

ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS E MORFOMÉTRICAS INDUZIDAS POR DI (2-ETIL) FTALATO (DEHP) EM PULMÃO E FÍGADO DE RATOS WISTAR.

SCHIAVETTO, Camila Barboza. Bióloga - Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto- SP
CRISCI, Ana Rosa. Docente - Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto- SP
MALFARÁ, Wilson Roberto. Doutor - Centro Universitário "Barão de Mauá". Ribeirão Preto- SP

RESUMO

O policloreto de vinila (PVC) é um plástico muito utilizado por ser compatível com vários plastificantes, como o DEHP (di (2-etil) ftalato) que o torna mais flexível. Utilizou-se 50 ratos com 180g e 200g. No grupo 1: 10 animais não receberam nenhum tipo de substância. Nos grupos 2 e 3 com 20 animais em cada grupo receberam doses de óleo de milho (1 ml) e 2,85 mg / kg de peso corporal / dia DEHP dissolvido em 1 ml de óleo de milho por gavagem uma vez ao dia. Após 4 semanas os animais foram sacrificados e o fígado e pulmão, foram retirados para análise histopatológica. No fígado dos animais dos grupo 1 e 2 observou-se um parênquima hepático normal, hepatócitos dispostos em arranjos cordonais com capilares sinusóides normais, presença de células de Kupffer, hepatócitos com núcleos normais, entretanto no grupo 2 observou-se núcleos binucleados. No grupo 3 encontrou-se no espaço porta uma proliferação de ductos biliares e presença de hepatócitos binucleares, megalócitos e capilares congestionados. No pulmão do grupo 1 observou-se aspectos normais nas áreas da região alveolar e bronquiolar, septos interalveolares de aspecto normal com hemácias. No grupo 2 encontrou-se um discreto espessamento alveolar, mas com preservação da luz alveolar evidente congestão pulmonar. No grupo 3 observou-se uma hiperplasia de nódulos linfóides associados aos brônquios, grande área de infarto hemorrágico e acentuado espessamento de septos interalveolares. Conclui-se que foram constatadas alterações histopatológicas do grupo tratado e a preservação das características normais do grupo controle.

Palavras-chave: Di (2-etil) ftalato; Fígado; Pulmão

MORPHOMETRIC AND MORPHOLOGIC CHANGES INDUCED BY DI (2-ETHYL) PHTHALATE (DEHP) IN LUNG AND LIVER WISTAR RATS.

ABSTRACT

The polyvinyl chloride (PVC) is a plastic widely used for being compatible with various plasticizers such as DEHP (di (2-ethyl) phthalate) which makes it more flexible. We used 50 rats 180g and 200g. Group 1: 10 animals received no substance. In groups 2 and 3, with 20 animals in each group, they received corn oil doses (1 ml) and 2.85 mg / kg body weight / day DEHP dissolved in 1 ml of corn oil by gavage once daily. After 4 weeks the animals were sacrificed and the liver and lungs were removed for histopathological analysis. In the liver of the animals of group 1 and 2 was observed a normal liver parenchymal hepatocytes arranged in cord-like arrangements with normal sinusoidal capillaries presence of Kupffer cells, hepatocytes with normal cores, however in group 2 binucleate nuclei were observed. In Group 3 was found in portal space a proliferation of bile ducts and presence of binuclear hepatocytes megalocytes and capillaries congested. In group 1 lung was observed normal aspects in the areas of alveolar and bronchial region, septum normal aspect with red blood cells. In group 2 was found a discrete alveolar thickening, but with preservation of alveolar light evident pulmonary congestion. In group 3 there was hyperplasia of lymphoid nodules associated with bronchial area of hemorrhagic infarction and severe interalveolar septal thickening. We concluded that histopathological changes were found in the

treated group and the normal characteristics of the control group were preserved.

Keywords: Di (2-etil) ftalato; Liver; Lung.

INTRODUÇÃO

Os seres humanos e outros organismos vivos estão expostos a uma variedade de poluentes químicos que são liberados no ambiente em consequência de atividades antrópicas. Os poluentes ambientais são incorporados no organismo por vias diferentes e podem ser armazenados e distribuídos em vários tecidos, induzindo diferentes alterações, efeitos adversos e / ou doenças (ESTEBAN e CASTAÑO, 2008).

Uma substância química a qual o homem se expõe constantemente é o policloreto de vinila (PVC) é um plástico amplamente utilizado, é muito versátil por ser compatível com vários plastificantes, mantendo suas propriedades físicas e químicas estáveis por um longo período (MIDIO e MARTINS 2000).

Na fabricação do polivinil cloreto são utilizados os mais diversos tipos de estabilizadores e também os plastificantes-ftalatos que conferem ao produto maior flexibilidade. Os ftalatos mais recorrentes em trabalhos científicos são: ftalato de di-(2-etilhexila) o DEHP e também o adipato de di-(2-etilhexila) o DEHA. Pois sem tais plastificantes o PVC é um plástico duro e quebradiço à temperatura ambiente.

De acordo com Latini et al (2010), o Di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) é o plastificante mais amplamente utilizados em dispositivos médicos de PVC como: sacos intravenosos, tubos, cateteres, bolsas de sangue, tubos de infusão, bolsas de nutrição, sonda nasogástricas e tubos durante a hemodiálise. No entanto, o DEHP não se encontra ligado quimicamente ao PVC e migra com o tempo e utilização.

Monteiro e Gotardo (2005), constaram também o uso do PVC (contendo DEHP) em bolsas de acondicionamento de soluções parentais que são usadas em infusão intravenosa, isso torna-se

preocupante já que ocorre a migração do DEHP da embalagem e desta para o medicamento que será ministrado e cairá diretamente na corrente sanguínea de pacientes.

De acordo com Alves (2005), considera também que esses compostos orgânicos (DEHP e DEHA) quando em contato direto com o alimento podem migrar do filme de PVC para o gênero alimentício tornando-o então impróprio para o consumo, o DEHP presente em papel filme que condiciona alimentos como queijos, carnes, frutas, em mamadeiras, chocalhos e até mesmo em copos descartáveis é tóxico e está ligado ao desenvolvimento de doenças hepáticas e problemas de fertilidade.

Segundo Allwood e Martin (1996), em soluções aquosas acondicionadas em bolsas de PVC contendo o DEHP há pouca ou ausência de migração do constituinte citado, já em bolsas que contem solubilizantes como Cremophor® ou solventes como etanol, há expressiva migração do DEHP.”

Em estudos experimentais com ratos utilizando a administração do DEHP foram notados os mais diversos malefícios. O DEHP produziu mudanças morfológicas nos testículos, incluindo a apoptose, necrose e perda das células de espermatogênese, o que resultou em atrofia testicular; a apoptose, juntamente com necrose, desempenha um papel importante no mecanismo de atrofia testicular por DEHP (PARK; HABEEBU; KLAASSEN, 2002).

O fato desses plastificantes serem suscetíveis à migração da embalagem para o produto em contato, devido a sua característica de lipossolubilidade aliado à fácil absorção desse composto orgânico pelo corpo do ser humano tem gerado preocupação e estimulado a pesquisa sobre esse assunto.

Diante do exposto, esta investigação tem como objetivo analisar os efeitos morfológicos do DEHP no fígado e pulmões de ratos machos e fêmeas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 50 ratos albinos machos e

fêmeas da linhagem Wistar, com pesos variando entre 180g e 200g.

Os animais foram mantidos no biotério e alojados em gaiolas, com número de animais adequado por cada gaiola; sob o mesmo ambiente para prévia aclimação. A alimentação seguiu o padrão do biotério, ração purina e água ad libitum, e luz / escuridão de 12 horas de fotoperíodo.

Esses animais foram divididos em três grupos. O grupo (G1), composto por 10 animais (5 machos e 5 fêmeas) e não receberam nenhum tipo de substância. O grupo (G2) composto por 20 animais (10 machos e 10 fêmeas) e receberam doses de óleo de milho (1ml) por gavagem, uma vez ao dia, durante 4 semanas. O grupo (G3) composto por 20 animais (10 machos e 10 fêmeas) e receberam 2,85 mg/kg de peso corporal / dia DEHP (Adquirido a empresa Sigma química na forma de um pó) dissolvido em 1 ml de óleo de milho por gavagem uma vez ao dia durante 4 semanas; de acordo com EZZATA.E.D.; SHALABY, N.M.; MOUSA, A.M. (2009).

Os animais durante todo experimento, foram pesados diariamente com a finalidade de definir a dosagem do DEHP e do óleo de milho a ser aplicada nos animais.

O experimento seguiu as regulamentações propostas na Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, que estabelece procedimentos para o uso científico de animais e foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e Experimentação Animal (CEPAN) do Centro Universitário Barão de Mauá, (protocolo nº202/2013).

Ao final de 4 semanas os animais foram submetidos a eutanásia, em câmara de CO₂, conforme a aprovação do Comitê de Ética Animal do Centro Universitário Barão de Mauá (CEPAN).

O fígado e o pulmão foram retirados e pesados para análise estatística e para os procedimentos histológicos de rotina.

Para o fígado e o pulmão foram definidos parâmetros diferentes, por causa da peculiaridade de cada um. No fígado foi analisado a ocorrência de esteatose microvesicular, necrose e infiltração

leucocitária; no pulmão, a presença de infiltração leucocitária, congestão vascular e espessamento de septos interalveolares.

O sistema de escore utilizado para graduar as lesões presentes no fígado e no pulmão, foi baseado na presença e intensidade das alterações.

No fígado e no pulmão foram observados 10 campos aleatórios, de cada animal, sob vários aumentos (objetivas de 4 a 400 x). As lesões foram graduadas em cruzes variando de ausente (-) até ++++ dependendo da sua intensidade. Estes valores foram transformados em números para aplicação de testes estatísticos, da seguinte maneira: ausência = 0; +/- = 0,5; + = 1; ++ = 2; +++ = 3 e, ++++ = 4 (SOUZA, 2007).

RESULTADOS

Massa Corporal Média dos machos e fêmeas

Os gráficos apresentados na figura 1A e 1B relacionam o ganho de massa corporal média dos ratos machos e fêmeas e as figuras 1C, 1F, 1I, 1J representam as massas relativas do fígado e pulmão dos ratos machos e fêmeas referentes aos três grupos G1, G2 e G3.

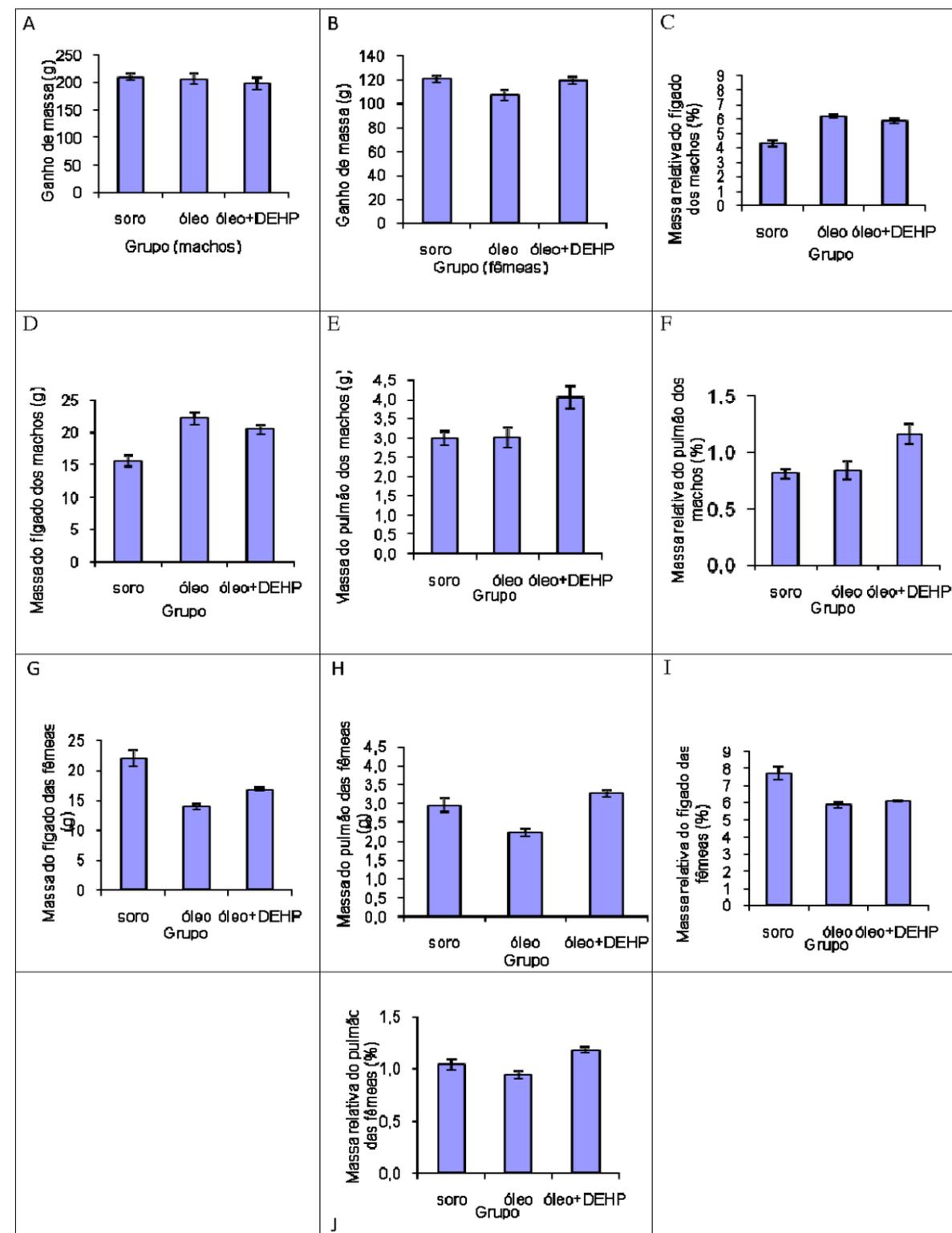
Os grupos tratados e controle dos machos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto às massas corporais médias ($p=0,72$); entretanto, os grupos tratados e controle das fêmeas apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto às massas corporais médias ($p=0,043$).

O teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer mostrou que as diferenças entre as médias dos grupos G1 e G2 foi estatisticamente significativa ($p = 0,030$), entre os grupos G2 e G3 a diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,041$), porém entre os grupos G1 e G3 não houve diferença estatística significativa ($p=0,81$).

Massa média do fígado e pulmão dos machos

Os grupos tratados e controle dos machos (fig. 1D) apresentaram diferenças estatisticamente

Figura 1 - Massa Corporal, massa do fígado e pulmão, massa relativa do fígado e pulmão de machos e fêmeas



significativas quanto a massa média do fígado ($p=0,0003$).

O teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer mostrou que as diferenças entre as médias dos grupos G1 e G2 foi estatisticamente significativa ($p<0,001$), entre os grupos G1 e G3 a diferença foi estatisticamente significativas ($p<0,01$), porém entre os grupos G2 e G3 não houve diferença estatística significativa ($p>0,05$).

Os grupos tratados e controle dos machos (fig. 1E) apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto a massa média do pulmão ($p=0,015$).

Massa média do fígado e pulmão da fêmeas

Os grupos tratados e controle das fêmeas (fig. 1G) apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto a massa média do fígado ($p<0,0001$).

O teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer mostrou que as diferenças entre as médias dos grupos G1 e G2 houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,001$), entre os grupos G1 e G3 houve diferença estatisticamente significativas ($p>0,001$), e entre os grupos G2 e G3 houve diferença estatística significativa ($p<0,01$).

Os grupos tratados e controle das fêmeas (fig. 1H) apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto a massa média do pulmão ($p<0,0001$).

O teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer mostrou que as diferenças entre as médias dos grupos G1 e G2 houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,01$), entre os grupos G1 e G3 não houve diferença estatisticamente significativas ($p>0,05$), e entre os grupos G2 e G3 houve diferença estatística significativa ($p<0,001$).

Massa Relativa do fígado e pulmão machos

Os grupos tratados e controle dos machos (fig. 1 C) apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto a massa relativa do fígado ($p=0,0003$).

O teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer mostrou que as diferenças entre as médias dos grupos G1 e G2 houve diferença estatística significativa ($p>0,001$), entre os grupos G1 e G3 houve diferença estatística significativas ($p>0,001$), e entre os grupos G2 e G3 não houve diferença estatística significativa ($p>0,05$).

Os grupos tratados e controle dos machos (fig. 1F) apresentaram diferenças estatística significativa quanto a massa relativa do pulmão ($p>0,01$).

O teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer mostrou que as diferenças entre as médias dos grupos G1 e G2 não houve diferença estatística significativa ($p>0,05$), entre os grupos G1 e G3 houve diferença estatística significativa ($p<0,05$), e entre os grupos G2 e G3 houve diferença estatística significativa ($p<0,05$).

Massa Relativa do fígado e pulmão de ratos fêmeas

Os grupos tratados e controle das fêmeas (fig. 1I) apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto a massa relativa do fígado ($p<0,0001$).

O teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer mostrou que as diferenças entre as médias dos grupos G1 e G2 houve diferença estatística significativa ($p<0,001$), entre os grupos G1 e G3 houve diferença estatística significativa ($p<0,001$), e entre os grupos G2 e G3 não houve diferença estatística significativa ($p>0,05$).

Os grupos tratados e controle das fêmeas (fig. 1J) apresentaram diferenças estatística significativa quanto a massa relativa do pulmão ($p=0,0008$).

O teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer mostrou que as diferenças entre as médias dos grupos G1 e G2 não houve diferença estatística significativa ($p>0,05$), entre os grupos G1 e G3 não houve diferença estatística significativa ($p>0,05$), e entre os grupos G2 e G3 houve diferença estatística significativa ($p<0,001$).

Resultados Histopatológicos

Na histopatologia de fígado de ratos machos e fêmeas do G1 (fig. 2 A e D) observou-se o parênquima hepático dentro da normalidade, hepatócitos dispostos em arranjos cordonais com capilares sinusóides normais, presença de células de Kupffer (seta), hepatócitos com núcleos normais (fig. 2A).

No grupo 2 (fig 2 B e E) Os aspectos lobulares também apresentam –se preservados, veia central e cordões de hepatócitos com características normais, encontrou-se entretanto hepatócitos binucleados(fig 2B).

No grupo 3 (fig 2 C e F) encontrou-se no espaço porta uma proliferação de ductos biliares (seta longa) e presença de hepatócitos binucleares

(seta curta). Presença de megalócitos (seta curta) e capilares congestionados (seta longa) (fig 4C).

Na histopatologia de pulmão de ratos machos e fêmeas do grupo 1(fig 3 A e D) observou-se aspectos normais nas áreas da região alveolar e bronquiolar, Septos interalveolares de aspecto normal com hemácias(fig 4D).

No grupo 2 (fig 3 B e E) encontrou-se um discreto espessamento alveolar, mas com preservação da luz alveolar (asterisco) evidente congestão pulmonar (seta longa).

No grupo 3 (fig 3 C e F) observou-se uma hiperplasia de nódulos linfóides associados aos brônquios (seta longa), grande área de infarto hemorrágico (asterisco) e acentuado espessamento

Figura 2 - Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos de fígado de ratos machos e fêmeas (20X) dos grupos G1, G2 e G3. Em D: presença de células de Kupffer (seta curta). Em F: espaço porta apresentando proliferação de ductos biliares (seta longa). Barra: 5µm e 10µm.

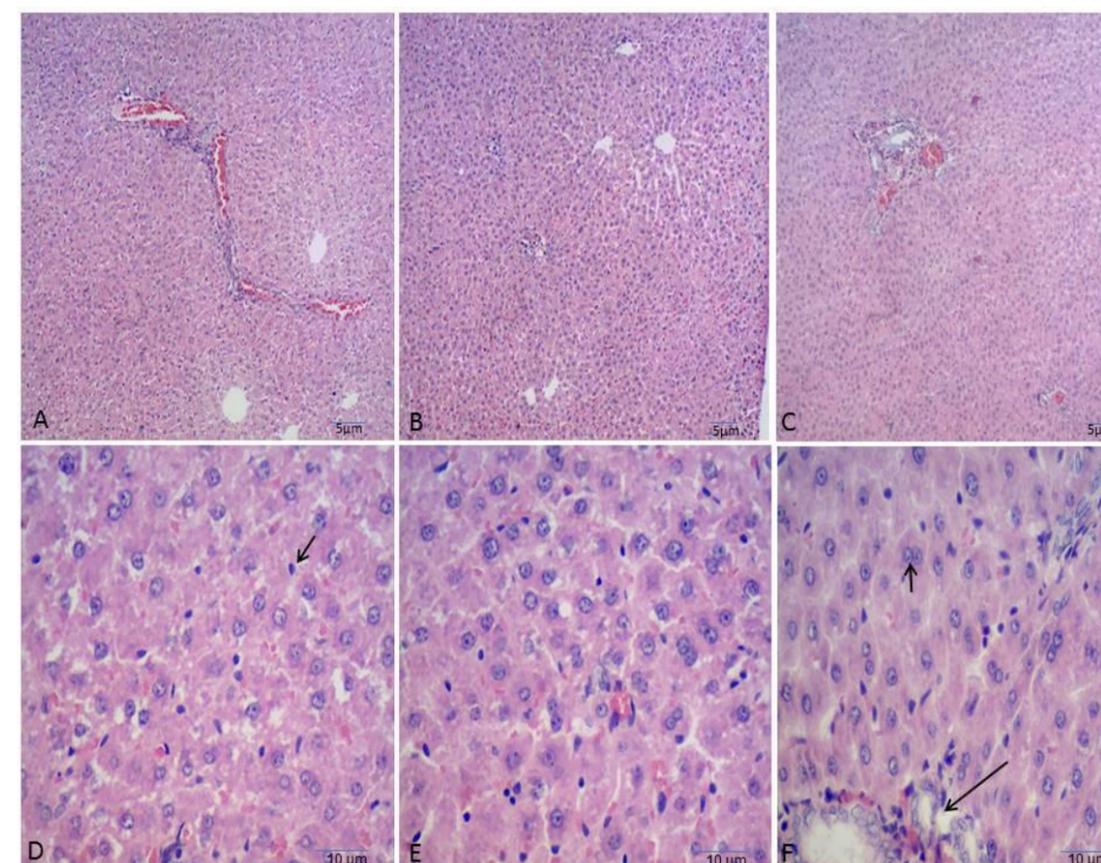


Figura 3 - Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos de pulmão de ratos machos e fêmeas (20X) dos grupos G1,G2 e G3. Em C: Hiperplasia de nódulos linfóides associados aos brônquios (seta longa), discreto espessamento alveolar (seta curta), Em E: preservação da luz alveolar (asterisco) evidente congestão pulmonar (seta longa); Em F: grande área de infarto hemorrágico (asterisco).Barra: 5µm.

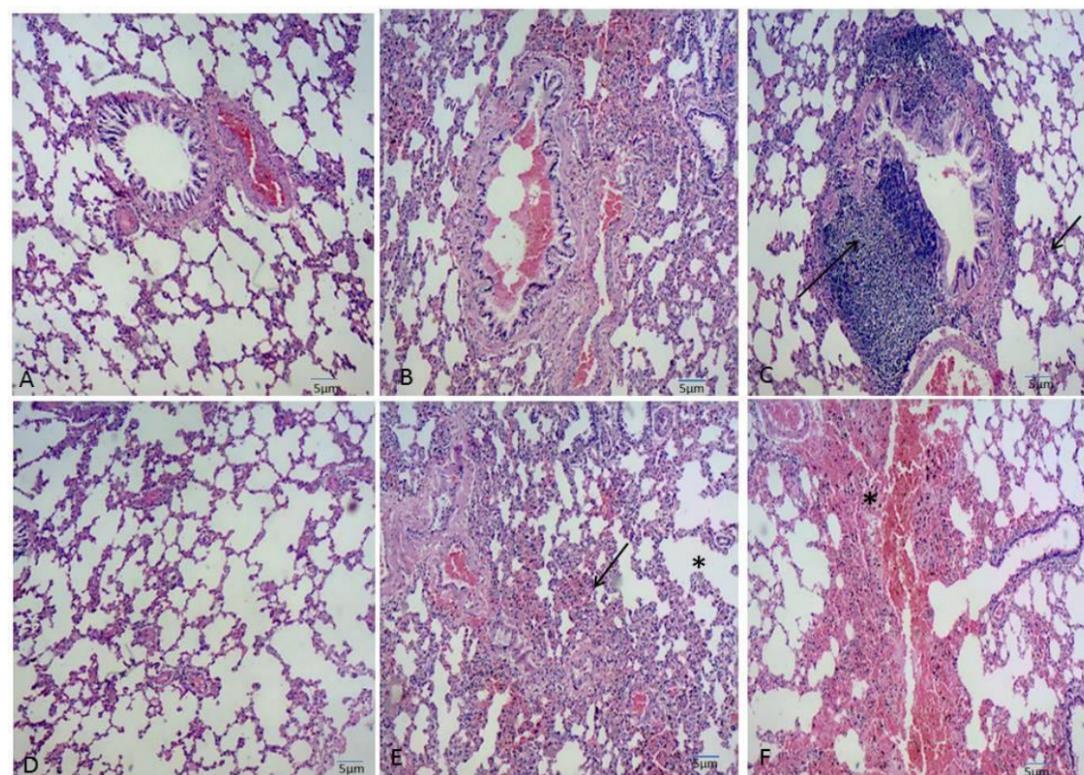


Figura 4 - Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos de fígado (A, B e C) e pulmão (D, E e F) de ratos machos e fêmeas dos grupos G1,G2 e G3 respectivamente.Em C: presença de hepatócitos binucleados, capilares congestionados (seta longa) Em F:acentuado espessamento de septos interalveolar (seta curta).Barra: 20µm

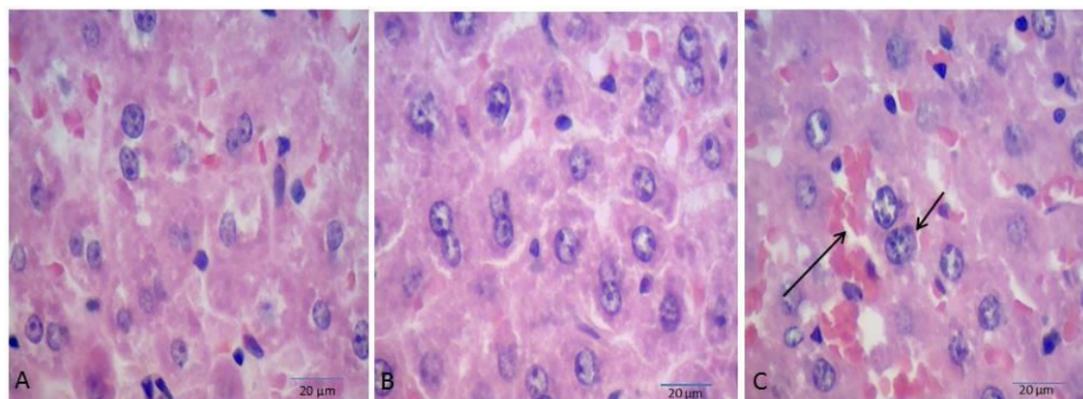


Figura 4 - Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos de fígado (A, B e C) e pulmão (D, E e F) de ratos machos e fêmeas dos grupos G1,G2 e G3 respectivamente.Em C: presença de hepatócitos binucleados, capilares congestionados (seta longa) Em F:acentuado espessamento de septos interalveolar (seta curta).Barra: 20µm (Cont.)

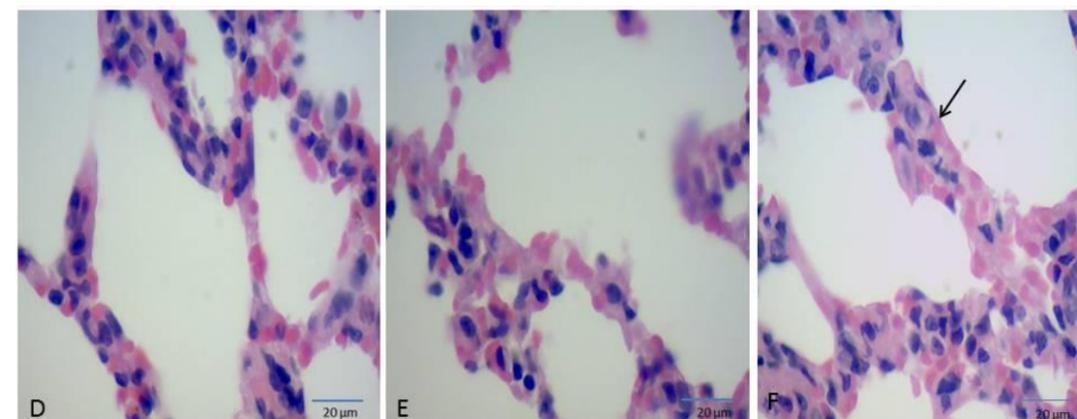
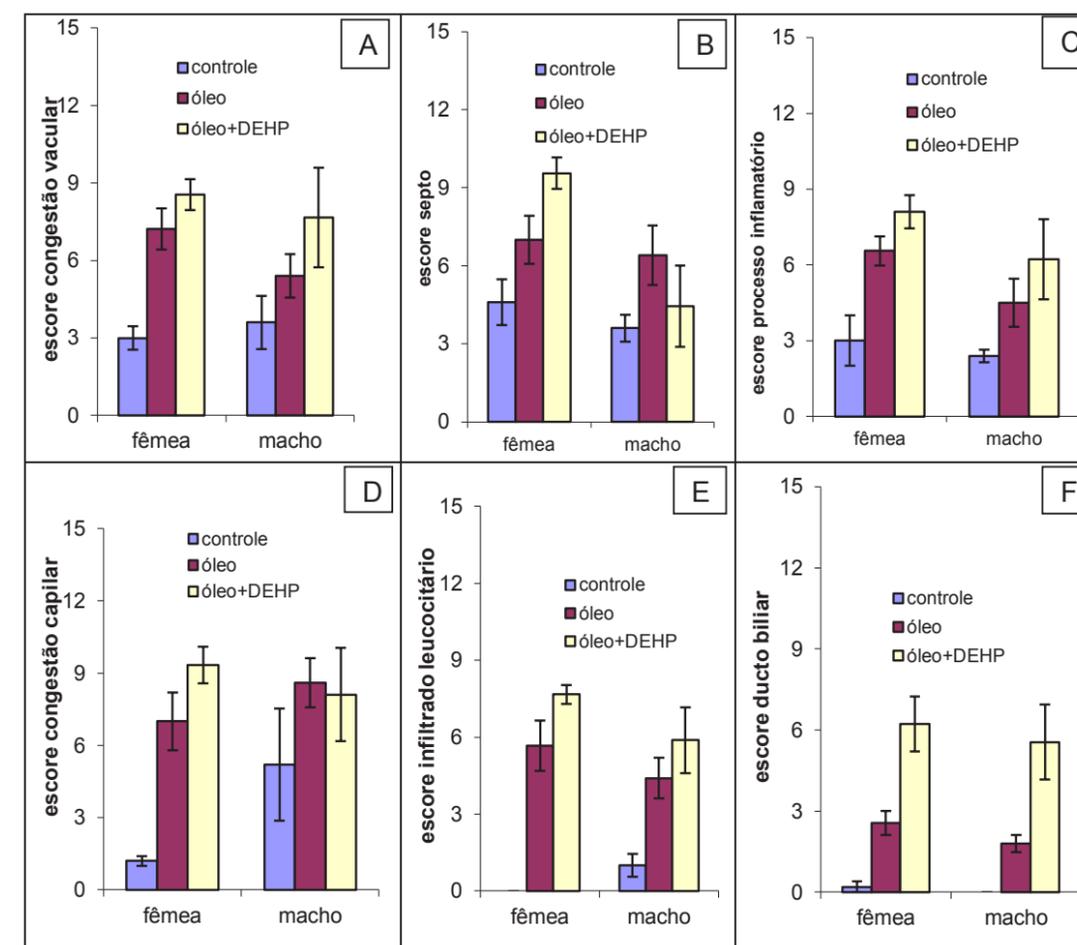


Figura 5 - Escores das Lesões de Pumão (A,B,C) e de Fígado(D, E, F)



de septos interalveolar (seta curta), (fig 3F).

DISCUSSÃO

Neste estudo os animais foram divididos em 3 grupos, o primeiro grupo recebeu por gavagem apenas soro fisiológico, no segundo grupo receberam óleo de milho e o terceiro o óleo de milho com o DEHP, o veículo utilizado foi o óleo de milho pois segundo Lourenço (2011) não há diferença entre veículos oleosos na toxicidade reprodutiva de ftalatos e o óleo de milho é um dos mais utilizados como veículo de

administração de ftalatos.

Entretanto, Rabahi *et al.* (2010) relata uma doença pouco diagnosticada causada pela aspiração de partículas oleosas, denominada pneumonia lipóide, o que poderia justificar nossos achados do grupo 2 (G2) na histopatologia um espessamento alveolar e uma congestão pulmonar.

Apesar de nenhuma diferença estatística ter sido encontrada no ganho de massa corporal em ratos machos dos três grupos experimentais, nas ratas fêmeas, o grupo que recebeu óleo foi menor o ganho de massa corporal em relação ao grupo que recebeu óleo e DEHP ($p = 0,0043$); assim como Lourenço (2011) os veículos usados não influenciaram no peso corporal da mãe e do feto.

Nossos resultados mostraram que os pulmões de ratos machos e fêmeas são sensíveis à toxicidade do DEHP, pois, encontrou-se nos animais de ambos os sexos que receberam o DEHP com o veículo sofreram alterações na massa corporal e na massa relativa com aumento estatístico significativo.

Na análise histológica do parênquima pulmonar foram analisados septos alveolares, congestão vascular e processo inflamatório todos esses parâmetros analisados sofreram alterações estatísticas significativas, esses resultados se coadunam como os dados obtidos por Abdel-Gawad e Atia (2013) que administrando o DEHP nas mesmas dosagens e também por gavagem, encontrou em cortes corados com H& E um aumento na espessura dos septos interalveolares

com hemorragia intersticial e infiltrado inflamatório; principalmente perivascular, colapso de alguns alvéolos foi também observado.

De acordo com Rusyn, Peters e Cunningham (2006), os ftalatos são um grupo de compostos estruturalmente caracterizados como agentes cancerígenos. Esta avaliação incide sobre o efeito do DEHP no fígado, um órgão alvo primário para os efeitos do DEHP e outros ftalatos, especificamente, as células do parênquima do fígado, os hepatócitos, no entanto, outros tipos de células no fígado podem também desempenhar um papel.

Encontrou-se nesta investigação um significativo aumento de massa corporal (fig. 1A) e massa relativa nos ratos machos que receberam óleo e DEHP em relação aos que não receberam, o mesmo não ocorreu com as ratas fêmeas que tiveram uma significativa diminuição de massa corporal e massa relativa quando administrados óleo e DEHP (fig 1B).

Nas fêmeas os resultados estão de acordo com Khalik *et al.* (2007) que observou os efeitos DEHP na diminuição de massa corporal, alterações citoplasmáticas com depósitos de gordura e aumento de fibras colágenas entre os hepatócitos e diminuição dos depósitos de glicogênio.

Nossos resultados nas ratas fêmeas mostraram alterações histológicas importantes e estatisticamente significativas (fig.5), como proliferação de ductos biliares, processo inflamatório e congestão vascular; observou-se ainda a presença de megalócitos e hepatócitos binucleares, todas essas alterações podem ser relevantes para explicar o efeito hepatocarcinogênico do DEHP proposto por Rusyn, Peters e Cunningham (2006).

Com esta investigação espera-se contribuir com dados que possam dar subsídios para novas pesquisas a respeito dos efeitos do DEHP já que considera-se um plastificante de ampla exposição humana como: trabalhadores, consumidores incluindo pacientes além de uma exposição indireta do homem através do ambiente. Também as crianças e bebês têm sido avaliados como

populações de riscos.

Neste sentido fica claro a importância de uma maior fiscalização por parte das autoridades da Vigilância Sanitária para garantir o cumprimento das exigências quanto ao correto uso desses plastificantes em indústrias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo proposto para esta pesquisa foi analisar os efeitos morfológicos e morfométricos do DEHP no fígado e no pulmão.

Os resultados do modelo experimental demonstraram que o DEHP administrado nas doses de 2,85 mg/kg de peso corporal nos períodos estipulados causou no fígado, uma proliferação de ductos biliares, no espaço porta; presença de hepatócitos binucleares, presença de megalócitos e capilares congestionados.

No pulmão uma hiperplasia de nódulos linfóides associados aos brônquios grande área de infarto hemorrágico e acentuado espessamento de septos interalveolar.

Os objetivos do trabalho foram cumpridos e os resultados obtidos comprovam a necessidade de um maior número de pesquisas que envolvam os aspectos morfológicos dos órgãos mais suscetíveis a ação do DEHP.

Outro ponto relevante da pesquisa foi reconhecer os impactos acarretados à saúde humana no que se refere principalmente a problemas hepáticos e pulmonares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-GAWAD e ATIA, Histological and Ultrastructure Changes Induced by Di {2-ethylhexyl} Phthalate (dehp) in the Alveolar Tissue of Adult Albino Rats and the Possibility of Recovery, *J Cell Sci Ther*, v. 4, p.1., 2013.

ALLWOOD, M.C, MARTIN, H. The extraction of diethylhexylphthalate (DEHP)

olyvinylchloride component sets of intravenous infusion containers and administration sets by paclitaxel injection. *Int J Pharm*, v. 127, p. 65-71, 1996.

ALVES, S. T. A contaminação de alimentos gordurosos através da migração de plastificantes do tipo DEHA e DEHP do filme PVC – **Brasília**, xi, 43: II, 2005.

ESTEBAN M. E. CASTAÑO A. Non-invasive matrices in human biomonitoring: A review. *Environmental Toxicology, National Centre of Environmental Health (CNSA), Institute of Health Carlos III (ISCIII)*, Madrid, Spain, 2008.

EZZAT A EL-DRIENY, SHALABY, N.M.; MOUSA, A.M. The Possible Protective Effect of Corticosteroids on Bleomycin Induced Pulmonary Toxicity. *Light and Electron Microscopic Study. Egypt, J. Histol.*, 2009.

KHALIK, M.A.A., NOSSEIR, N., SALAH, K.M., TAWFIK, M.K. Histological and electron microscopic study of the postulated protective role of green tea against DEHP liver toxicity in mice, *Afr. J. Health Sci.* v. 14, p.19-36, 2007.

LATINI, G.; FERRI, M.; CHIELLINI, F. Materials Degradation in PVC Medical Devices, **DEHP Leaching and Neonatal Outcomes** *Source: Current Medicinal Chemistry*, v. 17, n. 26, p. 2979-2989, 2010.

LOURENÇO, A.C.S. **Influência de diferentes veículos oleosos na toxicidade reprodutiva do di-butilftalato (dbp)**. 2011. 68f. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2011.

MIDIO A.F. E MARTINS, D.I. **Toxicologia de**

alimentos. São Paulo: Varela 2000, 295p.

MONTEIRO, M.; GOTARDO, M.A. Ftalato de di-(2-etilexila) (DEHP) em bolsas de PVC para soluções parenterais de grandes volumes. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 26, n. 1, p. 9-18, 2005.

PARK, J.D., HABEEBU, S.S.M., KLAASSEN, C.D. Testicular toxicity of di-(2-ethylhexyl) phthalate in young Sprague-Dawley rats. **Toxicology** v. 171, Issues 2-3, p. 105-115. 2002.

RABAHI, M. F. et.al. Lipoid pneumonia secondary to long-term use of evening primrose oil. **J Bras Pneumol.** v. 36, n.5, p.657-661, 2010.

RUSYN, I.; PETERS, J.M.; CUNNINGHAM, M.L. Effects of DEHP in the liver: modes of action and species-specific differences **Critical reviews in toxicology**, 2006.

SOUZA, M. A. G. **Avaliação morfológica e imunohistoquímica tardia do fígado e do pulmão após lesão de isquemia e reperfusão hepática seletiva com modulação pelo condicionamento isquêmico ou pela n-acetilcisteína.** 2007. 81 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2007.

Artigo de Revisão
