

DETERMINAÇÃO DE GLICOSE, URÉIA E TRIGLICERÍDEOS NO PLASMA, APÓS A
ADMINISTRAÇÃO ORAL DE DEXAMETASONA* EM CÃES

Determination of Glucose, Urea and Triglycerides in the plasma, after
oral administration of dexamethasone in the dog

Alzira Conceição de Lima Kersten**, Cláudio Baptista de Carvalho***
Ruth Sopher Péreyron Mocellin**** e Romeo Ernesto Riegel*****

RESUMO

As concentrações de glicose, uréia e triglicerídeos foram medidas no plasma de cães após a administração oral de Dexametasona. Observou-se que 1 mg deste medicamento não altera significativamente estas concentrações. O remanejamento dos triglicerídeos é dificultado pela ação do glicocorticoide no estado pós-prandial e os menores níveis destes estão relacionados com o aumento da gliconeogênese.

SUMMARY

The concentrations of glucose, urea and triglycerides were measured in dog's plasma after oral administration of Dexamethasone. It was observed that 1 mg of this medicine didn't change significantly these concentrations. The triglycerides redistribution is diffculted by the glucocorticoid action in the post-absorptive state and the low levels of triglycerides are related with the increase of gluconeogenesis.

INTRODUÇÃO

Os hormônios da córtex adrenal afetam uma extensa área de atividades orgânicas, incluindo mudanças na produção de insulina e glicagênio. No tratamento com corticosteróides, devido à hiperglicemia, aumenta a concentração sanguínea de insulina (23) mas seu efeito é deprimido sob a ação destes medicamentos (6).

Diversas pesquisas têm demonstrado o efeito gliconeogênico e glicogenogênico (22, 3, 10) dos esteróides adrenais, além do decrés

* DECADRON (comp). Merck Sharp & Dohme Ind. e Com. Ltda.

** Médica Veterinária, Bolsista do CNPq e Aluna do Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária - UFSM.

*** Professor Assistente, MS. do Departamento de Clínicas Veterinárias - UFSM.

**** Professora Auxiliar de Ensino do Departamento de Química - UFSM.

***** Professor Adjunto, Doutor do Departamento de Química - UFSM.

cimo na utilização periférica da glicose (19). Diminuição da síntese extra-hepática de proteínas (13) e aumento do seu catabolismo (4), mobilização das gorduras depositadas no organismo (17) e lipogênese diminuída (21), também são efeitos secundários à utilização destes compostos.

Processos alérgicos produzidos por alimentos são relativamente comuns em cães e os corticosteróides têm sido efetivos na supressão parcial ou total destas reações (20). Como na maioria das clínicas veterinárias não é utilizada uma terapia sofisticada nas manifestações de hipersensibilidade frente a agentes alergênicos, tornou-se prática rotineira a administração de corticosteróides em tais casos. SIEGMUND (20) entretanto, enfatiza que estas drogas têm efeitos potencialmente perigosos.

Vários corticosteróides em diversas doses têm sido usados terapêuticamente. Com isto ficou demonstrado que a Hidrocortisona na dose de 2 a 4 mg/kg não altera a glicemia, o mesmo não ocorrendo com Dexametasona (0,1 mg/kg), Prednisolona (2 a 4 mg/kg) e Flumetasona na dose de 0,02 mg/kg (12).

Considerando as informações citadas, o presente estudo propõe-se a verificar se existem ou não, variações nas concentrações de glicose, uréia e triglicérides no plasma de cães, tratados com Dexametasona por via oral.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram usados dezesseis cães, sem raça definida, clinicamente saudáveis, de propriedade do Biotério Central da UFSM. Separados em dois grupos, de oito e nove animais, foram colocados em gaiolas individuais e alimentados com ração comercial*. O primeiro grupo serviu como testemunha e aos animais do segundo grupo, foram administrados, por via oral, em forma de bolo medicamentoso, dois comprimidos de 0,5 mg de Dexametasona. Antes da administração da droga, fez-se coleta de sangue da veia jugular; seguiram-se coletas nos tempos de 1, 4, 12 e 24 horas, que foram marcados com T₁, T₄, T₁₂ e T₂₄, respectivamente. No grupo testemunha os intervalos para as coletas foram os mesmos. O anticoagulante usado foi o EDTA**.

Logo após a retirada do sangue, fez-se a centrifugação e o plasma foi conservado refrigerado até serem realizadas as dosagens bioquímicas.

As concentrações de glicose foram obtidas pelo método da ortotoluidina (15), as de uréia pelo método diacetilmonoxima (1) e as

* ENZELração completa, para cães. Ind. e Com. ENZEL Ltda. São Paulo.

** Ácido etilenodiaminotetracético (Sequestrene). E. Merck AG. Darmstadt, Alemanha.

de triglicérides, pelo método de Soloni modificado*.

O delineamento experimental usado foi o inteiramente casualizado. As análises estatísticas incluíram análise de variância e covariância ao nível de 5% de probabilidade (5).

RESULTADOS

Os resultados estão expressos nas Tabelas 1 e 2. A análise de variância dos dados das concentrações sanguíneas de glicose, uréia e triglicérides, correspondente aos tempos de leitura (zero, 1, 4, 12 e 24 horas), mostrou que não houve diferença significativa ($P < 0,05$) entre animais tratados e não tratados. A análise de covariância dos dados entre animais tratados e não tratados, correspondentes aos diversos tempos de leitura, em função do tempo zero, não mostrou diferença significativa ($P < 0,05$) entre as dosagens realizadas.

DISCUSSÃO

Procurou-se, neste trabalho, medir o valor de alguns integrantes bioquímicos do sangue em cães submetidos a tratamento com glicocorticóide dentro de um modelo terapêutico; deste modo, a dieta continuou sendo a habitual para os animais, inclusive quanto ao horário de fornecimento da ração. O medicamento foi administrado em dose correspondente ao emprego do produto nas situações clínicas mais frequentes.

Examinando-se os dados da Tabela 1 observa-se que mesmo nos animais não tratados existe, durante um período de 24 horas, uma considerável alteração nas concentrações circulantes de glicose, uréia e triglicérides, sendo estas mais constantes para a glicose. Os níveis mais altos encontrados em T_1 para triglicérides e glicose podem ser atribuídos ao "stress" (LITWACK, 16). O mesmo efeito foi menos intenso em T_4 por estarem os animais com aproximadamente 23 horas de jejum, sendo mais suave o efeito adrenérgico. Em T_{12} os valores elevados devem-se a uma situação pós-prandial com hiperglicemia, hiperinsulinemia (LITWACK, 16) e, conseqüentemente, com baixa lipólise. Durante o tempo do experimento foi fisiológica a queda gradativa da uremia nos animais não tratados indicando a manutenção da glicemia pelo glicogênio hepático com preservação das proteínas corporais.

Nos animais tratados, a partir da quarta hora, a uremia foi sempre mais alta em relação aos testemunhas, significando maior destinação de aminoácidos para neoglicogênese. Resposta semelhante foi

* LABTEST. Labtest S.A., Belo Horizonte, MG.

Tabela 1. Variações da média (mg %) das concentrações de glicose, uréia e triglicérides no plasma de cães não tratados e tratados com Dexametasona por via oral, num período de 24 horas.

HORAS	GLICOSE		URÉIA		TRIGLICÉRIDEOS	
	Não Tratados	Tratados	Não Tratados	Tratados	Não Tratados	Tratados
Zero	83,82 ± 4,27	86,81 ± 4,25	44,29 ± 3,59	38,42 ± 4,05	95,10 ± 14,95	58,11 ± 7,88
1	96,06 ± 10,58	95,53 ± 13,75	44,86 ± 4,62	40,63 ± 3,15	115,84 ± 8,08	65,71 ± 7,88
4	84,83 ± 7,22	123,73 ± 15,68	39,35 ± 4,70	39,48 ± 4,11	92,54 ± 14,92	50,20 ± 7,14
12	103,74 ± 4,85	158,84 ± 22,98	35,55 ± 5,81	34,37 ± 5,61	97,95 ± 7,74	71,16 ± 8,98
24	± 6,27	94,21 ± 4,87	29,71 ± 5,00	35,55 ± 4,50	89,81 ± 11,92	60,00 ± 4,85

Tabela 2. Variações percentuais, da média das concentrações de Glicose, Uréia e Triglicérides no plasma de cães não tratados e tratados com Dexametasona por via oral, num período de 24 horas.

HORAS	NÃO TRATADOS			TRATADOS		
	Glicose (%)	Uréia (%)	Triglicérides (%)	Glicose (%)	Uréia (%)	Triglicérides (%)
Zero	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
1	114,60	101,29	121,81	110,04	105,75	113,08
4	101,20	88,85	97,31	142,53	102,76	86,39
12	123,76	80,27	103,00	182,97	89,46	122,46
24	117,69	67,08	94,44	108,52	92,53	103,25

observada em ratos por INGLE (11), em cobaias por HAUSBERGER e RAMSAY (8) e em coelhos por GRIFFITHS et alii (6). Estes autores verificaram aumento da excreção de nitrogênio não proteico e balanço nitrogenado negativo associado ao aumento da neoglicogênese nos animais tratados com corticóides. BURNS et alii (2) não observaram nenhuma correlação entre os aminoácidos hepáticos e a taxa de neoglicogênese em ratos tratados com hidrocortisona. Este muito bom uso dos aminoácidos hepáticos traduz a grande eficiência na indução de enzimas gliconeogênicas que o corticóide efetua.

Em T_4 , a uremia mais baixa nos cães tratados, pode ser explicada pelo maior consumo de ácidos graxos (o que pode ser comprovado pela trigliceridemia baixa) ter proporcionado um aumento na produção de corpos cetônicos com diminuição do pH e aumento na síntese de glutamina (LARNER, 14), sendo o NH_3 excretado como amônia. Em T_{12} , o efeito neoglicogênético foi menos intenso, devido ao estado pós-prandial, o que é indicado pela uremia mais baixa.

A hiperglicemia ainda foi sustentada por: a) restrição do consumo de glicose pelos tecidos (HAUSBERGER, 9; McDONALD, 18 e HARPER, 7); b) diminuição da resposta à ação da insulina (HAUSBERGER, 9 e GRIFFITHS et alii, 6) e c) diminuição da lipogênese a partir de carboidratos. A este respeito HAUSBERGER (9), observou o decréscimo da lipogênese a partir da glicose, nos tecidos adiposo e hepático, HARPER (7), diminuição da lipogênese hepática e VOLPE e MARASA (21), que a atividade de enzimas lipogênicas foi diminuída no tecido adiposo permanecendo inalterada no fígado.

A hiperglicemia de T_4 e T_{12} deve-se à menor utilização de glicose pelos tecidos periféricos e à neoglicogênese, observações já feitas por INGLE (11), HAUSBERGER e RAMSAY (8), HAUSBERGER (9), GRIFFITHS et alii (6), HAYNES e LU (10), McCRAW et alii (17), McDONALD (18), HARPER (7), WISE et alii (23) e JAKSCH e HASCHKA (12).

A trigliceridemia manteve-se razoavelmente constante nos testes, com excessão da primeira hora, em que foi bastante elevada em relação ao nível basal. Neste mesmo tempo os cães tratados apresentaram uma taxa elevada de triglicerídeos, o que sugere a existência de um fator determinante comum. O baixo nível sanguíneo de triglicerídeos, em T_4 para os animais tratados, evidencia o aumento da neoglicogênese. No estado pós-absorção (T_{12}) o alto nível de triglicerídeos indica: a) diminuição, pelo glicocorticóide, da lipogênese no tecido adiposo (VOLPE e MARASA, 21), b) aumento da lipogênese hepática a partir do excesso de aminoácidos devido ao efeito anti-anabólico e catabolismo proteico aumentado (McDONALD, 18; HARPER, 7 e GOLDMAN e FROHMAN, 4) e c) ação inibitória da insulina, muito aumentada pela hiperglicemia (LITWACK, 16), na lipólise. o que

dificulta a deposição dos triglicerídeos circulantes

Considerando-se o efeito global, nota-se a ação do corticosteroide, nos parâmetros avaliados, a partir de T₄. Neste tempo, os valores altos de glicose e uréia e diminuídos de triglicerídeos em relação aos testemunhas, caracterizam o efeito neoglicogênico. Em T₁₂ a hiperglicemia, a hipertrigliceridemia e a menor produção de uréia foram características do tratamento mais a alimentação oferecida aos animais. Em T₂₄ os substratos medidos retornaram aos níveis baixos com excessão da uréia nos animais não tratados.

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que:

1. Há um visível aumento da glicemia na quarta e décima segunda hora, porém, 1 mg de Dexametasona não altera a nível estatisticamente significativo, as concentrações sanguíneas de glicose, uréia e triglicerídeos.
2. O remanejamento dos triglicerídeos é dificultado pelo glicocorticoide, no estado pós-prandial.
3. Os menores níveis de triglicerídeos estão relacionados com o aumento da neoglicogênese.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Professor José Henrique Souza da Silva da Disciplina de Estatística do Departamento de Zootecnia da UFSM, a colaboração prestada na elaboração da análise estatística.

LITERATURA CITADA

1. BÉRTOLI, L. V. - *Bioquímica Clínica*. Florianópolis, SC., Universidade Federal de Santa Catarina, 1971, 85 p. (apostila).
2. BURNS, L. C.; MEGHAL, S. K. e KOEPPE, R. E. - Effect of fasting and several hyperglycemic agents on the free amino acids of rat liver. *Life Science*, 9(18):1945-1951, 1970.
3. FRIEDMANN, B.; GOODMAN Jr., E. H. e WEINHOUSE, S. - Effects of Glucose feeding, Cortisol and Insulin on liver Glycogen synthesis in the rat. *Endocrinology*, 81:486-496, 1967.
4. GOLDMAN, J. K. e FROHMAN, L. A. - Effects of Glucocorticoid administration to rats on In Vitro intermediary metabolism. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 188(2):310-317, 1974.
5. GOMES, F. P. - *Estatística Experimental*. Piracicaba, SP., Livraria Nobel S.A., 1973, 430 p.

6. GRIFFITHS, M.; McINTOSH, D. L. e LECKIE, R. M. C. - The effects of cortisone on nitrogen balance and glucose metabolism in diabetic and normal kangaroos, sheep and rabbits. *J. Endocr.*, 44(1):1-12, 1969.
7. HARPER, H. A. - *Manual de Química Fisiológica*. São Paulo, SP, Atheneu Editora, 1973, 570 p.
8. HAUSBERGER, F. X. e RAMSAY, A. J. - Steroids diabets in Guinea Pigs. *Endocrinology*, 56:533-540, 1955.
9. HAUSBERGER, F. X. - Influence of insulin and cortisone on hepatic and adipose tissue metabolism of rats. *Endocrinology*, 63:14-19, 1975.
10. HAYNES, Jr., R. C. e LU, Y. S. - Measurement of cortisol-stimulated gluconeogenesis in the rat. *Endocrinology*, 85(5): 811-814, 1969.
11. INGLE, D. J. - Some studies on the role of the adrenal cortex in organic metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 50(1):576-595, 1950.
12. JAKSCH, W. e HASCHKA, M. - Dosierung und wirkungsdauer der kortikoide beim hund. *Wien. Tierarztl. Mschr.*, 62(10):377-382, 1975.
13. KIM, Y. S. e KIM, Y. - Glucocorticoid inhibition of protein synthesis in vivo and in vitro. *J. Biol. Chem.*, 250(6): 2293-2298, 1975.
14. LARNER, J. - *Intermediary metabolism and its regulation*. New Jersey, USA, Prentice Hall. 1971, 308 p.
15. LEAL, A. T. B. e SILVA, I. Z. A. - *Bioquímica Clínica*. Santa Maria, RS, Universidade Federal de Santa Maria, 1974, 79 p. (apostila).
16. LITWACK, G. - *Biochemical Actions of Hormones*, New York, USA, Academic Press Inc. 1972, Vol. II, 542 p.
17. McCRAW, E. F.; WAGLE, S. R.; PATTERSON, C. e ASHMORE, J. - Cortisol induction of lipolysis in adrenalectomized diabetic rats. *Life Science*, 8(10):505-509, 1969.
18. McDONALD, L. E. - *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. Philadelphia, USA, Lea e Febiger, 1971, 460 p.
19. OLEFSKY, J. M. - Effect of dexamethasone on insulin binding, glucose transport and glucose oxidation of isolated rat adipocytes. *J. Clin. Invest.*, 56:1499-1508, 1975.
20. SIEGMUND, O. H. - *The Merck Veterinary Manual*. Rahway, N.J., USA, Merck e Co. Inc. 1967, 1686 p.
21. VOLPE, J. J. e MARASA, J. C. - Hormonal regulation of fatty acid synthetase, acetyl CoA carboxylase and fatty acid synthesis in mammalian adipose tissue and liver. *Bioch. Bioph. Acta.*, 380:454-472, 1975.

22. WHITE, A.; HANDLER, P.; SMITH, E. L. e STETTEN Jr., D. - *Principles of Biochemistry*. New York, USA, McGraw-Hill Book Company Inc. 1954, 1117 p.
23. WISE, J. K.; HENDLER, R. e FELIG, P. - Influence of Glucocorticoids on glucagon secretion and plasm amino acid concentration in man. *J. Clin. Invest.*, 52:2774-2782, 1973.