

DESENVOLVIMENTO FÍSICO E CAPACIDADE REPRODUTIVA DE CRIAS DE RATAS, TRATADAS COM PROGESTERONA DURANTE A LACTAÇÃO*

Physical developement and reproductive capacity of offsprings from rat treated with progesterone during lactations

Vera Maria Peters

Silvana de C. Ferreira

Ligia Vieira Lage

Ricardo Scherr

Martha de Oliveira Guerra

PETERS, Vera Maria; FERREIRA, Silvana de C.; LAGE, Ligia Vieira; SCHERR, Ricardo; GUERRA Martha de Oliveira. Desenvolvimento físico e capacidade reprodutiva de crias de ratas tratadas com progesterona durante a lactação. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 15, p. 15 -30, 1996.

Resumo: A progesterona (p) é um dos hormônios usados como contraceptivo durante a lactação humana, porém desconhecem-se estudos realizados com o propósito de avaliar, em animais de laboratório, o potencial tóxico sobre o desenvolvimento de crias. Neste trabalho avalia-se, em crias de ratas, amamentadas por mães tratadas com progesterona durante a lactação: o desenvolvimento físico aos 90 dias de vida, a capacidade reprodutiva e o desenvolvimento da gestação. Ratas lactando foram tratadas com P (1 mg/ dia/8 dias / via subcutânea) (**grupo tratado**) ou com óleo de oliva (0,1 ml /dia / 8 dias / via subcutânea) (**grupo controle**). As crias foram desmamadas aos 24 dias e distribuídas em grupos para os seguintes estudos (a) **morfometria aos 90 dias**; (b) **capacidade reprodutiva** (c) **evolução da gestação**. Para o item **a** avaliaram-se: peso corporal, de fígado, de rins, dos pulmões e dos cérebros; medidas do comprimento do corpo, da cauda, amplitude e distância inter-auricular. Para o item **b** estudaram-se: peso da gestante no 1º, 10º e 21º dias; número de fetos vivos, mortos e reabsorções no 21º dia de gestação. Peso de ovários e número de corpos lúteos. Para o item **c** foram analisados os pesos maternos nos dias 1º, 16º, 18º e 20º. Os animais foram sacrificados em lotes nos dias 16, 18 e 20 de gestação. Nestas datas foram obtidos, peso de ovários maternos e número de corpos lúteos por ovários; número de fetos vivos, mortos e reabsorções. Peso e comprimento dos fetos. As únicas alterações ocorreram em machos de F1 do grupo tratado que apresentaram distância inter-auricular, amplitude e peso renal inferiores ($p < 0.01$) aos controles. Mas os dados não são conclusivos. A **conclusão** do trabalho é de que nas doses utilizadas, as crias de ratas tratadas com progesterona não parecem diferir crias de grupo controle quanto ao desenvolvimento físico e à capacidade reprodutiva.

Palavras-chave: Crias de rata. Lactação. Progesterona.

Centro de Biologia da Reprodução e Departamento de Biologia - Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora. Minas Gerais.

* Projeto parcialmente financiado pelo CNPq e pela Organização Mundial da Saúde.

INTRODUÇÃO

Na maioria dos mamíferos o período de lactação oferece uma proteção temporária contra uma nova gestação. Na rata, o processo ocorre porque os estímulos da sucção liberam prolactina que mantém funcionando o corpo lúteo originário da ovulação pós-parto, além de ocorrer inibição de gonadotrofinas (SMITH; NEILL, 1977; De GREEF; van der SHOOT, 1983). Na mulher, o mecanismo está relacionado à hiperprolactinemia, que também ocorre por estímulo da sucção e pela diminuição da função gonadal (HALBE, 1987).

A proteção contra a gravidez é necessária, nesta ocasião, para que a mãe possa atender aos cuidados com a cria. No caso da mulher, em especial, o pequeno intervalo entre uma gestação e outra é fator de risco para a saúde materna e da criança. Entretanto, na mulher, a lactação representa uma proteção parcial e não ao longo de todo o período. Estudos realizados por Diaz e outros (1982), mostraram que existe uma possibilidade de 1,8% de gravidez em mulheres que estão amamentando e apresentam amenorréia; porém se a mulher menstruava essa probabilidade crescia para 27,2% e, mais ainda, se houvesse suplementação alimentar com mamadeira, a possibilidade de gravidez elevava-se a 40,5%.

Diante do risco de gestações a intervalos curtos, foi sugerido o uso de contraceptivos já no período de lactação (PERALTA et al., 1983).

Foram utilizados contraceptivos com baixas dosagens de esteróide (etinil estradiol 0,03 mg e levonorgestrel 0,15 mg), mas eles produziram redução do peso corporal e do ganho de peso diário em recém nascidos (DÍAZ et al., 1983).

Os contraceptivos à base de Progesterona, não modificaram o volume de leite e a duração da amamentação (DÍAZ et al., 1984). Observou-se que, embora o hormônio seja ingerido pelo lactente em pequena quantidade não afetou o recém-nascido e a criança até os 10 anos de vida (CAPADÓNICO et al, 1978),

Apesar desses dados, pouco se sabe do que possa ocorrer na vida adulta de crianças que foram amamentadas por mães tratadas com Progesterona.

Os estudos experimentais em animais de laboratório parecem resumir-se aos realizados em nosso centro de pesquisa por Lage e Guerra (1994); Ferreira, Peters e Guerra (1995); Scher, Peters e Guerra (1996), visto que nada mais foi encontrado na literatura consultada.

Neste trabalho foram reunidas todas as informações obtidas de forma a mostrar o que ocorre com o crescimento e a atividade reprodutiva de ratas amamentadas por mães tratadas com Progesterona, durante a lactação.

MATERIAL E METODOLOGIA

Para este estudo foram utilizados ratos Wistar adultos (3 meses): fêmeas nulíparas e machos com fertilidade comprovada, todos obtidos no Biotério do Centro de Biologia da Reprodução – Universidade Federal de Juiz de Fora.

Os animais foram acasalados (4 fêmeas: 1 macho) e a inseminação comprovada pela presença de espermatozoides no esfregaço vaginal, realizado todas as manhãs às 8:30 hs. O dia em que se encontraram espermatozoides no esfregaço foi considerado o primeiro da gestação.

No vigésimo dia após a inseminação, as ratas gestantes foram separadas em gaiolas individuais, onde permaneceram até o final da lactação. No sétimo dia depois do nascimento (nascimento = dia 1), aproximadamente 6 dias antes da ovulação espontânea do primeiro ciclo pós-parto (Van der SCHOOT; UILENBROECK; e SLAPPENDEL, 1989), as ratas foram distribuídas aleatoriamente, em grupos de 25 animais cada. Um dos grupos (tratado) recebeu 1 mg de Progesterona (P)/ dia/ 8 dias, via subcutânea, dose considerada suficiente para inibir a ovulação em ratas (PAKRASHI et al., 1986).

Outro grupo (controle) de ratas recebeu 0,1 ml. de óleo de oliva pela mesma via e nos mesmos dias que o grupo tratado.

As ninhadas foram acompanhadas diariamente, de forma a se verificar a ocorrência de mortes ou qualquer alteração de comportamento materno.

No 24º dia de vida os animais foram desmamados e separados segundo o sexo. Foram organizados lotes de 10 animais (machos ou fêmeas), designados como **F1**, onde se encontravam representantes de todas as ninhadas. Assim, 10 machos provinham de 10 ninhadas diferentes, o mesmo ocorrendo com as fêmeas. Cada lote de 10 animais foi alojado em uma única gaiola.

Aos 90 dias de vida foram organizados grupos de animais de F1 para as seguintes experiências: **a) determinação da morfometria do animal adulto; b) avaliação da capacidade reprodutiva e c) evolução da gestação.**

Morfometria do Animal Adulto

Machos de F1 foram organizados em lotes sendo 20 para o grupo controle (MF1-C) e outros 20 para o grupo tratado (MF1-T). Do mesmo modo organizaram-se lotes de 20 fêmeas (FF1-C e FF1-T). Todos os grupos foram sacrificados aos 90 dias de vida, por meio de excesso de inalação com éter, e submetidos ao seguinte procedimento:

Pesagem: peso corporal, do fígado, de rins, dos pulmões e do cérebro. No grupo de machos também foram pesados: testículo, epidídimo, vesícula seminal e próstata ventral e no grupo de fêmeas pesaram-se útero, ovários e ovidutos.

Medidas: foram tomadas as medidas do comprimento do corpo e da cauda, a amplitude e a distância inter-auricular.

Avaliação da Capacidade Reprodutiva

Machos

Dez machos de F1-C e dez do grupo F1-T foram acasalados com fêmeas férteis (uma gestação prévia) da mesma colônia, na proporção de 3 fêmeas para 1 macho. A inseminação foi comprovada pela presença de espermatozoides conforme descrito anteriormente.

As fêmeas inseminadas foram pesadas no 1º, 10º e 21º dias de gestação, quando foram sacrificadas por excesso de inalação com éter. Após laparotomia e exposição dos cornos uterinos, estes foram seccionados longitudinalmente, para contagem de fetos vivos, mortos e de reabsorções. Tomou-se como critério de feto vivo aquele que reagia ao toque de uma pinça (GLEICH, 1977). Os fetos vivos foram removidos, pesados e sexados, e suas placentas foram pesadas individualmente. Cada ovário materno foi pesado e o número de corpos lúteos de gestação de cada um deles foi contado. Determinou-se o índice de implantação (implantes/corpos lúteos X 100) e o de reabsorção (mortes embrionárias e fetais/total de implantes X 100).

Fêmeas

As fêmeas (F1-C e F1-T) foram acasaladas com machos férteis da mesma colônia, seguindo-se o mesmo

esquema descrito para a avaliação da capacidade reprodutiva dos machos.

Evolução da Gestação

Para a avaliação da evolução da gestação foram obtidos 30 ratos do lote de F1-T e outras 30 entre as de F1-T.

As ratas foram inseminadas por machos férteis da mesma colônia, sendo pesadas nos dias 1º, 16º, 18º e 20º de gestação.

Os animais foram sacrificados (como já descrito) aos 16, 18 e 20 dias de gestação e submetidos a laparotomia para remoção de ovários e cornos uterinos. Nos primeiros contaram-se os corpos lúteos e depois os ovários foram pesados.

Os cornos uterinos foram seccionados longitudinalmente para serem contados: fetos vivos, mortos e reabsorções.

Os fetos e suas placentas foram removidos e pesados. Nos fetos vivos foi tomada a distância crâneo-caudal, com ajuda de um paquímetro. Em fetos de 20 dias procedeu-se à sexagem pela visualização do sexo gonádico, obtendo-se o peso de machos e de fêmeas, separadamente.

O procedimento estatístico de todos os dados foi feito utilizando-se o teste "t" de Student para as medidas corporais e o teste do Qui quadrado, para os índices de proporções (SNEDCOR; COCRHAN, 1967).

RESULTADOS

1 MORFOMETRIA DO ANIMAL ADULTO

As medidas corporais de ratos adultos, descendentes de mães controles e de tratadas, encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1: Medidas corporais (cm) de ratos adultos (90 dias), do sexo masculino e feminino, obtidos de F1-C e F1-T.

	Machos		Fêmeas	
	F1 - C	F1-T	F1 - C	F1 - T
Comprimento do corpo	35,94 ± 1,44(25)	36,28 ± 1,03 (20)	34,21 ± 0,93(20)	34,21 ± 0,87 (20)
Comprimento da cauda	16,00 ± 1,11(25)	16,21 ± 0,64 (20)	15,44 ± 1,12 (20)	15,26 ± 0,53 (20)
Amplitude	11,80 ± 0,55 (25)	11,10 ± 0,92 (20)*	11,20 ± 0,52 (20)	11,39 ± 0,54 (20)
Distância interauricular	2,07 ± 0,25 (25)	1,90 ± 0,12 (20)*	2,00 ± 0,18 (20)	1,96 ± 0,13 (20)

Resultado expresso em média ± desvio padrão (número de casos estudados)* $\alpha < 0.01$.

A observação das medidas corporais de ratos adultos mostra que entre os machos do grupo de mães tratadas a amplitude e a distância interauricular foi menor ($\alpha < 0.01$) quando comparado ao grupo de controles. Entre as fêmeas não houve diferença significativa.

Na Tabela 2 estão expressos os pesos corporais e de órgãos de F1 de mães controles e tratadas.

Em relação ao peso corporal e ao de órgãos nota-se que o peso de rins de machos do grupo tratado foi significativamente menor que o do controle ($\alpha < 0.01$), sendo esta a única alteração observada. As fêmeas têm peso corporal e de órgãos semelhantes entre os dois grupos.

Tabela 3: Índices de reabsorção e de implantação em F1.

Grupos	ÍNDICES (%)	
	Reabsorção	Implantação
Machos		
F1 - C X F colônia	6,70 (11/164)	73,87 (164/222)
F1 - T X F colônia	2,00 (2/100)	93,45 (100/107)
Fêmeas		
F1 - C X M colônia	2,24 (3/102)	88,70 (102/115)
F1 - T X M colônia	3,96 (4/101)	95,28 (101/106)

Tabela 2: Peso (g) corporal e de órgãos de ratos F1 - C e F1 - T adultos (90 dias).

Órgão/animal	Peso (g)			
	Machos		Fêmeas	
	F1 - C N=25	F1 - T N=20	F1 - C N=20	F1 - T N=20
Animal inteiro	175,3 ± 20,7	170,7 ± 15,4	141,5 ± 19,8	133,1 ± 11,2
Fígado	8,85 ± 0,87	8,66 ± 0,85	7,38 ± 0,89	6,84 ± 0,78
Pulmão	0,94 ± 0,16	0,91 ± 0,11	0,86 ± 0,07	0,82 ± 0,06
Cérebro	1,36 ± 0,08	1,34 ± 0,06	1,42 ± 0,36	1,41 ± 0,22
Rins	1,58 ± 0,18	1,35 ± 0,32*	1,28 ± 0,09	1,19 ± 0,20
Testículo D	0,96 ± 0,22	1,05 ± 0,30	-----	-----
Testículo E	0,94 ± 0,22	1,00 ± 0,26	-----	-----
Epidídimo D	0,30 ± 0,04	0,29 ± 0,06	-----	-----
Epidídimo E	0,30 ± 0,05	0,29 ± 0,08	-----	-----
Vesícula Seminal	0,31 ± 0,05	0,25 ± 0,10	-----	-----
Próstata Ventral	0,16 ± 0,03	0,14 ± 0,04	-----	-----
Útero	----	----	0,33 ± 0,10 (40)	0,31 ± 0,06 (40)
Ovário (mg)	----	----	22,8 ± 3,7 (40)	22,0 ± 3,4 (40)
Oviduto (mg)	----	----	10,7 ± 1,6 (40)	11,7 ± 3,3 (40)

Os pesos estão expressos em média ± desvio padrão. * $\alpha < 0.01$

2 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE REPRODUTIVA

Nas tabelas que se seguem apresentam-se os dados que foram utilizados para avaliar a capacidade reprodutiva de F1, quais sejam: índices de reabsorção e de implantação (Tabela 3), peso de ovário e de corpos lúteos (Tabela 4), tamanho e peso de fetos de 21 dias (Tabela 5) e peso de placentas (Tabela 6).

Os índices de reabsorção e de implantação não diferiram quando se compararam animais obtidos de mães controles e de tratadas.

Tabela 4: Peso de ovários (mg) e média de corpos lúteos F1.

Grupos	Peso de ovários	Corpos lúteos
Machos		
F1 - C X F colônia	33,7 ± 9,33 (20)	5,5 ± 2,0 (40)
F1 - T X F colônia	33,5 ± 9,13 (10)	5,3 ± 1,9 (20)
Fêmeas		
F1 - C X M colônia	38,2 ± 11,3 (20)	5,7 ± 1,9 (20)
F1 - T X M colônia	32,8 ± 9,4 (20)	5,3 ± 1,9 (20)

O peso de ovários e o número médio de corpos lúteos por ovários foi semelhante entre todos os grupos estudados.

Em média obteve-se 9,8 ± 1,62 (10) fetos vivos por rata grávida em **FF1-C** e 9,70 ± 1,49 (10) **FF1 - T**. Quanto às fêmeas da colônia engravidadas por **MF1 - C** obteve-se 8,0 ± 2,59 (19) fetos vivos enquanto que, entre as que foram iseminada por **MF1 - T** ocorreram 9,8 ± 1,13 (10).

Na Tabela 5 encontram-se o tamanho e o peso de fetos de 21 dias.

Tabela 5: Tamanho e peso corporal de fetos de 21 dias, resultantes do acasalamento de **F1 - C** e **F1 - T** com ratos férteis da colônia.

Grupos	Fetos de 21 dias			
	Tamanho (cm)		Peso (g)	
	machos	fêmeas	machos	fêmeas
Machos				
F1 - C X F colônia	3,36 ± 0,21 (68)	3,23 ± 0,26 (76)	3,61 ± 0,27 (68)	3,24 ± 0,41 (76)
F1 - T X F colônia	3,37 ± 0,14 (44)	3,28 ± 0,14 (54)	3,79 ± 0,24 (44)*	3,52 ± 0,19 (54)*
Fêmeas				
F1 - C X M colônia	3,34 ± 0,21 (41)	3,25 ± 0,21 (41)	3,48 ± 0,17 (41)	3,28 ± 0,24 (58)
F1 - T X M colônia	3,28 ± 0,21 (49)	3,22 ± 0,21 (41)	3,67 ± 0,32 (49)*	3,45 ± 0,29 (48)*

Resultados expressos em média ± desvio padrão (número de casos estudados) * $\alpha < 0.01$

Fetos obtidos do acasalamento de **F1 - T** foram maiores que os de grupos de **F1 - C**.

Na Tabela 6 encontram-se os pesos de placentas de ratas de todos os grupos, no 21º dia de gestação.

Tabela 6: Peso da placenta de 21 dias resultantes do acasalamento de F1, com ratos férteis da colônia.

Grupos	Peso (g) de Placentas	
	Machos	Fêmeas
Machos		
F1 - C X F colônia	0,52 ± 0,08 (68)	0,48 ± 0,09 (76)
F1 - T X F colônia	0,49 ± 0,08 (44)*	0,45 ± 0,06 (54)*
Fêmeas		
F1 - C X M colônia	0,48 ± 0,08 (41)	0,47 ± 0,08 (58)
F1 - T X M colônia	0,45 ± 0,08 (49)	0,45 ± 0,06 (48)

Resultados expressos em média ± desvio padrão (Nº de casos) * $\alpha < 0.01$

O peso das placentas de fetos obtidos pelo acasalamento dos machos de **F1 - T** foi menor, quando comparado com os do grupo **F1 - C**.

3 AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA GESTAÇÃO

Os dados utilizados para a avaliação da evolução da gestação estão resumidos nas tabelas 7 (peso corporal ao longo da gestação), 8 (peso de ovário e média de corpos lúteos por ovário), 9 (índices de reabsorção, de implantação e média de fetos vivos por rata) e 10 (tamanho, peso corporal e peso de placenta em fetos de 16,18 e 20 dias de vida intra-uterina).

Na Tabela 7 encontram-se os pesos corporais de ratas, obtidos em diferentes dias de gestação.

Tabela 7: Peso corporal de ratas de F1.

Dias de gestação	Peso corporal (g)	
	FF1 - C	FF1 - T
01	164,0 ± 21,6 (30)	145,5 ± 15,9 (30)
10	179,8 ± 22,6 (26)	166,3 ± 17,7 (30)
16	201,9 ± 26,8 (24)	187,3 ± 14,4 (20)
18	213,0 ± 26,5 (19)	189,3 ± 33,0 (20)
20	248,5 ± 35,7 (10)	199,0 ± 34,6 (10)

Verifica-se que não houve diferença significativa na evolução do peso de ratas originárias de mães do grupo controle ou daquelas provenientes do grupo de tratadas.

Na Tabela 8 encontram-se os pesos de ovários e a média de corpos lúteos, em diferentes dias de gestação.

Tabela 8: Peso de ovários e média de corpos lúteos por ovário, em FF1, ao longo da gestação.

Dias de gestação	Grupos	
	F1 - C	F1 - T
Peso (mg) ovário		
16	35,3 ± 11,6 (20)	36,1 ± 11,7 (20)
18	38,7 ± 9,9 (20)	35,7 ± 8,8 (20)
20	45,5 ± 14,0 (20)	34,8 ± 11,4 (20)
Média de corpos lúteos		
16	10,9 ± 2,0 (10)	10,7 ± 1,6 (10)
18	11,2 ± 2,0 (10)	10,9 ± 2,0 (10)
20	12,0 ± 1,6 (10)	10,2 ± 1,7 (10)

Resultados expressos em média ± desvio padrão (nº de casos estudados).

O peso dos ovários bem como o número de corpos lúteos foi semelhante, em cada idade gestacional observada, entre ratas provenientes F1 - C e F1 - T.

Na Tabela 9 estão os índices de reabsorção, de implantação e a média de fetos vivos, em ratas de F1, com diferentes dias de gestação.

Tabela 9: Índices de reabsorção e de implantação e média de fetos vivos, ao longo da gestação, em ratas de F1 - C e F1 - T.

Dias de gestação	Índices (%)		Média de fetos vivos *	
	Implantação	Reabsorção		
16	F1 - C	94,5 (103/109)	0,97 (1/103)	10,2 ± 1,6 (10)
	F1 - T	95,3 (102/107)	3,92 (4/102)	10,2 ± 1,5 (10)
18	F1 - C	93,8 ± (105/112)	0,00 (0/105)	10,5 ± 1,8 (10)
	F1 - T	88,1 ± (96/109)	1,00 (1/94)	9,6 ± 2,0 (10)
20	F1 - C	93,3 (112/120)	3,60 (3/112)	10,8 ± 1,5 (10)
	F1 - T	80,6 (83/103)	3,60 (4/112)	8,2 ± 2,3 (10)

Os índices de implantação e de reabsorção e o número de fetos vivos por mãe não foram diferentes entre F1 - C e F1 - T.

Na Tabela 10 encontram-se dados relativos ao tamanho (distância crânio-caudal), ao peso corporal e ao de placenta, em fetos de diferentes idades gestacionais, obtidos de F1.

Tabela 10: Tamanho (cm), peso corporal e de placentas, de fetos de F1.

Dias de gestação	Grupos	
	F1 - C	F1 - T
Tamanho (cm)		
16	1,27 ± 0,07 (101)	1,27 ± 0,08 (102)
18	1,74 ± 0,13 (105)	1,78 ± 0,11 (96)
20	2,64 ± 0,21 (108)	2,73 ± 0,22 (96)
20 machos	2,67 ± 0,21 (57)	2,78 ± 0,23 (41)
20 fêmeas	2,59 ± 0,22 (51)	2,68 ± 0,19 (41)
Peso corporal (g)		
16	0,28 ± 0,02 (102)	0,26 ± 0,05 (103)
18	0,77 ± 0,11 (103)	0,83 ± 0,08 (96)
20	2,11 ± 0,25 (104)	2,23 ± 0,23 (82)
20 macho	2,14 ± 0,30 (57)	2,28 ± 0,26 (41)
20 fêmea	2,07 ± 0,16 (47)	2,18 ± 0,19 (41)
Peso placenta (mg)		
16	0,21 ± 0,04 (102)	0,16 ± 0,04 (102)
18	0,30 ± 0,04 (104)	0,34 ± 0,06 (96)
20	0,46 ± 0,07 (102)	0,44 ± 0,09 (41)
20 macho	0,46 ± 0,08 (57)	0,44 ± 0,09 (96)
20 fêmea	0,45 ± 0,08 (57)	0,43 ± 0,09 (41)

Resultados expressos em média ± desvio padrão (nº de casos estudados).

Não ocorreram diferenças nas distâncias crânio-caudais, no peso corporal e no de placentas entre os fetos obtidos de F1 - C e F1 - T.

DISCUSSÃO

MORFOMETRIA DO ANIMAL ADULTO

Analisando-se as medidas corporais observa-se que, em machos originários do grupo F1 - T, a distância interauricular e a amplitude foram menores ($\alpha < 0,01$) em relação ao grupo controle. Entre fêmeas de ambos os grupos não se notaram diferenças significativas. Ocorrem citações sobre redução de membros em animais expostos a contraceptivos *in utero* (JANERICH; PIPER; GLEBATIS, 1974; McCREDIE et al, 1983) porém Harlap (1987) coloca em dúvida tais resultados e, a possibilidade de que a progesterona ingerida através do leite materno tenha interferido com o crescimento dos membros não é plausível.

A única alteração observada no peso de órgãos dos animais referiu-se à redução do peso renal em machos do grupo tratado ($\alpha < 0,01$). Os progestágenos em geral causam atrofia da adrenal em ratos (BIER, 1983; HEYWOOD, 1980; CHARDEIN, 1980). A insuficiência adrenal leva à diminuição da filtração glomerular (HARRINSON; DARROW, 1939) e do fluxo plasmático renal (WATERHOUSE; KENTEMAN, 1984) o que pode influir, indiretamente, no peso do órgão. Entretanto, não foram realizadas pesagens de adrenal, no presente trabalho, de modo a ajudar na compreensão do resultado.

AValiação DA CAPACIDADE REPRODUTIVA

Os índices de implantação e de reabsorção indicam, respectivamente, o número de perdas pré e pós-implantação. Tais índices não se alteraram entre os grupos estudados, significando que a capacidade de ovular, fertilizar, transportar gametas e zigotos e implantar os blastocistos manteve-se intacta em animais que amamentaram em mães tratadas com progesterona. Tais fatos são corroborados pela observação de que a média de corpos lúteos/ovário, o peso de ovário e a média de fetos vivos obtidos não foram diferentes entre os grupos.

O peso dos fetos de 21 dias, obtidos de animais do grupo F1-T e acasalado com ratos da colônia, foi maior, tanto em machos quanto em fêmeas. Embora haja alguma possibilidade de efeito do progestágeno sobre o metabolismo de lípidos, nenhum estudo foi realizado no presente trabalho, que permita inferir tal hipótese.

O menor peso de placenta entre os fetos de ambos sexos, obtidos do acasalamento de machos do grupo tratado com fêmeas da colônia, não parece ter significado biológico.

EVOLUÇÃO DA GESTAÇÃO

Analisando-se a evolução da gestação em ratas obtidas do grupo tratado, comparada com as do grupo controle, verifica-se que as condições de manutenção da gestação foram semelhantes em ambos grupos visto que os ovários cresceram de forma semelhante, refletindo o aumento dos corpos lúteos da gestação e, indiretamente, da produção de progesterona.

O aumento do peso materno e o dos fetos, ao longo da gestação, foi semelhante em ambos grupos, indicando uma evolução normal do crescimento do feto e a ausência de fatores nocivos à saúde materna.

O fato do tamanho e do peso corporal dos fetos ter sido semelhante nos dois grupos avaliados, sugere que os processos de organogênese, hiperplasia e de crescimento fetal não diferiram em mães aleitadas por ratas tratadas com progesterona.

EM CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho indicam que, nas doses e nos esquemas de tratamento empregados, a administração de progesterona durante o período de lactação, não afetou o desenvolvimento físico nem a capacidade reprodutora ou a evolução da gestação em crias de ratas.

PETERS, Vera Maria; FERREIRA, Silvana de C.; LAGE, Lígia Vieira; SCHERR, Ricardo; GUERRA, Martha de Oliveira. Physical development and reproductive capacity of offsprings from rat treated with progesterone during lactations. *Boletim do Centro de Biologia da Reprodução*, Juiz de Fora, v. 15, p. 15 -30, 1996.

Abstract: Progesterone (P) is one of the most important hormones used as contraceptives during human lactation, however no studies have been performed to evaluate the toxicity potential on the development of pups of laboratory animals. The present paper evaluate in rat pups nursed by mothers treated with progesterone during lactation: the physical development at 90 days of post-natal life, the reproductive capacity and gestational development. Lactating mothers were treated with P (1 mg/day/8 day/s.c.) (**treated group**) or with olive oil (0,1 ml./day/day/s.c.) (**control group**). The offsprings were weaned at 24 days and distributes in groups in order to perform the following studies (a) **morphometry at 90 days**; (b) **reproductive capacity**; (c) **gestation development**. For item **a**, the following was evaluated: body, liver, kidneys, lungs and brain weight; measurement of body and tail length, amplitude, and interauricular distance. For item **b**: weight of the pregnant rat on the 1st, 10th and 21st days; number of live and dead foetus

and resorptions on the 21st day of gestation. Ovary weight and number of corpora lutea. For item **c**, the maternal body weight were analysed on the 1st, 16th, 18th and 20th days of gestation. The animals were killed in groups at 16, 18 and 20 days of gestation. Maternal ovary weight and number of corpora lutea per ovary; number of live and dead foetus and resorptions; body weight and length of foetus were obtained on these days. The only alterations observed occurred on F1 males of the treated group which presented interauricular distance, amplitude and renal weight smaller than ($p < 0.01$) the control group. But the data are not conclusive. The conclusion of this paper is that, considering the dosage used, the offsprings of rats treated with progesterone do not seem to differ from the offspring of the control group regarding the physical development and the reproductive capacity

Keywords: Progesterone. Lactation. Rat offsprings.

AGRADECIMENTOS

Os autores são gratos aos serviços técnicos especializados e dedicados dos Srs. Humberto José Deotti e Paulo Sérgio do Carmo, e a Prof^a Rita de Cassia da Silveira e Sà pela tradução do resumo para o inglês.

REFERÊNCIAS

- BEIER, S. et al. Toxicology of hormonal fertility regulating agents. In: MICHAL, F. **Safety requirements for contraceptive steroids**. Cambridge: Cambridge University, 1987. p. 211-229.
- BENEDETTI, W. L.; CAPURRO, H. Crecimiento fetal y placentário. In: CARRERA, J. M. **Biología y ecología fetal**. Barcelona: Salvat, 1981, Cap. 16. p. 211-215.
- CAPADONICO, I. G.; GUERREIRO, B. D.; LANDA, L. I. Effect of a low-dose oral contraceptive (150 microgramas levonorgestrel and ethinylestradiol) on lactation. **Clin. Therap.**, v. 1, n. 6, p. 454-459, 1978.
- De Greef, W. J.; van der Shoot, P. Effect of adrenalectomy on the regulation of ovarian during lactation in the rat. **J. Endocr.**, v. 98, p. 233-240, 1983.
- DIAZ, Soledad et al. Fertility regulation in nursing women. I. The probability of conception in full nursing women living in an urban setting. **J. Biosoc. Sci.**, v. 14, p. 329-335, 1982.
- DIAZ, S. et al. Fertility regulation in nursing women: III short-term influence of a low-dose combined oral contraceptive upon lactation and infant growth. **Contraception**, v. 27, n. 1, p. 1-11, 1983.
- _____. Fertility regulation in nursing women: VI contraceptive effectiveness of a subdermal progesterone implant. **Contraception**, v. 30, n. 4, p. 311-325, 1984.
- FERREIRA, S de F.; PETERS, V. M.; GUERRA, M. O. Morfometria e capacidade reprodutiva de fêmeas de ratas tratadas com progesterona durante a lactação. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 14, p. 31-42, 1995.
- GLEICH, J.; FROHBERG, H. General Teratological techniques. In: NEUBERT, D. et al. **Methods in prenatal toxicology**. Stuttgart: Georg Thieme Publishers, 1977. p. 94-102.
- HALBE, Hans Wolfgang. Fisiologia da lactação. In: _____. **Tratado de Ginecologia**. São Paulo: Livraria Roca, 1987, v. 1, cap. 13, p. 200-207.
- HARLAP, S. Effects on progeny of exposure to hormonal contraceptive in utero or through breast milk. In: MICHAL, F. **Safety requirements for contraceptive steroids**. Cambridge: Cambridge University, 1987. p. 126-147.
- HARRISON, E.; DARROW, D. C. Renal function in adrenal insufficiency. In: EISENSTEIN, A. B. **La corteza suprarrenal**. Barcelona: Ediciones Toray, 1970. p. 445-534.
- HEIWOOD, R. The experimental toxicity of systemic fertility regulating agents in laboratory animals. In: SERIO, M.; MARTINI, L. **Animal models in human reproduction**. New York: Raven Press, 1980. p. 433-442.
- JANERICH, D. T.; PIPER, J. H.; GLEBATIS, D. H. Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects. In: MICHAL, F. **Safety requirements for contraceptive steroids**. Cambridge: Cambridge University, 1987. p. 126-147.
- LAGE, V.; GUERRA, M. O. Estudo da puberdade, morfologia geral e capacidade reprodutiva de machos descendentes de ratas tratadas com progesterona durante o período de lactação. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 13, p. 48-60, 1994.

McCREDIE, J. et al. Congenital limb-defects and the pill. **Lancet**, n. 2, p. 623, 1983. In: MICHAL, F. **Safety requirements for contraceptive steroids**. Cambridge: Cambridge University, 1987, p. 126-147.

PAKRASHI, A. et al. Flowers of **Hibiscus rosa sinensis**, a potential source of contraceptive agent. III. Interceptive effect of benzene extract in mouse. **Contraception**, v. 34, n. 5, p. 523-537, 1986.

PERALTA, Octavio et al. Influencia de un anticonceptivo oral combinado sobre la lactancia y el crecimiento del niño. **Rev. Chil. Obstet. Ginec.**, v. 48, n. 5, p. 372-380, 1983.

SCHARDEIN, J. L. Studies of the components of an oral contraceptive agent in albino rats. II Progestogenic component and comparison of effects of the components and the combined agent. In: MICHAL, F. **Safety requirement for contraceptives steroids**. Cambridge: Cambridge University, 1987, p. 211-229.

SCHER, R.; PETERS, V. M. & GUERRA, M. O. Evolução da gestação e crescimento fetal em fêmeas descendentes de ratas tratadas com progesterona durante a lactação. **Rev. Ciênc. Biom.** v. 7, 1996, p. 7-16.

SMITH, M. S.; NEILL, J. D. Inhibition of gonadotropin secretion during lactation in the rat: relative contribution of suckling and ovarian steroids **Biol. Reprod.**, v. 17, 1977, p. 255-261.

SNEDECOR, G. W.; COCHRAN, W. G. **Statistical methods**. 6th ed. AMES IOWA: Iowa State University, 1967.

TAYA, K.; GREEN WALD, G. S. Mechanism of suppression of ovarian follicular development during lactation in the rat. **Biol. Reprod.**, n. 27, p. 1090-1101, 1982.

Van der SCHOOT, P.; UILENBROEK, J. Th.; SLAPPENDEL, E. J. Failure of two progesterone antagonists, mifepristone (RU - 38, 486) and onapristone, to affect luteal activity in lactating rats. **J. Reprod. Fert.**, v. 87, p. 593-601, 1989.

WATERHOUSE, C., KEUTMANN, E. H. Kidney function in adrenal Insufficiency. In: EISENSTEIN, A. B. **La corteza suprarrenal**. Barcelona: Ediciones Toray, 1970. p. 445-534.

