

TOXICIDADE ANIMAL POR FORMALDEÍDEO E COMPLUCAD® EM RATOS WISTAR: EXPOSIÇÃO AGUDA

ANIMAL TOXICITY CAUSED BY FORMALDEHYDE AND COMPLUCAD® IN WISTAR RATS:

ACUTE EXPOSURE

Dechristian França Barbieri, Elvis Wisniewski**, Miriam Salete Wilk Wisniewski***, Silvane Souza Roman#, Luiz Carlos Chicota##. Simone Maffini Cerezer###, Rogério Marcos Dallago+*

RESUMO

Objetivos: Verificar a toxicidade em ratos Wistar expostos ao formaldeído a 10% e Complucad®, analisando-se as enzimas hepáticas alaninaaminotransferase e aspartatoaminotransferase, os tecidos pulmonar, renal e hepático, após período de exposição aguda. Métodos. A amostra contou com 24 ratos machos adultos, da linhagem Wistar-Tecpar, divididos aleatoriamente em três grupos com oito animais cada. O Grupo Controle Negativo (G.C), não foi exposto às substâncias. O Grupo Controle Positivo (G.F) foi exposto ao formaldeído a 1.33 ppm e o Grupo Experimental (G.CP) exposto à substância Complucad®. Os animais foram mantidos sob condições normais de temperatura, com fotoperíodo de 12h claro/escuro, alimentados com ração balanceada para roedores e água ad libitum, sendo expostos diariamente (8 horas/dia) às respectivas substâncias. Após o período de exposição os mesmos foram anestesiados para coleta sanguínea, seguida de eutanásia para coleta dos tecidos. Resultados: O teste ANOVA seguido de TUKEY realizado com nível de significância de 5% demonstrou para a enzima alanina diferença (p=0,04) entre o G.F quando comparado ao controle. A enzima aspartato apresentou (p=0,20). A avaliação histológica dos órgãos demonstrou alteração significativa para o tecido hepático sendo (p=0,0001), tecido pulmonar (p=0,0085) e tecido renal (p=0,00), mediante o teste estatístico com Qui-Quadrado. Através da aplicação do teste Kruskall Wallis 5% para as variáveis dos tecidos, observou-se infiltração de células e perda da arquitetura (p<0,03), dilatação alveolar (p=0,01), tumefação celular cortical, congestão vascular cortical e dilatação tubular (p<0,01). Conclusão: Houve grau de toxicidade aos referidos xenobióticos, sendo em maior intensidade no grupo exposto ao formaldeído a 10%.

PALAVRAS-CHAVE

Toxicidade. Formoldeído. Complucad®.

ABSTRACT

Objectives: Verify the toxicity in Wistar rats exposed to formaldehyde solutions at 10% and Complucad®, analyzing the alaninaaminotransferase/aspartatoaminotransferase hepatic enzymes and the lung, kidney and liver tissues, after a sharp period of exposition. Methods: The 24 Wistar-Tecpar adult male rats, divided randomly into three groups, with eight animals each group. The Negative Control Group (G.C) was not exposed to the substances; the Positive Control Group (G.F) was exposed to formaldehyde at 1.33 ppm, and the Experimental Group (G. CP) was exposed to Complucad®. The animals were kept under room temperature, in a 12 hour light/dark photo period, fed with a balanced diet for rodents and ad libitum water, being daily exposed (8 hours a day) to the respective substances. After a period of exposition, they were anesthetized for blood collection, then the euthanasia for tissue collection. Results: the ANOVA followed by TUKEY performed with a significance level of 5% showed for enzyme alanine (p=0,04) between the G.F compared with the control group. The enzyme aspartate, showed (p=0,20). The organs histological evaluation showed a significant alteration for the liver tissue, being (p=0,0001), lung tissue (p=0,085), and kidney tissue (p=0.00), before treatment with the Qui-Quadrado Test. Applying the test Kruskall Wallis 5% for the variables of the tissues, observed, cell infiltration and loss of architecture (p=0,03), dilated alveolar (p=0,01), cortical cell swelling, cortical vascular congestion and dilatation tubular (p<0,01). Conclusion: There was a degree of toxicity to the referred xenobiotic, being more intense on the group exposed to formaldehyde at 10%.

KEY-WORDS

Toxicity. Formaldehyde. Complucad®.

* Mestrado em Fisioterapia, bolsista CNPQ pela Universidade Federal de São Carlos – UFSCar-SP.

** Mestre em Fisioterapia pela UFSCar. Professor Pesquisador do Departamento de Ciências da Saúde – Curso de Fisioterapia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI) – Campus de Erechim.

*** Mestre em Fisioterapia UFSCar. Chefe Pesquisador do Departamento de Ciências da Saúde. Professora Pesquisadora do Curso de Fisioterapia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI) – Campus de Erechim.

Mestre em Biologia Celular e estrutural pela Universidade Estadual de Campinas. Professora Pesquisadora do Curso de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI) – Campus de Erechim.

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Santa Maria. Professor do Curso de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI) – Campus de Erechim.

Doutora em Engenharia de Recursos Hídricos e Saneamento Ambiental pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora do Departamento de

Ciência Exatas e da Terra. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI) – Campus de Erechim.

+ Doutor em Química pela Universidade Federal de do Rio Grande do Sul. Professor titular de Química. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI) – Campus de Erechim.

Corresponc author: D. F. Barbieri. Av. André Mafessoni, 542, AP:1. Bairro Centro. Estação – Rio Grande do Sul – Brasil. Cep: 99930-000. dechristian_fb@live.co.uk (16) 8199-7014

SUPORTE PARA PESQUISA POR PIIC-URI-CAMPUS DE ERECHIM/RS. Agradecimentos: À Christine L. Bonissoni Biasus, por seu auxílio nos procedimentos realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Centro de Estágios e Práticas Profissionais (URICEPP) – Erechim. À Tais Caramalk Franczak, pelo auxílio nas análise histológicas, realizadas no Laboratório de Histologia da URI – Erechim.

Received: 02/2011

Accepted: 04/2011

1 INTRODUÇÃO

O formaldeído é um produto amplamente utilizado para a conservação de peças anatômicas, visto sua fácil obtenção e baixo custo. Entretanto, pode ser agressivo ao ser humano, visto que provoca irritações especialmente nas vias respiratórias, sendo mais danoso a estes tecidos, principalmente ao reagir com oxigênio e a luz, transformando-se em ácido fórmico (ÁLVARES, 1999).

O formaldeído é tóxico quando ingerido, inalado ou quando entra em contato com a pele, por via intravenosa, intraperitoneal ou subcutânea. Em concentrações elevadas causa irritações. Conforme o Instituto Nacional do Câncer, o formaldeído é classificado como carcinogênico (INCA, 2010).

De acordo com o regulamento da administração ocupacional de segurança do trabalho (FETEG) é permitida a exposição limite de 0.75 ppm de formaldeído para trabalhadores, com uma jornada de até oito horas dia (FETEG, 2002).

A solução à base de peróxidos denominada Complucad® tem como principal componente o peróxido de metiletilcetona, solução em fitalato de dimetilo, ainda contém álcool 70°, glicerina e aromatizante (Patente P95004771 Universidad Complutense de Madrid). Em estudo realizado por Álvares et al. (1999), comparando o Complucad® ao formaldeído na conservação de peças anatômicas, perceberam que este pode ser usado da mesma maneira que o formaldeído, pois tem propriedade de conservação com a mesma qualidade, e/ou em alguns casos ser superior (técnicas histoquímicas, microscopia eletrônica, imuno-histoquímica, biomolecular etc) e também por possuir poder bactericida, trombolítico e lipolítico.

Segundo Motta (2000), as enzimas aminotransferases estão amplamente distribuídas nos tecidos humanos e seus níveis aumentam consideravelmente nas lesões ou processos infecciosos no miocárdio, fígado, músculos esqueléticos, rins, pâncreas, baço, cérebro, pulmões, etc. Nas desordens hepatocelulares causadas por intoxicações e viroses, também há aumento das enzimas alanina (ALT-TGP) e aspartato (AST-TGO).

Há evidências de toxicidade do formaldeído solução a 37%, porém o seu uso para a conservação de peças humanas em laboratórios de anatomia tem como concentração 10% desta solução. Portanto este estudo justifica-se, uma vez que há poucos dados referentes à toxicidade da solução de formaldeído a 10%, bem como a toxicidade da solução Complucad®.

O presente estudo teve como objetivo verificar a toxicidade aguda em ratos Wistar expostos às soluções de formaldeído a 10% e Complucad®, através da análise das enzimas hepáticas alanina transferase (ALT) e aspartato transferase (ASP), bem como da análise histológica dos tecidos pulmonar, renal e hepático.

2 METODOLOGIA

Foram utilizados 24 ratos machos da linhagem Wistar-Tecpar, adultos, com 90 dias de idade, peso médio de 200 gramas (desvio padrão = 50 gramas), fornecidos pelo Laboratório de Experimentação Animal da URI - Campus de Erechim. Os animais foram mantidos em caixas de polipropileno, sob condições de temperatura ambiente de 22±4°C, com fotoperíodo (ciclo claro/escuro) de 12/12 horas controlado pelo timer Bransfort®, alimentados com ração balanceada padrão para roedores e água ad libitum. O período de exposição foi de 10 dias. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos amostrais equivalentes. O Grupo Controle (G.C) correspondeu aos animais que não foram expostos a nenhum tipo de solução de conservação; o Grupo Exposto ao Formol (G.F); Grupo Exposto ao Complucad® (G.CP). Para exposição às devidas substâncias foi padronizado sistema composto por três caixas de vidro, cada qual destinada a um grupo. As substâncias foram infundidas durante 8 horas/dia, de segunda a sexta-feira, através de uma bomba infusora. Para identificação da concentração do formaldeído durante a exposição dos animais, o método utilizado foi a Cromatografia Gasosa NIOSH254, avaliação esta realizada pelo Laboratório Químicoambiental de Porto Alegre/RS, o qual indicou a concentração de (1,33 ppm). Para a solução Complucad® não foi possível realizar esta análise, por se tratar de um produto experimental, para o qual não existe no Estado um método avaliativo, porém sua forma de liberação foi idêntica ao do formaldeído. Após o período de exposição, os animais foram anestesiados com Zoletil® 50 IM para coleta de sangue através da punção da artéria aorta abdominal. Os quantitativos enzimáticos foram avaliados através de método padronizado no aparelho Bio Plus 2000®. Após a eutanásia, os órgãos (pulmões, rins e fígado) foram coletados, fixados e submetidos ao processamento histológico, corados com H.E. (hematoxilina-eosina), para posterior análise histológica. Os resultados obtidos foram tratados estatisticamente pela utilização do SPSS software estatístico v.13.0. Na análise histológica foram utilizadas variáveis específicas para cada tecido, quantificadas de acordo com a intensidade de alteração (+1, +2, +3) e/ou ausência de alteração. O tecido que não apresentou alteração para determinada variável não foi contabilizado. Para avaliação dos achados histológicos foi utilizado o teste de Kruskal Wallis para variáveis isoladas. A avaliação do total de escores para cada grupo de exposição foi complementada pelo teste Qui-Quadrado de Partição. Para avaliação enzimática, controle de massa corpórea, consumo de água e ração foi utilizado o teste ANOVA, com nível de significância 5%.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da URI - Campus de Erechim para apreciação, tendo sua aprovação sob Protocolo Nº 023/PIA/08. Foram respeitados os princípios éticos de experimentação animal estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Ciências em Animal de Laboratório (SBCAL).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura científica discute amplamente o malefício causado em vários órgãos pelo formaldeído; entretanto, outros estudos apresentam resultados conflitantes. Como exemplo, podemos citar o trabalho de Coon et al. (apud PRZYBYSZ, 2009), o qual demonstrou que mudanças inflamatórias crônicas se desenvolvem no coração e rins de ratos expostos ao formaldeído através de inalação, enquanto Heck et. al. (apud PRZYBYSZ, 2009) ressaltam que em animais expostos ao formaldeído é remota a possibilidade de desencadeamento de toxicidade em sítios distantes.

Para a enzima ASP, o teste ANOVA, a um critério, não indicou diferença estatisticamente significativa ($p=0,20$). Para enzima AST, o teste ANOVA, a um critério, indicou diferença estatisticamente significativa ($p=0,04$). Com a aplicação do teste de Tukey, observou-se a existência de diferença entre o grupo controle e o grupo exposto ao formaldeído - Tabela 1.

Tabela 1 – Atividade das enzimas aminotransferases (AST e ASP).

PARÂMETRO	CONTROLE			FORMOL			COMPLUCAD [®]			Valor de p
	N	Média (UI)	Desvio padrão	n	Média (UI)	Desvio padrão	n	Média (UI)	Desvio padrão	
ASPARTATO	8	325,75	225,18	7	500,85	144,50	6	330,33	216,96	0,20
ALANINA	7	50,71	32,03	4	105,5	28,06	3	76,33	29,26	0,04**

Resultados obtidos pelo teste Anova a 5%.

Segundo Motta (2000), as enzimas aminotransferases estão amplamente distribuídas nos tecidos e seus níveis aumentam consideravelmente nas lesões ou processos infecciosos bem como intoxicações e viroses. Para Kaplan (1995), a enzima alanina é uma enzima específica do tecido hepático e tem como função auxiliar no diagnóstico de doenças deste tecido e quando seus valores são elevados ou inibidos podem indicar necrose hepatocelular ou icterícia.

Os valores das atividades enzimáticas encontrados em nosso estudo se mostraram muito superiores aos valores de referência encontrados em estudo realizado por Dantas et.al. (2006), sendo para aspartato (= 81 UI) e alanina (=42 UI).

Para a avaliação histológica hepática foram consideradas onze variáveis; destas, a variável dilatação da veia centrolobular não se encontra na tabela por não ter sido observada alteração em nenhum grupo. A avaliação dos quantitativos das variáveis isoladas foram submetidos ao teste Kruskal Wallis, que demonstrou diferença estatisticamente significativa para infiltração de célula ($p=0,03$) no G.CP, perda da arquitetura e necrose celular ($p=0,00$) para o G.F. Tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros avaliados no tecido hepático.

VARIÁVEIS	EXPOSIÇÃO DE 10 DIAS									Valor De P
	G.C			G.F			G.CP			
	INTENSIDADE									
	+1	+2	+3	+1	+2	+3	+1	+2	+3	
Infiltração de Célula	8			8			5	3		0,03*
Vacuolização Citoplasmática e/ou Hepatócitos	5			2	2		6		1	0,45
Células Eosinofílicas	3			4			4	1		0,55
Hiperromatismo	5			4			5	1		0,47
Tumefação Celular (Perda de Bordadura Celular)	2					3	2	2	3	0,05
Degeneração Balançosa				3						0,33
Congestão Vasculare	7	1		4	3	1	5	3		0,25
Dilatação Sinusoidal	7	1		7	1		8			0,59
Megalocitose				1						0,88
Perda da Arquitetura e Necrose Celular					8					0,00*
TOTAL DOS ESCORES	37	4	0	33	28	12	35	20	12	

Resultados obtidos pelo teste Kruskal Wallis a 5%.

Em estudos realizados por Rusch (1983) e Dubreuil (1976), o principal efeito identificado para o fígado foi a diminuição do peso absoluto em 26% para os ratos machos e 12% para os ratos fêmeas, não fazendo qualquer alusão a histologia deste órgão. Em estudo realizado por Bosio (2009), utilizando em seu experimento um fitoterápico, os achados teciduais hepáticos foram áreas de hepatócitos volumosos e claros, repletos de glicogênio, vasos dilatados e congestos, espaço porta desorganizado, fibrosado e com proliferação de ductos biliares, além de focos de inflamação crônica, indicações estas da presença de toxicidade hepática.

Sogut et. al. (2004), em seu estudo com ratos Wistar expostos ao formaldeído nas concentrações de zero, 10 e 20 ppm, 8 horas/dia, 5 dias/semana durante 4 semanas (exposição subaguda), avaliaram valores hepáticos de (GSH) glutatona, (MDA) malondialdeído, (NO) ácido nítrico, (XO) xantina e (MPO) mieloperoxidase, os seus resultados mostram redução significativa da atividade do GSH e XO no tecido hepático nas exposições de zero, 10 e 20 ppm de formaldeído. Estes números sugerem que o sistema antioxidante é moderadamente prejudicado pela exposição excessiva ao formaldeído. O valor diminuído de GSH pode estar relacionado à depressão e suscetibilidade ao dano oxidativo em ratos expostos ao formol em período subagudo.

A análise histológica do tecido pulmonar neste estudo considerou oito variáveis, sendo que as variáveis: broncopneumonia, pneumonia, leucocitose alveolar e bronquiolar não foram quantificadas. As variáveis analisadas foram avaliadas através do teste Kruskal Wallis. Apenas para a variável dilatação alveolar a diferença na distribuição das intensidades dos escores foi estatisticamente significativa ($p=0,01$) para o G.F comparado ao G.C. - Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros avaliados no tecido pulmonar.

VARIÁVEIS	EXPOSIÇÃO DE 10 DIAS									Valor De P
	G.C			G.F			G.CP			
	INTENSIDADE									
	+1	+2	+3	+1	+2	+3	+1	+2	+3	
Leucocitose Intersticial	8			5	3		3	4		0,20
Atelectasia				2		1				0,33
Hemorragia Alveolar				1	1					0,61
Dilatação Alveolar				6						0,01*
TOTAL DOS ESCORES	8	0	0	14	8	3	3	8	0	

Resultados obtidos pelo teste Kruskal Wallis a 5%.

Blair et al. (1990) e Collins et al. (1997) relatam o desenvolvimento de câncer de pulmão, divergindo do estudo de Coon et al. (2010), o qual demonstra que ratos expostos a altas concentrações de formaldeído não apresentaram sinais de toxicidade. Ainda, em uma meta-análise, Partanen (1993) concluiu que a probabilidade de se desenvolver câncer de pulmão por exposição ao formaldeído é muito pequena, sendo mais sujeita a ocorrer ao nível da cavidade nasal e nasofaringe, resultados semelhantes aos do estudo realizado por Arican et al. (2009), o qual cita lesões principalmente ao nível do tecido que integra a mucosa da cavidade nasal.

Neste estudo, mesmo com a ausência de células carcinogênicas, foram detectados sinais de toxicidade, comprovados pela análise histológica/estatística, principalmente em unidades expostas ao formaldeído.

A avaliação histológica renal baseou-se no comportamento de seis variáveis, analisadas através do teste Kruskal Wallis. Foi identificada diferença estatisticamente significativa na distribuição da intensidade dos escores nos grupos G.F e G.CP para a variável tumefação celular cortical ($p=0,00$) e congestão vascular cortical ($p=0,01$) quando comparados ao grupo controle. Para a variável dilatação do túbulo contorcido distal ($p=0,00$), sua diferença foi demonstrada para o G.CP quando comparado aos demais grupos Tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros avaliados no tecido renal.

VARIÁVEIS	EXPOSIÇÃO DE 10 DIAS									Valor De P
	G.C			G.F			G.CP			
	INTENSIDADE									
	+1	+2	+3	+1	+2	+3	+1	+2	+3	
Espaço de Filtração	1									0,88
Tumefação Celular Cortical	1			8			2	6		0,00*
Congestão Vascular Cortical	7	1		8			3	3	2	0,01*
Vacuolização Citoplasmática (Degeneração Hidrópica)	2			1			5	1		0,05
Células Inflamatórias							3			0,33
Dilatação do Túbul o Contorcido Distal							2	6		0,00*
TOTAL DOS ESCORES	11	2	0	17	0	0	15	32	6	

Resultados obtidos pelo teste Kruskal Wallis a 5%.

Em estudo realizado por Keller (1990) foi identificada uma ação mais intensa de toxicidade pelo formaldeído na região do túbulo contorcido proximal do tecido renal, diferentemente do achado neste estudo. Porém, indiferente da localização da agressão do órgão, esse estudo corrobora com o presente, apontando determinada agressão em tecidos distantes, mesmo que na fase aguda. Outro estudo, realizado por Coon et al. (2010), também aponta este órgão como alvo de agressão do formaldeído.

Pesquisa realizada pela American Industrial Hygiene Association (AIHA, 1983), no qual ratos foram expostos a 3 ppm de vapor de formaldeído por 6 horas/dia, 5 dias/semana durante 4 semanas, não revelou mudanças histopatológicas a nível renal. Em estudo de Dubreuil et al. (1976), ratos foram expostos 22 h/dia ao vapor de formaldeído, por 90 dias, também não demonstrando mudanças histopatológicas neste tecido. Rusch et al. (1983) não evidenciaram alterações no tecido renal de ratos expostos a 1 ppm de formaldeído vapor, durante 22 h/dia, 7 dias/semana por 26 semanas. Wilmer et al. (1989) igualmente não encontrou alteração histopatológica no tecido renal, em estudo com dois grupos experimentais expostos a 10 e 20 ppm de vapor de formaldeído durante 8 h/dia, 5 dias por semana, durante 4 semanas.

Ainda, em estudo realizado por Golalipour et. al. (2000), foram avaliadas alterações histopatológicas e morfométricas do tecido renal de ratos Wistar expostos à solução de formol por inalação a uma concentração de 1,5 ppm. Como resultado, foi encontrada presença de congestão focal dos vasos corticais e glomerulares, degeneração vacuolar (hidrópica) nas células tubulares, interstício com presença de hiperemia. Morfologicamente não foi encontrada evidência de alteração do diâmetro de glomérulos, nem dos túbulos contorcidos distais e proximais. O autor concluiu que a exposição por inalação a uma baixa concentração provoca modestas alterações histológicas neste tecido, não sendo significativas.

Para avaliação do total de escores por intensidade, referente a cada tecido, utilizou-se o teste estatístico de Qui-Quadrado de partição. Este apontou valores estatisticamente significativos para o tecido hepático, sendo ($p=0,0001$), tecido pulmonar ($p=0,0085$) e tecido renal ($p=0,00$), demonstrando o nível de agressão pelos xenobióticos aos tecidos dos animais. Achados semelhantes foram vistos em estudo prévio realizado por Barbieri et al. (2010), que seguiu o mesmo protocolo de exposição, porém, por período crônico (90 dias), o qual apontou toxicidade estatisticamente significativa para o tecido pulmonar e hepático, exceto para o tecido renal.

Os órgãos como o fígado (DUBREUIL, 1976; RUSCH, 1983), sangue (HECK, 1985; HAUPTMANN, 2003), medula óssea (CASANOVA e HECK, 2004), tecido esofágico (PRZYBYSZ, 2009) e epitélio mucociliar (NEYRET, 2001), foram estudados, e os

autores mantêm um consenso de que o tipo de efeito está diretamente correlacionado à concentração do formol e não ao tempo de exposição.

Na avaliação do consumo de água, ração e do peso corpóreo dos animais durante a exposição aguda não foi possível identificar sinais de alteração. Em uma exposição crônica ao formaldeído e Complucad®, (90 dias), efetivada por Barbieri et al.(2010), foram identificadas alterações como diminuição da ingesta hídrica (p=0,01), e diminuição do ganho de peso (p=0,004).

Segundo alguns autores são considerados sinais de toxicidade física: alterações de peso corporal, de consumo de alimento e água, alteração da deambulação, piloereção, diarreia e até mesmo mortalidade (MANSON; KANG, 1994; CHAHOUD et al. apud NEPOMUCENO, 2005).

Outro achado importante na análise física foi a presença de amarelamento dos pelos nos animais do grupo exposto ao formol. Este achado já havia sido relatado em estudos feitos por COON et al. (2010); DUBREUIL et al (1976), e RUSCH et al (1983), que constataram o amarelamento dos pelos nos ratos expostos ao formaldeído às concentrações de 1.0, 1.6, 3.0 ppm.

4 CONCLUSÃO

Após exposição dos ratos Wistar aos xenobióticos, por período agudo, pôde-se identificar toxicidade ao formaldeído através da análise enzimática, sendo estatisticamente significativa para enzima alanina.

A análise histopatológica do tecido hepático demonstrou alterações, com destaque para infiltração celular, perda da arquitetura/ e necrose celular, estatisticamente significativas. Na análise do tecido pulmonar, a variável analisada isoladamente que se mostrou estatisticamente significativa foi a dilatação alveolar. Para o tecido renal foi identificada, de maneira significativa, a presença de tumefação celular cortical, congestão vascular cortical e dilatação do túbulo contorcido distal.

Diante das alterações apresentadas através da avaliação enzimática e histopatológica pode-se concluir que tanto o formaldeído quanto o Complucad® podem ser considerados substâncias tóxicas, sendo o formaldeído potencialmente mais agressivo que o Complucad®.

5 REFERÊNCIAS

ÁLVARES, M.; RUBIO, J.; JIMÉNE, J.; MÁRQUEZ, A.; MATILLA, A. Aplicación de Complucad® como fijador em histopatológicos humana: estudo comparativo com formaldeído. **Revista Espanhola de Patologia**, Espanha: Rev Esp Patol. v. 32, n. 4, p. 535-541. 1999.

Instituto Nacional do Câncer INCA. Formol ou Formaldeído. Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=795> Acesso em: 04 de março de 2010.

Formoldehyde Epidemiology, Toxicology And Environmental Group, Inc. (FETEG,2002). Disponível em: <http://www2.dupont.com/Plastics/en_US/assets/downloads/processing/FETEG_Facts.pdf>. Acesso em:05/03/2010.

MOTTA, V.T. **Bioquímica Clínica: Princípios e interpretações**. Porto Alegre: Editora Médica Missau; 2000.

PRZYBYSZ, C.H.; SCOLIN, E.; NATALI, M.R.M. Ação do formaldeído no esôfago de ratos: análise morfológica e morfométrica. **Revista F@pciência**, Apucarara, v. 4, n. 3, p. 16-29. 2009.

KAPLAN, A.; SZABO, L.L.; JACK, R.; OPHEIM, K.E.; TOIVOLA. B.; LYON, A.W. Clinical Chemistry: **Interpretation and Techniques**. India: Baltimore:Williams & Wilkins; 1995.

DANTAS, J.A.; AMBIEL, C.R.; CUMAN, R.K.N.; BARONI, S.; AMADO, C.A.B. Valores de referência de alguns parâmetros fisiológicos de ratos do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá, Estado do Paraná. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, Maringá, v. 28, n. 2, p. 165-170. 2006.

RUSCH, G.M.; CLARY, J.J.; RINEHART, W.E.; BOLTE, H.F. A 26-Week Inhalation Toxicity Study with Formaldehyde in the Monkey, Rat, and Hamster. **Toxicology and applied pharmacology**, New York v. 68 n. 3, p. 329-343. 1983.

DUBREUIL, A.; BOULEY, G. ; GODIN, J. ; BOUDENE, C.J. Inhalation en continu de faibles doses de formaldehyde. Etude expérimentale chez le rat. **European Toxicol**, Paris, v. 9, p. 245-250. 1976.

BOSIO, C. Toxicidade de Angelica Archangelica L. No fígado de rato. Franca. 2005. Disponível em: <http://www.promocaodesaude.unifran.br/dissertacoes/2005/CRISTIANE_BOSIO.pdf>. Acesso em: 17/08/2009.

SOGUT, S.; SONGUR, A.; OZEN, O.A.; OZYURT, H.; SARSILMAZ, M. Does the subacute (4-week) exposure to formaldehyde inhalation lead to oxidant/antioxidant imbalance in rat liver. **European Journal General Medicine**, Van, v. 1, n. 3, p. 26-32. 2004.

BLAIR, A.; STEWART, T.A.; HOOVER, R.N. Mortality from lung cancer among workers employed in formaldehyde industries. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 17, p. 683-699. 1990.

COLLINS, J.J.; ACQUAVELLA, J.F.; ESMEN, N.A. An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory cancers. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, Baltimore, v. 39, p. 639-651. 1997.

- COON, R.A, et.al. J. Toxicol APPL Pharmacol, n. 16, p. 646-655, 1970. Formaldehyde (HCHO): Disponível em: <NIOSH.http://www.cdc.gov/NIOSH/>. Acesso em:06/07/2010.
- PARTANEN, T. Formaldehyde exposure and respiratory cancer: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. **Scandinavian Journal of Work Environmetal Health**, Helsinki, v. 19, p. 8-15. 1993.
- ARICAN, R.Y.; SAHIN, Z.; USTENEL, I.; SARIKCIOGLU, L.; OZDEM, S.; OGUZ, N. Effects of formaldehyde inhalation on the junctional proteins of nasal respiratory mucosa of rats. **Experimental and Toxicologic Pathology**, Jena, v. 61, n. 4, p. 297-305. 2009.
- KELLER, D.A.; HECK, H.D.; RANDALL, H.W.; MORGAN, K.T. Histochemical localization of formaldehyde dehydrogenase in the rat. **Toxicology Applied Pharmacology**, New York, v.106, n. 2, p. 311-326. 1990.
- AIHA, Industrial hygiene news report. Chicago, Illinois, American Industrial Hygiene Association, 1983.
- WILMER, J.W.; WOUTERSEN, R.A.; APPLEMAN, L.M.; LEEMAN, W.R.; FERON, V.J. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour continuous versus 8-hour intermittent exposures. **Toxicology Letters**, Amsterdam v. 47, n. 3, p.287-293. 1989.
- GOLALIPOUR, M.J.; AZARHOUSH, R.; GHAFARI, S.; DAVARIAN, A.; FAZELI, S.A.H. Can Formaldehyde Exposure Induce Histopathologic and Morphometric Changes on Rat Kidney. **International Journal of Morphology**, Temaco, v. 27, n. 4, p. 1195-200. 2009.
- HECK, H.A.D.; CASANOVA-SCHMITZ, M.; DODD, P.B.; SCHACHTER, E.N.; WITEK, T.J.; TOSUN, T. Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humanas and fischer- 344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. **American Industrial Hygiene Association Journal**, Baltimore, v. 46, n. 1, p. 1-3. 1985.
- HAUPTMANN, M.; LUBIN, J.H.; STEWART, P.A.; HAYES, R.B.; BLAIR, A. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. **Journal of National Cancer Institute**, Bestheda, v. 95, n. 21, p. 1615-1623. 2003.
- CASANOVA, M.; COLE, P.; COLLINS, J.J.; et al. Letter to the Editor. **Journal of National Cancer Institute**, Bestheda, (in press), 2004.
- NEYRET, C.F.; FILHO, G.L.; MARCHIONE, M.; GARCIA, M.L.B.; SALDIVA, P.H.N. Effects of formaldehyde on the frog's mucociliary epithelium as a surrogate to evaluate air pollution effects on the respiratory epithelium. **Brazilian Journal Medical and Biological Reserach**, São Paulo, v. 34, n. 5, p. 639-643. 2001.
- BARBIERI, D.F.; WISNIEWSKI, E.; WISNIEWISKI, M.S.W.; et al. Toxicidade em ratos Wistar após 90 dias de exposição ao formaldeideo e complucad®. **Inspirar Movimento e Saúde**, Chapecó v. 2, n. 4, p. 122-129. 2010.
- NEPOMUCENO, F.; CASAS, L.L.; PETERS, V.M.; GUERRA, M.O. Desenvolvimento embrionário em ratas tratadas com Hypericum perforatum durante o período de implantação. **Revista Brasileira Farmacognasia**, Curitiba, v. 15, n. 3, p. 224-228. 2005.