

# Neurotoxicidade do nascimento à puberdade em roedores: revisão dos principais agentes tóxicos e suas implicações

## **JULIA ZACCARELLI-MAGALHÃES**

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.

*E-mail:* julia.zaccarelli@usp.br

## **GABRIEL RAMOS DE ABREU**

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.

*E-mail:* ramosabreu@usp.br

## **MARIA MARTHA BERNARDI**

Universidade Paulista (Unip), São Paulo, SP, Brasil.

*E-mail:* marthabernardi@gmail.com

## **HELENICE DE SOUZA SPINOSA**

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.

*E-mail:* hspinosa@usp.br

## **ESTHER LOPES RICCI**

Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM) e Faculdade de Ciências da Saúde Igesp (Fasig), São Paulo, SP, Brasil.

*E-mail:* estherlopesricci@gmail.com

## **Resumo**

Esta revisão teve como objetivos apresentar os principais parâmetros empregados para a avaliação de neurotoxicidade durante o período inicial da vida de roedores até a puberdade e realizar um levantamento da literatura mais atual dos efeitos tóxicos de praguicidas, medicamentos, drogas lícitas e ilícitas, toxinas e agentes ambientais em filhotes de roedores. No levantamento bibliográfico, feito por meio da base de dados PubMed, empregaram-se os seguintes termos: desenvolvimento pós-natal, toxicidade, roedo-

<sup>1</sup> Agradecemos a Chairim Arrais pela elaboração das figuras ilustrativas.

res e parâmetros físicos e reflexológicos. Os critérios de inclusão foram: 1) língua inglesa; 2) espécies: ratos e camundongos; 3) artigos de revisão e originais; 4) publicações entre 2000 e 2020. Os trabalhos selecionados mostraram quais são os principais parâmetros do desenvolvimento físico e reflexos inatos utilizados para a avaliação de neurotoxicidade, durante o período inicial da vida de um roedor até a puberdade, que podem apontar alterações comportamentais e neurológicas na idade adulta. Os parâmetros de abertura dos olhos e abertura vaginal foram os marcos de desenvolvimento físico mais citados; e os de endireitamento postural em superfície e a geotaxia negativa, os reflexos mais empregados. Os resultados mostraram os diferentes agentes tóxicos capazes de alterar o desenvolvimento de filhotes de roedores, causando danos reversíveis e, em alguns casos, irreversíveis nesses animais. Esses agentes possuem interesse econômico, pois são empregados como praguicidas, medicamentos e drogas lícitas e ilícitas, além de serem toxinas e contaminantes ambientais. Assim, esse levantamento contribui para o uso seguro desses agentes durante o período gestacional e de lactação, períodos cruciais para o desenvolvimento pleno de um ser vivo.

### Palavras-chave

Toxicologia do desenvolvimento. Praguicidas. Medicamentos. Toxinas. Contaminantes ambientais.

## INTRODUÇÃO

A toxicologia é uma ciência multidisciplinar, interdisciplinar e multiprofissional que estuda os efeitos nocivos decorrentes da interação de substâncias químicas e/ou agentes físicos com um organismo biológico (SPINOSA; FUKUSHIMA, 2020).

Uma das grandes áreas da toxicologia é a que se refere ao desenvolvimento. A toxicologia do desenvolvimento estuda os efeitos nocivos causados por agentes tóxicos em um organismo em desenvolvimento, sendo eles anomalias morfológicas (teratologia), retardo no crescimento, alterações funcionais, alterações comportamentais e/ou morte da prole (CAMARGO *et al.*, 2017; GOTARDO; GÓRNIAC, 2020). Esses efeitos podem ser causados pela ação direta do agente tóxico sobre o feto em desenvolvimento ou pela ação indireta, através do organismo materno (BERNARDI; SPINOSA, 2017; CAMARGO *et al.*, 2017).

Em 1977, James Wilson propôs seis princípios básicos da teratologia que são utilizados até hoje na toxicologia do desenvolvimento. São eles: 1) as es-

pécies animais possuem sensibilidades diferentes à exposição a um mesmo agente tóxico; 2) a susceptibilidade de um organismo a um agente tóxico varia de acordo com o estágio de desenvolvimento e o tempo de exposição; 3) os agentes tóxicos atuam de forma específica em células e tecidos; 4) a exposição do feto a um agente tóxico depende de suas propriedades físico-químicas, uma vez que a placenta permite a passagem bidirecional de determinadas substâncias; 5) os diferentes tipos de manifestações de alteração no desenvolvimento estão relacionados com o período do desenvolvimento fetal em que o organismo foi exposto ao agente tóxico; e 6) as manifestações de alteração no desenvolvimento estão relacionadas com a dose de exposição ao agente tóxico (FRIEDMAN, 2010).

Os efeitos tóxicos de uma substância podem ocorrer durante todo o período do desenvolvimento embrionário e fetal de um organismo, contudo o tipo de alteração ocasionado varia de acordo com o período de exposição. Exposições a agentes tóxicos nos períodos de pré-implantação e implantação acarretam embriofetalidade ou completo reparo do dano; esse é um período denominado de efeito “tudo ou nada”. Já a exposição a agentes tóxicos no período de organogênese leva a malformações, uma vez que nesse período as estruturas básicas do organismo estão em formação, enquanto durante o período fetal causa anomalias estruturais e funcionais (CAMARGO *et al.*, 2017).

As agências reguladoras internacionais possuem protocolos para a avaliação da toxicidade de agentes no período embrionário e fetal. Destacam-se a Food and Drug Administration (FDA) e a Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD), que propõem estudos *in vitro* e *in vivo* em animais durante o período pré-acasalamento até o parto. Esses estudos são realizados em pelo menos duas espécies, uma roedora e uma não roedora, com o uso de três doses do agente tóxico a ser avaliado: uma que produz efeito tóxico materno, uma que não promove efeito tóxico e uma intermediária entre elas. A via de administração escolhida para o estudo deve ser a mesma pela qual o indivíduo possa ser exposto ao agente tóxico em condições naturais (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1991; ORGANISATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT, 2018).

Atualmente, essas agências vêm incorporando a seus protocolos a avaliação de neurotoxicidade, imunotoxicidade e de desreguladores endócrinos. Assim, em estudos pré-clínicos, as proles são mantidas vivas até a vida adulta para a realização de diferentes testes, uma vez que diversos sistemas não estão completamente desenvolvidos no nascimento (GOTARDO; GÓRNIAC, 2020).

A neurotoxicidade, em particular, refere-se ao dano causado ao sistema nervoso central e/ou periférico por conta da exposição às substâncias tóxicas. A complexidade das funções do sistema nervoso, os eventos neurotóxicos de natureza múltipla e a variabilidade e inacessibilidade dos sítios celulares e moleculares do sistema nervoso são fatores que limitam o estabelecimento de indicadores para se avaliar a ação neurotóxica das substâncias químicas (AMORIM, 2003). Vários indicadores têm sido utilizados para avaliar o risco e a exposição a uma substância neurotóxica, empregando enfoques neurofisiológicos, comportamentais, neuroquímicos, entre outros. A presente revisão teve como objetivos: 1) apresentar os principais parâmetros utilizados para a avaliação de neurotoxicidade durante o período inicial da vida de roedores até a puberdade; e 2) realizar um levantamento da literatura mais atual dos efeitos tóxicos de praguicidas, medicamentos, drogas lícitas e ilícitas, toxinas e agentes ambientais em filhotes de roedores.

## MÉTODO

Para a elaboração desta revisão, foi feito levantamento bibliográfico de artigos de revisão e artigos originais por meio da base de dados PubMed. Para a realização da pesquisa, utilizaram-se os seguintes: *postnatal development, toxicity, rodent, hair growth, pinna detachment, eruption of incisor teeth, auditory channel opening, eye opening, adult gait, testis descent, balanopreputial separation, vaginal opening, surface righting reflex, palmar grasp reflex, negative geotaxis, cliff avoidance, air righting reflex, auditory startle reflex, vibrissa placing, grip strength* e *ascending wire mesh*. Adotaram-se como critério de inclusão os seguintes filtros:

- Língua: inglês.
- Espécies: roedores (ratos e camundongos).
- Tipos de artigo: revisões da literatura e artigos originais.
- Período de publicação dos artigos: de 2000 a 2020.

A busca dos artigos foi realizada no período de 30 de março a 6 de abril de 2020 pelo método avançado, no qual foram correlacionados os termos *postnatal development, toxicity* e *rodent* com os termos mencionados anteriormente. A partir de todas as correlações de termos utilizadas, encontraram-se 792 artigos. Utilizaram-se os seguintes critérios de exclusão:

- Artigos duplicados.
- Artigos em outros idiomas.
- Artigos não disponíveis no formato *on-line*.
- Artigos com metodologia incompleta (não continham dose, via de administração e/ou período de tratamento).
- Artigos sem enfoque no desenvolvimento pós-natal de roedores.

Feita a exclusão, selecionaram-se 162 artigos que foram utilizados na discussão de resultados. Para essa discussão, os artigos foram classificados em cinco grupos de acordo com a toxicidade da substância analisada (praguicidas, medicamentos, drogas lícitas e ilícitas, toxinas e ambiental). Considerou-se também a classificação adotada pelos autores. Alguns artigos estudaram mais de uma substância, de mesma classificação de toxicidade ou não, e, portanto, aparecem mais de uma vez nos tópicos da discussão.

## DISCUSSÃO DE RESULTADOS

### Desenvolvimento físico

O desenvolvimento físico consiste em uma série de mudanças que ocorrem nos filhotes no período do nascimento ao início da puberdade e que servem de marcos para a maturação fisiológica desses animais (MEEK *et al.*, 2007). A Tabela 1 mostra a descrição dos principais parâmetros utilizados para a avaliação do desenvolvimento físico e o dia pós-natal (DPN) de aparecimento que geralmente ocorrem em ratos e camundongos.

**Tabela 1** Parâmetros utilizados para avaliação do desenvolvimento físico de ratos e camundongos e o intervalo (DPN = dia pós-natal) de aparecimento

Parâmetro	Descrição	Rato (DPN)	Camundongo (DPN)
Desdobramento da orelha	Desprendimento da pele que forma a orelha externa da cabeça do animal.	De 2 a 4	De 3 a 5
Aparecimento de pelos	Desaparecimento da penugem e aparecimento de pelos cobrindo todo o corpo do animal.	De 5 a 8	De 4 a 6

(continua)

**Tabela 1** Parâmetros utilizados para avaliação do desenvolvimento físico de ratos e camundongos e o intervalo (DPN = dia pós-natal) de aparecimento  
(continuação)

Parâmetro	Descrição	Rato (DPN)	Camundongo (DPN)
Erupção dos dentes incisivos	Aparecimento da ponta (coroa) dos dentes incisivos superiores e inferiores.	De 8 a 10	De 10 a 12
Abertura do canal auditivo	Abertura do canal auditivo externo.	De 12 a 14	De 13 a 14
Andar adulto	Movimento de locomoção utilizando as quatro patas sem tocar o abdômen no chão.	De 12 a 14	De 12 a 16
Abertura dos olhos	Abertura da fissura palpebral.	De 12 a 16	De 11 a 16
Descida dos testículos	Descida dos testículos para a bolsa escrotal.	De 17 a 22	De 22 a 23
Abertura vaginal	Abertura do canal vaginal.	De 30 a 40	De 22 a 31
Separação prepucial	Descolamento do prepúcio da glândula.	De 40 a 44	De 29 a 30

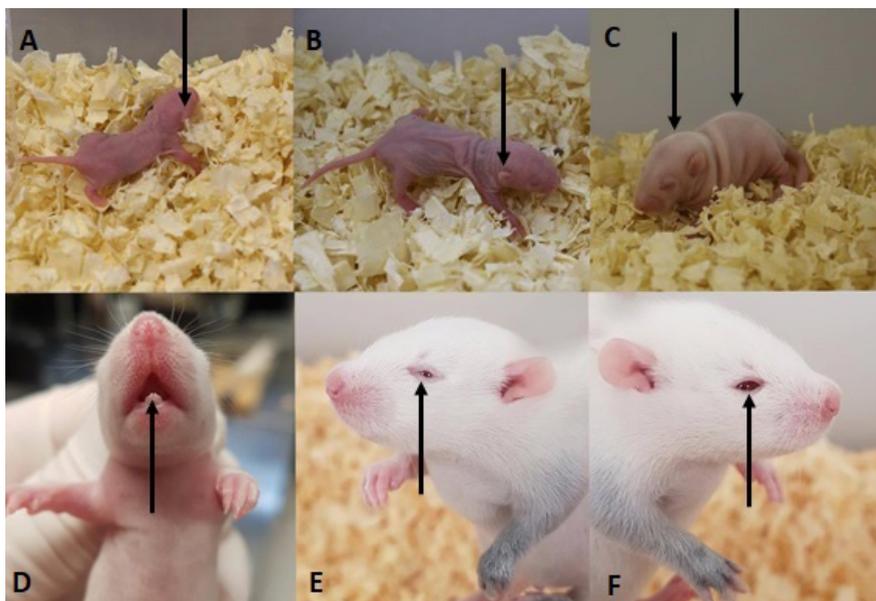
Fonte: Elaborada pelos autores.

Deve ser destacado que a abertura dos olhos (101/162) e a abertura vaginal (92/162) foram os parâmetros mais utilizados nos trabalhos selecionados, enquanto o andar adulto (7/162) foi o menos empregado.

### **Parâmetros envolvidos no crescimento corporal**

Entre os parâmetros citados na Tabela 1, destacam-se o desdobramento da orelha, o aparecimento de pelos, a erupção dos dentes incisivos, a abertura do canal auditivo e a abertura dos olhos como marcos do crescimento corporal dos roedores (Figura 1). O desenvolvimento desses parâmetros ocorre devido à influência de fatores de crescimento, os quais estão envolvidos em diferentes processos fisiológicos, como crescimento, reparo, diferenciação e desenvolvimento de populações de células específicas (DORCE *et al.*, 2009).

**Figura 1** Parâmetros utilizados para avaliação do desenvolvimento físico de ratos. A) rato no DPN 2 com a orelha ainda colada à cabeça; B) rato no DPN 4 com a orelha desdobrada; C) rato no DPN 7 que já apresenta pelagem; D) rato no DPN 10 que apresenta erupção dos dentes incisivos inferiores; E) rato no DPN 14 que ainda tem as pálpebras parcialmente fechadas; F) rato no DPN 15 com as pálpebras abertas e o globo ocular totalmente exposto



DPN = dia pós-natal.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Entre os fatores de crescimento já conhecidos, destaca-se o fator de crescimento epidérmico. Isolado pela primeira vez em 1962 por Cohen, ele foi caracterizado como um polipeptídico promotor da divisão e diferenciação celular dos tecidos epidérmicos. Estudos demonstraram que a administração desse fator de crescimento em ratos, camundongos e *hamsters* promove a aceleração do desdobramento da orelha, do aparecimento de pelos, da erupção dos dentes incisivos e da abertura dos olhos (HOATH, 1986; SMART *et al.*, 1989; GERENUTTI *et al.*, 2008; SANDINI *et al.*, 2014). Por sua vez, Smart *et al.* (1989) mostraram que a administração desse fator de crescimento em camundongos recém-nascidos acelera a erupção dos dentes incisivos e a abertura dos olhos, além de atrasar a abertura do canal auditivo e da vagina.

Além do envolvimento dos fatores de crescimento, as alterações no desenvolvimento físico causadas pela exposição a agentes tóxicos também estão relacionadas a alterações no sistema serotoninérgico cerebral (BHARATHI; NATESH; REDDY, 2012). A serotonina possui papel fundamental no desenvolvimento cerebral, pois, além de ser um neurotransmissor, também atua como fator de crescimento, direcionando a proliferação e a maturação de células no cérebro imaturo (KATAKURA *et al.*, 2001).

Dentre todos os parâmetros relacionados com o crescimento corporal, a abertura dos olhos é o parâmetro mais frequente na avaliação do desenvolvimento pós-natal, por ser, além de um marco do crescimento corporal, um sinal externo de maturação do sistema nervoso central em vertebrados e ser extremamente vulnerável à exposição a agentes tóxicos (PODGORAC *et al.*, 2016; ŠEVČÍKOVÁ *et al.*, 2017). O desenvolvimento dos olhos e de suas estruturas anexas (órbita, pálpebras e estruturas nasolacrimais) começa por volta do dia 10 do período embrionário e termina no período pós-natal (POMETLOVÁ *et al.*, 2009).

Além da atuação do fator de crescimento epidérmico, o desenvolvimento dos olhos também depende da atuação dos hormônios tireoidianos para ocorrer (BARKUR; BAIRY, 2016). Esses hormônios estimulam populações celulares específicas, contribuindo para o crescimento dos tecidos oculares, sendo fundamentais para a formação da neurorretina e das estruturas anexas (órbita, pálpebras e estruturas nasolacrimais) (PINAZO-DURÁN *et al.*, 2011; BARKUR; BAIRY, 2016).

Além desses estímulos endócrinos, a abertura dos olhos também está sujeita a alterações por causa dos estímulos ambientais: por exemplo, ambientes enriquecidos podem acelerar a abertura dos olhos, enquanto a separação dos filhotes de suas ninhadas pode atrasar o desenvolvimento desse marco (POMETLOVÁ *et al.*, 2009).

## **Parâmetros envolvidos na maturação sexual**

A descida dos testículos e a separação prepucial em machos, bem como a abertura vaginal em fêmeas, são marcos externos do desenvolvimento sexual em roedores (SINGH *et al.*, 2017). Esses processos são regulados pela ação dos hormônios estrógenos e andrógenos (NASSR *et al.*, 2010; SI *et al.*, 2011; CASTRO; MAIA, 2012; SHEN *et al.*, 2016). Assim, alterações nos níveis hormonais ou na sensibilidade dos tecidos-alvo em momentos críticos podem interferir

no desenvolvimento sexual dos animais (WEISENBURGER; HAGLER; TASSINARI, 2004).

A maturação sexual em machos ocorre por causa das interações complexas entre o hipotálamo, a hipófise anterior, os testículos e os órgãos sexuais secundários (NEGRO-VILLAR; OJEDA; MCCANN, 1973; MORAES *et al.*, 2004). O início da puberdade ocorre por conta de alterações sensitivas no eixo hipotálamo-hipófise em razão do *feedback* negativo dos hormônios andrógenos (SMITH; DAMASSA; DAVIDSON, 1977). Como consequência, ocorre aumento na liberação de gonadotrofina, resultando em aumento na secreção de testosterona pelas células de Leydig, até que um novo estado de equilíbrio seja alcançado (SODERSTEIN; ENEROTH, 1984).

A descida dos testículos é um processo de desenvolvimento obrigatório para promoção da espermatogênese normal dos roedores, que ocorre em duas etapas distintas: 1) fase transabdominal – durante o período de embriogênese, os testículos migram do polo inferior do rim para uma região próxima à bexiga; e 2) fase inguinoscrotal – após o nascimento, os testículos migram da região próxima à bexiga para a bolsa escrotal pelo canal inguinal (HEYNS; HUTSON, 1995; SI *et al.*, 2011; CASTRO; MAIA, 2012). Alterações na descida dos testículos podem ser atribuídas a modificações no desenvolvimento pós-natal do eixo hipotálamo-hipófise-testicular (SUPRIYA; REDDY, 2015).

Outro aspecto importante é o papel exercido pela mãe para a descida dos testículos do filhote. As mães durante a lactação lambem a área genital dos filhotes machos com mais frequência do que a das fêmeas; esse procedimento estimula a liberação de testosterona nos filhotes, hormônio fundamental para a maturação sexual dos machos (ALMEIDA *et al.*, 1996).

Em fêmeas, o único marco externo da puberdade é a canalização da vagina, inicialmente imperfurada, que, por meio da estimulação estrogênica, se torna acessível; a abertura vaginal é, portanto, um processo em que ocorre a apoptose das células epiteliais vaginais desencadeadas pelo aumento da concentração de estradiol (SODERSTEIN; ENEROTH, 1984; MÜLLER *et al.*, 2016). Esse processo ocorre um dia após o primeiro ciclo pré-ovulatório de secreção de gonadotrofinas (SODERSTEIN; ENEROTH, 1984; SANDINI *et al.*, 2014).

A puberdade das fêmeas é regulada pela liberação de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) por meio do leite materno; esse hormônio inibe a função ovariana dos filhotes, e, à medida que eles crescem e começam a alimentar-se regularmente, a amamentação torna-se menos frequente, levando

à redução natural do aporte de GnRH pelo leite materno e permitindo o desenvolvimento ovariano (SODERSTEIN; ENEROTH, 1984).

A puberdade é um período do desenvolvimento em que os animais estão susceptíveis a exposições a agentes ambientais nocivos, como a ação de desreguladores endócrinos. A exposição a compostos de ação estrogênica – como etoxicloro – pode acelerar a abertura vaginal, enquanto a exposição a antiestrogênicos – por exemplo, lindano – ou andrógenos – por exemplo, testosterona – pode atrasar a abertura vaginal (OGATA *et al.*, 2001; ROCKETT *et al.*, 2006).

## Desenvolvimento reflexológico

Os reflexos são respostas instintivas de um organismo ao ambiente em que ele vive, constituindo respostas específicas, previsíveis e involuntárias a um tipo específico de estímulo (FOX, 1965). A ontogenia dos reflexos é um indicador da adaptação do neonato à vida extrauterina nos estágios iniciais do desenvolvimento (KHALKI *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2015). Alterações em sua expressão podem refletir em alterações comportamentais e neurológicas na idade adulta (KHALKI *et al.*, 2012; GALLEGOS *et al.*, 2016). Nesta seção, são discutidos os principais reflexos usados para avaliar o desenvolvimento de filhotes de roedores, bem como os mecanismos que causam essas respostas.

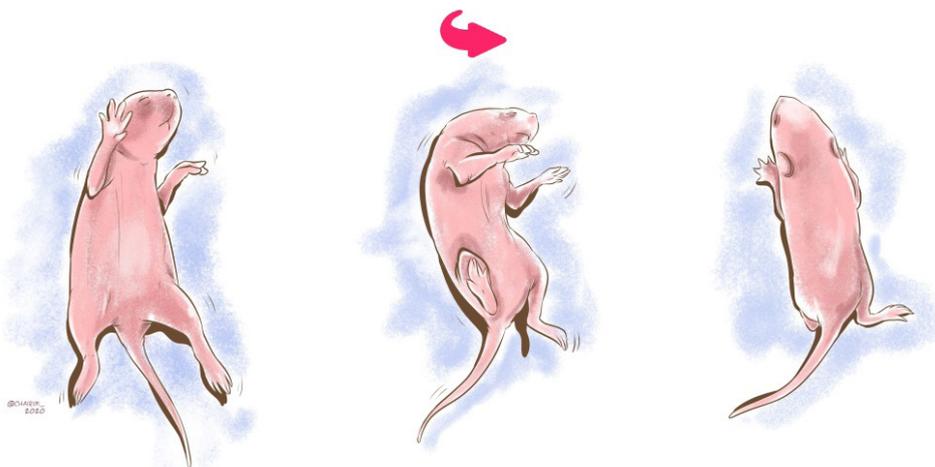
## Controle postural

Durante a ontogenia, o desenvolvimento do controle da postura está sujeito a diversos processos neurobiológicos e à percepção do animal sobre o mundo externo, sendo pré-requisito para o desenvolvimento motor (ALTMAN; SUDARSHAN, 1975). Além disso, o controle postural interfere no desenvolvimento cognitivo, bem como no desenvolvimento da comunicação verbal e não verbal (SILVA *et al.*, 1987).

Altman e Sudarshan (1975) destacam em seu trabalho três sistemas periféricos envolvidos na regulação da postura: vestibular, exteroceptivo e proprioceptivo. Além disso, o sistema visual também possui papel importante na aquisição da postura. Os principais reflexos utilizados para avaliar o desenvolvimento do controle postural são: o endireitamento postural (em superfície e aéreo), a geotaxia negativa e o *cliff avoidance*. Vale ressaltar que os reflexos de endireitamento postural em superfície (83/162) e a geotaxia negativa (70/162) foram os mais empregados nos trabalhos selecionados.

Para a avaliação do endireitamento postural em superfície, os filhotes são colocados sob uma superfície lisa em decúbito dorsal, uma posição corpórea anormal para esses animais, e é observado se eles são capazes de retornar à posição correta, em decúbito ventral, com as quatro patas em contato com a superfície (BEDADA; ENGIDAWORK, 2010; BARKUR; BAIRY, 2016) – Figura 2. Animais recém-nascidos levam mais tempo para retornar à posição correta, e, à medida que vão crescendo, esse tempo diminui gradativamente (PATIN *et al.*, 2004).

**Figura 2** Parâmetro de endireitamento postural em superfície. A ilustração representa um animal que consegue realizar a virada de corpo do decúbito dorsal para o decúbito ventral



Fonte: Ilustração de Chairim Arrais (2020), com base na observação direta dos testes realizados no biotério da FMVZ/USP.

O reflexo de endireitamento postural surge logo após o nascimento (entre os DPN 1 e 3) e se estabelece na primeira semana de vida do animal, sendo um indicativo da maturação subcortical, da integridade da função vestibular e cerebelar, bem como da integração da atividade neuromuscular (POMETLOVÁ *et al.*, 2009; SI *et al.*, 2011; BHARATHI; NATESH; REDDY, 2012; CRÉPEAUX *et al.*, 2014; BARKUR; BAIRY, 2016). O atraso no desenvolvimento desse reflexo pode ser sugestivo de atraso no processo de mielinização dos neurônios (DORCE *et al.*, 2009; SANDINI *et al.*, 2014).

Além do tempo necessário para que o animal mude de posição, também é possível analisar a postura do animal durante o processo de endireitamento postural. Podgorac *et al.* (2016) dividiram a postura desse reflexo em três

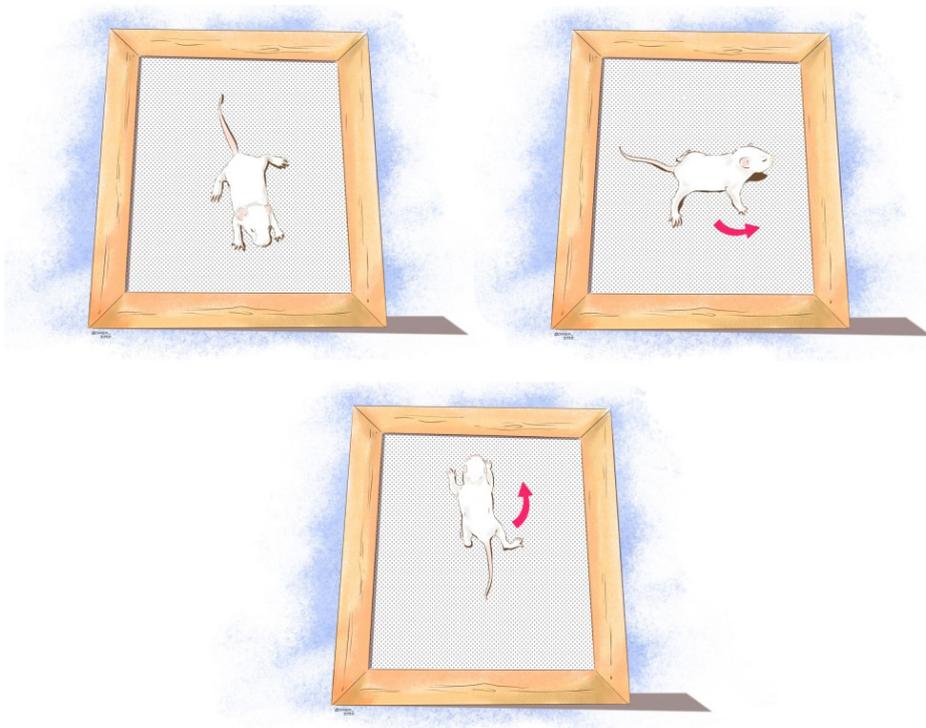
categorias de progressão sobrepostas: 1) postura em U; 2) postura de saca-rolhas; e 3) endireitamento axial. A postura em U é observada em animais mais jovens, em que o animal faz uma ventroflexão antes de girar a cabeça e o corpo na mesma direção. A postura saca-rolhas é uma forma intermediária do endireitamento postural em que o animal primeiro gira a cabeça e os membros anteriores para uma direção, enquanto gira os membros posteriores para a direção oposta, e, em seguida, gira os membros posteriores para a mesma direção da cabeça e dos membros anteriores. O endireitamento axial é observado em animais adultos, em que o animal corrige sua postura por meio de uma rotação axial cefalocaudal.

Para a observação do reflexo de endireitamento postural aéreo, também denominado reflexo de endireitamento em queda livre, o observador deve suspender os animais a 10 cm de uma almofada, com a parte dorsal voltada para baixo, e soltá-los; os animais devem, então, girar o corpo para cair com a parte ventral do corpo em cima da almofada (DOMMETT; ROSTRON, 2011). A execução desse reflexo está relacionada com os circuitos neuronais vestibulares e visuais, em particular, com as regiões cerebrais do colículo superior, corpo estriado e cerebelo (DIAZ *et al.*, 2014), mas não com o córtex visual (PELLIS *et al.*, 1989).

Após a instalação do reflexo de endireitamento postural em superfície, os filhotes passam a desenvolver o reflexo de geotaxia negativa. Para a avaliação desse reflexo, os filhotes são colocados em uma plataforma inclinada, de 30° a 45°, com a cabeça voltada para baixo e é observado se eles são capazes de voltar à posição original, girando o corpo 180° (SUGAWARA *et al.*, 2008; BHARATHI; NATESH; REDDY, 2012; GUMILAR *et al.*, 2015; BARKUR; BAIRY, 2016; MOORE *et al.*, 2019) – Figura 3. Esse reflexo normalmente se instala entre os DPN 6 e 8 e é uma resposta a estímulos gravitacionais envolvida na relação espacial do animal (DORCE *et al.*, 2009).

O reflexo de geotaxia negativa reflete o desenvolvimento do ajuste postural dinâmico (UDO *et al.*, 2014) e, portanto, é muito utilizado como avaliação das funções vestibular e proprioceptiva (DE CASTRO *et al.*, 2007a; ŠEVČÍKOVÁ *et al.*, 2017). Assim, é um indicativo de déficits de desenvolvimento no mecanismo de endireitamento corporal, bem como na coordenação e/ou integração da atividade neuromuscular (BHARATHI; NATESH; REDDY, 2012). Atraso no desenvolvimento desse reflexo sugere alterações na maturação das estruturas cerebrais envolvidas na função motora, em especial do cerebelo (DORCE *et al.*, 2009).

**Figura 3** Parâmetro de geotaxia negativa. Na ilustração, um animal posicionado sobre uma superfície inclinada (de 30° a 45°) consegue realizar o giro de 180° e ficar na posição ascendente



Fonte: Chairim Arrais (2020), com base na observação direta dos testes realizados no biotério da FMVZ/USP.

O reflexo de *cliff avoidance* (reflexo de esquia do abismo) é outro reflexo relacionado com o controle postural dos roedores. A observação desse reflexo é realizada colocando os filhotes na borda de uma plataforma suspensa, com as patas dianteiras e o focinho acima da borda, e é observado o tempo que o animal leva para se afastar dessa borda; é considerado que o animal adquiriu esse reflexo quando ele realiza a resposta de se afastar da borda em até 5 segundos (BEDADA; ENGIDAWORK, 2010; SI *et al.*, 2011; GUMILAR *et al.*, 2015).

O desenvolvimento do reflexo do *cliff avoidance* acontece entre os DPN 6 e 10 e é um indicativo do desenvolvimento físico e motor dos animais, refletindo alterações nas funções sensorial e/ou de processamento (PALANZA; PARMIGIANI; VOM SAAL, 2001; SI *et al.*, 2011; GUMILAR *et al.*, 2015; LI *et al.*,

2015). Ele é usado para avaliar a integração do estímulo exteroceptivo (as vibrissas) com a resposta locomotora (retirar o corpo da borda) (ALTMAN; SUDARSHAN, 1975; KAIZAKI *et al.*, 2014). Além disso, esse reflexo também pode ser usado como uma medida de ansiedade, uma vez que animais que apresentam comportamento do tipo ansioso demoram mais para retirar o corpo da borda; esse reflexo é, portanto, útil na avaliação de medicamentos para redução de ansiedade (PALANZA; PARMIGIANI; VOM SAAL, 2001; SI *et al.*, 2011).

## Respostas motoras

A preensão palmar é um reflexo motor primitivo que envolve a maturação dos sistemas nervosos central e periférico (SANDINI *et al.*, 2014). A observação desse reflexo é feita com o auxílio de um objeto fino, como um clipe, com o qual o observador toca o coxim plantar do animal e observa se o filhote fecha a pata em resposta ao contato físico (UDO *et al.*, 2014) – Figura 4. Os filhotes de roedores nascem com esse reflexo e ele deve desaparecer à medida que o animal se desenvolve, geralmente entre os DPN 8 e 10 (DORCE *et al.*, 2009). Esse reflexo é equivalente ao reflexo de Babinski em seres humanos (ALDER; ZBINDEN, 1977) e, quando persiste mais tardiamente, pode indicar a presença de lesão neurológica (KAKITANI *et al.*, 2010).

**Figura 4** Parâmetro de preensão palmar. Na ilustração, o animal responde com a contração dos dedos ao toque do clipe



Fonte: Ilustração de Chairim Arrais (2020), com base na observação direta dos testes realizados no biotério da FMVZ/USP.

## Força muscular

Os reflexos mais utilizados para medir a força muscular em roedores são a força de agarrar e o *ascending wire mesh* (subir em uma grade de metal inclinada) (BOUAYED *et al.*, 2009). A força de agarrar normalmente se instala entre o DPN 10 e o DPN 16 e pode ser avaliada de duas formas: suspensão na barra ou utilizando o aparato de medição de tensão (BOWEN; HANNIGAN, 2013).

Para a avaliação por suspensão na barra, os filhotes são suspensos segurando uma haste de metal com as patas dianteiras, sendo observado o tempo que os animais permanecem pendurados (SUGAWARA *et al.*, 2008; BOWEN; HANNIGAN, 2013; CRÉPEAUX *et al.*, 2014; BRYS; PUPE; BIZARRO, 2014). Já para o método utilizando o aparato de medição de tensão, os filhotes são segurados pela base da cauda e as patas dianteiras são posicionadas na barra móvel do aparato; em seguida, os animais são puxados pela cauda e é mensurada a força máxima de agarrar no ponto em que o animal solta a barra (BOWEN; HANNIGAN, 2013).

Atraso no desenvolvimento no reflexo de força de agarrar é indicativo de prejuízo no desenvolvimento de força muscular e do reflexo de suspensão (BRYS; PUPE; BIZARRO, 2014). Déficits no desenvolvimento desses reflexos também podem estar relacionados com alterações no peso corpóreo materno e no consumo de ração durante os períodos gestacional e de lactação (COLOMINA *et al.*, 2005).

Para a avaliação do reflexo de *ascending wire mesh*, é utilizada uma malha de arame (50 x 30 cm) de modo que metade da malha fique imersa em água a 26° C e metade fique fora da superfície; os filhotes são posicionados em cima da malha com apenas a cauda em contato com a água, sendo observado o dia do desenvolvimento em que o filhote consegue alcançar o topo da malha de arame (BARKUR; BAIRY, 2016). Esse reflexo se instala entre o DPN 14 e o DPN 18 (BHARATHI; NATESH; REDDY, 2012).

O reflexo de *ascending wire mesh* avalia o desenvolvimento de habilidades motoras complexas e é indicativo de déficits motores sutis (ALTMAN; SUDARSHAN, 1975; BARKUR; BAIRY, 2016), estando relacionado com funções locomotoras cerebelares (NAM *et al.*, 2019). O cerebelo é responsável por receber informações e nível inconsciente e coordenar atividades de função motora e sensitiva, como o domínio dos músculos, da visão, do tato e da audição; déficits nessa área podem se manifestar como ataxia (D'ANGELO, 2018).

## Sistema auditivo

O reflexo de sobressalto avalia o desenvolvimento do sistema auditivo de roedores. Para a observação desse reflexo, o observador faz um estalido alto com os dedos a aproximadamente 10 cm de distância da cabeça do animal e deve observar se o filhote manifesta o comportamento de sobressalto de corpo inteiro em resposta ao estalido (Figura 5); o desenvolvimento desse reflexo ocorre entre os DPN 10 e 15 (SANDINI *et al.*, 2014).

**Figura 5** Parâmetro de sobressalto. A ilustração representa um animal que já tem os ductos auditivos abertos, apresentando sobressalto e tremor generalizado após o estalido dos dedos do observador



Fonte: Ilustração de Chairim Arrais (2020), com base na observação direta dos testes realizados no biotério da FMVZ/USP.

Esse reflexo ocorre em paralelo com a abertura do ducto auditivo, sendo o início do processo de percepção de sons do ambiente (ALTMAN; SUDARSHAN, 1975). Ele é uma resposta à estimulação do complexo do núcleo coclear e à ativação do sistema trigêmeos e/ou vestibular (SANDINI *et al.*, 2014).

## Vibrissa placing

O *vibrissa placing* (estímulo da vibrissa) é um reflexo comportamental sensorial de orientação que está relacionado, entre outros, com a captação de movimento e com a busca pelo alimento (PATIN *et al.*, 2004). Para a observação desse reflexo, o observador deve segurar o filhote pela cauda e tocar suas vibrissas com um objeto fino, como um clipe. Ao ser tocado, o animal deve levantar a cabeça e estender os membros anteriores com o objetivo de agarrar o objeto. O desenvolvimento desse reflexo se dá entre os DPN 6 e 10 (CHEHIMI *et al.*, 2012). Esse reflexo foi o menos empregado nos trabalhos selecionados no presente estudo (2/162).

## Toxicidade de praguicidas

O termo praguicida se refere a uma substância química, de origem natural ou sintética, utilizada para matar, repelir ou mitigar organismos que causam lesão ou que transmitem doenças para plantas e animais (SPINOSA; FUKUSHIMA, 2020). Esses compostos podem ser classificados de diversas formas, mas, do ponto de vista toxicológico, a melhor forma de classificação é por meio da finalidade de sua utilização associada à estrutura química do composto. Assim, há as seguintes classes de praguicidas: inseticidas, herbicidas, fungicidas, acaricidas e raticidas (SPINOSA, 2020).

Dentre os 162 trabalhos analisados nesta revisão, 25 apresentam os efeitos do tratamento com praguicidas no desenvolvimento de filhotes de ratos e camundongos (Quadro 1). Os principais praguicidas estudados nesses trabalhos foram a atrazina (4/25), os organoclorados (4/25), a cipermetrina (2/25), o cloreto de trifenilestanho (2/25), o fipronil (2/25), o glifosato (2/25) e os organofosforados (2/25). A maioria dos trabalhos utilizou o rato como modelo animal (22/25) e a exposição ao praguicida foi feita durante os períodos de gestação e lactação (14/25). Os parâmetros físicos mais afetados foram abertura vaginal (8/25), abertura dos olhos (4/25), descida dos testículos (4/25) e separação prepucial (4/25). Os reflexos mais afetados foram endireitamento postural em superfície (3/25), geotaxia negativa (3/25), *cliff avoidance* (2/25) e força de agarrar (2/25).

## Toxicidade de medicamentos

Medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Os principais grupos de medicamentos de importância para a toxicologia são: analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, medicamentos com ação no sistema nervoso central e antineoplásicos (SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020).

De todos os trabalhos selecionados para esta revisão, 31 avaliaram as implicações do tratamento com medicamentos no desenvolvimento de filhotes ratos e camundongos (Quadro 2). Os principais grupos de medicamentos estudados nesses trabalhos foram: repositores hormonais – dietilestilbestrol e estradiol (10/31); fitoterápicos – astragaloside IV, linhaça, *Passiflora incarnata*, *Pippaliyadi yoga* e saphaparna (5/31); antimicrobianos – etambutol, fluorquinolona, isoniazida, rifampicina e triclosana (3/31); e anticonvulsivantes –

ácido valproico e carbamazepina (2/31). A maior parte dos trabalhos utilizou o rato como modelo animal (27/31) e fez a exposição ao medicamento durante os períodos de gestação e lactação (19/31). Os parâmetros físicos mais afetados foram abertura vaginal (8/31), abertura dos olhos (4/31), descida dos testículos (4/31) e separação prepucial (4/31), enquanto os parâmetros reflexológicos mais afetados foram endireitamento postural em superfície (6/31), geotaxia negativa (5/31) e *ascending wire mesh* (3/31).

## Toxicidade de drogas lícitas e ilícitas

Drogas, na acepção atual, são substâncias químicas que levam a alterações de humor e de comportamento, e que causam disfunções no sistema nervoso central; geralmente são substâncias químicas que levam à tolerância e à dependência (SPINOSA; FUKUSHIMA, 2020). Dentre os trabalhos analisados nesta revisão, 13 avaliaram os efeitos da exposição a drogas lícitas e ilícitas no desenvolvimento de filhotes (Quadro 3). As drogas estudadas nesses trabalhos foram metanfetamina (6/13), álcool (4/13), nicotina (2/13) e cafeína (1/13). O rato foi o modelo animal de escolha em grande parte dos trabalhos (10/13), bem como a gestação foi o período de exposição utilizado em grande parte dos trabalhos (6/13). Os parâmetros físicos mais afetados foram abertura dos olhos (7/13), aparecimento dos pelos (3/13) e erupção dos dentes incisivos (3/13). Os parâmetros reflexológicos mais afetados foram endireitamento postural em superfície (10/13), geotaxia negativa (6/13) e *cliff avoidance* (4/13).

## Toxicidade por toxinas

Toxinas são substâncias tóxicas produzidas por seres vivos, podendo ser classificadas em: 1) toxinas bacterianas – são aquelas produzidas por bactérias; 2) micotoxinas – são aquelas produzidas por fungos; 3) fitotoxinas – são aquelas produzidas por plantas; e 4) zootoxinas – são aquelas produzidas por animais e podem ser classificadas em peçonhas (substância tóxica transmitida a outro animal por meio de um órgão inoculador) e veneno (substância tóxica presente num animal que não possui órgão inocular, podendo atingir outro animal quando tocado, mordido) (SPINOSA; FUKUSHIMA, 2020).

Dos 162 trabalhos selecionados nesta revisão, 11 analisaram os efeitos da exposição a toxinas no desenvolvimento de filhotes (Quadro 4). Esses trabalhos trazem informações sobre os efeitos de toxinas de todos os grupos de

classificação: 1) toxinas bacterianas – microcystin-LR; 2) micotoxinas – aflatoxina B1, rubratoxina B e zearalenona; 3) fitotoxinas – *Catha edulis*, *Ipomoea carnea* e picrotoxina; e 4) zootoxinas – N-óxido de trimetilamina e *Tityus bahiensis*. A maior parte dos trabalhos utilizou o rato como modelo animal (8/11) e a gestação como período de exposição a essas toxinas (6/11). Os parâmetros físicos mais afetados foram abertura vaginal (4/11) e abertura dos olhos (3/11), enquanto os parâmetros reflexológicos foram geotaxia negativa (6/11), *cliff avoidance* (6/11) e endireitamento postural em superfície (4/11).

## Toxicidade ambiental

A toxicologia ambiental estuda os efeitos nocivos da exposição de organismos vivos aos agentes tóxicos presentes na água, no solo e no ar (SPINOSA; FUKUSHIMA, 2020). Dentre os artigos selecionados, 85 estudos apresentam as implicações no desenvolvimento de filhotes da exposição aos agentes tóxicos ambientais (Quadro 5). Os principais agentes estudados nesses trabalhos foram ácidos perfluoroalquílicos (12/85), bisfenol A (8/85), mercúrio (8/85) e PCB (8/85). Novamente o rato foi o modelo escolhido pela maioria dos trabalhos (57/85) e os períodos de exposição aos agentes tóxicos foram durante a gestação e a lactação (49/85). Os parâmetros físicos mais afetados foram abertura vaginal (27/85), abertura dos olhos (20/85), separação prepucial (8/85) e erupção dos dentes incisivos (7/85). Os reflexos mais afetados foram geotaxia negativa (21/85), endireitamento postural em superfície (17/85) e força de agarrar (14/85).

## Quadro 1 ■ Praguicidas que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos

Praguicida	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Atrazina	Davis <i>et al.</i> (2011) Hovey <i>et al.</i> (2011) Lin <i>et al.</i> (2014) Rayner, Wood e Fenton (2004)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Abertura vaginal.	Sem efeito.
Cipermetrina	Farag <i>et al.</i> (2007) Singh <i>et al.</i> (2017)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães e pais antes de acasalar;</li> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Desdobramento das orelhas, abertura dos olhos, descida dos testículos e separação prepucial.	(-) Endireitamento postural em superfície, geotaxia negativa e cliff avoidance.
Endossulfano	Dalsenter <i>et al.</i> (2003)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	Não foi avaliado.
Epoxiconazol	De Castro e Maia (2012)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Descida dos testículos e abertura vaginal.	Não foi avaliado.
Fenarimol	De Castro <i>et al.</i> (2007b)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	(-) Endireitamento postural em superfície e força de agarrar.
Fenvalerato	Nassar <i>et al.</i> (2010)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	Não foi avaliado.
Fipronil	Barros <i>et al.</i> (2016) Udo <i>et al.</i> (2014)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Aparecimento de pelos.	(-) Geotaxia negativa; (+) preensão palmar.

(continua)

**Quadro 1** ■ Praguicidas que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos (continuação)

Praguicida	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Glifosato	Dallegreave <i>et al.</i> (2007)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Abertura vaginal; (+) Abertura do canal auditivo.	(+) <i>Cliff avoidance</i> .
	Callegos <i>et al.</i> (2016)				
Organoclorado	Makita <i>et al.</i> (2003)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães e nos pais antes de acasalar;</li> </ul>	(-) Desdobramento das orelhas, abertura vaginal e separação prepucial;	Sem efeito.
	Matsuura <i>et al.</i> (2005)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação;</li> </ul>	(+) Abertura vaginal.	
	Yamasaki <i>et al.</i> (2009)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>		
	You <i>et al.</i> (2002)				
Organofosforado	Maurissen <i>et al.</i> (2000)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Abertura vaginal.	Sem efeito.
	Lazarini <i>et al.</i> (2004)				
Sulfentrazone	De Castro <i>et al.</i> (2007a)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Abertura do canal auditivo, abertura dos olhos; (+) Descida dos testículos.	(-) Endireitamento postural em superfície, geotaxia negativa, força de agarrar.
Tiofanato-metilico	Maranghi <i>et al.</i> (2003)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Desdobramento das orelhas e abertura dos olhos.	Não foi avaliado.
Trifenilestanho	Grote <i>et al.</i> (2007, 2009)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação;</li> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	(-) Aparecimento de pelos, erupção dos dentes incisivos, abertura dos olhos, descida dos testículos e separação prepucial;	Não foi avaliado.
	Sarpa <i>et al.</i> (2010)			(+) Abertura vaginal.	

Legenda: (+) adiantamento; (-) atraso.

Fonte: Elaborado pelos autores.

## Quadro 2 ■ Medicamentos que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos

Fármaco	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Ácido retinoico	Holson, Cogan e Adams (2001)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	Não foi avaliado.	(-) Endireitamento postural em superfície.
Ácido valproico	Podgorac <i>et al.</i> (2016)	Camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Abertura dos olhos.	(-) Endireitamento postural em superfície.
Astragaloside IV	Xuying <i>et al.</i> (2010)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Aparecimento de pelos, abertura do canal auditivo, abertura dos olhos e descida dos testículos.	(-) <i>Cliff avoidance</i> .
Carbamazepina	Andretta <i>et al.</i> (2014)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Descida dos testículos e separação prepucial.	Não foi avaliado.
Cisplatina	Favareto, Toledo e Kempinas (2011)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nos pais antes de acasalar.</li> </ul>	(-) Descida dos testículos.	Não foi avaliado.
Cloreto de lítio	Menshanov, Bannova e Dygalo (2016)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	Não foi avaliado.	(-) Geotaxia negativa.
Dietilestilbestrol	Honma <i>et al.</i> (2002) Singh <i>et al.</i> (2017) Yamamoto <i>et al.</i> (2003) Nikaïdo <i>et al.</i> (2004) Odum <i>et al.</i> (2002)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e lactação.</li> </ul>	(-) Descida dos testículos, abertura vaginal e separação prepucial; (+) Abertura vaginal.	Não foi avaliado.

(continua)

**Quadro 2** ■ Medicamentos que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos (continuação)

Fármaco	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Difenidramina	Moraes <i>et al.</i> (2004)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Descida dos testículos.	Sem efeito.
Eflornitina	Cada, Gray e Ferguson (2000)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	(-) Abertura dos olhos.	Sem efeito.
Estradiol	Kang, Chey e Lee (2002) Du <i>et al.</i> (2019) Deldos <i>et al.</i> (2009) Ferguson, Law e Abshire (2011) Ryan <i>et al.</i> (2010)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e lactação;</li> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	(+) Abertura vaginal.	Sem efeito.
Etambutol	Bharathi, Natesh e Reddy (2012)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Desdobramento das orelhas.	(-) Endireitamento postural de superfície, geotaxia negativa e ascending wire mesh.
Fluoroquinolona	Kim <i>et al.</i> (2004)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	Sem efeito.
Fluoxetina	Kroeze <i>et al.</i> (2016)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	(-) Geotaxia negativa, força de agarrar, sobressalto e vibrissa placing.

(continua)

**Quadro 2** ■ Medicamentos que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos (continuação)

Fármaco	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Indinavir	Riecke <i>et al.</i> (2000)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Aparecimento de pelos e abertura dos olhos.	Sem efeito.
Isoniazida	Bharathi, Natesh e Reddy (2012)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Desdobramento das orelhas.	(-) Endireitamento postural em superfície e <i>ascending wire mesh</i> .
Lasofloxafeno	Weisenburger, Hagler e Tassinari (2004)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Abertura vaginal e separação prepucial; (+) Abertura dos olhos.	Sem efeito.
Linhaça	Hemmings e Barker (2004)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação;</li> <li>Nos filhotes na idade adulta.</li> </ul>	Sem efeito.	Sem efeito.
Miclobutanil	Rockett <i>et al.</i> (2006)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Abertura vaginal.	Não foi avaliado.
<i>Passiflora incarnata</i>	Bacchi <i>et al.</i> (2013)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	Não foi avaliado.
<i>Pippaliyadi yoga</i>	Balasinor <i>et al.</i> (2007)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Aparecimento de pelos e abertura vaginal.	Não foi avaliado.
Propiconazol	Rockett <i>et al.</i> (2006)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	Sem efeito.	Não foi avaliado.

(continua)

## Quadro 2 ■ Medicamentos que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos (continuação)

Fármaco	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Propofol	Li <i>et al.</i> (2014)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Abertura dos olhos.	(-) Endireitamento postural em superfície e geotaxia negativa.
Rifampicina	Bharathi, Natesh e Reddy (2012)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Desdobramento das orelhas e erupção dos dentes incisivos.	(-) Endireitamento postural em superfície, geotaxia negativa e <i>ascending wire mesh</i> .
Sapthaparna	Jagetia e Baliga (2003)	Camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Desdobramento das orelhas, aparecimento de pelos, erupção dos dentes incisivos, abertura dos olhos, descida dos testículos e abertura vaginal.	Não foi avaliado.
Tamoxifeno	Yamasaki <i>et al.</i> (2005)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Separação prepucial.	Não foi avaliado.
Triadimefom	Rockett <i>et al.</i> (2006)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Abertura vaginal.	Não foi avaliado.
Triclosana	Rodríguez e Sanchez (2010)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Abertura vaginal.	Não foi avaliado.

Legenda: (+) adiantamento; (-) atraso.

Fonte: Elaborado pelos autores.

### Quadro 3 ■ Drogas lícitas e ilícitas que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos

Droga	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Alcool	Brys, Pupe e Bizarro (2014)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação;</li> </ul>		(-) Endireitamento postural em superfície, endireitamento postural aéreo, geotaxia negativa, <i>cliff avoidance</i> e força de agarrar.
	Meek <i>et al.</i> (2007) Thomas, Abou e Dominguez (2009) Diaz <i>et al.</i> (2014)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nos pais antes de acasalar;</li> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	(-) Erupção dos dentes incisivos e abertura dos olhos.	(-) Endireitamento postural e geotaxia negativa.
Cafeína	Souza <i>et al.</i> (2015)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	Sem efeito	(-) Endireitamento postural e geotaxia negativa.
Metanfetamina	McDonnell-Dowling e Kelly (2015)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação;</li> </ul>	(-) Desdobramento de orelhas, aparecimento de pelos, erupção dos dentes incisivos e abertura dos olhos;	(-) Endireitamento postural em superfície, endireitamento postural aéreo, geotaxia negativa, <i>cliff avoidance</i> e força de agarrar.
	Pometlová <i>et al.</i> (2009)			(+) Abertura dos olhos.	
	Ševčíková <i>et al.</i> (2017)	Rato e camundongo			
	Slamberova, Pometlova e Charousova (2006) Heuland <i>et al.</i> (2010) Kaizaki <i>et al.</i> (2014)			<ul style="list-style-type: none"> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	
Nicotina	Ajarem <i>et al.</i> (2017)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Aparecimento dos pelos, erupção dos dentes incisivos e abertura dos olhos.	(-) Endireitamento postural em superfície, geotaxia negativa e <i>cliff avoidance</i> .
	Khalki <i>et al.</i> (2012)				

Legenda: (+) adiantamento; (-) atraso.

Fonte: Elaborado pelos autores.

**Quadro 4** ■ Toxinas que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos

Toxina	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Aflatoxina B1	Kihara <i>et al.</i> (2000) Supriya e Reddy (2015) Supriya <i>et al.</i> (2016)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Abertura dos olhos, descida dos testículos e abertura vaginal.	(-) Endireitamento postural em superfície, geotaxia negativa, <i>cliff avoidance</i> e <i>ascending wire mesh</i> .
<i>Catha edulis</i>	Bedada e Engidawork (2010)	Camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	Sem efeito	(-) <i>Cliff avoidance</i> e <i>grip strength</i> .
<i>Ipomoea carnea</i>	Schwarz <i>et al.</i> (2003)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Abertura do canal auditivo	(-) Geotaxia negativa.
Microcystin-LR	Li <i>et al.</i> (2015)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar.</li> </ul>	Sem efeito	(-) <i>Cliff avoidance</i> .
N-óxido de trimetilamina	Sandini <i>et al.</i> (2014)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Desdobramento de orelha, aparecimento de pelos, erupção dos dentes incisivos, andar adulto, abertura dos olhos e abertura vaginal.	(-) Endireitamento postural em superfície, prensão palmar, geotaxia negativa e sobressalto.

(*continua*)

**Quadro 4** ■ Toxinas que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos (continuação)

Toxina	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Picrotoxina	Baso <i>et al.</i> (2003)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	(-) Geotaxia negativa.
Rubratoxina B	Kihara <i>et al.</i> (2001)	Camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	Sem efeito.	(-) <i>Cliff avoidance</i> .
<i>Tityus bahiensis</i>	Dorce <i>et al.</i> (2009)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(+) Desdobramento de orelha e erupção dos dentes incisivos; (-) Abertura dos olhos, descida dos testículos e abertura vaginal.	(+) Preensão palmar; (-) Endireitamento postural de superfície.
Zearalenona	Nikaido <i>et al.</i> (2004)	Camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(+) Abertura vaginal.	Sem efeito.

Legenda: (+) adiantamento; (-) atraso.

Fonte: Elaborado pelos autores.

**Quadro 5** Agentes tóxicos ambientais que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos

Agente tóxico	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Ácidos perfluoroalquílicos	Das <i>et al.</i> (2008) Feng <i>et al.</i> (2017) Chang <i>et al.</i> (2018) Das <i>et al.</i> (2015) Abbott <i>et al.</i> (2007) Lau <i>et al.</i> (2006) Du <i>et al.</i> (2019) Cheng <i>et al.</i> (2013) Tucker <i>et al.</i> (2015) Wolf <i>et al.</i> (2007) Lau <i>et al.</i> (2003)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação;</li> <li>Nos pais antes de acasalar;</li> <li>Nos filhotes durante a lactação e na infância.</li> </ul>	(-) Aparecimento dos pelos, abertura dos olhos, abertura vaginal e separação prepucial; (+) Abertura vaginal e separação prepucial.	Sem efeito.
Acrilamida	Ferguson <i>et al.</i> (2010)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação;</li> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	Sem efeito.

(*continua*)

**Quadro 5** Agentes tóxicos ambientais que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos *(continuação)*

Agente tóxico	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Alumínio	Abu-Taweel, Ajarem e Ahmad (2012) Colomina <i>et al.</i> (2005) Hirata-Koizumi <i>et al.</i> (2011)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação.</li> <li>Nos filhotes durante toda a vida.</li> </ul>	(-) Desdobramento das orelhas, aparecimento dos pelos, erupção dos dentes incisivos, abertura dos olhos, descida dos testículos, abertura vaginal; (+) Erupção dos dentes incisivos e descida dos testículos.	(-) Endireitamento postural em superfície, geotaxia negativa, <i>cliff avoidance</i> e força de agarrar.
Arsênio	Gumilar <i>et al.</i> (2015) Moore <i>et al.</i> (2019) Luo <i>et al.</i> (2013) Markowski <i>et al.</i> (2012)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação;</li> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	(-) Erupção dos dentes incisivos e abertura dos olhos.	(-) Endireitamento postural em superfície, geotaxia negativa, <i>cliff avoidance</i> , força de agarrar e sobressalto.

*(continua)*

**Quadro 5** Agentes tóxicos ambientais que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos *(continuação)*

Agente tóxico	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Azul brilhante FCF	Tanaka <i>et al.</i> (2012)	Camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação;</li> <li>Nos filhotes durante a infância até a idade adulta.</li> </ul>	Não foi avaliado.	(-) Endireitamento postural em superfície; (+) Geotaxia negativa.
Benzopireno	Bouayed <i>et al.</i> (2009)	Camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	(-) Endireitamento postural e geotaxia negativa; (+) Força de agarrar.
Bisfenol A	Nikaído <i>et al.</i> (2004) Ruiz-Pino <i>et al.</i> (2019) Ryan <i>et al.</i> (2010) Tinwell <i>et al.</i> (2002) Yoshida <i>et al.</i> (2004) Ferguson, Law e Abshire (2011) Honma <i>et al.</i> (2002) Hyoung <i>et al.</i> (2007)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação;</li> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	(-) Abertura vaginal; (+) Abertura vaginal.	Sem efeito.

*(continua)*

**Quadro 5** Agentes tóxicos ambientais que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos *(continuação)*

Agente tóxico	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Butilparabeno	Maske <i>et al.</i> (2020)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Descida dos testículos e separação prepucial.	Não foi avaliado.
Cádmio	Zhao <i>et al.</i> (2015)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nos pais antes de acasalar.</li> </ul>	Não foi avaliado.	(-) Endireitamento postural em superfície, endireitamento postural aéreo, geotaxia negativa, <i>cliff avoidance</i> e força de agarrar.
Chumbo	Barkur e Bairy (2016) Nam <i>et al.</i> (2019) Shen <i>et al.</i> (2016) Yu <i>et al.</i> (2008)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Descida dos testículos e separação prepucial; (+) Abertura dos olhos.	(-) Força de agarrar e <i>ascending wire mesh</i> ; (+) Geotaxia negativa.
Cobalto	Szakmáry <i>et al.</i> (2001)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	Não foi avaliado.	Sem efeito.

*(continua)*

**Quadro 5** Agentes tóxicos ambientais que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos (continuação)

Agente tóxico	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Decametiliclopentasiloxano	Siddiqui <i>et al.</i> (2007)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	Não foi avaliado.
Dibutilftalato	Dobrzyńska, Tyrkiel e Pachocki (2011) Hu <i>et al.</i> (2013) Xie <i>et al.</i> (2016)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação;</li> <li>Nos pais antes de acasalar;</li> <li>Nos filhotes durante a lactação e a infância.</li> </ul>	(-) Abertura dos olhos e abertura vaginal; (+) Abertura vaginal.	Não foi avaliado.
Emabaúba	Gerenutti <i>et al.</i> (2008)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	Sem efeito.	(-) Endireitamento postural em superfície e geotaxia negativa.
Equol	Brown <i>et al.</i> (2011)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação;</li> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	Não foi avaliado.
Estireno	Katakura <i>et al.</i> (2001)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Erupção dos dentes incisivos e abertura dos olhos.	(-) Endireitamento postural aéreo.

(continua)

**Quadro 5** Agentes tóxicos ambientais que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos (continuação)

Agente tóxico	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Éteres de difenila polibromados	Cheng <i>et al.</i> (2009) Markowski <i>et al.</i> (2017)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e lactação;</li> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	(-) Abertura vaginal.	(-) Geotaxia negativa, cliff avoidance e força de agarrar.
	Zhao <i>et al.</i> (2014) Branchi, Alleva e Costa (2002) Ceccatelli <i>et al.</i> (2006)				
Ftalatos	Fujii <i>et al.</i> (2005) Yamasaki <i>et al.</i> (2009) Moore <i>et al.</i> (2001) Grande <i>et al.</i> (2006)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação;</li> <li>Nos pais antes de acasalar.</li> </ul>	(-) Desdobramento das orelhas, erupção dos dentes incisivos, abertura vaginal e separação prepucial.	Sem efeito.
Glutamato monossódico	Kiss <i>et al.</i> (2005)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	(-) Endireitamento postural em superfície e geotaxia negativa.
Hexabromociclododecano	Maurice <i>et al.</i> (2015)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	(-) Força de agarrar.
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	Crépeaux <i>et al.</i> (2014)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	(-) Endireitamento postural em superfície.

(continua)

**Quadro 5** Agentes tóxicos ambientais que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos (continuação)

Agente tóxico	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Isoflavona	Delclos <i>et al.</i> (2009) Kang, Chey e Lee (2002) Nikaïdo <i>et al.</i> (2004) You <i>et al.</i> (2002) Muller <i>et al.</i> (2016)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação;</li> <li>Nos filhotes durante toda a vida.</li> </ul>	(-) Separação prepucial; (+) Abertura vaginal.	Não foi avaliado.
Lantânio	Feng <i>et al.</i> (2006)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	(+) Endireitamento postural em superfície.
Manganês	Torrente, Colomina e Domingo (2002)	Camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(-) Desdobramento das orelhas e abertura dos olhos.	(+) Geotaxia negativa.
Mercurio	Beyrouy e Chan (2006) Black <i>et al.</i> (2011) Chehimi <i>et al.</i> (2012) Cheng <i>et al.</i> (2013) Cheng e Fujimura (2015) Sitarek e Gralewicz (2009) Sugawara <i>et al.</i> (2008) Zhao <i>et al.</i> (2014)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	(-) Abertura dos olhos; (+) Erupção dos dentes incisivos e abertura dos olhos.	(-) Endireitamento postural em superfície, endireitamento postural aéreo, geotaxia negativa, <i>cliff avoidance</i> , força de agarrar, sobressalto e <i>vibrissa placing</i> ; (+) Geotaxia negativa.

(continua)

**Quadro 5** Agentes tóxicos ambientais que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos (continuação)

Agente tóxico	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Nitrotolueno	Aso <i>et al.</i> (2005)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães antes de acasalar e durante a gestação e a lactação;</li> <li>Nos filhotes a partir da lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	Sem efeito.
Octilfenol	Yoshida <i>et al.</i> (2002)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nos filhotes durante a lactação.</li> </ul>	(+) Abertura vaginal.	Não foi avaliado.
Organofosfato	Moser <i>et al.</i> (2015)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e a lactação.</li> </ul>	Não foi avaliado.	(-) Endireitamento postural em superfície.
PCB	Branchi, Alleva e Costa (2002) Ceccatelli <i>et al.</i> (2006) Bowers <i>et al.</i> (2004) Crofton <i>et al.</i> (2000) Nguon, Baxter e Sajdel-Sulkowska (2005) Sitarek e Gralwicz (2009) Sugawara <i>et al.</i> (2006, 2008)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e lactação.</li> </ul>	(-) Desdobramento das orelhas e abertura dos olhos; (+) Erupção dos dentes incisivos e abertura dos olhos.	(-) Endireitamento postural em superfície, geotaxia negativa, força de agarrar e sobressalto; (+) Endireitamento postural em superfície.

(continua)

**Quadro 5** Agentes tóxicos ambientais que apresentam toxicidade sobre o desenvolvimento físico da prole de ratos e camundongos *(continuação)*

Agente tóxico	Estudos	Modelo	Tratamento	Desenvolvimento físico	Desenvolvimento reflexológico
Resveratrol	Nikaïdo <i>et al.</i> (2004)	Camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e lactação.</li> </ul>	Sem efeito.	Não foi avaliado.
TCDD	Fenton <i>et al.</i> (2002)			(-) Abertura vaginal;	
	Kakeyama, Sone e Tohyama (2008)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	(+) Abertura vaginal.	Não foi avaliado.
	Silva <i>et al.</i> (2017)				
	Zhang <i>et al.</i> (2018, 2019)				
Tolueno	Bowen e Hannigan (2013)	Rato	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação.</li> </ul>	Sem efeito.	(-) Força de agarrar.
	Bowen <i>et al.</i> (2005)				
Tributilestanho	Ogata <i>et al.</i> (2001)	Rato e camundongo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nas mães durante a gestação e lactação.</li> </ul>	(-) Abertura dos olhos, descida dos testículos e abertura vaginal.	(-) <i>Cliff avoidance</i> .
	Siet <i>et al.</i> (2011)				
	Makita <i>et al.</i> (2003)				

Legenda: (+) adiantamento; (-) atraso.

Fonte: Elaborado pelos autores.

## CONCLUSÕES

Na presente revisão, os trabalhos selecionados mostraram quais são os principais parâmetros utilizados para a avaliação de neurotoxicidade durante o período inicial da vida de um roedor até a puberdade. Esses parâmetros se referem a marcos do desenvolvimento físico desses animais e a reflexos inatos que podem apontar alterações comportamentais e neurológicas em diferentes regiões dos sistemas nervosos central e periférico do organismo em desenvolvimento. Os parâmetros de abertura dos olhos e abertura vaginal foram os marcos de desenvolvimento físico mais utilizados nos trabalhos analisados, enquanto o endireitamento postural em superfície e a geotaxia negativa foram os reflexos mais empregados.

Além disso, os trabalhos mostraram os diferentes agentes tóxicos capazes de alterar o desenvolvimento de filhotes de roedores, causando danos reversíveis e, em alguns casos, irreversíveis nesses animais. Esses agentes possuem interesse econômico, uma vez que são utilizados como praguicidas, medicamentos e drogas lícitas e ilícitas, além das toxinas e contaminantes ambientais. A presente revisão enfatizou a importância do modelo animal que emprega os roedores para o estudo da neurotoxicidade e, assim, contribuiu para o entendimento do mecanismo de ação das diferentes substâncias químicas e o uso/exposição seguros destas durante o período perinatal, período crucial para o desenvolvimento pleno de um animal.

### **Neurotoxicity from birth to puberty in rodents: review of the main toxic agents and their implications**

#### **Abstract**

The aim of this review was to present the main parameters used for the assessment of neurotoxicity during the initial period of life of rodents until puberty and to carry out a review of the most current literature on the toxic effects of pesticides, medications, licit and illicit drugs, toxins and environmental agents in rodent offspring. The bibliographic survey was done through the PubMed database; the terms used were postnatal development, toxicity, rodents and physical and reflexological parameters. The filters included were: 1) English language; 2) species: rats and mice; 3) review and original articles; 4) publications between 2000 and 2020. The selected

works showed the main parameters of physical development and innate reflexes used for the assessment of neurotoxicity during the initial period of a rodent's life until puberty; these parameters may point out behavioral and neurological changes in adulthood. The eye and vaginal opening were the most cited physical milestones, and the surface righting reflex and negative geotaxis were the most used reflexes. The results showed the different toxic agents capable of altering the development of rodent pups, causing reversible and, in some cases, irreversible damage in these animals. These agents have an economic interest, as they are used as pesticides, medications and legal and illegal drugs, in addition to being toxins and environmental contaminants. Thus, this review contributes to the safe use of these agents during the gestational and lactation period, crucial periods for the correct development of a living being.

### Keywords

Developmental toxicology. Pesticides. Medicines. Toxins. Environment contaminant.

## Neurotoxicidad desde el nacimiento a la pubertad en roedores: una revisión de los principales agentes tóxicos y sus implicaciones

### Resumen

El objetivo de esta revisión fue presentar los principales parámetros utilizados para la evaluación de la neurotoxicidad durante el período inicial de vida de los roedores hasta la pubertad y realizar una encuesta de la literatura más actualizada sobre los efectos tóxicos de los pesticidas, medicamentos, drogas legales e ilegales, toxinas y agentes ambientales en roedores descendientes. En la encuesta bibliográfica, realizada utilizando la base de datos PubMed, los términos utilizados fueron: desarrollo postnatal, toxicidad, roedores y parámetros físicos y reflexológicos. Los criterios de inclusión fueron: 1) idioma inglés; 2) especies: ratas y ratones; 3) revisar artículos y originales; 4) publicaciones entre 2000 y 2020. Los estudios seleccionados mostraron los principales parámetros de desarrollo físico y reflejos innatos utilizados para la evaluación de la neurotoxicidad, durante el período inicial de la vida de un roedor hasta la pubertad, lo que puede señalar cambios conductuales y neurológicos en la edad adulta. Los parámetros de apertura ocular y vaginal fueron los hitos de desarrollo físico más citados, y los de enderezamiento postural de superficie y geotaxis negativa fueron los refle-

jos más utilizados. Los resultados mostraron los diferentes agentes tóxicos capaces de alterar el desarrollo de las crías de roedores, causando daños reversibles y, en algunos casos, irreversibles en estos animales. Estos agentes tienen un interés económico, ya que se usan como pesticidas, medicamentos y drogas legales e ilegales, además de ser toxinas y contaminantes ambientales. Por lo tanto, esta encuesta contribuye al uso seguro de estos agentes durante el período de gestación y lactancia, períodos cruciales para el desarrollo completo de un ser vivo.

### Palabras clave

Toxicología del desarrollo. Pesticidas. Medicamentos. Toxinas. Contaminantes ambientales.

## REFERÊNCIAS

- ABBOTT, B. D. *et al.* Perfluorooctanoic Acid – induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator – activated receptor- $\alpha$ . *Toxicological Sciences*, v. 98, n. 2, p. 571-581, 2007. DOI: 10.1093/toxsci/kfm110
- ABU-TAWHEEL, G. M.; AJAREM, J. S.; AHMAD, M. Neurobehavioral toxic effects of perinatal oral exposure to aluminum on the developmental motor reflexes, learning, memory and brain neurotransmitters of mice offspring. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 101, n. 1, p. 49-56, 2012. DOI: 10.1016/j.pbb.2011.11.003
- AJAREM, J. S. *et al.* Camellia sinensis prevents perinatal nicotine-induced neurobehavioral alterations, tissue injury, and oxidative stress in male and female mice newborns. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2017, p. 1-16, 2017. DOI: 10.1155/2017/5985219
- ALDER, S.; ZBINDEN, G. Methods for the evaluation of physical, neuromuscular and behavior development of rats in early postnatal life. In: NEUBERT, D.; MERKER, H. J.; KWAIGROCH, T. E. *Evaluation of embryotoxic effects in animals*. Stuttgart: Georg Thieme, 1977. p. 175-185.
- ALMEIDA, R. G. *et al.* Perinatal astemizole exposure in the rat throughout gestation: long-term behavioral and anatomic effects associated with reproduction. *Comparative Biochemistry and Physiology*, v. 114, n. 2, p. 123-127, 1996. DOI: 10.1016/0742-8413(96)00013-8
- ALTMAN, J.; SUDARSHAN, K. Postnatal development of locomotion in the laboratory rat. *Animal Behaviour*, v. 23, n. 4, p. 896-920, 1975. DOI: 10.1016/0003-3472(75)90114-1

AMORIM, L. C. A. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 6, n. 2, p. 158-170, 2003. DOI: 10.1590/S1415-790X2003000200009

ANDRETTA, R. R. *et al.* Carbamazepine-exposure during gestation and lactation affects pubertal onset and spermatogenic parameters in male pubertal offspring. *Reproductive Toxicology*, v. 44, p. 52-62, 2014. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.09.009

ASO, S. *et al.* A two-generation reproductive toxicity study of 4-nitrotoluene in rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, v. 30, p. 117-134, 2005. DOI: 10.2131/jts.30.s117

BACCHI, A. D. *et al.* Developmental exposure to *Passiflora incarnata* induces behavioural alterations in the male progeny. *Reproduction, Fertility and Development*, v. 25, n. 5, p. 782-789, 2013. DOI: 10.1071/RD11307

BALASINOR, N. *et al.* Postnatal development and reproductive performance of F1 progeny exposed in utero to an ayurvedic contraceptive: Pippaliyadi yoga. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 109, n. 3, p. 406-411, 2007. DOI: 10.1016/j.jep.2006.08.007

BARKUR, R. R.; BAIRY, L. K. Comparison of the developmental milestones and preweaning neurobehavioral parameters in rat pups exposed to lead (Pb) during gestation, lactation and pregestational period. *Drug and Chemical Toxicology*, v. 39, n. 3, p. 248-255, 2016. DOI: 10.3109/01480545.2015.1082136

BARROS, A. L. *et al.* In utero and lactational exposure to fipronil in female rats: Pregnancy outcomes and sexual development. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, v. 79, n. 6, p. 266-273, 2016. DOI: 10.1080/15287394.2016.1149132

BASO, A. C. Z. *et al.* Effects of maternal exposure to picrotoxin during lactation on physical and reflex development, square crossing and sexual behavior of rat offspring. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 75, n. 4, p. 733-740, 2003. DOI: 10.1016/S0091-3057(03)00146-1

BEDADA, W.; ENGIDAWORK, E. The neuropsychopharmacological effects of catha edulis in mice offspring born to mothers exposed during pregnancy and lactation. *Phytotherapy Research*, v. 24, n. 2, p. 268-276, 2010. DOI: 10.1002/ptr.2925

BERNARDI, M. M.; SPINOSA, H. S. Exposição aos medicamentos durante o período perinatal. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 900-908.

BEYROUTY, P.; CHAN, H. M. Co-consumption of selenium and vitamin E altered the reproductive and developmental toxicity of methylmercury in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 28, n. 1, p. 49-58, 2006. DOI: 10.1016/j.ntt.2005.11.002

BHARATHI, K. N.; NATESH, T. S.; REDDY, A. A. Prenatal exposure to anti tubercular drugs and postnatal effect on growth, development and cognitive ability in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 37, n. 1, p. 203-209, 2012. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.01.004

- BLACK, P. *et al.* Modulation of the effects of methylmercury on rat neurodevelopment by co-exposure with Labrador Tea (*Rhododendron tomentosum ssp. subarcticum*). *Food and Chemical Toxicology*, v. 49, n. 9, p. 2336-2342, 2011. DOI: 10.1016/j.fct.2011.06.035
- BOUAYED, J. *et al.* Effects of lactational exposure to benzo[ $\alpha$ ]pyrene (B[ $\alpha$ ]P) on postnatal neurodevelopment, neuronal receptor gene expression and behaviour in mice. *Toxicology*, v. 259, n. 3, p. 97-106, 2009. DOI: 10.1016/j.tox.2009.02.010
- BOWEN, S. E.; HANNIGAN, J. H. Binge toluene exposure in pregnancy and pre-weaning developmental consequences in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 38, p. 29-35, 2013. DOI: 10.1016/j.ntt.2013.04.002
- BOWEN, S. E. *et al.* Abuse pattern of gestational toluene exposure and early postnatal development in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 27, n. 1, p. 105-116, 2005. DOI: 10.1016/j.ntt.2004.09.007
- BOWERS, W. J. *et al.* Early developmental neurotoxicity of a pcb/organochlorine mixture in rodents after gestational and lactational exposure. *Toxicological Sciences*, v. 7, n. 1, p. 51-62, 2004. DOI: 10.1093/toxsci/kfg248
- BRANCHI, I.; ALLEVA, E.; COSTA, L. G. Effects of perinatal exposure to a polybrominated diphenyl ether (PBDE 99) on mouse neurobehavioural development. *NeuroToxicology*, v. 23, n. 3, p. 375-384, 2002. DOI: 10.1016/S0161-813X(02)00078-5
- BROWN, N. M. *et al.* Impact of perinatal exposure to equol enantiomers on reproductive development in rodents. *Reproductive Toxicology*, v. 32, n. 1, p. 33-42, 2011. DOI: 10.1016/j.reprotox.2011.05.008
- BRYIS, I.; PUPE, S.; BIZARRO, L. Attention, locomotor activity and developmental milestones in ratsprenatally exposed to ethanol. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 38, p. 161-168, 2014. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2014.08.007
- CADA, A. M.; GRAY, E. P.; FERGUSON, S. A. Minimal behavioral effects from developmental cerebellar stunting in young rats induced by postnatal treatment with  $\alpha$ -difluoromethylornithine. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 22, n. 3, p. 415-420, 2000. DOI: 10.1016/s0892-0362(99)00085-9
- CAMARGO, E. L. A. *et al.* Comportamento materno: uma revisão da inter-relação com a toxicologia do desenvolvimento em roedores. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, v. 17, n. 1, p. 8-25, 2017. DOI: 10.5935/cadernosdisturbios.v17n1p8-25
- CASTRO, V. L. S. S.; MAIA, A. H. Prenatal epoxiconazole exposure effects on rat postnatal development. *Birth Defects Research (Part B)*, v. 95, n. 2, p. 123-129, 2012. DOI: 10.1002/bdrb.20345
- CECCATELLI, R. *et al.* Gene expression and estrogen sensitivity in rat uterus after developmental exposure to the polybrominated diphenylether PBDE 99 and PCB. *Toxicology*, v. 220, n. 2-3, p. 104-116, 2006. DOI: 10.1016/j.tox.2005.12.004

CHANG, S. *et al.* Reproductive and developmental toxicity of potassiumperfluorohexanesulfonate in CD-1 mice. *Reproductive Toxicology*, v. 78, p. 150-168, 2018. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.04.007

CHEHIMI, L. *et al.* Chronic exposure to mercuric chloride during gestation affects sensorimotor development and later behaviour in rats. *Behavioural Brain Research*, v. 234, n. 1, p. 43-50, 2012. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.06.005

CHENG, J.; FUJIMURA, M.; BO, D. Assessing pre/post-weaning neurobehavioral development for perinatal exposure to low doses of methylmercury. *Journal of Environmental Science*, v. 38, p. 36-41, 2015. DOI: 10.1016/j.jes.2015.05.027

CHENG, J. *et al.* Neurobehavioural effects, redox responses and tissue distribution in rat offspring developmental exposure to BDE-99. *Chemosphere*, v. 75, n. 7, p. 963-968, 2009. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2009.01.004

CHENG, J. *et al.* Neurobehavioral effects, c-Fos/Jun expression and tissue distribution in rat offspring prenatally co-exposed to MeHg and PFOA: PFOA impairs Hg retention. *Chemosphere*, v. 91, n. 6, p. 758-764, 2013. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2013.02.016

COHEN, S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *Journal of Biological Chemistry*, v. 237, p. 1555-1562, 1962.

COLOMINA, M. T. *et al.* Concurrent exposure to aluminum and stress during pregnancy in rats: effects on postnatal development and behavior of the offspring. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 27, n. 4, p. 565-574, 2005. DOI: 10.1016/j.ntt.2005.06.014.

CRÉPEAUX, G. *et al.* Short-term effects of a perinatal exposure to a 16 polycyclic aromatic hydrocarbon mixture in rats: assessment of early motor and sensorial development and cerebral cytochrome oxidase activity in pups. *Neurotoxicology*, v. 43, p. 90-101, 2014. DOI: 10.1016/j.neuro.2014.03.012

CROFTON, K. M. *et al.* PCBs, thyroid hormones, and ontotoxicity in rats: cross-fostering experiments demonstrate the impact of postnatal lactation exposure. *Toxicological Science*, v. 57, n. 1, p. 131-140, 2000. DOI: 10.1093/toxsci/57.1.131

DALLEGRAVE, E. *et al.* Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Archives of Toxicology*, v. 81, n. 9, p. 665-673, 2007. DOI: 10.1007/s00204-006-0170-5

DALSENTER, P. R. *et al.* Pre and postnatal exposure to endosulfan in Wistar rats. *Human & Experimental Toxicology*, v. 22, n. 4, p. 171-175, 2003. DOI: 10.1191/0960327103ht351oa

D'ANGELO, E. Physiology of the cerebellum. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 154, p. 85-108, 2018. DOI: 10.1016/B978-0-444-63956-1.00006-0

- DAS, K. P. *et al.* Effects of perfluorobutyrate exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicological Sciences*, v. 105, n. 1, p. 173-181, 2008. DOI: 10.1093/toxsci/kfn099
- DAS, K. P. *et al.* Developmental toxicity of perfluorononanoic acid in mice. *Reproductive Toxicology*, v. 51, p. 133-144, 2015. DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.12.012
- DAVIS, L. K. *et al.* The effects of prenatal exposure to atrazine on pubertal and post-natal reproductive indices in the female rat. *Reproductive Toxicology*, v. 32, n. 1, p. 43-51, 2011. DOI: 10.1016/j.reprotox.2011.04.004
- DE CASTRO, V. L. S. S. *et al.* Evaluation of neurodevelopmental effects on rats exposed prenatally to sulfentrazone. *NeuroToxicology*, v. 28, n. 6, p. 1249-1259, 2007a. DOI: 10.1016/j.neuro.2007.06.001
- DE CASTRO, V. L. S. S. *et al.* Neurodevelopmental effects of perinatal fenarimol exposure on rats. *Reproductive Toxicology*, v. 23, n. 1, p. 98-105, 2007b. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.09.001
- DELCLOS, K. B. *et al.* Overlapping but distinct effects of genistein and ethinyl estradiol (EE2) in female Sprague-Dawley rats in multigenerational reproductive and chronic toxicity studies. *Reproductive Toxicology*, v. 27, n. 2, p. 117-132, 2009. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.12.005
- DIAZ, M. R. *et al.* Repeated intermittent alcohol exposure during the third trimester equivalent increases expression of the GABAA receptor  $\gamma$  subunit in cerebellar granule neurons and delays motor development in rats. *Neuropharmacology*, v. 79, p. 262-274, 2014. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.11.020
- DOBZYŃSKA, M. M.; TYRKIEL, E. J.; PACHOCKI, K. A. Developmental toxicity in mice following paternal exposure to Di-N-Butyl-Phthalate (DBP). *Biomedical and Environmental Sciences*, v. 24, n. 5, p. 569-578, 2011. DOI: 10.3967/0895-3988.2011.05.017
- DOMMETT, E. J.; ROSTRON, C. L. Abnormal air righting behaviour in the spontaneously hypertensive rat model of ADHD. *Experimental Brain Research*, v. 215, n. 1, p. 45-52, 2011. DOI: 10.1007/s00221-011-2869-7
- DORCE, A. L. C. *et al.* Effects of prenatal exposure to *Tityus bahiensis* scorpion venom on rat offspring development. *Reproductive Toxicology*, v. 28, n. 3, p. 365-370, 2009. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.04.008
- DU, G. *et al.* Neonatal and juvenile exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS): advance puberty onset and kisspeptin system disturbance in female rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 167, p. 412-421, 2019. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.10.025
- FARAG, A. T. *et al.* Effects of oral exposure of synthetic pyrethroid, cypermethrin on the behavior of F1-progeny in mice. *Reproductive Toxicology*, v. 23, n. 4, p. 560-567, 2007. DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.01.002

FAVARETO, A. P. A.; TOLEDO, F. C.; KEMPINAS, W. G. Paternal treatment with cisplatin impairs reproduction of adult male offspring in rats. *Reproductive Toxicology*, v. 32, n. 4, p. 425-433, 2011. DOI: 10.1016/j.reprotox.2011.10.003

FENG, L. *et al.* Long-term effects of lanthanum intake on the neurobehavioral development of the rat. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 28, n. 1, p. 119-124, 2006. DOI: 10.1016/j.ntt.2005.10.007

FENG, X. *et al.* Exposure of pregnant mice to perfluorobutanesulfonate causes hypothyroxinemia and developmental abnormalities in female offspring. *Toxicological Sciences*, v. 155, n. 2, p. 409-419, 2017. DOI: 10.1093/toxsci/kfw219

FENTON, S. E. *et al.* Persistent abnormalities in the rat mammary gland following gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicological Science*, v. 67, n. 1, p. 63-74, 2002. DOI: 10.1093/toxsci/67.1.63

FERGUSON, S. A. *et al.* Prewaning behaviors, developmental landmarks, and acrylamide and glycidamide levels after pre- and postnatal acrylamide treatment in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 32, n. 3, p. 373-382, 2010. DOI: 10.1016/j.ntt.2010.01.010

FERGUSON, S. A.; LAW, C. D.; ABSHIRE, J. S. Developmental treatment with bisphenol A or ethinyl estradiol causes few alterations on early preweaning measures. *Toxicological Sciences*, v. 124, n. 1, p. 149-160, 2011. DOI: 10.1093/toxsci/kfr201

FOX, W. M. Reflex-ontogeny and behavioral development of the mouse. *Animal Behavior*, v. 13, n. 2-3, p. 234-241, 1965. DOI: 10.1016/0003-3472(65)90041-2

FRIEDMAN, J. M. The principles of teratology: are they still true? *Birth Defects Research Part A Clinical and Molecular Teratology*, v. 88, n. 10, p. 766-768, 2010. DOI: 10.1002/bdra.20697

FUJII, S. *et al.* A two-generation reproductive toxicity study of diethyl phthalate (DEP) in rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, v. 30, p. 97-116, 2005. DOI: 10.2131/jts.30.s97

GALLEGOS, C. E. *et al.* Exposure to a glyphosate-based herbicide during pregnancy and lactation induces neurobehavioral alterations in rat offspring. *Neurotoxicology*, v. 53, p. 20-28, 2016. DOI: 10.1016/j.neuro.2015.11.015

GERENUTTI, M. *et al.* The effect of Cecropia glazioui Snethlage on the physical and neurobehavioral development of rats. *Die Pharmazie*, v. 63, n. 5, p. 398-404, 2008.

GOTARDO, A. T.; GÓRNIK, S. L. Toxicologia do desenvolvimento. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J. *Toxicologia aplicada à medicina veterinária*. Barueri: Manole, 2020. p. 459-476.

GRANDE, S. W. *et al.* A dose-response study following in utero and lactational exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate: effects on female rat reproductive development. *Toxicological Sciences*, v. 91, n. 1-2, p. 247-254, 2006. DOI: 10.1016/j.tox.2006.10.005

GROTE, K. *et al.* Effects of in utero and lactational exposure to triphenyltin chloride on pregnancy outcome and postnatal development in rat offspring. *Toxicology*, v. 238, n. 2-3, p. 177-185, 2007. DOI: 10.1016/j.tox.2007.05.033

GROTE, K. *et al.* Sex differences in effects on sexual development in rat offspring after pre- and postnatal exposure to triphenyltin chloride. *Toxicology*, v. 260, n. 1-3, p. 53-59, 2009. DOI: 10.1016/j.tox.2009.03.006

GUMILAR, F. *et al.* Locomotor activity and sensory-motor developmental alterations in rat offspring exposed to arsenic prenatally and via lactation. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 49, p. 1-9, 2015. DOI: 10.1016/j.ntt.2015.02.005

HEMMINGS, S. J; BARKER, L. The effects of dietary flaxseed on the Fischer 344 rat: I. Development, behaviour, toxicity and the activity of liver  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase. *Cell Biochemistry and Function*, v. 22, n. 2, p. 113-121, 2004. DOI: 10.1002/cbf.1058

HEULAND, E. *et al.* Prenatal MDMA exposure delays postnatal development in the rat: a preliminary study. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 32, n. 4, p. 425-431, 2010. DOI: 10.1016/j.ntt.2010.03.006

HEYNS, C. F.; HUTSON, J. M. Historical review of theories on testicular descent. *The Journal of Urology*, v. 153, p. 754-767, 1995.

HIRATA-KOIZUMI, M. *et al.* Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats. *Reproductive Toxicology*, v. 31, n. 2, p. 219-230, 2011. DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.11.004

HOATH, S. B. Treatment of the neonatal rat with epidermal growth factor: differences in time and organ response. *Pediatric Research*, v. 20, n. 5, p. 468-472, 1986. DOI: 10.1203/00006450-198605000-00017

HOLSON, R. R.; COGAN, J. E.; ADAMS, J. Gestational retinoic acid exposure in the rat: effects of sex, strain and exposure period. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 23, n. 2, p. 147-156, 2001. DOI: 10.1016/s0892-0362(01)00133-7

HONMA, S. *et al.* Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reproductive Toxicology*, v. 16, n. 2, p. 117-122, 2002. DOI: 10.1016/s0890-6238(02)00006-0

HOVEY, R. C. *et al.* Quantitative assessment of mammary gland development in female long evans rats following in utero exposure to atrazine. *Toxicological Sciences*, v. 119, n. 2, p. 380-390, 2011. DOI: 10.1093/toxsci/kfq337

HU, J. *et al.* Short-term neonatal/prepubertal exposure of dibutyl phthalate (DBP) advanced pubertal timing and affected hypothalamickisspeptin/GPR54 expression differently in female rats. *Toxicology*, v. 314, n. 1, p. 65-75, 2013. DOI: 10.1016/j.tox.2013.09.007

HYOUNG, U. *et al.* Developmental toxicity by exposure to bisphenol A diglycidyl ether during gestation and lactation period in sprague-dawley male rats. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, v. 40, n. 2, p. 155-161, 2007. DOI: 10.3961/jpm-ph.2007.40.2.155

JAGETIAN, G. C.; BALIGA, M. S. Induction of developmental toxicity in mice treated with *Alstonia scholaris* (Sapthaparna) in utero. *Birth Defects Research (Part B)*, v. 68, n. 6, p. 472-478, 2003. DOI: 10.1002/bdrb.10047

KAIZAKI, A. *et al.* Maternal MDMA administration in mice leads to neonatal growth delay. *The Journal of Toxicological Science*, v. 39, n. 1, p. 33-39, 2014. DOI: 10.2131/jts.39.33

KAKEYAMA, M.; SONE, H.; TOHYAMA, C. Perinatal exposure of female rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzop-dioxin induces central precocious puberty in the offspring. *Journal of Endocrinology*, v. 197, n. 2, p. 351-358, 2008. DOI: 10.1677/JOE-08-0062

KAKITANI, F. T. *et al.* How many Babinski's signs are there? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 68, n. 4, p. 662-665, 2010. DOI: 10.1590/s0004-282x2010000400037

KANG, K. S.; CHEY, J. H.; LEE, Y. S. Lack of adverse effects in the F1 offspring maternally exposed to genistein at human intake dose level. *Food and Chemical Toxicology*, v. 40, n. 1, p. 43-51, 2002. DOI: 10.1016/s0278-6915(01)00091-6

KATAKURA, Y. *et al.* Effects of prenatal styrene exposure on postnatal development and brain serotonin and catecholamine levels in rats. *Environmental Research Section A*, v. 85, n. 1, p. 41-47, 2001. DOI: 10.1006/enrs.2000.4053

KHALKI, H. *et al.* Prenatal exposure to tobacco extract containing nicotinic alkaloids produces morphological and behavioral changes in newborn rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 101, n. 3, p. 342-347, 2012. DOI: 10.1016/j.pbb.2012.01.020

KIHARA, T. *et al.* Effects of prenatal aflatoxin B1 exposure on behaviors of rat offspring. *Toxicological Sciences*, v. 53, n. 2, p. 392-399, 2000. DOI: 10.1093/toxsci/53.2.392

KIHARA, T. *et al.* Effects of prenatal rubratoxin-B exposure on behaviors of mouse offspring. *Toxicological Sciences*, v. 61, n. 2, p. 368-373, 2001. DOI: 10.1093/toxsci/61.2.368

KIM, J. C. *et al.* Peri- and postnatal developmental toxicity of the fluoroquinolone antibacterial DW-116 in rats. *Food and Chemical Toxicology*, v. 42, n. 3, p. 389-395, 2004. DOI: 10.1016/j.fct.2003.10.002

KISS, P. *et al.* Development of neurological reflexes and motor coordination in rats neonatally treated with monosodium glutamate. *Neurotoxicity Research*, v. 8, n. 3-4, p. 235-244, 2005. DOI: 10.1007/BF03033977

KROEZE, Y. *et al.* Perinatal reduction of functional serotonin transporters results in developmental delay. *Neuropharmacology*, v. 109, p. 96-111, 2016. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.05.012

LAU, C. *et al.* Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. ii: postnatal evaluation. *Toxicological Sciences*, v. 74, n. 2, p. 382-392, 2003. DOI: 10.1093/toxsci/kfg122

LAU, C. *et al.* Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicological Sciences*, v. 90, n. 2, p. 510-518, 2006. DOI: 10.1093/toxsci/kfj105

LAZARINI, C. A. *et al.* Prenatal exposure to dichlorvos: physical and behavioral effects on rat offspring. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 26, n. 4, p. 607-614, 2004. DOI: 10.1016/j.ntt.2004.03.006

LI, J. *et al.* Effects of prenatal propofol exposure on postnatal development in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 43, p. 51-58, 2014. DOI: 10.1016/j.ntt.2014.03.006

LI, X. B. *et al.* Maternal repeated oral exposure to microcystin-LR affects neurobehaviors in developing rats. *Environmental Toxicology and Chemistry*, v. 34, n. 1, p. 64-69, 2015. DOI: 10.1002/etc.2765

LIN, Z. *et al.* Gestational and lactational exposure to atrazine via the drinking water causes specific behavioral deficits and selectively alters monoaminergic systems in C57BL/6 mouse dams, juvenile and adult offspring. *Toxicological Sciences*, v. 141, n. 1, p. 90-102, 2014. DOI: 10.1093/toxsci/kfu107

LUO, J. *et al.* Maternal and early life arsenite exposure impairs neurodevelopment and increases the expression of PSA-NCAM in hippocampus of rat offspring. *Toxicology*, v. 311, n. 3, p. 99-106, 2013. DOI: 10.1016/j.tox.2013.06.007

MAKITA, Y. *et al.* Effects of simultaneous administration of tributyltin (TBT) and p,p'-DDE on female offspring of wistar rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, v. 66, n. 2, p. 2337-2347, 2003. DOI: 10.1080/15287390151126469

MARANGHI, F. *et al.* Histological and histomorphometric alterations in thyroid and adrenals of CD rat pups exposed in utero to methyl thiophanate. *Reproductive Toxicology*, v. 17, n. 5, p. 617-623, 2003. DOI: 10.1016/s0890-6238(03)00105-9

MARKOWSKI, V. P. *et al.* Effects of prenatal exposure to sodium arsenite on motor and food-motivated behaviors from birth to adulthood in C57BL6/J mice. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 34, n. 2, p. 221-231, 2012. DOI: 10.1016/j.ntt.2012.01.001

MARKOWSKI, V. P. *et al.* Motor deficits, impaired response inhibition, and blunted response to methylphenidate following neonatal exposure to decabromodiphenyl ether. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 63, p. 51-59, 2017. DOI: 10.1016/j.ntt.2017.07.003

MASKE, P. *et al.* n-Butylparaben exposure through gestation and lactation impairs spermatogenesis and steroidogenesis causing reduced fertility in the F1 generation male rats. *Environmental Pollution*, v. 256, p. 1-11, 2020. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.112957

MATSUURA, I. *et al.* Evaluation of a two-generation reproduction toxicity study adding endpoints to detect endocrine disrupting activity using lindane. *The Journal of Toxicological Sciences*, v. 30, p. 135-161, 2005. DOI: 10.2131/jts.30.s135

MAURICE, N. *et al.* Short-term effects of a perinatal exposure to the HBCDD $\alpha$ -isomer in rats: assessment of early motor and sensory development, spontaneous locomotor activity and anxiety in pups. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 52, p. 170-180, 2015. DOI: 10.1016/j.ntt.2015.08.005

MAURISSEN, J. P. J. *et al.* Lack of selective developmental neurotoxicity in rat pups from dams treated by gavage with chlorpyrifos. *Toxicological Sciences*, v. 57, n. 2, p. 250-263, 2000. DOI: 10.1093/toxsci/57.2.250

MCDONNELL-DOWLING, K.; KELLY, J. P. The consequences of prenatal and/or postnatal methamphetamine exposure on neonatal development and behaviour in rat offspring. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 47(Pt B), p. 147-156, 2015. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.08.006

MEEK, L. R. *et al.* Acute paternal alcohol use affects offspring development and adult behavior. *Physiology & Behavior*, v. 91, n. 1, p. 154-160, 2007. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.02.004

MENSHANOV, P. N.; BANNOVA, A. V.; DYGALO, N. N. Toxic effects of lithium chloride during early neonatal period of rat development. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, v. 160, n. 4, p. 459-461, 2016. DOI: 10.1007/s10517-016-3196-6

MOORE, C. L. *et al.* Developmental neurotoxicity of inorganic arsenic exposure in Sprague-Dawley rats. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 72, p. 49-57, 2019. DOI: 10.1016/j.ntt.2019.01.007

MOORE, R. W. *et al.* Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental Health Perspectives*, v. 109, n. 3, p. 229-237, 2001. DOI: 10.1289/ehp.01109229

MORAES, A. P. *et al.* Maternal exposure to diphenhydramine during the fetal period in rats: effects on physical and neurobehavioral development and on neurochemical parameters. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 26, n. 5, p. 681-692, 2004. DOI: 10.1016/j.ntt.2004.04.008

MOSER, V. C. *et al.* Neurotoxicological and thyroid evaluations of rats developmentally exposed to tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate (TDCIPP) and tris(2-chloro-2-ethyl)phosphate (TCEP). *Neurotoxicology and Teratology*, v. 52, p. 236-247, 2015. DOI: 10.1016/j.ntt.2015.08.004

MÜLLER, D. R. *et al.* Neonatal isoflavone exposure interferes with the reproductive system of female Wistar rats. *Toxicology Letters*, v. 16, p. 39-48, 2016. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.08.001

NAM, S. M. *et al.* Effects of ascorbic acid on osteopontin expression and axonal myelination in the developing cerebellum of lead-exposed rat pups. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 16, n. 6, p. 1-13, 2019. DOI: 10.3390/ijerph16060983

NASSR, A. C. C. *et al.* Effects of gestational and lactational fenvalerate exposure on immune and reproductive systems of male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, v. 73, n. 13-14, p. 952-964, 2010. DOI: 10.1080/15287391003751745

NEGRO-VILLAR, A.; OJEDA, S. R.; MCCANN, S. M. Evidence for changes in sensitivity to testosterone negative feedback on gonadotropin release during sexual development in the male rat. *Endocrinology*, v. 93, n. 3, p. 729-735, 1973. DOI: 10.1210/endo-93-3-729

NGUON, K.; BAXTER, M. G.; SAJDEL-SULKOWSKA, E. M. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls differentially affects cerebellar development and motor functions in male and female rat neonates. *The Cerebellum*, v. 4, n. 2, p. 112-122, 2005. DOI: 10.1080/14734220510007860

NIKAIDO, Y. *et al.* Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reproductive Toxicology*, v. 18, n. 6, p. 803-811, 2004. DOI: 10.1016/j.reprotox.2004.05.002

ODUM, J. *et al.* Comparison of the developmental and reproductive toxicity of diethylstilbestrol administered to rats in utero, lactationally, preweaning, or postweaning. *Toxicological Sciences*, v. 68, n. 1, p. 147-163, 2002. DOI: 10.1093/toxsci/68.1.147

OGATA, R. *et al.* Two-generation reproductive toxicity study of tributyltin chloride in female rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, v. 63, n. 2, p. 127-144, 2001. DOI: 10.1080/15287390151126469

ORGANISATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT. *Guidelines for testing chemical: prenatal development toxicity study*. Paris: OECD, 2018.

PALANZA, P.; PARMIGIANI, S.; VOM SAAL, F. S. Effects of prenatal exposure to low doses of diethylstilbestrol, o,p'DDT, and methoxychlor on postnatal growth and neurobehavioral development in male and female mice. *Hormones and Behavior*, v. 40, p. 252-265, 2001. DOI: 10.1006/hbeh.2001.1697

PATIN, V. *et al.* Does prenatal stress affect the motoric development of rat pups? *Developmental Brain Research*, v. 149, n. 2, p. 85-92, 2004. DOI: 10.1016/j.devbrainres.2003.12.008

PELLIS, S. M. *et al.* Visual modification of vestibularly triggered air-righting in the rat. *Behavioral Brain Research*, v. 35, n. 2, p. 23-26, 1989. DOI: 10.1016/s0166-4328(05)80108-1

PINAZO-DURÁN, M. D. *et al.* Thyroid hormone deficiency disrupts rat eye neurodevelopment. *Brain Research*, v. 1392, p. 16-26, 2011. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.04.005

PODGORAC, J. *et al.* Early physical and motor development of mouse offspring exposed to valproic acid throughout intrauterine development. *Behavioural Brain Research*, v. 311, p. 99-109, 2016. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.05.023

POMETLOVÁ, M. *et al.* Cross-fostering effect on postnatal development of rat pups exposed to methamphetamine during gestation and preweaning periods. *International Journal of Development Neuroscience*, v. 27, n. 2, p. 149-155, 2009. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2008.11.006

RAYNER, J. L.; WOOD, C.; FENTON, S. E. Exposure parameters necessary for delayed puberty and mammary gland development in Long-Evans rats exposed in utero to atrazine. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 195, n. 1, p. 2-34, 2004. DOI: 10.1016/j.taap.2003.11.005

RIECKE, K. *et al.* Developmental toxicity of the HIV-protease inhibitor indinavir in rats. *Teratology*, v. 62, n. 5, p. 291-300, 2000. DOI: 10.1002/1096-9926(200011)62:5<291::AID-TERA3>3.0.CO;2-A

ROCKETT, J. C. *et al.* Effect of conazole fungicides on reproductive development in the female rat. *Reproductive Toxicology*, v. 22, n. 4, p. 647-658, 2006. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.05.008

RODRÍGUEZ, P. E. A.; SANCHEZ, M. S. Maternal exposure to triclosan impairs thyroid homeostasis and female pubertal development in wistar rat offspring. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, v. 73, n. 24, p. 1678-1688, 2010. DOI: 10.1080/15287394.2010.516241

RUIZ-PINO, F. *et al.* Environmentally relevant perinatal exposures to bisphenol A disrupt postnatal Kiss1/NKB neuronal maturation and puberty onset in female mice. *Environmental Health Perspectives*, v. 127, n. 10, p. 1-14, 2019. DOI: 10.1289/EHP5570

RYAN, B. C. *et al.* In utero and lactational exposure to bisphenol A, in contrast to ethinyl estradiol, does not alter sexually dimorphic behavior, puberty, fertility, and anatomy of female LE rats. *Toxicological Sciences*, v. 114, n. 1, p. 133-148, 2010. DOI: 10.1093/toxsci/kfp266

SALLES-GOMES, C. O. M.; GARCIA, J. S.; SPINOSA, H. S. Toxicologia dos medicamentos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J. *Toxicologia aplicada à medicina veterinária*. Barueri: Manole, 2020. p. 3-10.

SANDINI, T. M. *et al.* Prenatal exposure to integerrimine N-oxide impaired the maternal care and the physical and behavioral development of offspring rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 36, p. 53-63, 2014. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2014.05.007

SARPA, M. *et al.* Postnatal development and fertility of offspring from mice exposed to triphenyltin (fentin) hydroxide during pregnancy and lactation. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, v. 73, n. 13-14, p. 965-971, 2010. DOI: 10.1080/15287391003751752

SCHWARZ, A. *et al.* Effects of Ipomoea carnea aqueous fraction intake by dams during pregnancy on the physical and neurobehavioral development of rat offspring. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 25, n. 5, p. 615-626, 2003. DOI: 10.1016/s0892-0362(03)00078-3

ŠEVČÍKOVÁ, M. *et al.* The influence of methamphetamine on maternal behavior and development of the pups during the neonatal period. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 59, p. 37-46, 2017. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2017.03.005

SHEN, W. *et al.* Selenium protects reproductive system and foetus development in a rat model of gestational lead exposure. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 20, n. 4, p. 773-780, 2016.

SI, J. *et al.* Effects of perinatal exposure to low doses of tributyltin chloride on pregnancy outcome and postnatal development in mouse offspring. *Environmental Toxicology*, v. 27, n. 10, p. 605-612, 2011. DOI: 10.1002/tox.20753

SIDDIQUI, W. H. *et al.* A two-generation reproductive toxicity study of decamethylcyclopentasiloxane (D5) in rats exposed by whole-body vapor inhalation. *Reproductive Toxicology*, v. 23, n. 2, p. 216-225, 2007. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.11.006

SILVA, T. C. L. *et al.* Maternal resveratrol treatment reduces the risk of mammary carcinogenesis in female offspring prenatally exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Hormones and Cancer*, v. 8, n. 5-6, p. 286-297, 2017. DOI: 10.1007/s12672-017-0304-7

SILVA, V. *et al.* Ethanol embryofetotoxicity in malnourished rats. *Nutrition Reports Internacional*, v. 36, p. 887-895, 1987.

SINGH, D. *et al.* Perinatal exposure of pregnant rats to cypermethrin delays testicular descent, impairs fertility in F1 male progeny leading to developmental defects in F2 generation. *Chemosphere*, v. 185, p. 376-385, 2017. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.06.138

SITAREK, K.; GRALEWICZ, S. Early developmental effects of separate or combined perinatal exposure to methylmercury (MgHg) and 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCP 153) in the rat. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, v. 22, n. 2, p. 89-105, 2009. DOI: 10.2478/v10001-009-0015-6

SLAMBEROVA, R.; POMETLOVA, M.; CHAROUSOVA, P. Postnatal development of rat pups is altered by prenatal methamphetamine exposure. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 30, n. 1, p. 82-88, 2006. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.06.006

SMART, J. L. *et al.* Epidermal growth factor advances some aspects of development but retards others in both rats and hamsters. *Journal of Development Physiology*, v. 11, n. 3, p. 153-158, 1989.

SMITH, E. R.; DAMASSA, D. A.; DAVIDSON, J. M. Feedback regulation and male puberty: testosterone-luteinizing hormone relationships in the developing male rat. *Endocrinology*, v. 101, n. 1, p. 173-180, 1977. DOI: 10.1210/endo-101-1-173

SODERSTEIN, P.; ENEROTH, P. Effects of exposure to pups on maternal behavior, sexual behavior and serum prolactin concentrations in male rat. *Journal of Endocrinology*, v. 102, n. 1, p. 115-119, 1984. DOI: 10.1677/joe.0.1020115

SOUZA, A. C. *et al.* Maternal caffeine exposure alters neuromotor development and hippocampus acetylcholinesterase activity in rat offspring. *Brain Research*, v. 1595, p. 10-18, 2015. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.039

SPINOSA, H. S. Considerações gerais sobre os praguicidas. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J. *Toxicologia aplicada à medicina veterinária*. Barueri: Manole, 2020. p. 163-169.

SPINOSA, H. S.; FUKUSHIMA, A. R. Introdução à toxicologia veterinária. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J. *Toxicologia aplicada à medicina veterinária*. Barueri: Manole, 2020. p. 163-169.

SUGAWARA, N. *et al.* Developmental and neurobehavioral effects of perinatal exposure to polychlorinated biphenyls in mice. *Archives of Toxicology*, v. 80, n. 5, p. 286-292, 2006. DOI: 10.1007/s00204-005-0042-4

SUGAWARA, N. *et al.* Effects of perinatal coexposure to methylmercury and polychlorinated biphenyls on neurobehavioral development in mice. *Archives of Toxicology*, v. 82, n. 6, p. 387-397, 2008. DOI: 10.1007/s00204-007-0254-x

SUPRIYA, C. *et al.* Effects of maternal exposure to aflatoxin B1 during pregnancy on fertility output of dams and developmental, behavioral and reproductive consequences in female offspring using a rat model. *Toxicology Mechanisms and Methods*, v. 26, n. 3, p. 202-210, 2016. DOI: 10.3109/15376516.2016.1151967

SUPRIYA, C.; REDDY, P. S. Prenatal exposure to aflatoxin B1: developmental, behavioral, and reproductive alterations in male rats. *The Science of Nature*, v. 102, n. 5-6, p. 1-13, 2015. DOI: 10.1007/s00114-015-1274-7

SZAKMÁRY, E. *et al.* Effects of cobalt sulfate on prenatal development of mice, rats, and rabbits, and on early postnatal development of rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, v. 62, n. 5, p. 367-386, 2001. DOI: 10.1080/152873901300018110

TANAKA, T. *et al.* Reproductive and neurobehavioral effects of brilliant blue FCF in mice. *Birth Defects Research (Part B)*, v. 95, n. 6, p. 395-409, 2012. DOI: 10.1002/bdrb.21029

THOMAS, J. D.; ABOU, E. J.; DOMINGUEZ, H. D. Prenatal choline supplementation mitigates the adverse effects of prenatal alcohol exposure on development in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 31, n. 5, p. 303-311, 2009. DOI: 10.1016/j.ntt.2009.07.002

TINWELL, H. *et al.* Normal sexual development of two strains of rat exposed in utero to low doses of bisphenol A. *Toxicological Sciences*, v. 68, n. 2, p. 339-348, 2002. DOI: 10.1093/toxsci/68.2.339

TORRENTE, M.; COLOMINA, M. T.; DOMINGO, J. L. Effects of prenatal exposure to manganese on postnatal development and behavior in mice: Influence of maternal restraint. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 24, n. 2, p. 219-225, 2002. DOI: 10.1016/s0892-0362(02)00188-5

TUCKER, D. K. *et al.* The mammary gland is a sensitive pubertal target in CD-1 and C57Bl/6 mice following perinatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure. *Reproductive Toxicology*, v. 54, p. 26-36, 2015. DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.12.002

UDO, M. S. B. *et al.* Prenatal exposure to a low fipronil dose disturbs maternal behavior and reflex development in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 45, p. 27-33, 2014. DOI: 10.1016/j.ntt.2014.05.010

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Risk assessment forum. Guidelines for developmental toxicity risk assessment. *Federal Register*, v. 56, p. 63798-63826, 1991.

WEISENBURGER, W. P.; HAGLER, A. R.; TASSINARI, M. S. Pre- and postnatal development studies of lasofoxifene, a selective estrogen receptor modulator (SERM), in Sprague-Dawley rats. *Birth Defects Research (Part B)*, v. 71, n. 3, p. 171-184, 2004. DOI: 10.1002/bdrb.20013

WOLF, C. J. *et al.* Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the cd-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures. *Toxicological Sciences*, v. 95, n. 2, p. 462-473, 2007. DOI: 10.1093/toxsci/kfl159

XIE, Z. *et al.* Effects of maternal exposure to di-n-butyl phthalate during pregnancy and breastfeeding on ovarian development and function of F1 female rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 43, p. 38-43, 2016. DOI: 10.1016/j.etap.2016.01.022

XUYING, W. *et al.* Effect of astragaloside IV on the general and peripartum reproductive toxicity in Sprague-Dawley rats. *International Journal of Toxicology*, v. 29, n. 5, p. 505-516, 2010. DOI: 10.1177/1091581810376840

YAMAMOTO, M. *et al.* Effects of maternal exposure to diethylstilbestrol on the development of the reproductive system and thyroid function in male and female rat offspring. *The Journal of Toxicological Sciences*, v. 28, n. 5, p. 385-94, 2003. DOI: 10.2131/jts.28.385

YAMASAKI, K. *et al.* Effects of in utero and lactational exposure to tamoxifen in SD rats. *Toxicology Letters*, v. 156, n. 2, p. 289-296, 2005. DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.12.001

YAMASAKI, K. *et al.* Effects of in utero through lactational exposure to dicyclohexyl phthalate and p,p'-DDE in Sprague-Dawley rats. *Toxicology Letters*, v. 189, n. 1, p. 14-20, 2009. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.04.023

YOSHIDA, M. *et al.* Induction of different types of uterine adenocarcinomas in Donryu rats due to neonatal exposure to high-dose p-t-octylphenol for different periods. *Carcinogenesis*, v. 23, n. 10, p. 1745-1750, 2002. DOI: 10.1093/carcin/23.10.1745

YOSHIDA, M. *et al.* Maternal exposure to low doses of bisphenol A has no effects on development of female reproductive tract and uterine carcinogenesis in Donryu rats. *Journal of Reproduction and Development*, v. 50, n. 3, p. 349-360, 2004. DOI: 10.1262/jrd.50.349

YOU, L. *et al.* Combined effects of dietary phytoestrogen and synthetic endocrine-active compound on reproductive development in Sprague-Dawley rats: genistein and methoxychlor. *The Journal of Toxicological Sciences*, v. 66, n. 1, p. 91-104, 2002. DOI: 10.1093/toxsci/66.1.91

YU, F. *et al.* Effects of in utero meso-2,3-dimercaptosuccinic acid with calcium and ascorbic acid on lead-induced fetal development. *Archives of Toxicology*, v. 82, n. 7, p. 453-459, 2008. DOI: 10.1007/s00204-007-0267-5

ZHAO, W. *et al.* Assessment of neurotoxic effects and brain region distribution in rat offspring prenatally co-exposed to low doses of BDE-99 and methylmercury. *Chemosphere*, v. 112, p. 170-176, 2014. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.04.011

ZHAO, X. *et al.* Effects of paternal cadmium exposure on the sperm quality of male rats and the neurobehavioral system of their offspring. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 10, n. 6, p. 2356-2360, 2015. DOI: 10.3892/etm.2015.2777

ZHANG, X. *et al.* Impairment of ovaries by 2,3,7,8-Tetrachlorobenzo-p-dioxin (TCDD) exposure in utero associated with BMP15 and GDF9 in the female offspring rat. *Toxicology*, v. 410, p. 16-25, 2018. DOI: 10.1016/j.tox.2018.08.015

ZHANG, X. *et al.* Role of epigenetic regulation of Igf2 and H19 in 2,3,7,8-Tetrachlorobenzo-p-dioxin (TCDD)-induced ovarian toxicity in offspring rats. *Toxicology Letters*, v. 311, p. 98-104, 2019. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.04.034