na exteriorização de alguns reflexos, além de alterações na atividade geral; de filhotes.
- A exposição perinatal ao aldrin não afetou a sensibilidade térmica de ratos de 1ª geração, aos 45 dias de idade.
- O aldrin, se administrado perinatalmente, não alterou a sensibilidade convulsiva ao som de ratos adultos de 1ª geração, aos 90 dias de idade.
- Os animais adultos submetidos perinatalmente ao aldrin apresentaram um limiar maior para a convulsão induzida pelo pentilenotetrazol nas 1ª e 2ª gerações e menor no que se refere a estriçnicina na 1ª geração. Não foram constatadas diferenças quanto à convulsão por picrotoxina nas duas gerações estudadas.
- Os ratos, de 1ª e 2ª gerações, quando adultos, apresentaram locomoção aumentada no campo aberto. Esta locomoção foi significativamente maior após 45 minutos, mas não após 30 minutos, da administração de anfetamina. A apomorfina (0,2 mg/kg) não foi capaz de reduzir tanto a locomoção dos animais expostos ao pesticida, como a dos que perteciam aos grupos controles na 1ª geração.
- Não foram constadas diferenças na estereotipia de ratos de 1ª geração, expostos ou não ao aldrin.
- A exposição ao aldrin alterou os parâmetros observados em uma caixa de esquiva ativa de duas vias, em relação aos animais de 1ª e 2ª gerações. Houve mudanças na porcentagem de esquivas, além de uma menor latência de choque no aparelho.
- A exposição de ratos, enquanto lactantes, ao aldrin, diminuiu a latência para o cruzamento em uma caixa de esquiva passiva, nos animais de 1ª geração.

- A exposição ao aldrin aumentou o comportamento exploratório (frequência e tempo de observação de objetos) em uma caixa de hole-board, nos animais de 1ª e 2ª gerações.
- A exposição de ratos, enquanto lactantes, ao aldrin, diminuiu os níveis plasmáticos de corticosterona nos machos de 1ª geração.
- Não foi constatada a presença de aldrin, ou de seu principal metabólito, o dieldrin, no sangue de animais adultos de 1ª geração.
- Não foram constatadas alterações morfológicas no cérebro de ratos de 1ª geração, quando adultos.



8 - RESUMO

Propôs-se estudar alguns dos efeitos da administração perinatal de aldrin em ratos de 1ª e 2ª gerações. Procurou-se dessa forma evidenciar não só possíveis alterações neurocomportamentais e reprodutivas induzidas pelo pesticida, como também efeitos deste no desenvolvimento físico dos animais, quando jovens e quando adultos (90 dias).

Para tanto, tratou-se fêmeas com 1,0 mg/kg de aldrin em três fases distintas: 35 dias antes do acasalamento e prenhez durante a prenhez ou durante a lactação. Para a obtenção da 2ª geração, fêmeas, filhas destas ratas tratadas com o inseticida, foram cruzadas com machos íntegros, não recebendo qualquer tratamento adicional.

Nos filhotes até 26 dias de vida, estudou-se os efeitos do aldrin em seu desenvolvimento físico e neurocomportamental, como também na atividade geral. Nesta ocasião, observou-se alterações no tempo efetivo 50% - TE₅₀, para o aparecimento de parâmetros físicos, principalmente em relação ao adiantamento da erupção dente incisivo (com exceção de AP1E) e no retardo da descida dos testículos, para os filhotes expostos ao aldrin. Foi evidenciando ainda, atraso no aparecimento de reflexos, como endireitamento e de subir (DP1E, DPL1E, DP2E e DL2E); além de alterações na atividade geral dos filhotes expostos ao pesticida. Aos 45 dias de idade, os filhotes de 1ª geração tiveram sua sensibilidade térmica avaliada; não se constatando qualquer prejuízo.

Nos animais adultos, realizaram-se diferentes testes, constatando-se o seguinte: a) os animais (AP1E, DP1E e DPL1E) não são sensíveis à convulsão por som ou quando esta é induzida pela picrotoxina, no entanto, podem ser sensíveis à estricnina (DP1E), enquanto que o PTZ aumenta o limiar convulsivo (PD1E e DP2E); b) os animais apresentaram maior atividade locomotora em um campo aberto, com ou sem a influência de drogas, como a anfetamina (AP1E, DP1E, DL1E, DP2E e DL2E) ou apomorfina (DL1E e DL2E); c) o inseticida não afetou o comportamento estereotipado induzido pela apomorfina; d) em uma caixa de esquiva ativa de duas vias ocorreu uma diminuição da latência de choque (DL1E, DP2E e DL2E) e alteração quanto à porcentagem de esquiva (AP1E e DP2E); e) em uma caixa de esquiva passiva os ratos (DL1E) apresentaram menor latência para o cruzamento; f) apresentaram, ainda, maior frequência e tempo de observação na caixa de *hole-board* (DP1E, DL1E e DL2E).

Não foram observados prejuízos decorrentes da ação ao aldrin com exceção da taxa de viabilidade de filhotes ao desmame, no que se refere à 1ª geração.

Estas alterações, possivelmente, são devidas à ação do aldrin no desenvolvimento do SNC dos filhotes cujas mães foram tratadas nas fases de prenhez e lactação, já que ocorreu maior número de alterações nos filhotes de ratas expostas nestas fases. Além disso, não foram constatadas aberrações no comportamento maternal, bem como a ausência de mal-formações morfológicas no cérebro. Neste sentido, não se constatou a presença de aldrin ou dieldrin no plasma. Pode-se supor, assim, que as alterações observadas, são importantes e se não todas, pelo menos algumas, são permanentes, já que são verificadas nos filhotes quando adultos.

Poder-se-ia imaginar que o aldrin produziria efeitos em tarefas aonde estariam envolvidas primordialmente a capacidade adaptativa do organismo, atuando como fator estressor, no desenvolvimento animal; o que causaria alterações semelhantes às encontradas neste trabalho. Assim evidenciou-se que o aldrin poderia servir em parte como um estressor, já que diminuiu os níveis de corticosterona em animais a ele expostos, mas só enquanto lactantes (1ª geração).

Procurou-se então explicar os danos obtidos através do anacronismo entre a maturação do SNC, no que se refere, principalmente, ao sistema catecolaminérgico, e os padrões de secreção de testosterona; já que há evidências de que interferências com este sistema durante o período de diferenciação sexual pode alterar o desempenho dos animais, em testes cujo comportamento é sexualmente dimórfico, além disso, muitos dos testes aqui empregues servem como indicadores de alterações no sistema catecolaminérgico, que, também, está envolvido com a descida dos testículos.

As alterações observadas nos animais de 2ª geração, podem ser devidas a níveis de aldrin ou dieldrin não detectáveis pela metodologia empregada em fêmeas de 1ª geração; ou a uma alteração no genótipo (embora trabalhos recentes questionem os efeitos mutagênicos do aldrin, ao menos em doses como as aqui utilizadas), ou a uma alteração sutil no comportamento maternal devido a estresse, o que desmasculinizaria os filhotes machos.

9 - BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, J.; BUELKE-SAM, J.; KIMMEL, C.A.; NELSON, C.J. Collaborative behavioral teratology study: protocol design and testing procedures. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 7: 579-586, 1985.
- ADAMSON, E. Developmental activities of the epidermal growth factor receptor. In: NILSEN-HAMILTON, M. *Growth Factors and Development*. New York, Academic Press, 1990, p. 1-29.
- ALBERTSON, T.; JOY, R.; STARK, L. Chlorinated hydrocarbon pesticides and amygdaloid kindling. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 7: 233-237, 1985.
- ALDER, S. Behavioral teratology. In: ZBINDEN, G.; RACAGNI, G.; CUOMO V. & WEISS, B. *Application of Behavioral Pharmacology in Toxicology*. New York, Raven Press, 1983, p. 57-66.
- ALY, O. & BADAWY, M. Organochlorine residues in fish the river Nile Egypt. *Bull Environ. Contam. Toxicol.*, 33: 256-252, 1984.
- ANTUNES-MADEIRA, M. & MADEIRA, V. Membrane partitioning of organophosphorus and organochloride insecticides and its implications for mechanisms of toxicity. *Pestic. Sci.*, 26: 167-179, 1989.
- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. *Anim. Behav.*, 21: 205-235, 1973.
- ARCHER, T.; ÖGREN, S.; JOHANSSON, G.; ROSS, S. DSP-4-induced two-way active avoidance impairment in rats: involvement of central and not peripheral noradrenaline depletion. *Psychopharmacology*, 76: 303-309, 1982.
- ARMARIO, A.; CASTELLANOS, J.; BALASCH, J. Dissociation between corticosterone and growth hormone adaptation to chronic stress in the rat. *Horm. Metabol. Res.*, 16: 142-145, 1984.
- ASHWOOD-SMITH, M. The genetic toxicology of aldrin and dieldrin. *Mutation Research*, 86: 137-154, 1981.
- AZEVEDO, F. *Determinação dos níveis séricos de inseticidas organoclorados em trabalhadores expostos*. São Paulo, 1979, 100 p. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo - USP.
- BARDO, M.; BOWLING, S.; PIERCE, R. Changes in locomotion and dopamine neurotransmission following amphetamine haloperidol, and exposure to novel environmental stimuli. *Psychopharmacology*, 101: 338-343, 1990.
- BERGERSEN, E. Aldrin, dieldrin and mercury profiles in recent lake sediments at the rocky mountain arsenal, Colorado. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 16: 61-67, 1987.
- BERNARDI, M. & PALERMO-NETO, J. Effects of abrupt and gradual withdrawal from long-term haloperidol treatment on open field behavior of rats. *Psychopharmacology*, 65: 247-250, 1979.
- BERNARDI, M. & PALERMO-NETO, J. Dopamine and motor function. *Ciência e Cultura*, 32: 854-863, 1980.
- BERRIDGE, C.; DUNN, A. Corticotropin-releasing factor elicits naloxone-sensitive stress-like alterations in exploratory behavior in mice. *Regul. Pept.*, 16: 83-93, 1986.
- BHATIA, S.; SHARMA, S.; VENKITASUBRAMANIAN, T. Acute dieldrin toxicity: biochemical changes in the blood. *Arch. Environ. Health*, 24: 369-372, 1972.
- BIDWELL, S.; WEBER, E.; NEINHOLD, I.; CONNOR, T.; LEGATOR, M. Comprehensive evaluation for mutagenic activity of dieldrin. *Mutation Res.*, 31: 314, 1975.
- BLACK, I.; DICICCO-BLOOM, E. & DREYFUS, C. Nerve growth factor and the issue of mitosis in the nervous system. In: NILSEN-HAMILTON, M. *Growth Factors and Development*. New York, Academic Press, 1990, p. 161-191.
- BRAND, T. & SLOB, A.K. Peripubertal castration of male rats, adult open-field ambulation and partner preference behavior. *Behavioral Brain Research*, 30: 111-117, 1988.
- BROADHURST, P. Experiments in psychogenetics. In: EISENK, E. *Experiments in Personality*. London Routledge and Kegan Paul, 1960.
- BUELKE-SAM, J. & KIMMEL, C. Development and standardization of screening methods for behavioral teratology. *Teratology*, 20: 17-30, 1979.
- BURCHFIEL, J.L.; DUFFY, F.H. and SIM, V.M. Persistent effects of sarin and dieldrin upon the primate electroencephalogram. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 35: 365-379, 1976.
- CABIB, S.; KEMPF, E.; SCHLEEF, C.; MELE, A.; PUGLISI-ALLEGRA, S. Different effects of acute and chronic stress on two dopamine-mediated behaviors in the mouse. *Physiology & Behavior*, 43: 223-227, 1987.

- CÁCERES, O.; TUNDISI, J.; CASTELLANO, O. Residues of organochloride pesticides in reservoirs in São Paulo State. *Ciência e Cultura*, **39**: 259-264, 1987.
- CARLINI, E. *Farmacologia Prática sem Aparelhagem*. Savier, São Paulo, 1973, p. 192-193.
- CARLSON, J. & ROSELLINI, R. Exposure to low doses of the environmental chemical dieldrin causes behavioral deficits in animals prevented from coping with stress. *Psychopharmacology*, **91**: 122-126, 1987.
- CASTRO, V.L. & PALERMO-NETO, J. Effects of long-term aldrin administration on seizure susceptibility of rats. *Pharmacology & Toxicology*, **65**: 204-208, 1989.
- CASTRO, V.L. *Efeitos da administração prolongada de aldrin em ratos*, 1985, 190 p., São Paulo. Dissertação de Mestrado, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo - USP.
- CHAVOIX, C.; HANTRAYE, Ph.; BROUILLET, E.; GUIBERT, B.; FUKUDA, H.; DE la SAYETTE, V.; FOURNIER, D.; NAQUET, R.; MAZIÈRE, M. Status epilepticus induced by pentylenetetrazole modulates in vivo [^{11}C]Ro 15-1788 binding to benzodiazepine receptors. Effects of ligands acting at the supramolecular receptor complex. *European Journal of Pharmacology*, **146**: 207-214, 1988.
- CHERNOFF, N.; KAVLOCK, R.; KATHREIN, J.; DUNN, J.; HASEMAN, J. The prenatal effects of dieldrin and photodieldrin in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **31**: 302-303, 1975.
- CHIAVEGATTO, S. & BERNARDI, M. Prenatal versus postnatal effects on offspring weight gain of rats exposed to diphenhydramine: a critical evaluation of fostering procedures in rats. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1991, in-press.
- CLARK, Jr. D. & PROUTY, R. Disposition of dietary dieldrin in the little brown bat and correlation of skim levels with body burden. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **33**: 177-183, 1984.
- CLEMENS, L. & GLAUDE, B. Neuroendocrine control of adult sexual behavior. In: SCHNEIDER, D. *Reviews of Neuroscience*, Raven Press, New York, V. 4, 1979, p. 73-103.
- COHEN, S. Purification of a nerve growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neurocytotoxic antiserum. *Proc. Mat. Acad. Sa. (Wash)*, **46**: 302-311, 1960.
- CORNWELL-JONES, C.; DECKER, M.; CHANG, J.; COLE, B.; GOLTZ, K.; TRANT, T.; McGAUGH, J. Neonatal 6-hydroxydopa but not DSP-4, elevates brainstem monoamines and impairs inhibitory avoidance learning in developing rats. *Brain Research*, **493**: 258-268, 1989.
- DALE, W. & MILES, J. Quantitative method for determination of DDT and DDT-metabolites in blood serum. *Journal of AOAC*, **53**: 1287-1292, 1970.
- DAVIS, A.; JENNER, P.; MARSDEN, C. Differential ability of selective and non-selective dopamine agonists to induce climbing in the rat indicates the involvement of both D-1 and D-2 receptors in this behaviour. *Psychopharmacology*, **100**: 19-26, 1990.
- DAVIS, M. Neurochemical modulation of sensory-motor reactivity: acoustic and tactile startle reflexes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **4**: 241-263, 1980.
- DEAN, B.; DOAK, S.; SOMERVILLE, H. The potential mutagenicity of dieldrin (HEOD) in mammals. *Food Cosmet. Toxicol.*, **13**: 317-323, 1975.
- DEAN, M.; SMEATON, T.; STOCK, B. The influence of fetal and neonatal exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) on the testosterone status of neonatal male rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **53**: 315-322, 1980.
- DEICHMANN, W.; MacDONALD, W.; CUBIT, D. Dieldrin and DDT in the tissues of mice fed aldrin and DDT for seven generations. *Arch. Toxicol.*, **34**: 173-182, 1975.
- DESJARDINS, C. Morphological physiological and biochemical aspects of male reproduction in DIXON, R. *Reproductive Toxicology*, Raven Press, New York, 1985.
- DIKSHITH, T. & DATTAR, K. Endosulfan: lack of cytogenetic effects in male rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **20**: 826-833, 1978.
- DITRAGLIA, D.; BROWN, D.P.; NAMEKATA, T. and IVERSON, N. Mortality study of workers employed at organochlorine pesticides manufacturing plants. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **7**(4): 140-146, 1981.
- DIX, K.; VANDERPAUW, C. & McCARTHY, W. Toxicity studies with dieldrin teratological studies in mice dosed orally with HEOD. *Teratology*, **16**: 57-62, 1977.
- DOULL, J. Factors influencing toxicology. In: CASARETT, J.L. & DOULL, J. *Toxicology - The Basic Science of Poisons*, New York, MacMillan, 1975, p.133-147.
- DUNN, A. & KRAMARCY, N. Neurochemical responses in stress: relationships between the hypothalamic-pituitary-adrenal and catecholamine systems. In: IVERSEN, L.; IVERSEN, S. & SNYDER, S. ed. *Handbook of Psychopharmacology Drugs, Neurotransmitters and Behavior*, Plenum Press, New York, 1984, p. 455-515.
- ELIASON, B. & POSNER, H. Placental passage of ^{14}C -dieldrin altered by gestational age and plasma proteins. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **111**: 925-929, 1971.

- ELSNER, J. Systematic information acquisition in behavioral toxicology In: ZBINDEN, G. *et alii* **Application of Behavioral Pharmacology in Toxicology**, Raven Press, New York, 1983.
- FELÍCIO, L. Efeitos do bromopride em parâmetros de comportamento e de reprodução em ratos. Dissertação de Mestrado, 1985, 205 p., São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo - USP.
- FELÍCIO, L.; PALERMO-NETO, J. & NASELLO, A. Perinatal bromopride treatment: effects on motor activity and stereotyped behavior of offspring. **Physiology & Behavior**, **45**: 1081-1085, 1989.
- FENDICK, E.; MATHER-MIHAICH, E.; HOUCK, K.; St CLAIR, M.; FAUST, J.; ROCKWELL, C. and OWENS, M. Ecological toxicology and human health effects of heptachlor. **Review Environmental Contamination and Toxicology**, **111**: 61-142, 1990.
- FERNICOLA, N.A.G.G. & AZEVEDO, F.A. Serum levels of organochlorine insecticides in humans in São Paulo, Brazil. **Vet. Hum. Toxicol.**, **24**(2): 91-93, 1982.
- FILE, S. & WARDILL, A. The reliability of the hole-board apparatus. **Psychopharmacologia**, **44**: 47-51, 1975.
- FINKEL, Y.; SAHGEN, B.; ENEROTH, P. Prolactin AVP angiotensin-II, corticosterone and aldosterone in the rat during weaning. **Acta Physiol. Scand.**, **129**: 319-323, 1987.
- FRANĀKOVÁ, S. Maternal behavior in females of the laboratory rat selected for high and low activity and defecation rates. **Activ. Nerv. Sup.**, **27**: 186-198, 1985.
- GANT, D.; ELDEFRAWI, M.; ELDEFRAWI, A. Cyclodiene insecticides inhibit GABA receptor-regulated chloride transport. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, **88**: 313-321, 1987.
- GELLERT, R.; WILSON, C. Reproductive function in rats exposed prenatally to pesticides and polychlorinated biphenyls (PCB). **Environmental Research**, **18**: 437-443, 1979.
- GEYER, M.; RUSSO, P.; SEGAL, D.; KUCZENSKI, R. Effects of apomorphine and amphetamine on patterns of locomotor and investigatory behavior in rats. **Pharmacology Biochemistry & Behavior**, **28**: 393-399, 1987.
- GILMOUR, J. & SYNGE, B. Brain changes in a dog poisoned by the insecticide dieldrin. **J. Comp. Path.**, **97**: 273-279, 1987.
- GIORGIO, O.; DE MONTIS, G.; PORCEDDU, M.; MELE, S.; CALDERINI, G.; TOFFANO, G.; BIGGIO, G. Developmental and age-related changes in D1-dopamine receptors and dopamine content in the rat striatum. **Developmental Brain Research**, **35**: 283-290, 1987.
- GODDARD, G.; McINTYRE, D.; LEECH, C. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. **Exp. Neurol.**, **25**: 295-330, 1969.
- GOMES, M.S.; BERNARDI, M.; DE SOUZA-SPINOZA, H. Pyrethroid insecticides and pregnancy: effects on physical and behavioural development of rats. **Veterinary and Human Toxicology**, 1991 (in-press).
- GRAY-JR, L.; KAVLOCK-Jr, R.; CHERNOFF, N.; GRAY, J.; McLAMB, J. Perinatal toxicity of endrin in rodents III alterations of behavioral ontogeny. **Toxicology**, **21**: 187-202, 1981.
- GUILLEMIN, R.; CLAYTON, G.; LIPSCOMB, H. & SMITH, J. Fluorometric measurement of rat plasma and adrenal corticosterone concentration. **J. Lab. Clin. Med.**, **53**: 830-832, 1959.
- GUPTA, P. Neurotoxicity of chronic chlorinated hydrocarbon insecticide poisoning - a clinical and electroencephalographia study in man. **Indian J. Med. Res.**, **63**: 601-619, 1975.
- HALL, C.S. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory behavior. **J. Comp. Psychol.**, **22**: 345-352, 1936.
- HEINSBROEK, R.; VAN HAAREN, F.; VAN DE POLL, N. Sex differences in passive avoidance behavior of rats: sex-dependent susceptibility to shock-induced behavioral depression. **Physiology & Behavior**, **43**: 201-206, 1988.
- HEINZ, G.; HILL, E.; CONTRERA, J. Dopamine and norepinephrine depletion in ring doves fed DDE dieldrin and aroclor 1254. **Toxicology and Applied Pharmacology**, **53**: 75-82, 1980.
- HITCHCOK, F. The comparative activity of male and female albino rats. **Am. J. Physiol.**, **75**: 205-210, 1925.
- HOKFELT, T.; JOHANSSON, O.; HOLETS, V.; MEISTER, B.; MELANDER, T. Distribution of neuropeptides with special reference to their coexistence with classical transmitters. In: MELTZER, H.Y. **Psychopharmacology - The Third Generation of Progress**. New York, Raven Press, 1987, p. 401-416.
- HULL, E.; NISHITA, J.; BITRAM, D. Perinatal dopaminem - related drugs demasculinize rats. **Science**, **224**: 1011-1013, 1984.
- ICHIHARA, K.; NABESHIMA, T.; KAMEYAMA, T. Effects of haloperidol, sulpiride and SCH 23390 on passive avoidance learning in mice. **European Journal of Pharmacology**, **154**: 435-442, 1988.
- JOBE, C.; PICCHIONI, A.; CHIN, L. Role of brain norepinephrine in audiogenic seizure in the rat. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, **184**: 1-10, 1973.

- JOY,R.M. Electrical correlates of preconvulsive and convulsive doses of chlorinated hydrocarbon insecticides in the CNS. *Neuropharmacology*, **12**: 63-76, 1973.
- JOY,R.M. Alteration of sensory and motor evoked responses by dieldrin. *Neuropharmacology*, **13**: 93-110, 1974.
- JOY,R. The alteration by dieldrin of cortical excitability conditioned by sensory stimuli. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **38**: 357-368, 1976(a).
- JOY,R.M. Convulsive properties of chlorinated hydrocarbon insecticides in the cat central nervous system. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **35**: 95-106, 1976b.
- JOY,R.M. Mode of action of lindane, dieldrin and related insecticides in the central nervous system. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, **4**: 813-823, 1982(a).
- JOY,R.M. Chlorinated hydrocarbon insecticides. In: ECOBICHON,D. & JOY,R.M. *Pesticides and Neurological Diseases*, CRC Press, Florida, 1982(b), p. 91-150.
- KANDEL,E. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: KANDEL,E. & SCHATZ,J. *Principles of Neuroscience*, Elsevier, New York, 1985, p. 816-833.
- KAZANTZIS,G.; McLAUGHLIN,A. & PRIOR,P. Poisoning in industrial workers by the insecticide aldrin. *Br. J. Med.*, **21**: 46-56, 1964.
- KELLEY,M.; MONACK,J.; SAFES,S. Effects of cytochrome P-450 monooxygenase inducers on mouse hepatic microsomal metabolism of testosterone and alkylresorufins. *Biochemical Pharmacology*, **39**: 1991-1998, 1990.
- KHERA,K.S.; VILLENEUVE,D.; TERRY,G.; DANOPIO,L.; NASH,L.; TRIVETT,G. Mirex: a teratogenicity, dominant lethal and tissue distribution study in rats. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **14**: 25-29, 1976.
- KING,Jr.,L.E. & CARPENTER,G.F. Epidermal growth factor. In: GOLDSMITH,L.A. *Biochemistry and Physiology of the Skin*. New York, Oxford University Press, 1983, p. 269-281.
- KIZER,J.S. & YOUNGBLOOD,W.W. Neurotransmitter systems and central neuroendocrine regulation. In: LIPTON,M.A.; DIMASCIO,A.; KILLAN,K.F. *Psychopharmacology: a Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1978, p. 465-486.
- KLASSEN,C.D.; AMDUR,M.D.; DOULL,J. *Toxicology*. 3 ed., New York, MacMillan, 1986, 974 p.
- KÖLLNER,O.; KÖLLNER,V.; GÖB,R.; KLINGBERG,F. Ontogenetic development of avoidance learning in rats after eye opening. *Biomed. Biochim. Acta*, **47**: 985-996, 1988.
- KUHAR,M.J. Neuroanatomical substrates of anxiety: a brief survey. *TINS*, **9**: 307-311, 1986.
- LADER,M. Drug induced extrapyramidal syndromes. *J. Key. Coll. Phycus. Lond.*, **5**: 87-98, 1978.
- LAWRENCE,L. & CASIDA,J. Interactions of lindane, toxaphene and cyclodienes with brain-specific t-butylbicyclopophosphorothionate receptor. *Life Sciences*, **35**: 171-178, 1984.
- LINDSLEY,D. The reticular activating system and perceptual integration. In: SHEER,D. *Electrical stimulation of the brain and interdisciplinary survey of neurobehavioral integrative system*, University of Texas Press, 1965, p. 331-349.
- LITCHFIELD,J. A method for rapid graphic solution of time - per cent effect curves. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **97**: 399-408, 1949.
- LORENZINI,C.; BUCHERELLI & GIACHETTI,A. Some factors influencing conditioned and spontaneous behavior of rats in the light-dark box test. *Physiology & Behavior*, **36**: 97-101, 1986.
- MACHADO,A. *Neuroanatomia funcional*, Livraria Athneu, Rio de Janeiro, 1983, 292 p.
- MANN,H. & WHITNEY,D. On a test of wheterm one of two random variables in stachastically larger then the other. *Ann. Math. Statist.*, **18**: 50, 1947.
- MARIC,D.; TADIC,R.; MILINE,R. The influence of the gonads on the functional development of the hypothalamo-hypophysial system of the male rat. *Neuroendocrinology*, **15**: 92-98, 1974.
- MASLANSKY,C.J. & WILLIAMS,G.M. Evidence for an epigenetic mode of action in organochlorine pesticides hepatocarcinogenicity: a lack of genotoxicity in rat, mouse and hamster hepatocytes. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **8**: 121-130, 1981.
- MASON,S. *Catecholamines and Behaviour*. Cambridge University Press, London, 1984, p. 104-119.
- MATSUMURA,F. & TANAKA,K. Molecular basis of neuroexcitatory actions of cyclodiene-type insecticides. In: NARAHASHI,T. *Cellular and Molecular Toxicology*, New York, Raven Press, 1984, p. 225-240.
- MATSUMURA,F. Involvement of picrotoxinin receptor in the action of cyclodiene insecticides. *Neurotoxicology*, **6**: 139-164, 1985.
- McCANN,S.M. & MOSS,R.L. Putative neurotransmitters involved in discharging gonadotropin-

- releasing neurohormones and the action of LH-releasing hormone on the CNS. *Life Sci.*, **16**: 833-852, 1975.
- MCCARTY,R.; HORWATT,K.; KONARSKA,M. Chronic stress and sympathetic-adrenal medullary responsiveness. *Soc. Sci. Med.*, **26**: 333-341, 1988.
- MCDONALD,J.; JOHNSTON,M. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Research Reviews*, **15**: 41-70, 1990.
- MCGIVERN,R.F.; CLANCY,A.N.; HILL,M.A.; NOBLE,E.P. Prenatal alcohol exposure alters adult expression of sexually dimorphic behaviors in the rat. *Science*, **224**: 896-898, 1984.
- MCGIVERN,R.F.; POLAND,R.E.; TAYLOR,A.N.; BRANCH,B.J.; RAUM,W.J. Prenatal stress feminizes adult male saccharin preference and maze learning. *Monogr. Neural. Sci.*, **12**: 172-178, 1986.
- MONIZ,A.C.; BERNARDI,N.; SOUZA-SPINOSA,H.; PALERMO-NETO,J. Effects of exposure to a pyrethroid insecticide during lactation on the behavior of infant and adult rats. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, **23**: 45-48, 1990.
- MONTGOMERY,K.C. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **48**: 254-260, 1955.
- MORGAN,C.T. Comportamento instintivo. In: *Psicologia Fisiológica*, EDUSP, São Paulo, 1973, 537-563
- MOYER,R. *The Psychobiology of Agression*, New York, Harper & Row, 1976, 402 p.
- MURPHY,S. Toxic effects of pesticides. In: KLAASSEN,C.; AMDUR,M.; DOULL,J. *Casarett and Doull's Toxicology - The Basic Science of Poisons*, MacMillan Publishing Company, New York, 3 ed., 1986, p. 519-581.
- NOHYNEK,G.J.; MULLER,W.F.; COULSTON,F. and KORTE,F. Metabolism excretion and tissue distribution of (¹⁴C) photodieldrin in nonhuman primates following oral administration and intravenous injection. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **3**: 1-9, 1979.
- O'KEEFE,J. & NADEL,L. *The Hippocampus as a Cognitive Map*, Oxford University Press, Oxford, 1978.
- OLSON,K.; BONSH,G. & MATSUMURA,F. Pre and postnatal exposure to dieldrin: persistent stimulatory and behavioral effects. *Pesticides Biochemistry and Physiology*, **13**: 20-33, 1980.
- ONOUZUKA,M.; NAKAGAKI,I.; SASAKI,S. Pentylentetrazole-induced seizure activity produces an increased release of calcium from endoplasmic reticulum by mediating cyclic AMP-dependent protein phosphorylation in rat cerebral cortex. *Gen. Pharmacol.*, **20**: 627-634, 1989.
- PAPP,A.; FEHÉR,O & ERDÉLYI,L. The ionic mechanism of the pentylentetrazol convulsions. *Acta Biologica Hungarica*, **38**: 349-362, 1987.
- PARTANEN,A. Epidermal growth factor and transforming growth factor- α in the development of epithelial-mesenchymal organs of the mouse. In: NILSEN-HAMILTON,M. *Growth Factors and Development*. New York, Academic Press, 1990, p. 31-56.
- PETERS,D. Prenatal stress: effects on brain biogenic amines and plasma corticosterone levels. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **17**: 721-726, 1982.
- PINES,A.; CUCOS,S.; EVER-HADANI,P. & RON,M. Some organochlorine insecticide and polychlorinated biphenyl blood residues in infertile males in the general Israeli population of the middle 1980's. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**: 587-597, 1987.
- POLISHUK,Z.W.; WASSERMANN,D.; GRONER,Y.; LAZAROVICI,S. Effects of pregnancy on storage of organochlorine insecticides. *Arch. Environ. Health*, **20**: 215-217, 1970.
- PROBST,G.; McMAHAN,R.; HILL,R.; THOMPSON,C.; EPP,J.; NEAL,S. Chemically - reduced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures. *Environ. Mutat.*, **3**: 11-32, 1981.
- RADELEFF,R.; WOODARD,G.; NICKERSON,W.; BUSHLAND,R. U.S. Dpt. Agric. Tech. Bull., 1955, p.1122. In: CLARKE,E. & CLARKE, M. *Veterinary Toxicology*, ELBS ed., 1975, p. 192-206.
- RAUM,W.; MCGIVERN,R.; PETERSON,M.; SHRYNE,J.; GORSKI,R. Prenatal inhibition of hypothalamic sex steroid uptake by cocaine: effects on neurobehavioral sexual differentiation in male rats. *Developmental Brain Research*, **53**: 230-236, 1990.
- RAVINDRANATH,V.; ANANDATHEERTHAVARAD,H.; SHANKAR,S. Xenobiotic metabolism in human brain-presence of cytochrome P-450 and associated mon-oxygenases. *Brain Research*, **496**: 331-335, 1989.
- RAY,S. & PODDAR,M. Effect of pentylentetrazol on carbonyl-induced changes in striatal catecholamines. *Biochemical Pharmacology*, **34**: 553-557, 1985.
- RHEES,R.; SHRYNE,J.; GORSKI,R. Termination of the hormone - sensor period for differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Developmental Brain Research*, **52**: 17-23, 1990.
- RUSSEL,P.A. Relations between exploratory behaviour and fear: a review: *British Journal of*

Psychology, 64: 417-433, 1973.

- SAKATE, M. Efeitos comportamentais do amitraz (Triatox®). Tese de doutorado, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1990, 177 p.
- SANDIFER, S.H.; CUPP, C.M.; WILKINS, R.T.; LOADHOLT, B.; SCHUMAN, S.H. A case-control study of persons with elevated blood levels of dieldrin. *Arch. Environm. Contam. Toxicol.*, 10: 35-45, 1981.
- SANT'ANA, L.; VASSILIEFF, J.; JOKL, L. Levels of organochlorine insecticides in milk of mothers from urban and rural areas of Botucatu, SP, Brazil. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 42: 911-918, 1989.
- SAXENA, M. & SIDDIQUI, M. A comparison of organochlorine insecticide contents in specimens of maternal blood placenta and umbilical-cord blood from still born and live born cases. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 11: 71-79, 1983.
- SETLER, P.; SARAV, H.; MCKENZE, G. Differential attenuation of some effects of haloperidol in rats given scopolamine. *Eur. J. Pharmacol.*, 39: 117-126, 1976.
- SHANKLAND, D.L. Neurotoxic action of chlorinated hydrocarbon insecticides. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 4: 805-811, 1982.
- SHARMA, R. Influence of dieldrin on serotonin turnover and 5-hydroxyindoleacetic acid efflux in mouse brain. *Life Science*, 19: 537-542, 1976.
- SKAARE, J.; TUVENG, J.; SANDE, H. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in maternal adipose tissue blood, milk, and cord blood from mothers and their infants living in Norway. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 17: 55-63, 1988.
- SMITH, R.; CUNNINGHAM, W. & VANGELDER, G. Dieldrin toxicity and successive discrimination reversal in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J. Toxicol. Environ. Health*, 1: 737-745, 1976.
- SMOTHERMAN, W. Mother-infant interaction and the modulation of pituitary-adrenal activity in rat pups after early stimulation. *Developmental Psychobiology*, 16: 169-176, 1983.
- SÖDERSTEN, P. & ENEROTH, P. Effects of exposure to pups on maternal, behaviour sexual and serum prolactin concentrations in male rats. *J. Endocr.*, 102: 115-119, 1984.
- SPIEGEL, M. *Statistics*, Schum Publishing Co., New York, 1972.
- SPYKER, J. Assessing the impact of low level chemicals on development: behavioral and latent effects. *Federation Proceedings*, 34: 1835-1844, 1975.
- STAHL, L. & UNGERSTEDT, U. Different behavioral patterns induced by the dopamine agonist apomorphine analyzed by multivariate statistics. *Pharmacol. Biochem.*, 24: 291-298, 1986.
- STANTON, M.; WALLSTRON, J.; LEVIE, S. Maternal contact inhibits pituitary-adrenal stress responses in preanaling rats. *Developmental Psychobiology*, 20: 131-145, 1987.
- STEEL, R. & TORRIE, J. *Principles and Procedures of Statistics - A Biometrical Approach*, McGraw-Hill Book Co., New York, 2nd ed., 1980, 633 p.
- STEGER, R. Testosterone replacement fails to reverse the adverse effects of streptozotocin-induced diabetes on sexual behavior in the male rat. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 35: 577-582, 1990.
- SUGAYA, E.; FURUICHI, H.; TAKAGI, T.; KAJIWARA, K. & KOMATSUBARA, J. Intracellular calcium concentration during pentylentetrazol-induced bursting activity in snail neurons. *Brain Research*, 416: 183-186, 1987.
- SUGAYA, E.; SUGAYA, A.; TAKAGI, T.; KAJINAKA, K.; ASUDA, K.; KOMATSUBARA, J. Pentylentetrazole-induced changes of the single potassium channel in primary cultured cerebral cortical neurons. *Brain Research*, 497: 239-244, 1989.
- TELANG, S.; TONG, C. & WILLIAMS, G. Epigenetic membrane effects of a possible tumor promoting type on cultured liver cells by the non-genotoxic organochlorine pesticides chlordane and heptachlor. *Carcinogenesis*, 3: 1175-1178, 1982.
- TOLMAN, E.C. Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review*, 55: 189-208, 1948.
- TONG, C.; FAZIO, M.; WILLIAMS, G. Rat hepatocyte-mediated mutagenesis of human cells by carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons but not organochlorine pesticides. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 167: 572-575, 1981.
- TROTSMAN, C.; RAO, K.; MORROW, W.; UZODINNA, J. & DESAIAH, D. In vitro effects of toxaphene on mitochondrial calcium ATP-ase and calcium uptake in selected rat tissues. *Life Science*, 36: 427-433, 1985.
- VAN OYEN, H.; VAN DE POLL, N. & DE BRUIN, J. Sex age and shock-intensity as factors in passive avoidance. *Physiol. Behav.*, 23: 915-918, 1979.
- VELDHUIS, H.; DEKLOET, E.; ZOEST, I.; BOHUS, B. Adrenalectomy reduces exploratory activity in the rat: a specific role of corticosterone. *Hormones and Behavior*, 16: 191-198, 1982.
- WAFFORD, K.; SATTELLE, D.; GANT, D.; ELDEFRAWI, A.; ELDEFRAWI, M. Noncompetitive

- inhibition of GABA receptors in insect and vertebrate CNS by endrin and lindane. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, 33: 213-219, 1989.
- WAGNER, S. & GREENE, F. Dieldrin induced alterations in the biogenic amine content of rat brain. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 43: 45-55, 1978.
- WARD, I. L. Exogenous androgen activates female behavior in noncopulating prenatally stressed male rats. **J. Comp. Physiol. Psychol.**, 91: 465-471, 1977.
- WASSERMANN, M.; RON, M.; BERCOVICI, B.; WASSERMANN, D.; CUCOS, S.; PINES, A. Pre-mature delivery and organochlorine insecticides. **Environmental research**, 28: 106-112, 1982.
- WOOLLEY, D. Effects of DDT and of drug-DDT interactions on electrochock seizures in the rat. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 16: 521-532, 1970.
- WOOLLEY, D.; ZIMMER, L.; DODGE, D.; SWANSON, K. Effects of lindane-type insecticides in mammals: unsolved problems. **Neurotoxicology**, 6: 165-192, 1985.
- WRIGHT, A.; AKNTONWA, D.; WOODER, M. Studies on the interactions of dieldrin with mammalian liver cells at the subcellular level. **Ecotoxicol. Environ. Safety**, 1: 7-16, 1977.
- YAMAGUCHI, I.; MATSUMURA, F.; KADOUS, A. Heptachlor epoxide effects on calcium-mediated transmitter release from brain synaptosomes in rat. **Biochem. Pharmacol.**, 29: 1815-824, 1980.
- YOKOI, I.; YAMAMOTO, M.; FUJIKAWA, N.; SHIRASU, A. & MORI, A. Determination of neurotransmitter release in the caudate nucleus during convulsions induced by pentylenetetrazole using in vitro differential pulse voltametry. **Brain research**, 385: 212-218, 1986.
- ZHONG-XIANG, L.; KAVANAG, H. T.; TROSKO, J.; CHAMG, C. Inhibition of gap junctional intercellular communication in human teratocarcinoma cell by organochlorine pesticides. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 83: 10-19, 1986.

10 - SUMMARY

The effects of perinatal aldrin administration - a cyclodyene organochlorinated insecticide - on behavioral and physical development of rat's litter of the 1st and 2nd generations were studied to detect the possible persistence of these observed effects, animals were also tested in adulthood.

Rat dams were at random divided into three experimental groups, being subcutaneously and long-term treated with aldrin (1.0 mg/kg) before the pregnancy, during the pregnancy and during lactation, respectively. In each group, control females were treated during the same period and for the same time with control solution, i.e., NaCl 0.9% + Tween-80. Some control and experimental female rats remained undisturbed till adulthood, when they were mated to give the pups of the 2nd generation.

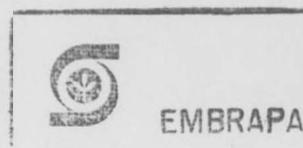
The litters of the 1st and 2nd generations derived from those dams, were observed for several parameters, ranging from the onset and maturation of reflexes, signs of physical and neurobiological developments to the highly integrated affective and cognitive functions such as learning and memory.

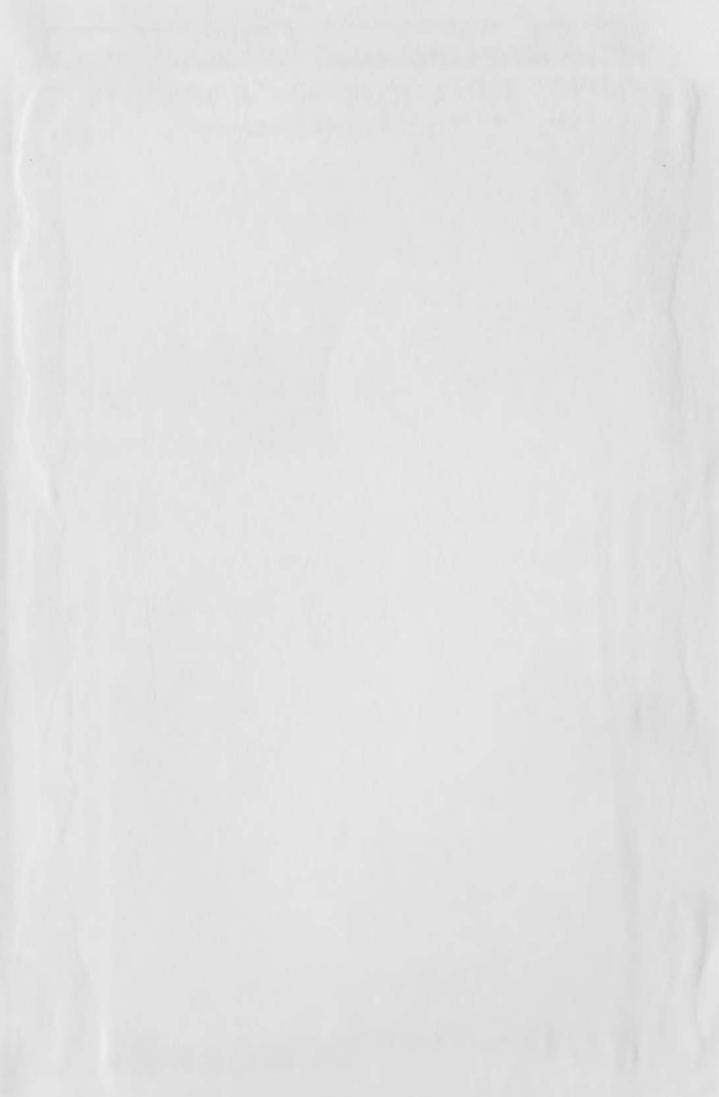
The pesticide was not able to change rat's maternal behavior. Nevertheless, aldrin administration during the lactation period decreased pup's survival at weaning.

Results showed also that aldrin perinatal administration was able to cause a deficit in rat pups neuromuscular and physical development; thus, the medium effective time 50% (TE_{50%}) for ears and eyes openings as well as for testes descent were decreased in experimental pups provided from dams treated with the pesticide during the pregnancy or during lactation. Several reflexes were also decreased in these animals. On the contrary, the TE_{50%} for foretooth eruption was increased in the perinatally treated litters.

Furthermore, the following was observed in adulthood: a) enhancement of the threshold for pentylentetrazol-induced seizures; b) increase in locomotion frequency in the open-field; c) changes in performances in a two-way avoidance test and also in an inhibitory avoidance test; d) increase in the exploration time measured in hole-board apparatus. Nevertheless, no changes were observed in apomorphine-induced stereotyped behavior and also on C.N.S. cells morphology, histopathologically studied. Furthermore, aldrin and dieldrin were not observed in plasmatic samples of the experimental and perinatally treated animals and corticosterone levels were decreased in male animals exposed to aldrin during lactation.

These results suggest that aldrin perinatally administered to rats might cause not only physical but also functional and persistent alterations. The present findings might reflect an anachronism among C.N.S. maturation, catecholaminergic systems and testosterone secretion.





EMBRAPA

TESE

FICHA DO LIVRO

AUTOR CASTRO, V.L.S.S.de

TÍTULO: Avaliação perinatal dos efeitos neurocomportamentais...

DÉVOLVER EM

NOME DO LEITOR

20/04/95

Andrea Lovato

23/05/95

Andrea Lovato



EMBRAPA

— BIBLIOTECA —



