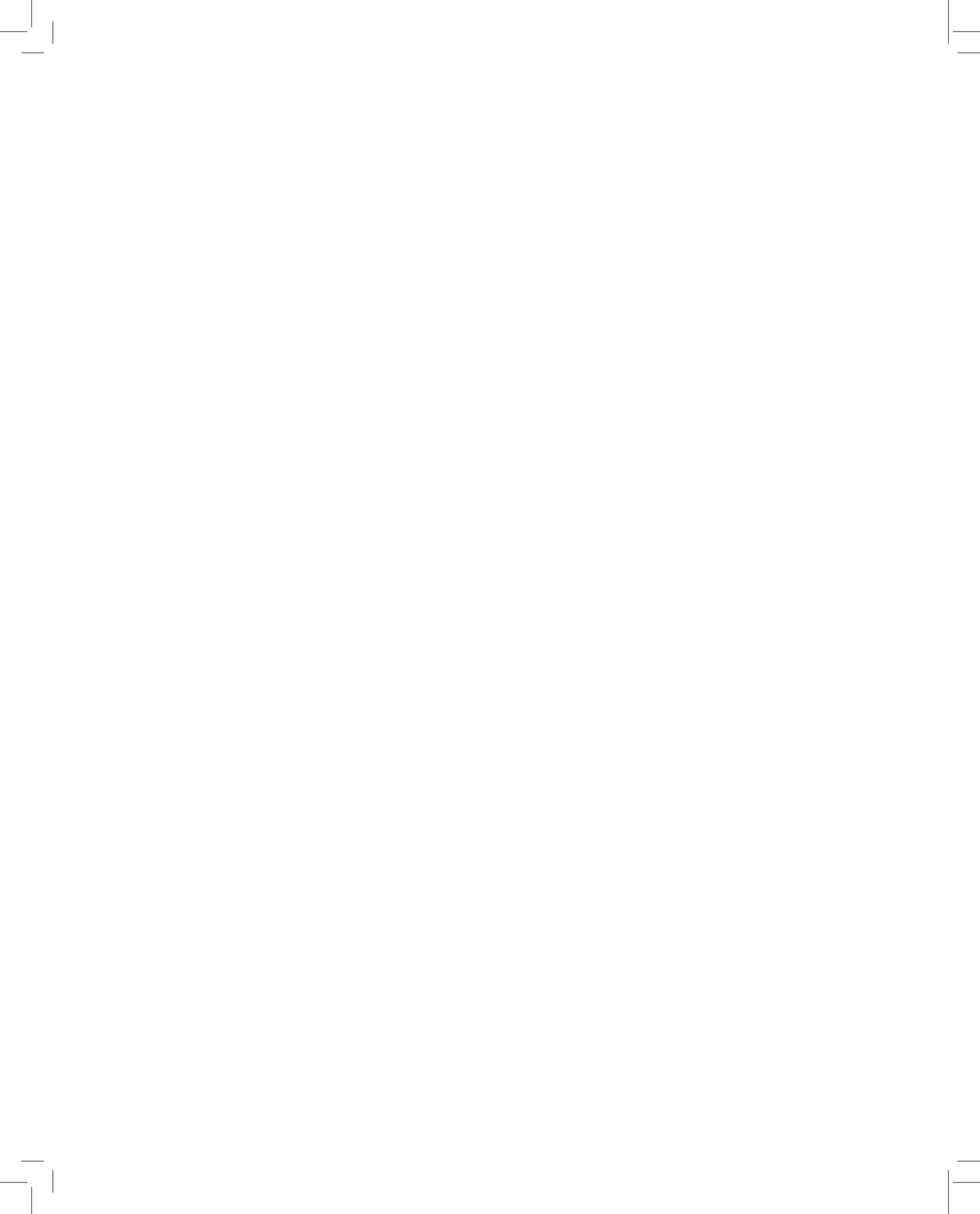


# DESENVOLVIMENTO

---



# CRONOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO E FETAL DE RATOS CONFORME A DATAÇÃO DO INÍCIO DA PRENHEZ

*Rats' embryonic and fetal development  
Chronology according to the timing of pregnancy*

Juliana Corrêa do Carmo\*\*

Vera Maria Peter\*

Martha de Oliveira Guerra\*

CARMO, J. C.; PETERS, V. M.; GUERRA, M. O. Cronologia do desenvolvimento embrionário e fetal de ratos, conforme a datação do início da prenhez. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 23, p. 5-16, 2004.

**Resumo:** Para a realização de estudos em teratologia é essencial o conhecimento da cronologia do desenvolvimento embrionário e fetal do animal usado na experimentação. Neste trabalho, fez-se um levantamento bibliográfico sobre as datas correspondentes aos principais eventos do desenvolvimento embrionário e fetal de ratos, o modelo experimental mais utilizado para tais estudos. Observou-se que há grande variabilidade na datação de um determinado evento embrionário/fetal, dependendo dos autores consultados, embora exista certa coerência nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário.

**Palavras-chave:** Desenvolvimento. Ratos. Cronologia.

## INTRODUÇÃO

O rato é um dos modelos experimentais mais utilizados nos estudos de teratogenicidade. Os efeitos teratogênicos são observáveis particularmente no período de organogênese, quando as estruturas em diferenciação estão mais sensíveis aos efeitos de possíveis teratógenos. Sabe-se também que cada órgão tem seu período crítico de desenvolvimento e que é precisamente neste momento que é mais sensível a agentes teratogênicos. Quando

algum estudo visa, especificamente, o efeito lesivo sobre determinado sistema, é indispensável que a administração do produto a ser testado se faça durante o período crítico do desenvolvimento do referido sistema.

Um dos problemas com que o pesquisador se depara ao estudar a organogênese de ratos é o processo de datação do início da prenhez. Embora todos os autores concordem que a presença de espermatozóide no esfregaço vaginal é o ponto de partida para a determinação do início da prenhez, esse dia é considerado por alguns como dia zero, dia 1 (GLAUBERT-

\* Pesquisadoras do Centro de Biologia da Reprodução.

\*\* Professora da Universidade Presidente Antônio Carlos, JF.

CRISTOL; GODLEWISK, 1991b; KANJANAPOTHI, 1981), dia 1/2 (BORGES; GUERRA; PETERS, 2001), e outros autores sequer mencionam o critério usado (BORGES; GUERRA; PETERS, 2001; QI; BEASLEY, 2000). Além disso, são encontradas diferentes terminologias para designar o início da prenhez: dias de prenhez, dias pós-coito, dias pós-inseminação e dias de gestação. Alguns autores preferem o termo “prenhez” para designar a gestação de animais que não o homem, e outros não fazem tal distinção.

Esta falta de uniformidade faz com que a descrição da organogênese varie, temporalmente, conforme o autor, dificultando a comparação dos dados relacionados à data exata em que determinados órgãos estão se desenvolvendo.

Neste trabalho, objetivou-se realizar um levantamento bibliográfico sobre os principais eventos da organogênese e da fetogênese de ratos e suas datas correspondentes.

## METODOLOGIA

A metodologia usada consistiu na pesquisa de dados referentes ao desenvolvimento embrionário e fetal de ratas em livros-textos, teses, monografias, artigos científicos e bases de dados da Internet.

Tomou-se por “eixo” da organização dos dados os trabalhos clássicos de Christie (1950), Altman e Dittmer (1962 apud HILL, 2001), Shneider e Norton (1979) aos quais foram acrescentadas informações mais recentes.

## RESULTADOS

Os dados coletados na literatura foram organizados em dois quadros demonstrativos. No primeiro reuniram-se os critérios usados pelos autores para datar a prenhez dos ratos (Quadro1).

**QUADRO 1:** Critério utilizado pelos autores mencionados no Quadro 2 para a datação da prenhez em ratos.

<b>Critério utilizado para datação da prenhez</b>	<b>Autores</b>
Presença de espermatozóides no esfregaço vaginal considerado <b>dia zero</b> .	15, 19, 25, 26, 27, 31
Presença de espermatozóides no esfregaço vaginal considerado <b>dia um</b> .	2, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 21, 22,23, 24, 28, 29, 30
Cópula considerada como ocorrendo às 24:00h do dia do acasalamento e às 12:00h do dia seguinte, <b>dia meio</b> de prenhez.	3
Dias pós-coito.	9,7, 8, 10
Não mencionou o critério utilizado.	1

No Quadro 2, estão organizados, cronologicamente os eventos relacionados à embriogênese e fetogênese do rato. Na primeira coluna, estão anotadas as etapas do desenvolvimento embrionário, na segunda, os dias após o coito (tomados como tempo de prenhez) e, na terceira coluna, a relação de autores consultados, que observam a mesma fase do desenvolvimento em idêntico tempo de prenhez.

**QUADRO 2:** Desenvolvimento embrionário de ratos.

<b>Desenvolvimento embrionário</b>	<b>Dias pós coito</b>	<b>Autores</b>
Zigoto – uma célula no oviduto.	<b>1</b>	1,28,29
Duas células no oviduto.	<b>2</b>	1,28,29,30
Quatro células no oviduto.	<b>3</b>	1,28,29,30
Oito a doze células no oviduto.	<b>3,5</b>	1
	<b>4</b>	28,29,30
Mórula no útero.	3,25	1
Blastocisto precoce no útero.	<b>4</b>	1
Blastocisto expandido e eclodido no útero.	<b>5</b>	1,2,6,11,22,23, 24,28,29,30
Implantação do blastocisto. Endoderma começa a diferenciar-se.	<b>6</b>	1,4,28
	<b>8</b>	19
	<b>5</b>	12
	<b>4-6</b>	6,13
Desenvolvimento do saco vitelino.	<b>6</b>	18
Formação do epiblasto.	7,25	4
Surge o cone ectoplacentário e o cilindro embrionário diferencia-se em duas regiões: embrionária e extraembrionária.	7,27 – 7,75	1,4
Aparecimento da linha primitiva e início da diferenciação do terceiro folheto embrionário.	<b>8,5</b>	1,28
Nó primitivo torna-se visível.	<b>8,5</b>	4
Formação do exoceloma e surgimento do broto alantóico.	<b>8,5</b>	4
	<b>9</b>	1
Surge o primórdio do coração.	<b>8,5</b>	1,21
	<b>9,5 - 10</b>	4
Placa notocordal visível.	<b>8,5 - 9</b>	4
Desenvolvimento da placa neural e processo cefálico.	<b>8,5 - 9</b>	4
	<b>8<sup>3/4</sup></b>	21
	<b>9</b>	1
	<b>9<sup>1/2</sup> - 9<sup>3/4</sup></b>	3
Intestino primitivo começa a se formar.	<b>8<sup>1/2</sup></b>	21
	<b>8<sup>1/2</sup> - 9</b>	4
Delimitação do sulco ótico.	<b>9<sup>1/2</sup> - 10</b>	4
	<b>9<sup>3/4</sup> - 10</b>	3
Aparecimento dos somitos.	<b>9<sup>1/2</sup></b>	1
	<b>9<sup>1/2</sup> - 9<sup>3/4</sup></b>	3
	<b>9<sup>1/2</sup> - 10</b>	4
Início do fechamento do sulco neural.	9 <sup>1/2</sup> - 10	4
	<b>10 - 10<sup>1/2</sup></b>	3
A notocorda está completamente formada.	<b>10,5</b>	26
Sulco ótico torna-se progressivamente aprofundado.	<b>10,5</b>	4

continua...

**QUADRO 2:** Desenvolvimento embrionário de ratos (continuação).

<b>Desenvolvimento embrionário</b>	<b>Dias pós coito</b>	<b>Autores</b>
Aparecimento do 1 <sup>o</sup> arco branquial.	<b>10</b>	1
Componentes maxilares do 1 <sup>o</sup> arco branquial tornam-se proeminentes.	<b>9 ½ - 10 ½</b>	4
	<b>12,75</b>	1
Fechamento do neuroporo anterior.	<b>10 ½</b>	4,21
	<b>10 ¾ - 11 ½</b>	3
	<b>11</b>	5
2 <sup>o</sup> arco branquial torna-se evidente.	<b>10</b>	4
	<b>10 ½</b>	1
3 <sup>o</sup> arco branquial.	<b>10 ½</b>	4
	<b>11</b>	8
Aparecimento do broto respiratório no assoalho do intestino primitivo faríngeo.	<b>11 ½</b>	25
	<b>11</b>	27
Separação entre traquéia e esfôago.	<b>12</b>	19,25
	<b>14</b>	27
Processo maxilar se une ao processo nasal lateral.	<b>11 ½- 12</b>	3
Coração com ventrículo comum.	<b>11</b>	8
Linha primitiva desaparece.	<b>11</b>	1
Projeção da bolsa de Rathke's.	<b>11,87 - 12</b>	4
	<b>12 ½- 13</b>	3
Fechamento do neuroporo posterior.	<b>11,87 - 12</b>	4
	<b>11 ¾</b>	5
	<b>11 ½- 12</b>	3
Cérebro primitivo dividido em telencéfalo e diencéfalo.	<b>11 -11,75</b>	3
Esboço dos brotos dos membros anteriores.	<b>11 - 12,5</b>	1
	<b>11</b>	5,8,21
	<b>11 - 11,75</b>	4
	<b>12 ½- 13</b>	3
Esboço dos brotos dos membros posteriores.	<b>11 ¾</b>	5
	<b>11 - 12,5</b>	1
	<b>11,87 - 12</b>	4
	<b>12</b>	21
	<b>12 ½- 13</b>	3
Massa hepática dividida em 4 lóbulos.	<b>12 ¾</b>	10
Vascularização e inervação dos brotos dos membros anteriores.	<b>12,75</b>	1
Cavidade ótica estreita-se e forma-se a saliência auditiva.	<b>12,75 - 13</b>	4
Cavidade nasal começa a se formar.	<b>12,12</b>	1
	<b>12,5 - 12,75</b>	4

continua...

**QUADRO 2:** Desenvolvimento embrionário de ratos (continuação).

<b>Desenvolvimento embrionário</b>	<b>Dias pós coito</b>	<b>Autores</b>
A vesícula da lente está fechada.	12 <sup>1/2</sup>	21
	12,75 - 13	4
	13 - 13 <sup>1/2</sup>	3
Formação do broto da caudal.	11	1
	11 <sup>1/2</sup>	5
	11,87 - 12	4
Processos nasais começam a se formar.	11,87 - 12	4
	12,75	1
Brotos dos membros anteriores divididos em regiões proximal (futuros braço e antebraço) e distal (patas primitivas).	12,75 - 13	4
	12,75	1
Presença de quatro pares de arcos branquiais.	11,75	1
	11,87 - 12	4
A língua torna-se visível.	13 <sup>1/2</sup>	4
Fissura do 1º arco branquial transforma-se em ducto do ouvido externo.	13,5	1
Desenvolvimento da crista mamária.	12,75 - 13	1
Formação da hérnia umbilical.	12,25	1
Hérnia umbilical conspícua.	13	1
	15	4
Protuberâncias auriculares nos arcos branquiais 1 e 2.	14	1
Orelha desenvolve-se rapidamente.	14	5
	14 - 14,5	4
Notocorda apresenta estrutura linear próxima a esclerótomos.	14	19
Folículos pilosos proeminentes sobre os olhos e orelhas.	14 - 14,5	4
As cartilagens das patas são visíveis.	15	31
	13,5	1
Início da ossificação.	15,5	31
Folículos pilosos presentes nas regiões peitoral, pélvica e tronco.	15	4
Hérnia umbilical atinge seu tamanho máximo.	15,5	1
Arcos radiais aparecem nas patas primitivas anteriores e posteriores.	13 <sup>1/2</sup>	4
	14	5
	14 - 14 <sup>1/2</sup>	3
Dedos individualizados nas patas anteriores.	15	4
	16 <sup>3/4</sup>	5
	16 <sup>1/2</sup> - 17	3
Folículos pilosos na região cefálica.	15,5	4

**QUADRO 2:** Desenvolvimento embrionário de ratos (continuação).

<b>Desenvolvimento embrionário</b>	<b>Dias pós coito</b>	<b>Autores</b>
Desenvolvimento do pavilhão auricular.	15	4
	15,5	1
Crescimento rápido das pálpebras.	15,5	4
	17 - 18	1
Orelha cobre mais da metade do meato do ouvido externo.	15,5	4
Dedos individualizados das patas posteriores.	15 <sup>1/2</sup>	4
	17 <sup>1/2</sup> - 18	3
Vibrissas estão visíveis.	14 - 14 <sup>1/2</sup>	4
	17 - 17 <sup>1/2</sup>	3
Aparecimento de papilas pilosas.	14 - 14 <sup>1/2</sup>	4
	15 <sup>1/2</sup> - 16	3
Esboço do ducto auricular externo.	14,5	1
Formação do diafragma.	15	1
Nota-se o padrão lobular do pulmão.	15	27
Fim do período embrionário caracterizado pela presença de córnea, nervo óptico, ducto coclear, adenohipófise, órgão vomeronasal, glândula submandibular, metanefro e úmero.	16	7
Orelha quase cobre o ducto auditivo externo.	16	4
Primeiro estágio fetal, orelha cobre o ducto auditivo externo, o palato está fechado.	17 - 18	1
O fígado está formado.	16	10
Hérnia umbilical está desaparecendo.	16	4
	17	5
	17 - 18	1
Intestino sofre torções na cavidade abdominal.	17-18	15
Pele torna-se espessa e com rugas, tornando as veias subcutâneas menos visíveis.	17 - 18	4
Pálpebras estão completamente fechadas.	17 - 18	4
	18	5
	19 - 22	1
Hérnia umbilical desaparece.	18	5
	18 - 18 <sup>1/2</sup>	3
Olhos e orelhas ainda não fechados completamente.	18 - 18 <sup>1/2</sup>	3
Segundo estágio fetal, desenvolvimento máximo da placenta e das membranas fetais, crescimento da cauda.	19 - 22	1
Pêlos mais longos. A pele torna-se espessa, a orelha cobre a luz do meato auditivo.	19 - 22	4

Observando-se os quadros anteriores, pode-se dizer que o período de organogênese, em ratos inicia-se no sexto ou oitavo dia (ALTMAN; DITTMER, 1962 apud Hill, 2001; CHRISTIANSEN; MULLAN, 2003; MEREI et al., 1998; SCHNEIDER; NORTON, 1979)

e termina no 15<sup>o</sup> (BORGES; GUERRA; PETERS, 2001; CHRISTIE, 1950; CHRISTIANSEN; MULLAN, 2003; GLAUBERT-CRISTOL; GODLEWSKI, 1991a; KLUTH et al., 1993; LARINE, 1999; LEMÔNICA, 1996; MARANGHI et al., 1998; MURPHY, 1964;



PETERS, 2000; POSSOEGEL et al., 1998, 1999; QI; BEASLEY, 2000; SOUZA; GUERRA; PETERS, 1997), 16<sup>o</sup> (GLAUBERT-CRISTOL; GODLEWSKI, 1991a), 17<sup>o</sup> - 18<sup>o</sup> dia (ALTMAN; DITTMER, 1962 apud Hill, 2001), dependendo do autor. Após o período de organogênese, inicia-se a fetogênese, onde ocorre o crescimento e o amadurecimento das estruturas formadas no período anterior e que se estende até o nascimento, no 21<sup>o</sup> ou 22<sup>o</sup> dia da prenhez.

## CONCLUSÃO

Existe relativa concordância quanto às fases iniciais do desenvolvimento embrionário (até a implantação do blastocisto). A data do desenvolvimento das estruturas embrionárias varia conforme o processo de datação da prenhez usada pelos diferentes autores.

## AGRADECIMENTOS

À bióloga Luciana Valente Borges, pela versão em inglês do resumo. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES – que concedeu a bolsa durante o período de realização deste trabalho, que é parte da revisão bibliográfica da Dissertação de Mestrado – Morfogênese embrionária em ratos (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) após introdução de lapa-chol o matroambiente. À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG –, projeto CDS – 952/02.

CARMO, J. C.; PETERS, V. M.; GUERRA, M. O. Rats' embryonic and fetal development chronology according to the timing of pregnancy. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 23, p. 5-16, 2004.

**Abstract:** In teratology studies, it is essential to know the chronology of the animal used in the experiment. In this work it was made a bibliographic survey on the dates corresponding to the main events in rats' embryonic and fetal development, which is the experimental model most used in those studies. Though there is some coherence in early phases of embryo development, it was observed great variability among dates of specific embryo/fetal development events according to different authors.

**Keywords:** Development. Rats. Chronology.

## REFERÊNCIAS

BORGES, N. B. E.; GUERRA, M. O.; PETERS, V. M. O estresse da gavagem e o desenvolvimento do pré-embrião de ratas Wistar. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 20, p. 57-62, 2001.

CHRISTIE, G. A. Developmental stages in somite and post-somite rat embryos, based on external appearance, and including some features of the macroscopic development of the oral cavity. **Journal of Morphology**, v. 114, p. 263-286, 1950.

CHRISTIANSEN, J.; MULLAN, L. J. **Edinburgh Mouse Atlas of Gene Expression** Appendix 4, Theiler Staging, Feb. 2003. Disponível em: <<http://genex.hgu.mrc.ac.uk/Documentation/Emage/Course/emage/Appendix4.html>> Acesso em: 1 out. 2003.

GANGULY, T.; PAKRASHI, A.; PAL, A. K. Disruption of pregnancy in mouse by cristolic acid: I. Plausuble explanation in relation to early pregnancy events. **Contraception**, v. 34, n. 6, p. 625-635, 1986.

GLAUBERT-CRISTOL, R.; GODLEWSKI, G. Identification of point scores at stages 23 in the rat according to the system of scoring in the human embryo. **Acta Anatomica**, v. 141, p. 364-368, 1991a.

GLAUBERT-CRISTOL, R.; GODLEWSKI, G. Contribution à l'étude de la fin de la période somitique chez le rat et comparaison avec la période embryonnaire correspondante de l'homme. **Bolletim de l'Association des Anatomistes**, v. 75, p. 55-59, 1991b.

GLEICH, J.; FROHBERG, H. General teratological techniques. In: NEUBERT, D; MERKER, H. J.; KWASIGROCH, T. E. **Methods in prenatal toxicology**. Massachussets: PSG Publishing Company, p. 94-102, 1977.

GODLEWSKI, G. et al. Liver development in the rat during the embryonic period (Carnegie Stages 15-23). **Acta Anatomica**, v. 160, p. 172-178, 1997.

GUERRA, M. O.; OLIVEIRA, L. E. G.; PETERS, V. M. Desenvolvimento pré-embriônico em ratas tratadas com oxcarbazepina nos quatro primeiros dias após a inseminação. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 4, p. 346-353, 2000.

HAFEZ, E. S. E. **Reproduction and breeding technique for laboratory animal**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1970.

HILL, M. **Rat Development**, UNSW Embryology, 2001. Disponível em: <<http://anatomy.med.unsw.edu.au/cbl/embryo/OtherEmb/Rat.htm>> Acesso em: 21 jan. 2003.

KANJANAPOTHI, D. et al. Post coital anti-fertility effect of *Mentha arvensis*. **Contraception**, v. 24, n. 5, p. 559-568, 1981.

KATO, H.; MORISHIGE, W. K.; ROTCHILD, I. A quantitative relationship between the experimentally determined number of conceptuses and corpus luteum activity in pregnant rat. **Endocrinology**, v. 105, p. 846-850, 1979.

KLUTH, D. et al. The natural history of congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia in the embryo. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 28, n. 3, p. 456-463, 1993.

LARINE, L. **Toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1999.

LEMÔNICA, I. P. Embriofetotoxicidade. In: OGA, Seizi. **Fundamentos de Toxicologia**. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 85-94.

MARANGHI, F. et al. Evaluation of the placenta: suggestions for a greater role in developmental toxicology. **Reproductive Toxicology**, v. 444, p. 129-136, 1998.

MEREI, J. et al. Relationship between esophageal atresia with tracheoesophageal fistula and vertebral anomalies in mammalian embryos. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 33, n. 1, p. 58-63, 1998.

MURPHY, M. L. Factors influencing teratogenic response to drugs. In: WILSON, J. G.; WARKANY, J. **Teratology- principle and techniques**. Chicago: University of Chicago Press, 1964. cap. 7, p. 145-233.

OLIVEIRA, L. E. G. **Avaliação do potencial embriotóxico da oxcarbazepina administrada a ratas Wistar (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769)**. 1999. Dissertação (Mestrado em Comportamento e Ecologia Animal)–Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 1999.

PETERS, Vera Maria. **Avaliação do potencial embriotóxico do fruto da lobeira (Solanum lycocarpum St. Hil.) em ratas Wistar (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769)**. 1998. Tese (Doutorado em Biologia Animal) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 1998.

PETERS, V. M. Absence of interceptive effect in rats treated with *Solanum lycocarpum* (St. Hil.). **Contraception**, v. 63, p. 53-55, 2000.

POSSOEGEL, A. K. et al. Embryology of esophageal atresia in the adriamycin rat model. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 33, n. 4, p. 606-612, 1998.

POSSOEGEL, A. K. et al. Notochord involvement in experimental esophageal atresia. **Pediatric Surgery International**, v. 15, p. 201-205, 1999.

QI, B. Q.; BEASLEY, S. W. Stages of normal tracheo-bronchial developmental in rat embryos: Resolution of a controversy. **Development Growth & Differentiation**, v. 42, n. 2, p. 145-155, 2000.

SCHNEIDER, B. F.; NORTON, S. Equivalent ages in rat, mouse and chick embryos. **Teratology**, v. 19, p. 273-278, 1979.

SINGH, M. M. et al. Antigestagenic activity of *Ixora finlaysoniana* in rat, **Contraception**, v. 48, p. 179-189, 1993.

SOUZA, E. R.; GUERRA, M. O.; PETERS, V. M.  
Desenvolvimento de pré-embriões de ratas Wistar  
da colônia do Biotério do Centro de Biologia da  
Reprodução – Universidade Federal de Juiz de Fora.  
**Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz  
de Fora, v. 16, p. 63-70, 1997.

WRIGHT, H. V. et al. Prenatal development of the  
skeleton in Long-Evans rats. **Anatomical Record**, v.  
130, p. 659-672, 1958.

