

Desenvolvimento Ponderal e Efeito Teratogênico em Crias de Ratas Submetidas ao Oxigênio Hiperbárico Durante a Gestação‡

P. Geretto, TSA¶, J. L. G. do Amaral, TSA§, L. A. Kuniyoshiξ & W. de Oliveiraξ

Geretto P, Amaral J L G, Kuniyoshi L A, Oliveira W – Teratogenic effect of hyperbaric oxygen in pregnant rats. Rev Bras Anest 1984; 34: 2: 103 - 106

The authors studied the effects of hyperbaric oxygen (2 atm) in pregnant *Rattus Norvegicus Albinus*. They did not observe any malformation but a weight gain difference between the rats submitted to hyperbaric O₂ and the control group.

This difference is favorable to the control group and is statistically significant from the 12 day on.

Key - Words: ANIMAL: rats, pregnant; OXYGEN: hyperbaric; TERATOGENICITY

O XIGÊNIO hiperbárico vem sendo cada vez mais utilizado na medicina, no tratamento de patologias que diminuem a PaO₂, em infecções graves por agentes anaeróbios, ou em exames diagnósticos.

Nas últimas décadas, as construções civis começaram a utilizar ambientes hiperbáricos, para abrir túneis, como no sistema "shield", do metrô, ou na construção de pilstras no fundo do mar, como na Ponte Rio-Niterói. Embora não se utilize oxigênio hiperbárico exclusivamente, temos em ambas as situações a pressão hiperbárica como fator comum.

Com o ingresso da mulher em vários campos de atividades, antes exclusivas do homem, achamos interessante investigar as conseqüências possíveis, de submetê-las grávidas a tais situações. Embora o estudo em animal de laboratório não possa ser extrapolado para o homem, achamos importante e válido, estudarmos essas situações e seus efeitos em animais de experimentação.

Continuando uma linha de pesquisa de nossa Disciplina, propusemo-nos a estudar ações teratogênicas do oxigênio hiperbárico em rata prenhe, analisando mal formações aparentes e o desenvolvimento ponderal das crias.

MATERIAL E MÉTODO

Utilizamos em nossa experimentação, 12 ratas (*Rattus Norvegicus Albinus*) adultas, virgens, oriundas do Bioté-

rio da Escola Paulista de Medicina com peso que variou de 260 g a 300 g, aparentemente sãs.

Foram mantidas em gaiola plástica individual e alimentadas com ração própria para esses animais. Não fizemos restrição de água ou ração durante o experimento, exceto quando permaneciam na câmara hiperbárica.

A seguir as ratas foram acasaladas na proporção de duas fêmeas para um macho durante uma noite e na manhã seguinte foram submetidas ao teste de gravidez pela técnica de Hamilton e Wolfe³. Sendo positivo o teste, considerava-se esse dia o dia zero da gestação. As seis primeiras ratas constituíram o Grupo A, e foram submetidas ao oxigênio hiperbárico e as outras seis o Grupo Controle.

Todas as ratas tiveram suas orelhas marcadas através de combinação de furos, para possibilitar sua identificação.

Durante a exposição, os animais foram colocados em grupos de 2 em cada gaiola, e, a seguir, levados à câmara

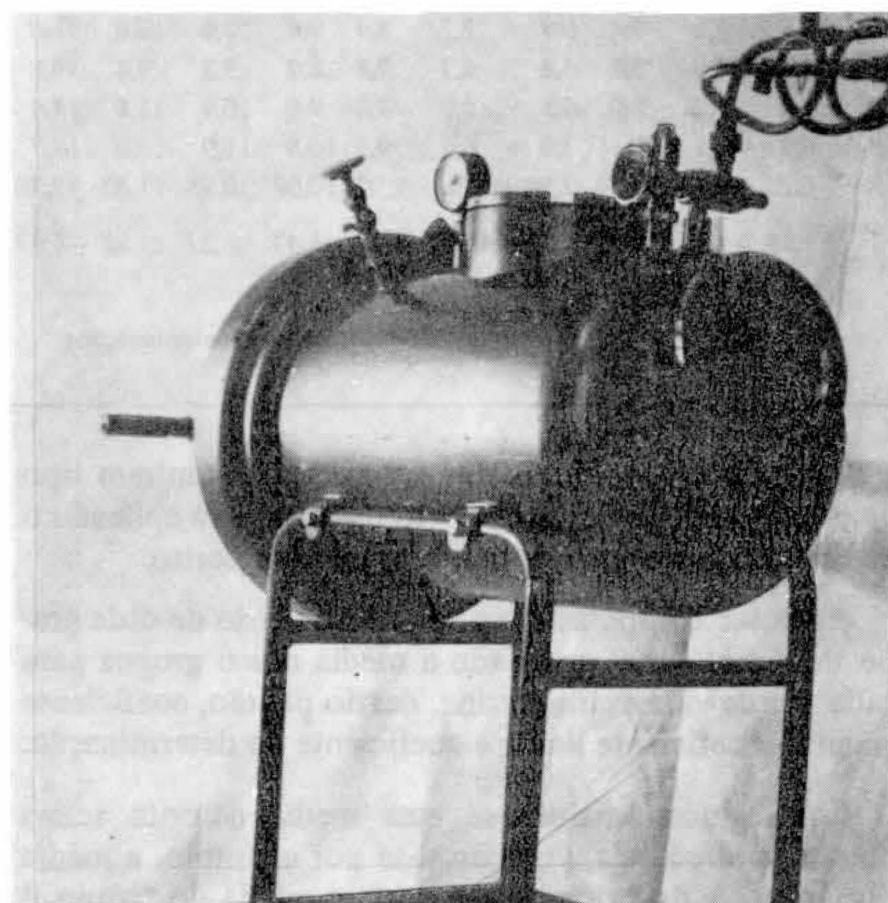


Figura 1 – Câmara Hiperbárica

‡ Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina

¶ Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina

§ Professor Assistente e Mestre da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina

ξ Estagiários do 2.º ano do CET de Anestesiologia da Escola Paulista de Medicina em 1982

Correspondência para Pedro Geretto
Rua Botucatu, 740 - Vila Clementino
04023 - São Paulo, SP

Recebido em 15 de dezembro de 1982

Aceito para publicação em 9 de agosto de 1983

© 1984, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

hiperbárica. Esta é constituída de um cilindro de 40 cm de diâmetro por 60 cm de comprimento, que possui dois visores por onde podemos observar o comportamento dos animais. Do lado direito há uma válvula de entrada conectada ao cilindro de oxigênio, e do lado oposto uma válvula de segurança e uma de escape acionada manualmente. Desse mesmo lado há uma porta que possui um fecho hermético. Essa câmara tem capacidade de 75 litros e pode acomodar duas gaiolas.

Após a colocação dos animais e fechada herméticamente a câmara, o seu interior era lavado com O₂ por 30 segundos ao fim do que a válvula de escape era fechada e prosseguia-se com a fase de pressurização.

Essa fase é realizada gradativamente até atingir-se a pressão de 2 atmosferas (atm) o que ocorria em aproximadamente 30 minutos.

Uma vez atingida a pressão desejada, a válvula de ad-

missão era fechada iniciando-se a cronometragem de 3 horas.

Após o período de exposição ao O₂ hiperbárica passava-se à fase de decompressão⁴, realizada em 2 etapas: inicialmente diminuía-se a pressão até 1 atm, o que demorava aproximadamente 10 minutos; em seguida permitia-se o escape lento do oxigênio, de sorte que, ao fim de duas horas e meia, a pressão interna se igualava à externa; nesse momento os animais eram retirados e recolocados em suas respectivas gaiolas.

Essa operação era repetida diariamente do 7.^o ao 13.^o dia de gestação. Após o nascimento, observou-se se havia alguma malformação macroscópica, e a seguir, pesava-se a cria em grupo. Esse valor era dividido pelo número de filhotes, formando assim uma média diária do seu peso, que foi computada na Tabela I para o grupo exposto, e na Tabela II para o Grupo Controle. Realizamos a pesagem do 1.^o ao 21.^o dia de vida extra-uterina.

Tabela I – Peso médio diário das crias das ratas submetidas ao oxigênio hiperbárico

dias	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
A ₁	5,1	5,5	6,0	6,6	7,3	7,9	8,7	9,9	11,2	12,3	12,7	13,2	13,6	14,0	14,1	14,7	15,5	16,2	17,1	18,0	19,1
A ₂	5,1	5,4	6,0	7,1	8,0	9,1	9,3	9,6	9,9	10,0	10,3	10,7	11,0	12,0	13,3	14,1	15,2	16,5	18,0	20,9	22,2
A ₃	5,2	5,7	6,1	6,6	7,0	7,5	8,1	8,7	9,1	9,8	10,6	11,6	12,5	13,1	13,4	14,0	15,3	16,0	17,3	18,1	19,2
A ₄	6,8	6,8	7,0	7,1	7,4	8,1	8,7	9,7	10,1	11,2	12,5	13,6	14,8	15,9	16,5	18,2	19,4	20,3	21,3	22,2	23,3
A ₅	4,9	5,2	5,4	5,7	6,2	6,5	7,0	7,9	8,6	9,7	10,9	12,6	14,0	15,7	17,0	17,5	18,0	18,6	19,1	19,9	20,4
A ₆	5,4	6,0	6,7	7,6	8,5	9,5	10,8	12,2	13,8	15,0	15,3	15,3	15,6	16,0	16,2	16,5	16,8	17,2	17,7	18,1	19,3
X	5,42	5,77	6,20	6,78	7,40	8,10	8,77	9,67	10,45	11,33	12,05	12,83	13,58	14,45	15,08	15,83	16,70	17,47	18,42	19,53	20,58
desv. padr.	0,70	0,58	0,57	0,65	0,80	1,09	1,26	1,45	1,87	2,06	1,88	1,61	1,65	1,68	1,67	1,82	1,71	1,68	1,58	1,76	1,78

(coeficiente de determinação) $r^2 = 0,995$ $a = 3,78$ $b = 0,77$
 $y = 3,78 + 0,77 X$

Tabela II – Peso médio diário das crias das ratas do grupo controle

dias	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
B ₁	8,0	8,2	8,7	9,2	9,8	10,1	10,7	11,4	12,1	12,8	13,3	13,8	14,6	15,0	17,7	18,4	19,8	21,7	23,8	26,0	28,0
B ₂	7,8	8,1	8,6	9,4	10,1	10,7	12,5	12,7	13,0	13,2	14,6	14,0	14,2	14,7	15,8	16,9	17,7	18,2	19,5	21,2	23,7
B ₃	5,5	5,8	6,4	6,9	7,2	8,4	9,4	10,0	10,8	11,0	11,4	12,9	14,3	15,3	16,1	16,3	16,6	17,8	18,5	23,6	25,2
B ₄	4,6	4,9	5,2	5,8	6,7	7,8	8,4	9,3	9,4	11,6	13,3	14,3	15,7	17,4	18,8	19,8	20,5	22,2	24,0	24,9	26,6
B ₅	5,4	5,7	6,0	6,3	6,9	7,7	9,0	10,4	11,8	13,4	14,6	15,3	16,4	17,7	18,5	19,6	20,7	22,0	22,6	23,6	24,0
B ₆	6,2	6,5	7,1	7,9	8,5	9,7	10,5	11,9	13,0	14,7	15,6	16,9	18,0	19,1	21,1	21,9	23,4	25,0	26,0	27,2	29,0
X	6,25	6,53	7,00	7,58	8,20	9,07	10,08	10,95	11,32	12,78	13,80	14,53	15,53	16,53	18,00	18,82	19,78	21,15	22,40	24,42	26,08
desv. padr.	1,38	1,35	1,42	1,50	1,50	1,27	1,47	1,27	1,33	1,47	1,47	1,40	1,49	1,79	1,95	2,06	2,40	2,72	2,87	2,11	2,16

(coeficiente de determinação) $r^2 = 0,982$ $a = 3,58$ $b = 0,98$
 $y = 3,58 + 0,98 X$

O grupo controle não foi submetido a nenhum tipo de estresse e, após o nascimento das crias, era aplicado o mesmo procedimento de pesagem acima descrito.

Após ser computado o peso médio diário de cada grupo de filhotes, foi calculado a média dos 6 grupos para cada dia de vida extra-uterina, desvio padrão, coeficiente angular, coeficiente linear e coeficiente de determinação.

Em seguida, analisou-se essa média descrita acima duas a duas ou seja, comparou-se por exemplo, a média do Grupo A no primeiro dia, com a média do Grupo B no primeiro dia através do método de Tuckey⁶.

RESULTADOS

Não foi constatado nem um caso de malformação macroscópica. O desenvolvimento ponderal está representado nas Tabelas I e II e nos Gráficos A e B.

Obteve-se a seguinte expressão para a curva de crescimento do GRUPO A: $Y = 3,78 + 0,77 X$
 GRUPO B: $Y = 3,58 + 0,98 X$

DISCUSSÃO

Embora apenas há poucas décadas o efeito tóxico do oxigênio tenha sido enfatizado, já em 1775 ele foi predito por seus descobridores⁶.

Comparação das médias duas a duas pelo método de Tuckey

dias	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
F	1,75	1,63	1,64	1,43	1,34	2,01	2,76	2,65	1,68	2,10	
F 1%	4,47	4,26	4,43	4,74	4,92	4,85	5,63	5,63	5,75	7,10	
F 5%	2,21	2,10	2,19	2,34	2,43	2,40	2,78	2,78	3,33	3,51	
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
F	3,23	3,83	4,64	4,34	7,75	7,07	6,55	7,99	8,88	18,96	23,25
F 1%	6,92	6,18	6,43	2,10	7,43	7,96	8,55	9,25	9,49	7,96	8,09
F 5%	3,42	3,05	3,18	3,51	3,67	3,93	4,22	4,57	4,69	3,92	4,00

Welch⁶, demonstrou que a pressão de 2,5 atm de O₂ a 100% produz efeito tóxico no Sistema Nervoso Central sob a forma de convulsões; 50% a 100% a 1 atm são tolerados por longos períodos sem toxicidade aparente no Sistema Nervoso Central.

No homem, Welch relata sintomas de intoxicação em voluntários respirando O₂ a 100% a 1 atm após 6 horas. A tolerância voluntária terminava entre 50 e 75 horas, o máximo observado após 110 horas.

Procuramos estabilizar, neste estudo, pressão de 2 atm para evitar convulsões e hipóxia secundária às convulsões encontradas quando o estudo se desenvolve em pressões maiores.

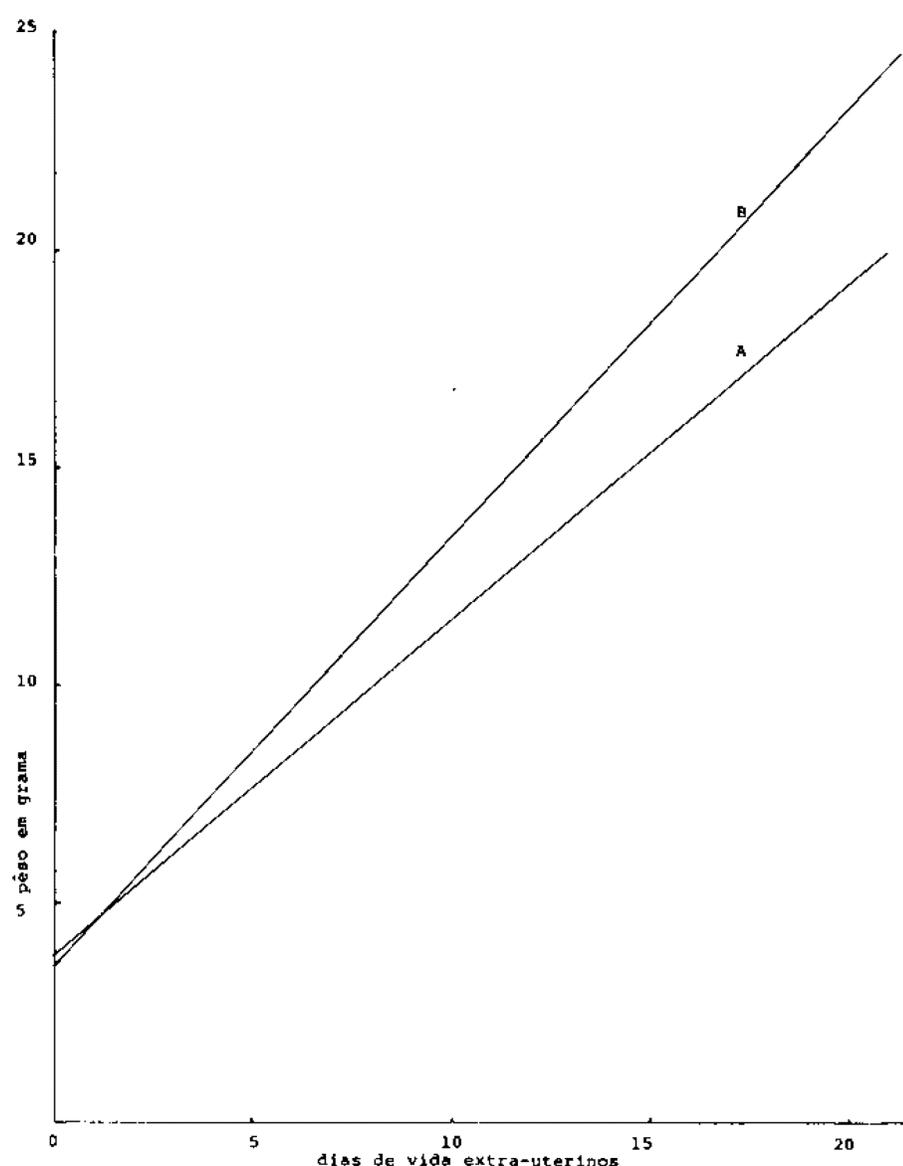
Por outro lado, sabemos que, a partir de 3 atm a 100%, observa-se malformações em animais de experimentação; com certeza o O₂ hiperbárico é o responsável e não o aumento da pressão⁴.

Escolhemos o período entre o 7.^o e 13.^o dias de gestação por corresponder a fase embriopática da rata². Este período compreende o início da diferenciação celular até a organogênese.

Da análise de nossos resultados podemos concluir que:

a) - As crias das ratas expostas ao O₂ hiperbárico não apresentaram nenhuma malformação macroscópica.

b) - O estudo da curva ponderal mostrou um desenvolvimento menor do grupo cujas mães foram expostas ao O₂ hiperbárico em relação ao Grupo Controle, que é estatisticamente significante a partir do 12.^o dia de vida.



Geretto P, Amaral J L G, Kuniyoshi L A, Oliveira W – Desenvolvimento ponderal e efeito teratogênico em crias de ratas submetidas ao oxigênio hiperbárico durante a gestação. Rev Bras Anest, 1984; 34: 2: 103 - 106.

Os autores estudaram os efeitos da administração de oxigênio hiperbárico em ratas prenhes.

Geretto P, Amaral J L G, Kuniyoshi L A, Oliveira W – Desenvolvimento ponderal y efecto teratogénico en crías de ratas sometidas a oxígeno hiperbárico durante la gestación. Rev Bras Anest, 1984; 34: 2: 103 - 106.

Los autores estudiaron los efectos de la administración de oxígeno hiperbárico en ratas preñadas.

Não observaram malformações. Notamos menor desenvolvimento ponderal após o 12.º dia nas ratas submetidas ao O₂ hiperbárico quando comparados ao Grupo Controle

No se observaron malformaciones. Se notaron menor desenvolvimiento ponderal después el 12.º dia en las ratas sometidas al O₂ hiperbárico cuando comparados al grupo Control.

Unitermos: ANIMAL: rato; GRAVIDEZ: OXIGÊNIO: hiperbárico; TERATOGÊNESE

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferm V H – Teratogenic effects of hyperbaric oxygen Proc Soc Exp Biol. Ny, 1964; 116: 975 - 976.
2. Geretto P – Ação teratogênica do fluothane no rato. Rev Bras Anest, 1973; 1: 17 - 33.
3. Hamilton J B, Wolfe J M – The effect of male hormone substances upon birth and prenatal development in the rat. Anat Rec, 1938; 70: 443 - 440.
4. Miller, Telford, Hass – Effect of hyperbaric oxygen on cardiogenesis in the rat. Biol Neonate, 1971; 17: 44 - 52.
5. Welch M H – Oxygen toxicity. Kansas Med Soc. Sept, 1978.
6. Costa Neto P L O – Estatística Matemática. Edit. Edgard Blucher, 1977.