

COMPORTAMENTO DA GLICOSE E DAS MUCOPROTEÍNAS
EM BOVINOS INTOXICADOS EXPERIMENTALMENTE
PELO TETRACLORETO DE CARBONO (1)

Eduardo Cavalheiro Jardim (*)

INTRODUÇÃO

A complexidade dos processos metabólicos de que o fígado participa direta ou indiretamente tem levado inúmeros pesquisadores a fixarem suas atividades no domínio comportamental deste órgão. Todavia, a abundante bibliografia a respeito do assunto não revela apenas a riqueza de aspectos pelos quais pode-se abordar o funcionamento do fígado, mas leva a crer também que muitas pesquisas até então encetadas não respondem ainda de forma correta à complexidade funcional que caracteriza o comportamento hepático.

CORNELIUS (1970) in KANEKO & CORNELIUS (1970) salienta que "um único teste não é suficiente para termos a impressão do estado funcional do fígado".

GREENBERG & HARPER (1960) assinalaram que uma ou mais das enzimas presentes no soro podem estar em níveis indicati

(1) Recebido para publicação em novembro de 1976

(*) Prof. Titular, Mestre em Medicina Veterinária do Departamento de Clínica da Escola de Agronomia e Veterinária da UFGO.

vos de vários tipos de função hepática, o que torna necessária a complementação com outros testes que permitam a segura indicação do tipo da lesão hepática observada.

Os trabalhos experimentais orientados no sentido da obtenção de índices capazes de permitirem a avaliação do estado clínico-patológico devem ser uma norma na atividade de pesquisa.

REVISÃO DE LITERATURA

Histopatologia Hepática

CAMERON & KARUNARATINE (1936) salientaram que pequenas doses de tetracloreto de carbono produziam nítida degeneração lobular e necrose hepática, seguida de intensa proliferação das células não atingidas pela droga, e que se ocorrer tempo para esta recuperação após cada dosificação, o tetracloreto de carbono pode ser administrado indefinidamente sem produzir permanente alteração hepática.

ESCHENBRENNER & MILLER (1946) verificaram a ocorrência de necrose hepática em animais que receberam tetracloreto de carbono, com as alterações ocorrendo em menor intensidade após a administração de uma segunda dose de tetracloreto de carbono 30 dias após a administração da dose inicial.

BOYD (1962) verificou que os animais dosificados com tetracloreto de carbono apresentavam o fígado com uma congestão e uma necrose centrolobular. A zona central de necrose foi bem delimitada, com a presença de poucas células em balão, e uma rara e difusa infiltração gordurosa.

FORD E LAWRENCE (1965) verificaram a presença de uma lesão centrolobular bem definida nos animais que receberam a dose mais concentrada de tetracloreto de carbono. Em todos os animais as lesões foram claramente definidas numa área, ocorrendo o rompimento dos cordões celulares e o desaparecimento de muitas células parenquimatosas. As lesões foram invadidas por moderado número de leucócitos polimorfonucleares, linfócitos e macrófago. Os fígados dos animais do experimento apresentaram-se macroscopicamente normais.

FUJIMOTO E NAKATA (1972) estudando as trocas hemodinâmicas induzidas pelo tetracloreto de carbono em ratos, verificaram a existência de uma sensível diminuição do fluxo sanguíneo portal nos animais com cirrose, com uma estenose sinusóide, que é a mais importante causa anatômica da lesão ao desenvolvimento da hipertensão portal presente nos ratos com cirrose induzida pelo tetracloreto de carbono.

Mucoproteínas

WEIHER & WINZLER (1955) afirmaram que as mucoproteínas são de origem hepática, com seus níveis séricos diminuindo nas alterações parenquimatosas hepáticas.

Por sua vez, ELKIS & cols. (1959) assinalaram que os níveis das mucoproteínas eram mais baixos nas icterícias hepatocelulares e mais elevadas nas extrahepáticas.

Os níveis das mucoproteínas séricas foi determinado por BODÃ (1960) em 101 bovinos clinicamente saudáveis, com os seguintes parâmetros considerados fisiológicos (mg/100 ml de tirosina): 1,79 a 2,44.

SPIRO (1963) afirmou que um decréscimo nos níveis das glicoproteínas séricas, especialmente da fração seromucóide, tem sido observado em doenças do parênquima hepático, o que tem sido interpretado como decorrente de uma falha do fígado em produzi-la, e em apoio às observações de que este órgão é a principal fonte das glicoproteínas presentes no sangue.

Já em 1970, KANEKO & CORNELIUS assinalaram que na doença hepática, com alteração do parênquima, sem complicações secundárias, os níveis das mucoproteínas no sangue podem estar diminuídos em aproximadamente 50%, e que isto decorria do fato de ser o fígado o local de produção destas substâncias. Encontraram os seguintes valores (mg/100 ml tirosina): novilhas - 1,86; novilhos 2,87; vacas com reticulite traumática 3,21.

TOOD-SANFORD (1974) salientaram que os níveis das mucoproteínas variavam nos soros sanguíneos de indivíduos com alteração hepática.

Glicose

BUTLER & ELLIOT (1970) encontraram o valor médio

de 46,7 mg/100 ml de soro para a glicose em amostras sanguíneas de vacas leiteiras, e KANECO & CORNELIUS (1970) apresentaram os valores oscilando de 39,0 a 63,0 mg/100 ml de soro.

KINSELLA & BUTLER (1970) assinalaram que o acúmulo de gordura no fígado, acompanhado de um decréscimo dos níveis de glicose na corrente sanguínea poderia ser devido a uma excessiva concentração de glicerofosfato no fígado.

MATERIAL E MÉTODO

Para o presente experimento foram utilizados cinco bovinos, azebuados, machos, de 16 a 18 meses de idade, com o peso corporal variando de 95 a 150 quilos e clinicamente saudáveis. Os animais foram alojados em baias individuais, recebendo cada um deles diariamente gramíneas trituradas "ad libitum" e um quilo de ração de manutenção.

Utilizou-se o tetracloreto de carbono diluído a 50% em óleo de milho, a fim de provocar lesão hepática. O volume administrado em cada dose foi o seguinte (ml/K.p.v.): 0,1; 0,3; 0,5; 0,7 e 0,9, respectivamente para os animais de I a V. O tetracloreto de carbono foi administrado por punção intraruminal na fossa paralombar esquerda, com o animal mantido em decúbito lateral direito.

A pesquisa foi realizada durante 61 dias, com o animal número IV morrendo no quinquagésimo sétimo dia e os demais sendo sacrificados no sexagésimo primeiro dia do experimento.

O sangue foi colhido por punção da veia jugular, sempre na parte da manhã, com os animais mantidos em jejum de 12 horas. Quando o dia de colheita coincidia com o de tratamento, o sangue era colhido antes da administração do tetracloreto de carbono. Foram realizadas dez colheitas de sangue, num total de cinquenta amostras, com a primeira colheita sendo realizada imediatamente antes da administração da dose inicial de tetracloreto de carbono. As dosificações, em número de dez, foram realizadas a partir da inicial, de seis em seis dias.

Foram analisados, através da colorimetria, os níveis séricos das mucoproteínas - pelo método de WINZLER & cols. (1948), e a glicose, pelo método da orto-toluidina de

envolvido pela Merck, Darmstadt, Alemanha, 1964.

As amostras de fígado, para o exame histopatológico, foram colhidas após a morte do animal e imediatamente fixados em formol a 10%, embebidas em parafina, seccionadas a 5 micra, coradas pela hematoxilina e eosina e examinadas à luz de microscopia simples.

RESULTADOS

Achados histopatológicos do fígado

Animal nº 1

Presença de áreas de degeneração turva das células hepáticas, com localização predominante junto à veia centrolobular. Na periferia de alguns lóbulos ocorre a presença de pequenos focos de necrose de coagulação, com invasão de células inflamatórias, predominantemente mononucleares linfócitos.

Animal nº 2

Presença de hiperemia difusa, dilatação da veia centrolobular e focos de degeneração centrolobular.

Animais nº 3 e 5

Presença de dilatação dos capilares sinusóides, áreas de degeneração turva centrolobular, pequenos focos de necrose de coagulação com invasão de células inflamatórias, predominantemente mononucleares linfócitos, na área localizada na periferia. Discreta hiperplasia das células de Kupfer.

Animal nº 4

Presença de focos de necrose de coagulação centrolobular, regular quantidade de megalócitos e áreas com discreta dilatação de capilares sinusóides.

Análise bioquímica

Os resultados da análise bioquímica dos soros sanguíneos estão discriminados nos QUADROS I e II

DISCUSSÃO

Achados histopatológicos do fígado

As alterações microscópicas do fígado estão de acordo com as observações de CAMERON & KARUNARATNE (1936), ESCHENBRENNER & MILLER (1946), BOYD (1962), FORD & LAWRENCE (1965) e CALE & HEATH (1971).

As alterações observadas indicam ocorrência de um decréscimo do fluxo sanguíneo portal, o que está de acordo com as observações de FUJIMOTO & NAKATA (1972), devido o tetracloreto de carbono provocar necrose centrolobular, conforme CAMERON & KARUNARATNE (1936) e FORD & LAWRENCE (1965).

As alterações observadas no fígado do animal I diferem das presentes nos demais animais do experimento, o mesmo ocorrendo em relação às presentes no fígado do animal IV, o que pode ser considerado como uma resposta individual, concordando com as observações de CAMERON & KARUNARATNE (1936), BOYD (1962) e FORD & LAWRENCE (1965).

Glicose

No Quadro I pode-se observar um valor médio inicial para a glicose dentro dos limites considerados fisiológicos por BUTLER & ELLIOT (1970) e KANEKO & CORNELIUS (1970).

Os níveis séricos de glicose baixaram sempre após a aplicação do tetracloreto de carbono, indicando que no fígado a velocidade de oxidação da glicose deve estar deprimida.

Esta depressão deve ser considerada devida a uma dificuldade na manutenção dos níveis hepáticos de glicose-6-fosfato, o que já foi assinalado por KINSELLA & BUTLER (1970).

Mucoproteínas

No Quadro II, pode-se observar que os valores médios iniciais das mucoproteínas estão dentro dos limites considerados fisiológicos por BOĐA (1960).

Os valores finais de mucoproteínas foram inferiores aos respectivos valores iniciais, indicando a incapacidade do fígado em produzi-las em quantidade suficiente à manutenção dos níveis fisiológicos, o que já foi assinalado por WEIMER & WINZLER (1955), SPIRO (1963) e TODD-SANFORD (1974), pois ficou evidente a alteração dos níveis hepáticos de glicose-6-fosfato, conforme assinalaram KINSELLA & BUTLER (1970).

Os níveis séricos das mucoproteínas foram, durante o período experimental, predominantemente inferiores aos respectivos valores iniciais, com os níveis séricos do animal IV sendo superiores aos respectivos valores dos demais animais do experimento, o que está de acordo com as observações de BOĐA (1960), CORNELIUS & cols. (1960) e TODD-SANFORD (1974).

Observa-se, ainda, que após a administração de quatro doses de tetracloreto de carbono, os níveis séricos das mucoproteínas foram os mais baixos observados durante o período do experimento, permitindo a sugestão de que nesta fase do experimento o fígado dos animais do experimento apresentava alterações estruturais capazes de impossibilitar seu normal funcionamento.

CONCLUSÕES

Baseando-se nas análises dos dados obtidos neste experimento, pode-se tirar as seguintes conclusões:

01. As alterações histopatológicas do fígado não guardaram relação direta com o volume de tetracloreto de carbono administrado;
02. Nas condições em que foi realizado o experimento, as lesões histopatológicas do fígado mostraram indícios de regeneração celular;
03. Os níveis séricos das mucoproteínas guardaram relação direta com as variações dos níveis séricos de glicose.

RESUMO

Para o presente experimento foram utilizados cinco bovinos, azebuados, machos, de 16 a 18 meses de idade, com o peso corporal variando de 95 a 150 quilos e clinicamente sadios, que foram alojados em baias individuais, recebendo cada um deles diariamente gramíneas trituradas "ad libitum" e um quilo de ração de manutenção. Os animais foram dosificados com tetracloreto de carbono diluído a 50% em óleo de milho, recebendo em cada dose (ml/k.p.v.): 0,1; 0,3; 0,5; 0,7 e 0,9, respectivamente para os animais de I a V, administrado por punção intraruminal na fossa paralombar esquerda, com o animal mantido em decúbito lateral direito.

A pesquisa foi realizada durante 61 dias, sendo colhidas cinquenta amostras de sangue por punção da jugular. Foram analisados, através da colorimetria, os níveis séricos de glicose e das mucoproteínas. Foram colhidas e analisadas amostras hepáticas.

SUMMARY

For the present experiment it was used five crossbred zebu steer from 16 to 18 months old with weight varying from 95 to 150 kilograms and all clinically healthy. They were stabled in individual stalls, receiving daily chopped forage "ad libitum" and one Kilogram of balanced maintenance ration.

The animals were dosed with carbon tetrachloride diluted at 50 % in corn oil, each animal from I to V respectively receiving a dose (ml/p/lw): 0.1; 0.3; 0.5; 0.7 and 0.9. The carbon tetrachloride was administered by intraruminal puncture in the left flank.

The duration of the trial was 61 days. Fifty blood samples were collected from the jugular vein. The serum levels of glucose and mucoproteins were analysed by Photocolorimeter. Hepatic samples were also collected and analysed.

BIBLIOGRAFIA CITADA

01. BODĀ, K. The effect of serum mucoproteins on the results of the Takata-Reaction. Folia Vet., 4 (91): 29-34, 1960.
02. BOYD, J.W. The comparative activvity of some enzymes in she ep, cattle and rats - normal serum and tissue levels and changes during experimental liver necrosis. Res. Vet.Sci 3: 256-268. 1962.
03. BUTLER, T.C. Reduction of carbon tetrachloride in vive and chloroform in vitre by tissues and the tissue constituin te. J. Pharm. exp. ther., 134:311-319. 1961.
04. CAMERON, G.R. & KARUNARATINE, W.A.E. Carbon tetrachloride cir rhosis in relation to liver regeneration. J. Pathol. Bacte riol., 42(1): 1 -21, 1926.
05. CAPLE, I.W & HEATH, T.J. Effect of liver damage caused by carbon tetrachloride on the secretion on bile salts and lipids into bile of sheep. J. Comp. Path., 81:411-418. 1971
06. CORNELIUS, C.E. 1970. Apud KANEKO, J.J. CORNELIUS, C.E. Clini cal biochemistry of domestic animals, 2 ed., New York, Aca demic Press, 1970, 349 p.
07. CORNELIUS, C.E.; KILGORE, W.W.; WHEAT, J.D. 1960 apud KANEKO J.J. & CORNELIUS, C.E. Clinical biochemistry of domestic animals, 2 ed, New York, Academic Press, 1970, 349 p.
08. ELKIS, H. ROZENBOJM, J. KURBAN, S. AMATO NETO, V. KUSMINKY, N. FURTADO, M.R. & MEIRA, J.A. Valor da determinação mucoproteína sérica no diagnóstico diferencial das icterícias Rev. Hosp. Clin., 14: 446-459. 1959.
09. FORD, E.J.H. & LAWRENCE, J.A. Hepatic serum changes follo wing repeated administration of smalls amouts of carbom tetrachloride to sheep. J. Comp. Path., 75:185-200. 1965

10. FUJIMOTO, K. & NAKATA, K. Anatomical lesions being responsible for development of portal hypertension in carbon tetrachloride rat liver cirrhosis. Acta. Path. Jap., 22(4):625 - 635. 1972.
11. GREENBERG, D.M. & HARPER, H.A. 1960 apud HARGREAVES, T.; JANOTA, I.; SMITH, K.J.H. Multiple plasma enzyme activities in liver disease. J. Clin. Path., 14: 283-88, 1960.
12. KANEKO, J.J. & CORNELIUS, C.E. 1970. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. Academic Press, 2 Ed., vol I, 439 págs.
13. KINSELLA, J.E. & BUTLER, T.F. Liver lipids of lactating bovine-Fatty acid composition. J. Dairy Sc., 53(5):604-606. 1971.
14. SPIRO, R.G. Glycoproteins: structure, metabolism and biology The New England Journal of Medicine, 269(2):616-621. 1963.
15. TODD-SANFORD, Clinical diagnosis by laboratory methods. Ed. by DAVIDSOHN, I. & HENRY, J.B., 15th ed., W.B. Saunders Company, 1442 págs. 1974.
16. WEIMER, H.E. & WINZLER, R.J. Comparative study of orosomucoid preparations in sera of six species of mammals. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 90: 458-463. 1955.
17. WINZLER, R.; DEVON, A.W.; MEHL, J.W.; SMITH, I.M. Studies on the mucoproteins of human plasma. I-Determination and isolation. J. Clin. Invest., 27:609-16, 1948.