

1343

EXERCÍCIO DA ANESTESIOLOGIA E RISCO PROFISSIONAL: ABORTOGÊNESE, TERATOGÊNESE E INFERTILIDADE

DR. ALMIRO DOS REIS JUNIOR, E.A. (*)

AP-1-15

É feita revisão de literatura sobre abortogênese, teratogênese e infertilidade como risco profissional para anesthesiologistas. Maior ênfase é dada às ações de anestésicos inalatórios. São apresentados levantamentos estatísticos obtidos em diversas publicações e resultados encontrados em animais de experimentação por numerosos autores, animais esses que receberam cronicamente drogas anestésicas em concentrações semelhantes às utilizadas na prática clínica ou às existentes em salas cirúrgicas. São discutidos aspectos fisiopatológicos, clínicos e profiláticos relativos à questão. Finalmente, são analisados dados de literatura relativos aos papéis exercidos por infecções, fatores emocionais e radiações.

A cada dia que passa maior número de pesquisadores dedica-se ao estudo do risco profissional do anesthesiologista e novos dados surgem procurando esclarecer pontos obscuros da questão. Em países mais desenvolvidos, sistemas de proteção são implantados e legislações são estabelecidas no sentido de reduzir ao máximo os perigos para médicos e pessoal paramédico que exercem suas profissões em centros cirúrgicos, de terapia intensiva ou de recuperação pós-anestésica.

De todos os riscos profissionais a que estão sujeitos os anesthesiologistas, a possibilidade de aumento da incidência de abortamentos, malformações congênitas e infertilidade chama mais a atenção. É fato há muitos anos conhecido que numerosos agentes físicos, biológicos e químicos podem atuar impedindo ou prejudicando gestações normais ou, ainda, lesando produtos conceptuais. Em relação a este último

(*) Do Serviço Médico de Anestesia de São Paulo.

aspecto, por exemplo, sabe-se que boa parte das malformações congênitas pode ser explicada por antecedentes de fatores genéticos dominantes ou recessivos ou ser conseqüentes a anomalias cromossômicas e que essa predisposição genética poderia ser devida principalmente a fatores raciais, constitucionais ou a influências prévias. Contudo, também é conhecido que 1% e 60% de todas as malformações congênitas podem ser devidas a infecções, drogas e outros fatores extrínsecos identificáveis ou a causas desconhecidas (⁵³), respectivamente.

Em virtude da maior possibilidade de exposição, ao anestesiológico interessa mais o estudo dos efeitos de anestésicos inalatórios sobre a incidência de abortamentos, malformações congênitas e infertilidade. Acerca disso, este trabalho pretende apresentar os dados de literatura disponíveis. Entretanto, também procura alertar para que fatores emocionais, radiações e infecções têm ações já comprovadas naquele sentido e para que, na dependência de suas condições de trabalho, anestesiológicos podem vir a sofrer seus efeitos. Recentemente, Steimberg e col (⁸⁶) publicaram livro em que fazem excelente revisão desses aspectos.

Anestésicos inalatórios — Ao que parece (^{38, 63}), o estudo da teratogênese, decorrente de anestésicos gerais, foi iniciado por Stockard (⁸⁸), em 1910. Mais recentemente, diversos trabalhos fizeram aumentar a preocupação em torno do possível perigo que a exposição crônica a anestésicos gerais representa para o Anestesiológico. Neles foi sugerido que as condições de prática profissional do Anestesiológico poderiam estar relacionadas a um aumento das taxas de abortamentos espontâneos, de anomalias fetais, de infertilidade e de esterilidade. Ainda mais, tais publicações adquiriram importância diante da existência de numerosos trabalhos experimentais já existentes sobre abortogênese e teratogênese e do conhecimento de que a medicina industrial já havia demonstrado que a exposição crônica a concentrações infinitesimais de gases tóxicos pode produzir síndromes que subsistem mesmo após a remoção do trabalhador da exposição ocupacional (⁹³). Vejamos, resumidamente, o que relatam tais publicações, relativas a Anestesiológicos, pessoal de sala cirúrgica e seus filhos.

Em 1967, Vaisman (⁹⁴) registrou que de 31 gestações de Anestesiológicas russas 18 terminaram em abortamentos espontâneos; houve 1 malformação congênita entre seus filhos.

Em 1970, Lencz e col. ⁽⁵²⁾ encontraram alta frequência de abortamentos espontâneos entre Anestesiologistas e esposas de Anestesiologistas húngaros. No mesmo ano, Askrog ⁽⁶⁾ e Askrog e col. ⁽⁷⁾ encontraram 17,7% de abortamentos espontâneos entre Enfermeiras-Anestesistas e Anestesiologistas dinamarquesas que engravidaram em condições de exposição crônica à anestésicos gerais. Também evidenciaram uma maior incidência de abortamentos espontâneos entre esposas, não expostas, de Anestesiologistas. Entretanto, não conseguiram demonstrar um aumento significativo da incidência de malformações congênitas entre filhos de mulheres expostas à poluição de salas cirúrgicas mas sugeriram que houve, nesse grupo, uma maior incidência de filhos do sexo feminino. Apresentaram, contudo, uma série de fatores que poderiam ter influenciado os resultados encontrados.

Em 1971, Cohen e col. ⁽²⁰⁾ registraram 37,8% de abortamentos espontâneos entre Anestesiologistas e 29,7% entre Enfermeiras de centros cirúrgicos do norte da Califórnia (U.S.A.). Os resultados dos grupos-controle foram, respectivamente, 8,6% e 10,3%. Além disso, observaram que o pessoal exposto esteve sujeito a abortamentos mais precoces. Assim, admitiram haver pouca dúvida de que a incidência de abortamentos espontâneos seja significativamente mais alta entre Médicas e Enfermeiras que trabalham em salas operatórias, quando a comparação é feita com grupos-controle. Admitiram, ainda, ser difícil definir os verdadeiros fatores envolvidos no problema. A taxa mais elevada de abortamentos entre Anestesiologistas, quando comparada com aquela observada entre Enfermeiras de sala cirúrgica, poderia refletir o fato de que as primeiras estão expostas a concentrações mais altas de anestésicos inalatórios por trabalharem junto às fontes de poluição.

Em 1972, Knill-Jones e col. ⁽⁵⁰⁾ encontraram uma maior incidência de abortamentos espontâneos entre 563 mulheres que praticaram anestésias nos primeiros seis meses de seus períodos gestacionais (18,2%) quando comparada àquela apresentada por 828 mulheres que não exerceram esse trabalho em tal período (13,7%) ou que nunca o fizeram (14,7%). A incidência de abortamentos foi significativamente mais alta no grupo-controle, mas não significativamente diferente daquela do grupo que não trabalhou durante a gravidez. Também encontraram esses autores que a infertilidade involuntária ocorreu duas vezes mais frequentemente entre Anestesiologistas ativas do que no grupo-controle. Quanto às anomalias congênitas observadas em crianças nascidas vivas, elas foram significativamente mais comuns entre filhos de mulhe-

res do primeiro grupo, mas não significativamente diferentes da frequência-controle. Aceitam esses autores que muitos foram os dados não coletados e que poderiam ter influenciado nos resultados obtidos.

Em 1973, Corbett e col. (25, 26) mostraram maior incidência de anormalidades congênitas entre filhos de Enfermeiras-Anestesistas que trabalharam em centros cirúrgicos durante a gravidez (16,4%) do que entre filhos daquelas que não o fizeram (5,7%). Ainda em 1973, Spierdijk e col. (85) estudaram a relação entre número de filhos do sexo masculino e do sexo feminino de Anestesiologistas alemães e não conseguiram demonstrar diferenças significativas entre os dois grupos. No mesmo ano, Rosenberg e col. (69) estudaram histórias obstétricas de 300 Enfermeiras finlandesas. Encontraram que a incidência de abortamentos entre aquelas que trabalharam dentro e fora de salas operatórias foi 19,5% e 11,4%, respectivamente, taxas estas estatisticamente significantes. Não encontraram aumento da frequência normal de anormalidades congênitas entre filhos nascidos vivos dessas Enfermeiras.

Em 1974, Cohen e col. (21) sugeriram haver duas vezes mais possibilidades de Anestesiologistas terem filhos nascidos vivos com anormalidades congênitas do que pediatras. Também crianças nascidas de esposas de anestesiologistas correriam um maior risco (25%) em relação ao mesmo fato. Os resultados obtidos nesse estudo apresentaram evidências de que o risco de apresentarem abortamentos espontâneos é 1,3 vezes maior para mulheres expostas aos ambientes cirúrgicos, durante o primeiro trimestre da gravidez e o ano precedente, afirmação esta válida para anestesiologistas, Enfermeiras-anestesistas, técnicas e enfermeiras de sala operatória. Não parece haver risco aumentado de abortamento para esposas de Anestesiologistas expostas às aquelas condições de trabalho. Tais resultados foram mais recentemente criticados por Walts e col. (97). Nesse mesmo ano, Corbett e col. (25,26) encontraram em recém-nascidos de mulheres expostas, três vezes mais anomalias congênitas que no grupo-controle, especialmente cutâneas, mas também músculo-esqueléticas, cardiovasculares, gastro-intestinais e do sistema nervoso central. Ainda em 1974, Spence e col. (84) voltaram a discutir os resultados obtidos por Knill-Jones e col. (50) em 1972.

Em 1975, Moreno e col. (58) encontraram uma proporção de 374 filhos do sexo masculino para 368 do sexo feminino entre anestesiologistas latino-americanos.

Vejamos o que dizem, a respeito, os estudos experimentais realizados em animais.

Em 1964, Rector e col. (67) registraram paralisia espástica em 20% das aves encubadas em atmosfera com 80% de protóxido de azoto e 20% de oxigênio; tal fato não foi encontrado em nenhuma das aves do grupo-controle. Nesse mesmo ano, Ferm (81) encontrou malformações cerebrais, medulares e de membros em fetos de hamsters expostos ao oxigênio hiperbárico por períodos de 2-3 horas; nesse estudo, não conseguiram identificar os papéis, absolutos ou relativos, da toxicidade e da alta pressão do oxigênio. Admite que o oxigênio hiperbárico possa ter também ação no ser humano.

Em 1965, Smith e col. (79) demonstraram que a exposição aguda de embriões de galinha a 5% de gás carbônico em combinação com metoxifluorano não aumentou a taxa de anormalidades congênitas obtida, mas sim o efeito tóxico total e a mortalidade das crias. No mesmo ano, Smith e col. (78), estudando, em embriões de galinha, os efeitos da incubação em atmosfera de halotano a 0,5%, 1% e 1,5% durante 6 horas, encontraram poucos casos letais mas alta incidência de anomalias congênitas; quando o halotano foi utilizado a 2,0% ou mais, acharam alta incidência de mortes embrionárias. Ainda mais, registraram aumento altamente significativo de mortes embrionárias e de anomalias após exposição de ovos encubados em atmosfera com metoxifluorano a 0,5% ou mais; a exposição de camundongos negros C₅₇ a esse anestésico, produziu pequeno aumento de mortes, mas alta frequência de anormalidades fetais. Também em 1965, Smith e col. (77) não encontraram diferenças significativas quanto à incidência de mortes e de defeitos em embriões de galinhas expostos ao óxido nítrico, relativamente ao que ocorreu no grupo-controle. Entretanto, o aumento da frequência de casos fatais depois da exposição ao protóxido de azoto a 90% comparado ao que sucedeu quando da exposição a nitrogênio a 90%, demonstrou que a hipoxia durante a anestesia pelo óxido nítrico constitui problema mais sério para o embrião de galinha do que a hipoxia isolada e indica a existência de um sinergismo entre a hipoxia e o gás anestésico. Ainda em 1965, Parbrook e col. (64) demonstraram a capacidade teratogênica do óxido nítrico ao estudarem a ação desta droga anestésica em embriões de galinha.

Em 1966, Geretto e col. (38) encontraram, em ratas anestesiadas com halotano, nos dias 6, 8, 10, 12 e 14 da prenhez, alta incidência de malformações localizadas na cauda, no tórax, na coluna vertebral, na cabeça e nos pelos. A mortali-

dade, a curva de peso e o desenvolvimento das crias das fêmeas anestesiadas demonstraram, em relação ao grupo-controle, diferenças altamente significativas.

Em 1967, Fink e col. ⁽³⁴⁾ demonstraram que a inalação de óxido nítrico a 50% por 1-2 dias produziu profundos defeitos na prole de ratas prenhez. Encontraram alta incidência de mortes intra-uterinas, principalmente tratando-se de embriões machos, e de defeitos ósseos e, ainda, de redução do tamanho dos embriões em comparação com animais de controle.

Em 1968, Andersen ⁽⁴⁾ registrou aumento na incidência de mortes fetais e de anomalias congênitas em embriões de galinha, causadas pela inalação de ciclopropano e Snegirefg e col. ⁽⁸³⁾ demonstraram, também em embriões de galinha, os efeitos do óxido nítrico, do ciclopropano e do halotano no índice mitótico, no peso, na mortalidade e na produção de anomalias congênitas. Smith e col. ⁽⁷⁶⁾ notaram aumento, altamente significativo, de mortes embrionárias e de anomalias congênitas em sobreviventes após exposição de embriões de galinha a concentrações clínicas de éter etílico. Observaram que a concentração sanguínea da droga foi pouco inferior que a normalmente observada em seres humanos durante anestésias pelo éter etílico. Ainda em 1968, Smith ⁽⁷⁴⁾ demonstrou novamente que o halotano pode ser teratogênico para animais de laboratório e Andersen ⁽²⁾, expondo ovos fertilizados de galinha por 3-12 horas a diferentes concentrações de ciclopropano em oxigênio, em diferentes dias do primeiro terço do período de incubação, verificou que a concentração do anestésico atingiu, no embrião, 50% daquela encontrada na atmosfera e que houve significativo aumento da taxa de mortalidade e de anormalidades (oftálmicas, cerebrais, de costelas e de ossos cranianos) fetais; estas foram de aparecimento mais freqüente depois de tratamento realizado no quarto dia e a mortalidade foi maior quando isto ocorreu no sexto dia. Observaram, ainda, relação direta entre a incidência de anormalidades e a concentração de ciclopropano a que foram expostos os embriões. Também em 1968, Basford e col. ⁽¹⁰⁾, expondo ratas em diversos períodos de gestação a diferentes concentrações de halotano, por 12-48 horas, encontraram anormalidades ósseas, principalmente de costelas, com maior freqüência do que no grupo-controle. O halotano pareceu ser teratogênico em ratas, o grau de lesão variando diretamente com a concentração e com a duração da exposição durante um período suscetível.

Em 1969, Shepard e col. ⁽⁷²⁾ admitiram a teratogenicidade e a embriotoxicidade do óxido nítrico para a prole de

ratas. No mesmo ano, Bruce e col. (14), expondo camundongos diariamente e por 15 semanas a 0,1% de halotano e a 1,44 R/h de radiação gama, isoladamente ou simultaneamente, encontraram aumento na incidência de anomalias ósseas, aumento estatisticamente significativa na mortalidade e redução na capacidade procreativa. Concluíram que o halotano não facilitou nem protegeu os animais dos efeitos da radiação. Tais resultados foram posteriormente discutidos por Green (39).

Em 1971, Smith e col. (80) demonstraram que a exposição de camundongos ao halotano por 3 horas, utilizado o anestésico em concentrações usadas na prática clínica, resultaram no aparecimento de fendas palatinas, hematomas de membros e defeitos de ossificação de membros, particularmente nos dias 13 e 14 da prenhez. A incidência de anormalidades entre fetos nascidos vivos foi de 46%, depois da exposição das mães a 1,5% de halotano. Tais defeitos não foram encontrados em mais de 500 fetos do grupo-controle. Ainda em 1971, Stovner (89) voltou a demonstrar a teratogênese em animais de laboratório.

Em 1973, Vandam (95) mostrou a embriotoxicidade do fluoroxeno.

Em 1974, Bussard e col. (16) encontraram anomalias congênitas e mortes fetais em hamsters submetidos à inalação de óxido nitroso e de halotano. No mesmo ano, Wittman e col. (100) pesquisaram os efeitos do óxido nitroso e do halotano sobre a prole de ratos e encontraram que a incidência de abortamentos foi normal com o primeiro anestésico; entretanto, com o halotano, o número de abortamentos foi, mais ou menos diretamente proporcional à dose da droga administrada. Ainda em 1973, Schwetz e col. (71) e Thompson e col. (92) demonstraram que o clorofórmio exerceu ação teratogênica em crias de ratas, quando administrado por via inalatória e oral, respectivamente.

Em 1975, Quimby e col (66) encontraram perturbações mentais em ratos por exposição ao halotano.

Em 1976, Kripke e col. (51) encontraram evidências de lesões reversíveis em tubos seminíferos de ratos, afetando principalmente as células espermatogênicas, com conseqüente redução do número e alterações de forma dos espermatozoides. Nesse mesmo ano, Geretto e col. (37) novamente discutiram resultados que anteriormente publicaram (36, 38).

Desde que a maioria desses estudos realizados em animais de laboratório foi feita administrando drogas anestésicas em concentrações altas, semelhantes às utilizadas na prática clínica, e por curtos períodos de tempo, uma dúvida importante ainda persiste: será que drogas depressoras do sistema nervoso central, quando empregadas em baixas concentrações, semelhantes às existentes nas salas de cirurgia, e inaladas de fisiologistas, poderiam exercer ações deletéreas na divisão celular e, portanto, ter potencialidade teratogênica e abortogênica?

Os estudos realizados nesse sentido não são conclusivos. Assim, Corbett e col. (24) encontraram aumento de mortes fetais em ratas expostas por 5 dias a 1.000 p.p.m. de óxido nitroso durante 8 horas por dia mas não quando os animais foram expostos a 100 p.p.m. Ainda Corbett (22) confirmou a embriotoxicidade do protóxido de azoto em ratas, quando expostas cronicamente a 1,0% desse gás, entre os dias 8 e 14, e a 0,1% entre os dias 12 e 20 da prenhez. Entretanto, Bruce (11) encontrou que o halotano inalado durante 7 horas por dia, 5 dias por semana, durante 6 semanas, em concentrações semelhantes às existentes em salas operatórias (16 p.p.m.) não produziu qualquer efeito deletério na atividade reprodutiva de camundongos. Corbett e col. (23) foram incapazes de demonstrar efeitos tóxicos na prenhez de ratas usando baixas concentrações de metoxifluorano. Também Jenkins e col. (47) não conseguiram demonstrar alterações histológicas em ratos expostos ao halotano (100 p.p.m.) por meses, diferentes daquelas encontradas nos animais do grupo-controle.

*

Embora pouco conhecida, há numerosas formas pelas quais um agente teratogênico pode afetar células embrionárias (87). De qualquer maneira, o resultado da ação dessas drogas é a morte celular ou a alteração na taxa de crescimento celular. A consequência seria uma deficiência tecidual ou orgânica, com possíveis efeitos secundários em tecidos ou órgãos vizinhos. Teoricamente, o crescimento pode ser alterado por parada temporária ou por aceleração; entretanto, nada está definido acerca do papel de cada fenômeno na teratogênese (99).

É sabido que a diferenciação embrionária passa por três fases fundamentais: a) química; b) celular e tecidual e, finalmente, c) orgânica e funcional. Normalmente, o organismo

materno fornece os elementos necessários à evolução embrionária e protege o embrião de influências químicas e físicas deletérias. Ocasionalmente, contudo, um metabolito essencial de alguma forma é impedido de agir ou um enzima é alterado ou uma mucoproteína é destruída. O agente responsável é um teratógeno e, exceto para mutações genéticas ou possíveis acidentes vasculares embrionários, ele sempre vem do ambiente (99).

Segundo Jenkins (47), os anestésicos gerais inalatórios afetam a permeabilidade da membrana celular e o transporte de elementos nutritivos através desta, o que poderia privar o embrião destes nutrientes numa fase de rápido desenvolvimento. Para Andersen (1, 3), os anestésicos inalatórios afetam a divisão celular normal e param a mitose em metafase; isso ocorreria através de interferência no metabolismo aeróbico. Tal ação far-se-ia na cadeia mitocondrial, e o ácido ascórbico estaria intimamente ligado ao sistema (1). Bruce e col. (12, 15) demonstraram que o halotano produz uma alteração do ciclo da geração celular, inibindo especificamente a síntese do ácido desoxiribonucleico, não interferindo com as demais fases do ciclo biogênico. Também Hempel (44), Kieler (49), Nunn e col. (62) e Sturrock (90) admitem que a abortogênese e a teratogênese causadas por anestésicos inalatórios, poderiam ser explicadas por efeitos nocivos na mitose celular, tais drogas poderiam ligar-se a determinados pontos de moléculas de proteína, afetando sua conformação. Snegireff e col. (82) incubaram ovos fertilizados de galinha em atmosfera de ciclopropano a 20-50%, por várias horas; após 0-48 horas de tratamento, encontraram aumento na relação de células em metafase/profase e diminuição do número de células em mitose. A primeira observação foi feita quando o anestésico foi usado em baixas concentrações e a última quando em altas concentrações. Segundo esse autor, tais efeitos na mitose poderiam ou não estar relacionados ao efeito teratogênico do ciclopropano nessa espécie animal. Fink e col. (34) encontraram que os anestésicos voláteis foram capazes de deprimir a absorção de oxigênio por células de camundongos em suspensão e Nunn e col. (60, 61) demonstraram que o halotano deprimiu a mobilidade, o consumo de oxigênio e a divisão celular de organismos unicelulares. Geretto (25) encontrou aumento do índice mitótico das células dos somitos e do tubo neural e aceita como hipótese mais provável para explicar efeitos teratogênicos do halotano, em ratas prenhes, um aumento do tempo das metafases, o que daria uma diminuição do ritmo de crescimento do embrião. Smith (75) acredita que essas drogas poderiam afetar o esperma, inibindo a

impregnação do óvulo ou evitando a implantação do ovo fertilizado; assim, poderiam ser causa de infertilidade, de morte e de expulsão fetal, de anomalias orgânicas e de anormalidades funcionais.

Outros argumentos adicionais têm sido apresentados para explicar os efeitos de anestésicos gerais no desenvolvimento celular (8, 9, 13, 19, 27, 30, 40, 45, 87). Assim, Greene e col. (40) estabeleceram que anestésicos podem inibir a transferência de glicose através da membrana de glóbulos vermelhos humanos, Cohen (19) comprovou a influência de anestésicos na mobilização de sódio através de membranas celulares e de maneira inversamente proporcional às concentrações empregadas e Jackson (45) demonstrou que o halotano pode inibir o metabolismo de células de mamíferos *in vitro*.

Na verdade, não se conhece ainda, com certeza, o local e o mecanismo de ação dessas drogas e não sabemos se mudanças mitóticas e teratogênese estão relacionadas, embora se saiba que a inibição mitótica possa conduzir à morte celular e, assim, causar malformações. Uma coisa parece bem estabelecida: a teratogênese só ocorre depois da diferenciação celular ter ocorrido (98). Antes disso, um teratógeno pode produzir morte de células ou alterar sua taxa de mitose, mas não causar teratogênese desde que todas as células são diferentes. Somente após a diferenciação, as células têm papéis específicos no desenvolvimento futuro.

*

Como decorrência desse apanhado de literatura podemos obter e resumir algumas noções importantes acerca do risco profissional para anestesiológicos advindo da inalação crônica de anestésicos gerais:

1 — Os estudos estatísticos realizados com seres humanos e relatados na literatura não confirmam nem infirmam que os anestésicos inalatórios realmente sejam capazes de determinar abortamentos e infertilidade em Anestesiológicos e teratogênese em seus filhos (20). Entretanto, com respeito a este último aspecto da questão, devemos admitir que muitos dos resultados obtidos com relação a anestesiológicos discordam bastante daqueles encontrados na população geral por MacIntosh e col. (56), na Inglaterra, e por Apgar e col. (5), nos Estados Unidos da América: 7,5% e 7,0%, respectivamente. Por outro lado, desde que grande número de efeitos

em seres humanos, como cefaléias, náuseas, perturbações visuais e auditivas etc. foi admitido como capaz de resultar da exposição crônica prolongada a baixíssimas concentrações dessas drogas não é razoável considerar como impossível uma relação entre ação tóxica de anestésicos inalatórios e aumento da taxa de abortamentos espontâneos, de anomalias congênitas e de infertilidade. Entretanto, lembramos um dos princípios de Wilson (⁹⁹): a ação de um agente teratogênico independe de sua repercussão sobre o organismo materno.

2 — Embora a experimentação animal tenha demonstrado exaustivamente a possibilidade de ações teratogênicas e abortogênicas de anestésicos inalados em concentrações usadas na clínica, por períodos curtos de tempo e em determinados momentos da prenhez, tais resultados só podem ser diretamente transferidos para a espécie humana com ressalvas (^{17, 29, 101}). De acordo com o segundo princípio de Wilson (⁹⁸), há uma especificidade do agente teratogênico para uma determinada fase do desenvolvimento do embrião e para determinada espécie animal.

3 — Os estudos realizados em animais de experimentação, submetidos a baixas concentrações de anestésicos inalatórios, semelhantes às encontradas em salas cirúrgicas, são ainda inconclusivos e não existem evidências laboratoriais de que a exposição crônica a essas drogas, em tais condições, sejam sem sombra de dúvida, perigosas para o complexo materno-fetal. Entretanto, tais condições de pesquisa ainda assim não refletem perfeitamente as observadas em centros operatórios. Faltam estudos experimentais corretos sobre a toxicidade de anestésicos inalatórios sob condições realmente encontradas nas salas de cirurgia (⁴⁷). Como já foi dito, o que existe no momento é um imenso e incontrolado experimento em seres humanos.

4 — Não há, até o presente momento, informações concretas que definam as concentrações seguras para inalação de anestésicos gerais em ambientes hospitalares por parte de anesthesiologistas.

5 — Os riscos de teratogênese, de abortogênese e de infertilidade não existem apenas para anesthesiologistas, mas para todo pessoal feminino que trabalha em salas operatórias, embora deva ser maior para as primeiras desde que manejam freqüentemente as drogas anestésicas e as inalam em concentrações mais altas, em virtude de colocação permanentemente próxima às fontes de poluição. Teratogênese, abortogênese e infertilidade como decorrência de poluentes de atmosferas de centros cirúrgicos sobre pessoal masculino parece ser hipótese remota (¹⁰¹).

6 — Não é possível associar o possível aumento da incidência de abortamentos espontâneos, de anomalias congênitas e de infertilidade com um determinado agente anestésico e, até prova em contrário, todos os anestésicos inalatórios devem permanecer suspeitos (20, 28, 47, 55, 57, 73).

7 — É possível que idade, stress emocional intenso, fadiga por trabalho extenuante, falta de repouso noturno adequado e outros fatores etiológicos, introduzidos sem controle no ambiente cirúrgico, além de anestésicos gerais, como antisépticos, vírus, radiações, agentes químicos diversos etc, sejam responsáveis pelo possível aumento da incidência dessas patologias clínicas, embora sejam de difícil definição (22, 46, 47, 50, 59, 69).

8 — Os mecanismos de ação teratogênica e abortogênica não estão ainda completamente esclarecidos.

9 — Até prova em contrário, o obstetra deve levar em consideração o trabalho do pessoal feminino em centros cirúrgicos para a perfeita avaliação da infertilidade involuntária (22). Drogas com capacidade teratogênica poderiam afetar o esperma, impedir a impregnação do óvulo ou evitar a implantação do ovo fertilizado (75); além disso, tais drogas poderiam ser causa de morte, de anomalias e de expulsão do embrião em desenvolvimento (75).

10 — Parece razoável que as anesthesiologistas bem como outras mulheres sejam aconselhadas a evitar ambientes contaminados com anestésicos inalatórios e radiações, pelo menos durante o primeiro trimestre da gravidez. A questão que frequentemente surge é: como poderia uma anesthesiologista ou uma enfermeira grávida afastar-se totalmente do ambiente cirúrgico? Infelizmente, a resposta a esta questão não é fácil e um julgamento acertado deve ser procurado levando em consideração fatores fisiológicos, econômicos e psicológicos. De qualquer forma, contudo, os cuidados profiláticos não podem ser subestimados; se o individuo pode desprezar as medidas de autoproteção, arriscando sua saúde, não tem, entretanto, o direito de assumir atitudes comprometedoras do direito de outras pessoas, da saúde e do futuro de seus descendentes e, em última instância, da própria espécie humana (96). Isto vale pelo menos para o trabalho em condições de exposição a radiações.

Mas outra questão aqui se apresenta: se admitirmos, de acordo com o primeiro princípio de Wilson (99), que a ação teratogênica de drogas ocorre na fase de desenvolvimento conceptual que vai do início da diferenciação celular ao início da organogênese, teremos que, na raça humana, o risco maior

acontecerá entre o 8.^o e o 32.^o dia da gestação, declinando posteriormente até o 50.^o dia, quando a organogênese se completa. Isto constitui sério problema desde que o diagnóstico de gravidez é geralmente estabelecido após aquele período, o que torna difícil a tomada de medidas profiláticas por parte da futura mãe. Frey e col. (35) esposam a idéia de que mulheres que planejam engravidar não devem trabalhar em centros cirúrgicos.

11 — Embora não tenhamos provas concretas da existência desses riscos, também no estado atual de conhecimentos, não podemos afastá-los totalmente. Se, dentro de alguns anos, seguindo-se à instituição de sistemas de expurgo de gases e vapores anestésicos das salas de cirurgia, a taxa de abortamentos espontâneos e de anomalias congênitas for reduzida aos níveis dos grupos-controle, poderemos pensar que realmente existe a relação entre essas patologias e drogas anestésicas. Além disso, estudos em macacos rhesus, como se pretende, poderão também esclarecer a questão, ainda mais porque Wilson e col. (99) já demonstraram que certos primatas são animais interessantes para o estudo de ações teratogênicas de drogas.

12 — É importante que todos esses informes sejam postos à disposição do pessoal feminino que trabalha em salas cirúrgicas, de tal forma a permitir que mulheres em idade fértil decidam sobre as condutas que devam adotar relativamente aos aspectos profiláticos da questão.

13 — Finalmente, diante de toda essa problemática, algumas medidas profiláticas se impõem; assim, anesthesiologistas devem: a) cuidar de accessorar o planejamento de ambientes cirúrgicos, isto é, de detalhes de área física, ventilação etc.; b) procurar reduzir a poluição das salas operatórias por anestésicos inalatórios através de maior uso de sistemas com reinalação parcial, emprego de fluxos baixos de gases, limpeza e aeração das diversas peças dos aparelhos de anestesia, eliminação de vazamentos em máquinas anestésicas, emprego de sistemas de expurgo de gases e vapores anestésicos e de outras drogas existentes no ambiente operatório e ampliação do emprego de técnicas de anestesia regional; c) procurar diversificar suas atividades; d) realizar exames clínicos periódicos e e) durante o período gestacional e principalmente em seu início, evitar permanentemente ou pelo menos sempre que possível o trabalho em centros cirúrgicos.

Infecções — Anesthesiologistas freqüentemente entram em contacto com portadores de doenças transmissíveis durante a

prática da profissão. Profundas malformações fetais e abortamentos podem resultar de infecções adquiridas pela mãe. Muitos agentes externos, praticamente inócuos para o organismo materno, podem alterar o metabolismo fetal e nele causar graves alterações. Entretanto, muitos admitem que parece existir relação entre a gravidade da infecção materna e das complicações fetais.

Cabe lembrar aqui, principalmente, os efeitos embriopáticos da rubéola, a qual leva a graves malformações oculares, auditivas, cardiovasculares e do sistema nervoso central. Mas outras doenças transmissíveis podem comprometer as boas condições fetais: o sarampo, a parotidite epidêmica, o herpes, a varicela, a citomegalia, a influenza e as hepatites A e B.

O embrião humano é extremamente sensível às infecções nos primeiros tempos de seu desenvolvimento (⁵³). É sabido que os agentes infecciosos podem atravessar facilmente a barreira placentária, o mesmo não acontecendo com os anticorpos, desde que as imunoglobulinas têm alto peso molecular (⁵³); por outro lado, só na segunda metade do período gestacional os mecanismos imunitários fetais estão mais desenvolvidos.

Dos agentes infecciosos, os virus são os que têm maior capacidade de produzir malformações fetais e atuam no organismo do feto por interferência no metabolismo normal da célula, por ativa multiplicação do virus, o que levaria à destruição celular com liberação de fatores capazes de atacar novas células e, assim de disseminar o processo infeccioso (⁵³). As bactérias podem alterar a morfologia fetal pelos processos inflamatórios que desencadeiam (⁵⁸).

Fatores emocionais — É indiscutível que o estado emocional determina alterações químicas no meio interno materno. Assim, desde que anestesiológicas estão freqüentemente submetidas a situações de intensas emoções, é de se esperar que tais alterações possam ser transmitidas ao ambiente fetal, nele determinando conseqüências adversas. Embora pouca coisa exista já provada, é sabido que a exagerada secreção de hidrocortisona por parte da cortex supra-renal, como resposta ao stress, já foi responsabilizada por malformações fetais (⁵³).

Radiações — Sobre a produção de malformações congênitas, de abortamentos espontâneos e de infertilidade por radiações, às quais o anestesiológico está constantemente e muitas vezes intensamente exposto, os conhecimentos atuais decorrem de experimentos em animais, especialmente de in-

setos e camundongos, e de observações em seres humanos que trabalham em condições de exposição crônica a radiações ou que estiveram submetidos a explosões nucleares. Na verdade, já de muito se sabe que as radiações têm efeitos teratogênicos e que o embrião é extremamente radiosensível, inclusive por alta atividade mitótica que apresenta.

Dentre vários trabalhos, podemos citar alguns. Desde 1923, Hanson (42) já havia demonstrado efeitos teratogênicos dos raios-X em ratos. Em 1935, Job e col. (48) também mostraram tais efeitos nesses animais. Mais recentemente, Russell (70) encontrou múltiplas anormalidades congênitas em crias de camundongos irradiados durante a prenhez. Sutow e col. (91) chamaram a atenção para a ocorrência de microcefalias determinadas pela explosão atômica de Hiroshima e Griem e col (41) verificaram alta incidência de hemangiomas em crianças cujas mães foram expostas aos raios-X durante a gravidez. Também é conhecido que as radiações conduzem a manifestações somáticas gastro-intestinais, cutâneas, neurológicas, hematopoiéticas, ósseas, oculares, pulmonares etc., inclusive aumentando a incidência de processos tumorais malignos (68). Além disso, as radiações podem produzir prejuízos das funções mentais e do crescimento de crianças, como já se verificou em japoneses cujas mães, grávidas, foram expostas a explosões atômicas (53).

As radiações agem sobre testículos e ovários. Aceita-se, atualmente, que as espermatogônias são as células mais radiosensíveis dos vertebrados, em oposição a elementos não germinativos, que são mais resistentes (53).

A irradiação dos testículos determina uma inibição da maturação das espermatogônias ou sua destruição com hipoplasia do epitélio germinativo (65). Os efeitos testiculares dependem da intensidade da radiação recebida. No homem, com 300-400 r há hipoplasia celular germinativa, com 600-700 r produz-se detenção da espermatogênese e com 900-1500 r produz-se esterilidade permanente (65). É aconselhável advertir homens que estão submetidos a altas doses de radiações que não fecundem pelo menos durante 3 meses.

Os ovários são mais resistentes que os testículos e se crê que essa proteção é dada pelos próprios hormônios ovarianos (65). Em geral, a esterilização da mulher só poderia ocorrer por meio de radiação direta com doses medianas ou elevadas. Na mulher, a exposição a baixos níveis produz uma estimulação da ovulação (65). Quando se tratar de mulheres em idade fértil, a exposição do abdômem não deve exceder a 1,3 rem em um período de 13 semanas. Se se confirma a gra-

videz, a dose média recebida pelo feto durante o resto da gestação, não deve ultrapassar 1,0 rem (53).

As radiações agem ao nível das células germinativas alterando a cromatina nuclear, o que provoca mudanças às vezes irrecuperáveis em toda célula que alcance um estado de mitose ou diferenciação. As radiações agem produzindo tóxicos por desdobramento de moléculas componentes da célula, especialmente certas cininas ou, mais provavelmente, alterando pequenos volumes celulares ou orgânicos de grande sensibilidade e importância para a vida (68). As radiações induzem o processo de mutação (68), embora as mutações radio-induzidas não difiram essencialmente das espontâneas. As mutações por radiações podem não se manifestar antes da terceira geração; a frequência com que aparecem (índice de mutação) é diretamente proporcional à dose de radiação e as doses recebidas pelas células germinativas acumulam-se durante toda a vida do indivíduo, não havendo limiar para o aparecimento de mutações (81).

Quanto à dose máxima permissível, que pode ser definida como a máxima dose que pode receber sem conseqüências danosas uma população ou um indivíduo humano num determinado período de tempo, é de 2,0-0,1 rem/semana; contudo, esses limites vem diminuindo na medida em que progredem os conhecimentos sobre as ações patológicas das radiações ionizantes. Sabe-se que exposições freqüentes a baixas doses são mais nocivas que exposição única e elevada (65). Os dados relativos às doses máximas de radiações permitidas para pessoal feminino, em idade de procriação, são da ordem de 1,25 rem/trimestre. O feto não deve receber mais do que 0,50-1,00 rem durante todo o período gestacional (18).

Assim, está fora de dúvida que anestesiólogistas, dependendo de suas condições de trabalho e de exposição, podem vir a sofrer as ações de radiações ionizantes e bem estabelecido que estas podem lesar a prole de quantos a elas perigosamente se expõem. Além disso, não devemos esquecer que os efeitos das radiações e da inalação crônica de anestésicos gerais podem ser aditivos (54).

Portanto, em relação às radiações, anestesiólogistas devem adotar medidas profiláticas das quais as mais importantes são: a) usar avental de chumbo em todas as ocasiões de exposição aos raios X; b) evitar sempre a linha reta com o foco de emissão de radiações; c) usar técnicas anestésicas que permitam seu afastamento da fonte de raios X; d) controlar as doses recebidas e e) durante a gravidez, procurar afastar-se de todo trabalho que possa exigir uso de radiações ionizantes.

REFERENCIAS

THE ANESTHESIOLOGIST AND PROFESSIONAL RISK: ABORTOGENESIS,
TERATOGENESIS AND UNFERTILITY

A review of the literature on abortogenesis, teratogenesis and infertility as a professional risk for anesthesiologists is made. A larger emphasis is given to the action of inhalatory anesthetics. Statistical data obtained in several papers and results found in experimental animals which received constantly anesthetic drugs in quantities similar to those used in general practice and surgery. Physiopathological, clinical and prophylactic aspects are discussed around the problem. Finally an analysis of the literature on the action of infection, emotions and radiation are also made.

SUMMARY

1. Andersen N B — The effect of CNS depressants on mitosis. *Acta Anaesth Scandinav Suppl* 22:1, 1966.
2. Andersen N B — The teratogenicity of cyclopropane in the chicken. *Anesthesiology* 29:113, 1968.
3. Andersen N B — Anesthetic and cells division. *Anesthesiology* 30:361, 1969.
4. Andersen N B — The toxic and teratogenic effect of cyclopropane in chicken embryos. *Apud* 37.
5. Apgar V & Stickle G — Birth defects: their significance as a public health problem. *J A M A* 204:371, 1968.
6. Askrog V F — Teratogenic effects of volatile anesthetics. Abstracts: Third European Congress of Anesthesiology, Praga, 1970.
7. Askrog V & Harvald B — *Apud* 21.
8. Bandoh T — The immunosuppressive effects of halothane. I. Inhibition of DNA synthesis of immunological competent cells. *Jap J Anesth* 23:706, 1974.
9. Bandoh T — Immunossuppressive action of halothane. II. Reduced IgM and IgC antibody formation in primary response of mice. *Jap J Anesth* 24:25, 1975.
10. Basford A B & Fink B R — Teteratogenicity of halothane in the rat. *Anesthesiology* 29:1167, 1968.
11. Bruce D L — Murine fertility unaffected by traces of halothane. *Anesthesiology* 38:473, 1973.
12. Bruce D L — Speculation. *Anesthesiology* 39:361, 1973.
13. Bruce D L — Halothane action on lymphocytes does not involve cyclic AMP. *Anesthesiology* 44:151, 1976.
14. Bruce D L & Koepke J A — Interaction of halothane and radiation in mice: possible implications. *Anesth Analg (Clev)* 48:687, 1969.
15. Bruce D L & Traurig H H — The effect of halothane on the cell cycle in rat small intestine. *Anesthesiology* 30:401, 1969.
16. Bussard D A, Stoelting R K & Peterson C — Fetal changes in hamsters anesthetized with nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology* 41:275, 1974.
17. Cahen R L — Evaluation of teratogenicity of drugs. *Clin Pharmacol Ther* 5:480, 1964.
18. Caravario L — Radiaciones. *Rev Argent Anest* 33:360, 1975.
19. Cohen P J — Metabolic effects of anesthesia. 22nd Annual Refresher Course, ASA, 1971.

20. Cohen E N, Bellville J W & Brown B W — Anesthesia, pregnancy, and miscarriage: a study of operating room nurses anesthetists. *Anesthesiology* 35:343, 1971.
21. Cohen E N, Brown B W, Bruce D L, Cascorbi H F, Corbett T H, Jones T W & Witcher C E — Ocupacional Disease among operating room personnel: a national study (Report of an Committee on the Effect of Trace Anesthetics on the Health of Operating Room Personnel, American Society of Anesthesiologists). *Anesthesiology* 41:321, 1974.
22. Corbett T H — Anesthetics as a cause of abortion. *Fertil. Steril* 23:866, 1972.
23. Corbett T H & Chenoweth M B — Apud 21.
24. Corbett T H, Cornell R G, Endres J L & Millard R I — Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat pregnancy. *Anesthesiology* 39:299, 1973.
25. Corbett T H, Cornell R G & Lieding K — Birth defects among children of nurse anesthetists. Abstracts of Scientific Papers, 1973 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists p 183.
26. Corbett T H, Cornell R G, Endres J L & Lieding K — Birth defects among children of nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 41:341, 1974.
27. Cullen B F & van Belle G — Lymphocyte transformation and changed in leukocit count. *Anesthesiology* 43:563, 1975.
28. Editorial — A personal risk? *Br J Anaesth* 43:419, 1971.
29. Editorial — Anaesthesia, pregnancy and pollution. *Br J Anaesth* 44:541, 1972.
30. Espanol I, Todd C B & Soothill J F — The effect of anesthesia on the lymphocyte response to phyto-hamagglutinin. *Clin Exp Immunol* 18:73, 1974.
31. Ferm V H — Teratogenic effects of hyperbaric oxygen. *Proc Soc Exp Biol Med* 116:975, 1964.
32. Fink B R — Toxicity of Anesthetics, Williams & Wilkins, Baltimore, 1968.
33. Fink B R, Kenny G E & Simpson III, W E — Depression of oxygen uptake in cell culture by volatile, barbiturate and local anesthetics. *Anesthesiology* 30:150, 1969.
34. Fink B R, Shepard T H & Blandau R J — Teratogenic activity of introus oxige. *Nature* 214:146, 1967.
35. Frey R, Spierdijk J, Burm A, Gostomzyk J G, Herrman E & Kapfhammer V — How strong is the influence of chronic exposure to inhalation anaesthetics on personnel working in operating theatres. *Bull of W F S A* 10:12, 1974.
36. Geretto P — Ação teratogênica do fluotano no rato. *Rev Bras Anest* 23:17, 1973.
37. Geretto P & Gozzani J L — Teratogênese e risco profissional do Anestesio- logista. *Rev Bras Anest* 26:220, 1976.
38. Geretto P, Hayashi H & Marques de Castro N — Ação teratogênica da anes- tesia pelo 2-bromo-2-cloro-1-trifluoretano (fluothane) em ratas (*Rata nor- vergicus albinus*) no período da prenhez. *Rev Paul Med* 69:313, 1966.
39. Green C D — Apud 81.
40. Greene N M & Cervenko F W — Inhalation anesthetics, carbon dioxide and glucose transport across red cell membranes. *Acta Anaesth Scandinav Supp* 28:1, 1967.
41. Griem M L, Mewissen D J & Meier P — Apud 26.
42. Hanson F B — Effects of X-rays on the albino rat. *Anat Rec* 24:415, 1923.
43. Hawkins T J — Atmospheric pollution in operating theatres: a review and a report on the use of reusable actived charcoal canisters. *Anaesthesia* 28: 490, 1973.
44. Hempel V — Zur abortiven un teratogenen wirkung flüchtigen und gasför- biger anaesthetica. *Anaesthesist* 24:249, 1975.
45. Jackson S H — The metabolic effects of halothane on mamalian cells in vitro. *Anesthesiology* 37:489, 1972.

46. Javert C T — Spontaneous and Habitual Abortion, Mc Graw Hill, New York, 1957.
47. Jenkins L C — Chronic exposure to anaesthetics: a toxicity problem? *Can Anaesth Soc J* 20:104, 1973.
48. Job T T, Leibold G J & Fitzmaurice H A — Biological effects of roentgen rays. The determination of critical periods in mammalian development with X-ray. *Am J Anat* 56:97, 1935.
49. Kieler J — The cytotoxic effect of nitrous oxide at different oxygen tensions. *Acta Pharmacol Tox* 13:301, 1957.
50. Knill-Jones R P, Rodrigues L V, Moir D D & Spence A A — Anaesthetic practice and pregnancy: controled survey of women anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1:1326, 1972.
51. Kripke B J, Kelman A D, Shah N K, Balog K & Handler A H — Testicular reaction to prolonged exposure to nitrous oxide. *Anesthesiology* 4:104, 1976.
52. Lencz L, Nemes C S & Berta L — Apud 43.
53. Lezama C A A & Parra R F — Alteraciones producidas sobre el embrion y el feto por efectos del riesgo profesional. In Steiberg D, Maneiro B, Argotti M & Aguilera C — Los Riesgos a la Salud en el Personal del Area Quirurgica, Publicaciones Cientificas de la Sociedad Venezolana de Anestesiologia, Caracas, 1976, Cap. 4, p 47.
54. Linde H W & Bruce D L — Ocupacional exposure of anesthetists to halothane, nitrous oxide and radiation. *Anesthesiology* 30:363, 1969.
55. Maia J C & Gonçalves B — Exposição crônica aos anestésicos inalatórios: possíveis efeitos tóxicos. *Rev Bras Anest* 26:148, 1976.
56. McIntosh R, Merrit K K, Richards M R, Samuels M H & Bellows M T — The incidence of congenital malformations — a study of 5.964 pregnancies. *Pediatrics* 14:505, 1954.
57. Mirakhur R K & Badve A V — Pregnancy and anesthetic practice in India. *Anaesthesia* 30:18, 1975.
58. Moreno R H, Reis Júnior A dos & Vega Ramos R — Riesgo profesional del personal de quirofanos. VIII Congreso Latino-Americano de Anestesiologia e I Congreso Equatoriano de Anestesiologia, Quito, 1975.
59. Neufeld G R & Lecky H J — Trace anesthetic exposure: consequences and control. *Surg Clin North Amer* 55:967, 1975.
60. Nunn F, Dixon K L & Lovis J D — The effects of halothane on mitosis. *Anesthesiology* 30:348, 1969.
61. Nunn J F, Dixon K L & Moore J R — Effect of halothane on *Tetrahymena piriformis*. *Br J Anaesth* 40:145, 1968.
62. Nunn J F, Sturrock J E & Howell A — Effect of inhalation anaesthetics on division of bone-marrow cells in vitro. *Br J Anaesth* 48:75, 1976.
63. Osório Baez R, Juarez Hernandez F & Vega Ramos R — Riesgos profesionales del Anestesiologo. *Bol. Inf Fed Soc Anest Rep Mex* 3:5, 1974.
64. Parbrook G D, Mobles I & Mackenzie J — Effects of nitrous oxide on the early chick embryo. *Br J Anaesth* 37:990, 1965.
65. Parra R F & Lezama C A A — Efectos organicos de las radiaciones. Riesgos profesionales dependientes de su exposicion. In Steimberg D, Maneiro B, Argotti M & Aguilera C — Los Riesgos a la Salud en el Personal del Area Quirurgica, Publicaciones Cientificas de la Sociedad Venezolana de Anestesiologia, Caracas, 1976, Cap. 9, p 91.
66. Quimby K L, Katz J & Bowman R E — Behavioral consequence in rats from chronic exposure to 10 p.p.m. halothane during early development. *Anesth Analg (Clev)* 54: 628, 1975.
67. Rector G H M & Eastwood D W — The effects of an atmosphere of nitrous oxide and oxygen on the incubating chick. *Anesthesiology* 25:109, 1964.

68. Ribeiro J B — As radiações e o risco profissional do Anestesiologista. *Rev Bras Anest* 26:197, 1976.
69. Rosenberg P & Kirves A — Miscarriages among operating theatre staff. *Acta Anaesth Scandinav Sppl* 53:37, 1973.
70. Russell L B — Apud 17.
71. Schwetz B A, Leong B K J & Gehring P J — Embryo-and feto-toxicity of inhaled chloroform in rats. *Toxi Appl Pharmacol* 28:442, 1974.
72. Shepard T H & Fink B R — Apud 22.
73. Shneider S M — *Obstetrical Anesthesia*, Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1972.
74. Smith B E — *Advance in Teratology*, Logos Press, London, 1968, p 128.
75. Smith B E — Teratology in anesthesia. *Clin Obstetr Gynecol* 17: 145, 1974.
76. Smith B E, Gaub M L & Lehrer S B — Apud 75.
77. Smith B E, Gaub M L & Moya F — Teratogenic effects of anesthetic agents: nitrous oxide. *Anesth Analg (Clev)* 44:726, 1965.
78. Smith B E, Gaub M L & Moya F — Investigations into the teratogenic effects of anesthetic agents: the fluorinated agents. *Anesthesiology* 26:260, 1965.
79. Smith B, Gaub M & Moya F — Teratogenicity of hypercarbia in combination with anesthetics in the chick embryo. *Fed Proc* 24:518f 1965.
80. Smith B E, Usubiaga J E & Lehrer S B — Cleft palate induced by halothane anesthesia in C-57 black mice. *Teratology* 4:242, 1971.
81. Smith W D A — Pollution and the Anaesthetist. In Hewer C L & Atkinson R S — *Recent Advances in Anaesthesia and Analgesia*, Churchill Livingstone, London, 1976, Cap 7, p 131.
82. Snegireff S & Anderse N B — The effect of cyclopropane on mitosis in chicken embryos. *Anesthesiology* 34:157, 1971.
83. Snegireff S L, Cox J R & Eastwood D W — Apud 20.
84. Spence A A, Knill-Jones R P & Newman B J — Studies of morbidity in Anaesthetists with special reference to obstetric history. *Proc Royal Soc Med* 67:989, 1974.
85. Spierdijk J & Rejger V — Dangers of chronic exposure to inhalation anaesthetics — preventive measures. *Acta Anaesth Belg* 24:115, 1973.
86. Steimberg D, Maneiro B, Argotti M & Aguilera C — *Los Riesgos a la Salud en el Personal del Area Quirurgica*, Publicaciones Cientificas de la Sociedad Venezolana de Anestesiologia, Caracas, 1976.
87. Steimberg D — Accion de las concentraciones ambientales de ases y vapores anestésicos. In Steimberg D, Maneiro B, Argotti M & Aguilera C — *Los Riesgos a la Salud en el Personal del Area Quirurgica*, Publicaciones Cientificas de la Soicedad Venezolana de Anestesiologia, Caracas, 1976, Cap 3, p 15.
88. Stockard C R — The influence of alcohol and other anesthetics on embryonic development. *Tm J Obst Gynecol* 10:369, 1910.
89. Stovner J — Apud 43.
90. Sturrock J E & Nunn J F — Synergism between halothane and nitrous oxide in the production of nuclear abnormalities in the dividing fibroblast. *Anesthesiology* 44:461, 1976.
91. Sutow W & West E — Apud 17.
92. Thompson D J, Warner S D & Robinson V B — Teratology studies in orally administered chloroform in rat and rabbit. *Tox Appl Pharmacol* 29:348, 1974.
93. Usubiaga L, Aldrete J A & Fiserova-Bergerova V — Influence of gas flows and operating room ventilation on the daily exposure of Anesthetists to halothane. *Anesth Analg (Clev)* 51:968, 1972.
94. Vaisman A I — Apud 81.

95. Vandam L D — The abortive lives of modern inhalation anesthetics. *Anesthesiology* 39:259, 1973.
96. Venturine A H — Teratogénisis-Abortogénisis. *Rev Argent Anest* 33:377, 1975.
97. Walts L F, Forsythe A B & Moore J G — Occupational disease among operating room personnel. *Anesthesiology* 42:608, 1975.
98. Wilson J G — Experimental studies on congenital malformations. *J Chron Dis* 10:111, 1959.
99. Wilson J G & Gavan J A — Congenital malformations in nonhuman primates: spontaneous and experimentally induced. *Anat Rec* 158:99, 1967.
100. Wittmann R, Doenicke A, Heinrich H & Pausch H — Die abortive wirkung von halothane. *Anaesthesist* 23:30, 1974.
101. Zambrano M A — Consideraicones Adicionales. In Steimberg D, Maneiro B, Argotti M & Agullera C — Los Riesgos a la Salud en el Personal del Area Quirurgica, Publicaciones Cientificas de la Sociedad Venezolana de Anestesiologia, Caracas, 1976, Cap 5, p 55.



LABORATÓRIO F.A.D.A.

(Farmacologia Argentina de Avanzada)

Tem o prazer de anunciar de seu prêmio anual, que durante o corrente ano será outorgado ao melhor trabalho clínico sobre:

ANESTÉSICOS LOCAIS GRUPO AMIDA

O regulamento para seu concurso encontra-se a disposição dos profissionais interessados, pelo qual pedimos dirigir-se a nossa sede SALGUERO — 560, (1177) Capital Federal ou a nossos representantes do país.

O prêmio consiste numa medalha de ouro, diploma e a soma de quinhentos mil pesos.

Maiores informações para o Comitê Executivo das:

XIV Jornada Argentina
II Cono Sur e
VII Enterrianas de Anestesiologia
Dr. Helvio D. P. Borghese — Italia 246
3100 — Paraná, Prov. Entre Rios —
Rep. Argentina