

## ANÁLISE DA VIABILIDADE FOLICULAR DE CAMUNDONGOS SUBMETIDOS À EXPOSIÇÃO AGUDA E CRÔNICA AO SEVOFLURANO

SABRINA KOHLS DE ARAUJO<sup>1</sup>; CARINE DAHL CORCINI<sup>2</sup>; ANTONIO SERGIO VARELA JUNIOR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – saakohls@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – ccorcini@ufpel.edu.br

<sup>3</sup>Universidade Federal do Rio Grande – varelajras@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

Devido ao grande número de indivíduos expostos aos agentes anestésicos durante procedimentos ambulatoriais e cirurgicos, estudos buscam relatar os possíveis danos que estes fármacos podem ocasionar na saúde humana. No entanto, pesquisas prévias *in vitro* já existentes, apontam que os agentes halogenados, como o sevoflurano e isoflurano, podem interferir na resposta vasomotora (KAZUMA et al., 2018).

Dentre os anestésicos halogenados, o sevoflurano é classificado como um éter isopropílico-fluoretado, não inflamável, configurado em um líquido claro, incolor e volátil em temperatura ambiente (BRUNTON, 2006). Cesarovic (2010), ressalta que esse mesmo anestésico é o mais usado em humanos, pois apresenta mínimo odor, é um potente broncodilatador e apresenta indução e recuperação anestésica rápida e suave (MILLER, 2015).

Por estar presente na rotina anestésica, o sevoflurano é um dos anestésicos halogenados que compõem a formação de Resíduos de Gases Anestésicos (RGA) nos ambientes hospitalares. Esses RGA são resquícios de anestésicos inalatórios presentes no ar do ambiente das salas de cirurgias e recuperação anestésica, que podem submeter os indivíduos a alguns efeitos colaterais (NIOSH, 2007).

Diversos indivíduos da área da saúde são submetidos à exposição acidental de anestésicos, isso faz com que diversas pesquisas surjam no decorrer dos anos. Estudos avaliaram os efeitos dos anestésicos inalatórios, tais como isoflurano e sevoflurano sobre a função hepática (SAHIN et al., 2011), mas faltam pesquisas que evidenciem a ação do anestésico sevoflurano sob os ovários e ovitos desse indivíduos.

Segundo Tankó (2014), estudos buscam mensurar os riscos à saúde humana relacionados à exposição aos anestésicos inalatórios, sendo evidente, relatos de indivíduos que apresentaram danos renais e hepáticos e condições neurodegenerativas decorrentes a exposição a estes fármacos (CASALE et al, 2014). Em relação à neurogênese e suas funções, estudos abordaram os efeitos em curto e longo prazo dos anestésicos voláteis, o que foi descrito no estudo de Fang (2017), que descreve que múltiplas exposições maternas ao anestésico sevoflurano, acabaram inibindo a neurogênese nos cérebros em desenvolvimento dos fetos de ratos e revelaram que essa inibição era regulada pela via Pax6.

Alguns estudos com camundongos, indicaram que a exposição à anestesia com sevofurano pode acrescer o risco de disfunção cognitiva em adultos (DAI et al., 2020), e a exposição neonatal repetida a esse mesmo anestésico induz o surgimento de um tipo de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade no comportamento na idade adulta posterior (XIE et al., 2020). Pensando nisso, este experimento visa instituir margem de segurança em relação ao uso do

Sevoflurano durante manutenção anestésica e exposição aos resíduos desse gás, assim como evidenciar os efeitos que a exposição aguda ao Sevoflurano gera sobre os ovários e ovidutos dos camundongos fêmeas, demonstrando as alterações morfológicas e fisiológicas dos folículos.

## 2. METODOLOGIA

O presente estudo será dividido em dois experimentos, onde serão utilizados *Mus musculus*, linhagem Swiss Albina, com idade entre 7 a 8 semanas de vida, adquiridos no biotério da Universidade Federal de Pelotas – Campus Capão do Leão.

No experimento será realizado a avaliação do desenvolvimento folicular e a qualidade de oócitos das fêmeas, onde após o período de aclimação, os animais serão mantidos em caixas de acrílico com cama de maravalha, luminosidade de 12E/12C, com alimentação e água à vontade.

O grupo controle (G0) será submetido ao protocolo de sincronização do desenvolvimento folicular, seguido pelo procedimento de eutanásia por deslocamento cervical. Os animais do grupo de exposição aguda (G1), passarão por protocolo de sincronização do desenvolvimento folicular, serão submetidos ao procedimento anestésico geral de 60 minutos com Sevoflurano, utilizando vaporizador calibrado CAM 2% e máscara de oxigênio, seguido de recuperação anestésica.

Após os camundongos serem submetidos ao procedimento de eutanásia, será realizado necropsia, onde os ovidutos e os ovários serão fixados em curto espaço de tempo no etanol 70% (ST-EtOH) (álcool absoluto + água deionizada; 7:3) por 45 min a 4°C. Após a fixação, os fragmentos serão processados pela histologia clássica e seguido pela avaliação da morfologia, número e classificação foliculares, diâmetros do folículo e núcleo, proporção de volume do núcleo folicular e densidade de folículos e células estromais. A qualidade dos folículos será determinada pelo Image J, assim como a densidade dos folículos e sua classificação em diferentes tratamentos.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a execução desta pesquisa, será notável que o proposto nesse projeto consiste em um estudo promissor dentro da anesthesiologia e da saúde ocupacional. A abordagem dos efeitos de uma prática corriqueira na rotina profissional permite que, a partir dos resultados obtidos na pesquisa aqui proposta, ocorra um redirecionamento de estudos científicos e de práticas de trabalho acerca da exposição aguda e crônica aos anestésicos inalatórios. A compreensão da resposta dos organismos frente à exposição ao Sevoflurano, pode auxiliar no desenvolvimento de novos protocolos visando a redução desse risco, visto que esse composto anestésico vem se tornando cada vez mais comum nos laboratórios de experimentação e salas de operação de todo o mundo.

A partir dos resultados obtidos, será possível compreender o impacto imediato da exposição a esse anestésico aos gametas femininos de camundongos, seja frente a uma única exposição aguda anestésica. Dessa forma, possibilitará não só que possíveis pacientes sejam submetidos aos procedimentos anestésicos sem temer seus efeitos deletérios, como também que indivíduos que trabalham expostos ocupacionalmente ao sevoflurano, como

pesquisadores e anestesiológicos tenham ciência do possível risco a que estão expostos e tomem atitudes específicas a fim de mudar esse cenário.

#### 4. CONCLUSÕES

Estima-se que com a realização desse trabalho, seja possível evidenciar os efeitos que a exposição aguda e crônica ao Sevoflurano gera sobre os folículos dos camundongos fêmeas, demonstrando as alterações morfológicas e fisiológicas da qualidade dos gametas feminino, de modo a auxiliar no desenvolvimento de novos protocolos visando a redução desse risco ao longo dos anos e nas futuras gerações.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. Goodman & Gillman's: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 2006, p. 305–29.

CASALE T, Caciari T, Rosati MV, et al. **Anesthetic gases and occupationally exposed workers**. Environ Toxicol Pharmacol. 2014;37:267-74.

CESAROVIC, Nikola. et al. Isoflurane and sevoflurane provide equally effective anaesthesia in laboratory mice. **Laboratory animals**, v. 44, n. 4, p. 329-336, 2010.

DAI CL, Li H, Hu X, Zhang J, Liu F, Iqbal K, Gong CX. **Neonatal exposure to anesthesia leads to cognitive deficits in old age: prevention with intranasal administration of insulin in mice**. Neurotox Res. 2020;38:299–311.

FANG F, Song R, Ling X, et al. **Multiple sevoflurane anesthesia in pregnant mice inhibits neurogenesis of fetal hippocampus via repressing transcription factor Pax6**. Life Sci. 2017;175: 16–22.

KAZUMA, S. et al. **Desflurane inhibits endothelium-dependent vasodilation more than sevoflurane with inhibition of endothelial nitric oxide synthase by different mechanisms**. Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 495, n. 1, p. 217-222, 2018/01/01/ 2018.

MILLER, Ronald D. Tratado de anestesia. In: **Tratado de anestesia**. Manole, 2015.

NIOSH. **Waste anesthetic gases: occupational hazards in hospitals**. The National Institute for Occupational Safety and Health of The United States of America. 2007.

SAHIN SH, Cinar SO, Paksoy I, et al. **Comparison between low flow sevoflurane anesthesia and total intravenous anesthesia during intermediate-duration surgery: effects on renal and hepatic toxicity**. Hippokratia. 2011;15:69-74.



TANKÓ B, Molnár L, Fülesdi B, et al. **Occupational hazards of halogenated volatile anesthetics and their prevention: review of the literature.** J AnesthClin Res. 2014;5:426.

XIE L, Liu Y, Hu Y, Wang B, Zhu Z, Jiang Y, Suo Y, Hu M, Gao J, Ullah R, et al. **Neonatal sevofurane exposure induces impulsive behavioral deficit through disrupting excitatory neurons in the medial prefrontal cortex in mice.** Transl Psychiatry. 2020;10:202.