

VARIAÇÃO DO pH, TRIGLICERÍDEOS, T_3 E T_4 EM OVINOS SUBMETIDOS
A JEJUM PROLONGADO E REALIMENTADOS COM GLICOSE

Variation in pH, Triglycerides, T_3 and T_4 on Sheeps Submitted
to Prolonged Fast and Refeeded with Glucose

Cleusa Maria B. Machado*, Carmen Helon Mariose Bohrer*,
Ruth Sopher Pereyron Mocellin*, Maria Cristina D.
Gründling* e Romeo Ernesto Riegel*

RESUMO

Os autores utilizaram um grupo de seis ovinos da raça Ideal para criar neles um estado clínico de cetose e medir os parâmetros da acidose. Foi tomada a glicemia como variável central, os hormônios da tireóide, tri-iodotironina [T_3] e tiroxina [T_4] como indicadores do catabolismo e a trigliceridemia, do anabolismo. A glicemia basal foi de 82,90 mg/dle após 144 horas de jejum passou a 52,24 mg/dl; o pH 7,40 passou a 7,32; a [T_3], de 175,25 μ g/dl para 97,75 μ g/dl; a [T_4] (de 7,08 para 5,32 mg/dl) não se alterou significativamente e a trigliceridemia baixou de 22,57 mg/dl para 4,10 mg/dl. Após a injeção de glicemia na dose de 500 mg/kg de peso e num tempo de curva glicêmica de 360 minutos, a glicemia permaneceu em 108,04 mg/dl, o pH em 7,45, a [T_4] em 82,25 μ g/dl. As concentrações de [T_4] e triglicerídeos não apresentaram mudanças estatisticamente significativas neste período. Estes dados mostram que o pH fica relativa estável, em valor discretamente baixo, a partir de 48 horas de jejum e que ocorre uma diminuição do metabolismo basal devido à diminuição na [T_3] e não [T_4]. Além disso, que a homeostasia energética devida aos triglicerídeos tem o mesmo significado que em monogástricos, apesar dos níveis fisiológicos serem menores em ovinos. Finalmente, que a realimentação endovenosa de glicose corrige, em curto espaço de tempo, o pH e a concentração de [T_3] mas não afeta a trigliceridemia.

UNITERMOS: glicemia, acidose, hormônios da tireóide, trigliceridemia, ovinos Ideal, glicose.

*Professores do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria. 97.119 Santa Maria - RS.

SUMMARY

Six sheep of Ideal breeding were utilized to obtain a clinical state of cetose. At the same time acidose parameters caused by no feeding and the effect of hyperglycemia pos-fasting were measured. The main variabel was the glycemia, and the thyroid hormones, triiodothyronine [T_3] and thyrosine [T_4] as catabolic indicators and triglyceridemia as anabolic indicator. After 144 hours of fasting the following changes were observed: the basal glycemia changed from 82.90 mg/dl to 52.24 mg/dl, the pH from 7.40 to 7.32, the [T_3] from 175.25 μ g/dl to 97.75 μ g/dl; the [T_4] had not statistical change from 7.08 to 5.32 mg/dl and the triglyceridemia fell from 22.57 mg/dl to 4.10 mg/dl. After the 500 mg glucose injection for kg of life weight and with a glycemc curve of 360 minutes, the glycemia remained at 108.04 mg/dl, the pH at 7.45 and [T_3] at 82.25 μ g/dl. No significant statistical changes were observed for [T_4] and triglycerides. Data suggests that the pH remains relatively stable, on slightly inferior values after 48 hours of fasting and the decrease of the basal metabolism is caused by the decreasing of [T_3] and not the [T_4]. The energetic homeostasia caused by triglycerides had the same significance as the monogastrics, in spit of the physiological levels been lower in sheep. Finnaly it was found that refeeding by glucose injection correts in a short period of time the pH and [T_3] concentration but does not affect the triglyceridemia.

KEY WORDS: acidose, glycemia, thyroid hormones, Ideal sheep, glucose.

INTRODUÇÃO

A cetose dos ruminantes ocasionada por diminuída oferta calórica, em condições naturais, produz, entre outras alterações, hipoglicemia, aumento da concentração sangüínea de ácidos graxos livres (AGL) e acidose metabólica (1, 12). Em condições experimentais de jejum este quadro bioquímico tem sido reproduzido, mostrando declínio da glicemia e da insulinemia (2) e elevação dos AGL, colesterol e corpos cetônicos e queda de uremia (11). A realimentação endovenosa de glicose a 500 mg/kg de peso, reverte o estado metabólico, porque redireciona os passos da regulação hormonal (2, 10, 11) ao diminuir a neoglicogênese.

Nesta linha de investigação, faltam dados mais completos sobre a natureza da modulação endócrina (6, 7) bem como o teor da acidose metabólica e a maneira de atenuá-la terapeuticamente, uma vez que a in-

tervenção clínica, neste sentido, se faz necessária pelo carácter agudo com que a cetose, eventualmente, se apresenta.

O presente estudo visa avaliar, numericamente, o curso da acidose durante o jejum, através dos dados gasométricos a ela relacionados, bem como os efeitos da injeção endovenosa de glicose, imediatamente pós-jejum, sobre estes mesmos dados.

Visa ainda acompanhar a participação dos hormônios da tireóide, tri-iodotironina e tiroxina neste processo, considerando o papel, geralmente aceito, de que eles são agentes fundamentais na determinação do ritmo catabólico dos mamíferos (13 e 8).

Além disso, projetou-se a medição dos triglicerídeos (TG) como indicadores da intensidade do anabolismo energético e, indiretamente, capaz de demonstrar o curso de algumas modulações hormonais bem conhecidas (7).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram usados neste experimento seis (6) ovinos da raça Ideal, de aproximadamente vinte e quatro (24) meses e de ambos os sexos. Os animais, criados a campo, foram submetidos a avaliação clínica, estabelecidos e deixados uma semana sob alimentação com alfafa, antes de iniciar o trabalho.

Os animais foram numerados e colocados, dois a dois, em baias apropriadas, recebendo, daí em diante, apenas água. O início deste tratamento foi considerado a tempo zero. A estratégia usada foi a de cada animal alimentado (dados obtidos no tempo zero) servisse de testemunha de si mesmo, para as alterações seguintes e conseqüentes à manutenção em estado de jejum hídrico.

Foram feitas tomadas de sangue da veia jugular nas horas zero, 2, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120 e 144. Neste último tempo, imediatamente após a coleta de sangue, foi injetada glicose na dose de 500 mg/kg de peso e efetuadas novas coletas nos minutos 30, 60, 120, 180, 240, 300 e 360.

As amostras de sangue, postas em recipientes adequados, foram acondicionadas em caixas de estiropor contendo gelo picado e transportadas para exame em laboratório, distante aproximadamente um quilômetro do local da coleta. Neste lugar, foram efetuadas as dosagens de glicose, pelo método da ortotoluidina e triglicerídeos, pelo método de SOLONI modificado ambos mediante o emprego de "Kitts" do tipo rotineiramente utilizados nos laboratórios de Análises Clínicas. Foi também

efetuada gasometria venosa, em aparelho próprio do Hospital Universitário da UFSM e dosagem das $[T_4]$ e $[T_3]$ por radioimunoensaio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na avaliação dos resultados a glicemia será considerada a variável central e, por isso, cotejada com os demais parâmetros estudados neste trabalho.

A glicemia (Tabela 1) sofreu uma diminuição aguda dos seus valores até 48 horas do experimento, a partir de quando se manteve virtualmente estável. Este fato é interpretado como a redução do ingresso de ácidos graxos voláteis (AGV) gliconeogênicos a partir do rúmem. Este menor ingresso levou a um aumento do consumo de glicose, com resultante hipoglicemia, a qual determinou adaptações principalmente de natureza endócrina. Neste contexto diminuiu a relação insulina/glucagônio (2), devendo ter subido também a cortisolemia (6). Este novo quadro modulou o uso de aminoácidos como fonte de glicose sangüínea num ritmo compatível com as necessidades fisiológicas dos animais nas condições deste experimento (4).

TABELA 1 - Variação média da glicemia (mg/dl) em ovinos submetidos a jejum hídrico durante seis dias (n = 6).

Tempo	H o r a s									
	0	3	6	12	24	48	72	96	120	144
Glicemia	82,90	70,73	62,33	60,85	59,73	51,44	47,36	52,71	52,24	52,96
	F = -0,15									

Os dados da gasometria venosa caracterizam uma diminuição do pH desde as 48 horas, justamente quando estabilizou a glicemia (Figura 1).

Estes resultados mostram o momento a partir de quando a neoglicogênese se exacerba, a ponto de ocasionar a acidose típica da cetose. Esta afirmação é adicionalmente confirmada pela diminuição do excesso de base e da $[HCO_3^-]$ (Tabela 2) e pela brusca elevação da concentração sangüínea de corpos cetônicos (11), ambos às mesmas 48 horas. Parece estar somado a este valor de pH uma incapacidade pulmonar de eliminar o excesso de H_2CO_3 , haja visto a pCO_2 elevada e a pCO_2 diminuída

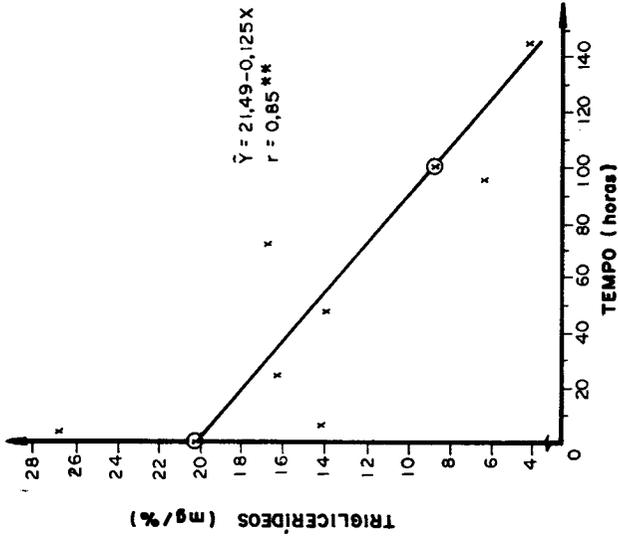


FIGURA 2. Relação entre tempo e triglicérides em ovinos submetidos a jejum (mg/100 ml de soro, n = 6).

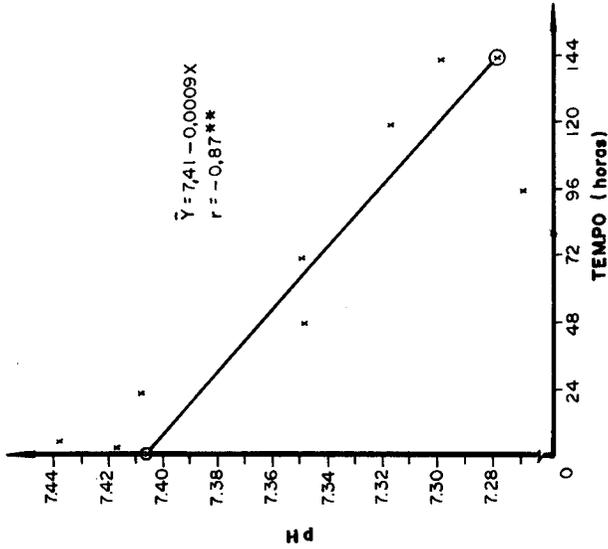


FIGURA 1. Relação entre tempo e pH em ovinos submetidos a jejum (n = 6).

neste mesmo tempo, mas a partir do terceiro dia ocorreu uma recuperação compensatória da função pulmonar, com inversão desta relação. A mesma tabela mostra a incapacidade da função renal de repor o HCO_3^- no ritmo exigido pela crescente produção de prótons hidrogênio pela neoglicogênese, uma vez que a $[\text{HCO}_3^-]$ e o excesso de base continuaram caindo de valor até o final do jejum. Não foi possível explicar a gravidade da acidose nas 96 horas.

Finalmente, a Tabela 2 mostra que a hemorragia decorrente da coleta de material diminuiu a hemoglobinemia, porém sem diferença estatisticamente significativa.

A concentração de triglicerídeos (Figura 2) teve um significativo decréscimo durante o tempo de jejum. Isto mostra que os processos de regulação em curso produzem o mesmo efeito que em cães (5). Etiologicamente, porém, distinguem-se pelo fato de, em ruminantes, ser decorrência da falta de acetato alimentar e, numericamente, porque os valores fisiológicos, tanto do estado alimentado como do jejum, mostraram ser extraordinariamente baixos quando comparados com outras espécies (9).

A comunicação recente de que o intestino dos ovinos pode originar lipoproteínas sensíveis à lipoproteína lipase (3) traz a interessante possibilidade de não ser o acetato a única fonte de AGL para os poligástricos.

Os hormônios da tireóide apresentaram, no jejum, a condição de baixa $[\text{T}_3]$ sem alteração na $[\text{T}_4]$ (Figura 3). O último, embora tenha diminuído de concentração (7,08 para 5,32 mg/dl), não o fez de modo estatisticamente significativo. Estes resultados mostram que a homeostasia energética, no que cabe a estes dois hormônios, indiretamente da $[\text{T}_3]$, sendo $[\text{T}_4]$ um precursor que se metaboliza a $[\text{T}_3]$, em menor ou maior intensidade, dependente da carga energética de catabolismo exigida pelo momento metabólico vivido pelo animal. A hipotriiodotironemia deve também ter participado no estabelecimento do quadro de apatia observado neste trabalho, de modo crescente, na medida em que o jejum progrediu.

Após a injeção endovenosa de glicose (Tabela 3), observou-se já aos 30 minutos uma hiperglicemia bem mais elevada do que a encontrada nas condições basais (tempo zero). Esta dosagem foi escolhida para forçar as respostas compensatórias, além de ser a dose freqüente usada com propósitos clínicos.

TABELA 2 - Valores médios da gasometria venosa em ovinos durante jejum e realimentação endovenosa de glicose.

	Horas												Minutos					
	0	3	6	24	48	72	96	120	144	30	60	120	180	240	300			
pH**	7,40	7,42	7,44	7,41	7,35	7,35	7,27	7,32	7,32	7,37	7,39	7,46	7,41	7,47	7,45**			
pCO ₂	42,0	46,5	38,6	48,8	45,1	40,9	44,5	39,7	35,0	35,6	37,1	29,8	33,2	28,6	30,2**			
PO ₂ ^{NS}	47,1	41,2	43,3	38,2	40,7	39,5	41,2	40,9	43,0	41,8	40,6	40,0	43,2	42,8	39,9 ^{NS}			
HCO ₃ ^{-**}	25,8	29,6	26,2	29,5	23,8	22,4	19,6	20,3	17,9	20,6	22,5	21,1	21,2	20,2	21,0 ^{NS}			
BE**	0,9	4,4	3,1	5,8	-1,2	-2,6	-7,2	-5,2	-11,5	3,8	1,6	1,5	2,2	2,1	2,0 ^{NS}			
Hb ^{NS}	16,3	15,8	15,7	15,8	15,9	14,3	15,9	16,5	14,9	13,8	13,9	14,0	13,7	13,3	13,0 ^{NS}			

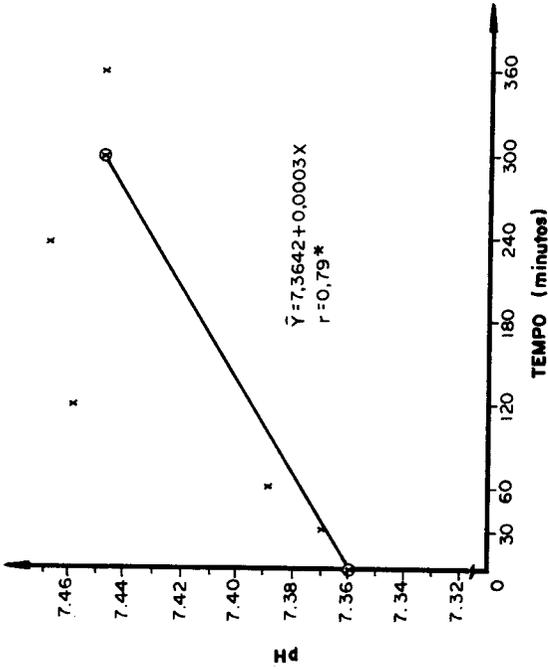


FIGURA 4. Relação entre tempo e pH em ovinos pós-jejum (n = 6), com administração de glicose.

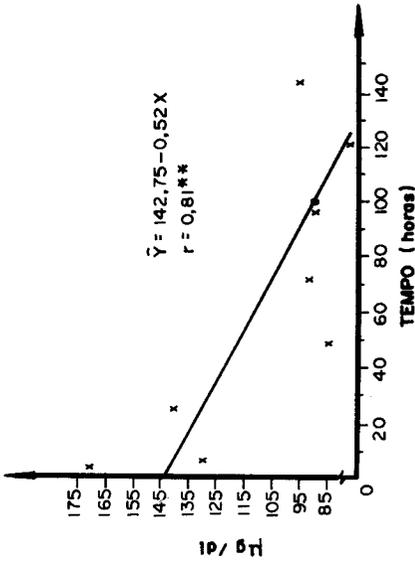


FIGURA 3. Relação entre tempo e concentração sanguínea em ovinos submetidos a jejum ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ de soro, n = 6).

TABELA 3 - Variação média da glicemia (mg/dl) em ovinos submetidos a jejum, após oferta endovenosa de glicose a 500 mg/kg de peso (n = 6).

Tempo	30'	60'	120'	180'	240'	300'	360'
Glicemia	233,58	206,57	181,31	154,78	135,46	117,92	108,40
							F = -0,358*

A curva glicêmica, nas condições deste trabalho, teve um aspecto "pré-diabético" não alcançado mesmo em 360 minutos os valores basais do jejum (52,96 mg/dl) ou do alimentado (82,90 mg/dl). Com menor período de jejum (24 horas) a glicemia se restabeleceu em mais ou menos 150 minutos (2). Interpretou-se este quadro como decorrente da hipoplasia das células B. do pâncreas, verificada em função da hipoglicemia do jejum, e não recuperada em 360 minutos.

Acompanhando as modificações da glicemia, alteraram-se os valores da gasometria (TABELA 2). A custa da desaceleração da neoglicogênese, devida a mudança na relação insulina/gencagônio/cortisol, diminui a produção de H^+ (FIGURA 4). Por outro lado o jejum adaptou o rim a produzir mais bicarbonato, capacidade que não foi suprimida bruscamente, como também não foram as demais adaptações. Como se pode ver, ao final do jejum, a acidose agravou-se de 120 para 144 horas, pois a despeito de um pH igual, a compensação estava, pela hiperventilação, exaurindo o excesso de base. No decurso do tratamento hiperglicêmico recuperou-se o excesso de base de um modo muito destacado já aos 30 minutos. Isto será melhor notado se o tempo zero da curva for considerado a fim de jejum (144 horas). No entanto, a hiperventilação continuou sempre por causa do retardo natural de dessensibilização do centro respiratório.

Assim, a continuada produção de HCO_3^- pelo rim, a hiperventilação e a diminuição na produção de prótons H^+ , ao final da curva, criaram um quadro característico de alcalose respiratória de compensação, embora muito suave.

Praticamente, o tratamento com glicose endovenosa corrigiu a acidose aproximadamente uma hora depois da infusão.

Os triglicerídeos, durante a hiperglicemia, tiveram uma elevação sem significação estatística, devida provavelmente à falta de tempo

para o rearranjo das concentrações hormonais necessárias para manipular o novo estado alimentar (Tabela 4). Este dado demonstra que é preciso mais do que 360 minutos para recuperar a capacidade homeostática energética anabólica, quando esta foi alcançada por jejum prolongado.

Os hormônios da tireóide (Tabela 4) refletiram, nos tempos da curva glicêmica, seu mecanismo regulador.

A $[T_4]$ não se modificou e a $[T_3]$ acompanhou a glicemia, mostrando que nos ovinos a homeostasia energética catabólica, entendida assim o papel fisiológico destes hormônios, é realizada pela $[T_3]$, obedecendo-se os fundamentos de regulação em vigor, também, para os catabólitos ativos e inativos da vitamina D (14).

CONCLUSÕES

Os dados apresentados e discutidos para ovinos colocados em jejum e realimentados com glicose permitem chegar às seguintes conclusões:

- 1) O abaixamento da glicemia ocorreu nas primeiras 48 horas do jejum, a partir de quando permaneceu constante;
- 2) A alteração do pH teve o mesmo comportamento que a glicemia;
- 3) Houve diminuição não significativa das concentrações de $[T_3]$ e triglicerídeos, porém não foi significativo e decréscimo de $[T_4]$;
- 4) A injeção endovenosa de glicose a 500 mg/kg de peso, originou uma hiperglicemia não recuperada em 360 minutos e corrigiu o pH;
- 5) A hiperglicemia provocou uma alteração brusca da $[T_3]$, com abaixamento significativo aos 360 minutos, mas não alterou as concentrações de $[T_4]$ e triglicerídeos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAETZ, A.L. The effect of fasting on blood constituents in domestic animals. *Ann. Rech. Vet.*, 3:105, 108, 1976.
2. BODA, J.M. Effect of fast and hexose injection on serum insulin concentration in sheep. *American Journal Physiology*, 206:415-24, 1964.
3. CHRISTIE, W.W.; NOBLE, R.C. & CLEGG, A.R. The hydrolysis of very-low density lipoproteins and chylomicrons of intestinal origin by lipoprotein lipase in ruminants. *Lipids*, 21:252, 253, 1986.
4. DEBOER, G.; TRINKLE, A. & JOUNG, J.W. Glucagon insulin, growth hormone, and some blood metabolites durant energy restriction in Ketonemia of lactating cows. *J. Dairy Sci.*, 68:326, 337, 1985.

TABELA 4 - Variação média de $[T_3]$ ($\mu\text{g/dl}$), $[T_4]$ (mg/dl) e triglicérides (mg/dl) em ovinos submetidos a Jejum, após oferta endovenosa de glicose a 500 mg/kg de peso.

Tempo	Minutos							F =
	30	60	120	180	240	300	360	
T_3	155,00	157,50	155,45	122,75	119,75	106,25	83,50	-0,101
T_4	6,25	7,75	7,60	6,90	7,00	6,45	6,55	NS
TG	6,01	4,99	3,09	4,39	4,70	4,62	6,89	NS

* Último tempo de jejum (144 h): $T_3 = 97,75$

$T_4 = 5,55$

TG = 4,10

5. GRANDY, C. *Efeitos do jejum de 19 dias sobre o equilíbrio ácido-base e metabolismo glicídico, lipídico e protéico em cão*. Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, 1982. (Tese de Mestrado)
6. MILLS, S.E. & YENNY, B.F. Effects of high concentrate feeding and fasting on plasma glucocorticoids in dairy heifers. *J. Animal Science*, 48:961-5, 1979.
7. MUNDAY, M.R.; HAYSTED, T.A.J.; HOLLAND, R.; CARLING, D.A. & HARDIE, D.G. Molecular aspects of fatty acid synthesis. Part 1: Acetyl-CoA carboxylase. *Biochemical Society Transactions*, 14(3):559, 562, 1986.
8. NIXON, D.A.; AKASHA, M.A. & ANDERSON, R.R. Free and total Thyroid hormones in serum of Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 71:1152, 1160, 1988.
9. ORTEN, M.J. & NEUHAUS, O.W. *Human Biochemistry*. 10th ed. The C. R. Mosby Co., 1982. p.610-15.
10. RIEGEL, R.E.; MACHADO, C.M.B. & BOHRER, C.H.M. Influência da curva glicêmica sobre os valores sanguíneos de potássio, sódio, cálcio, fosfato, lipídeos totais e uréia em ovinos. *Rev. Centro de Ciências Rurais*, 7:303-12, 1977.
11. RIEGEL, R.E.; MACHADO, C.M.B.; BOHRER, C.H.M. & MOCELLIN, R.S.P. Efeito do jejum absoluto e da realimentação glicídica sobre alguns índices de neoglicogênese em ovinos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, XVII, Fortaleza, CE, 1980.
12. RUPPANNER, R.B.B.; NORMAN, C.J.; ADAMS, C.J.; ADDIR, D.G. & DUNBAR, J.R. Metabolic and celular profile testing in calves under fedlot conditions. *Amer. J. Vet. Res.*, 39:845-52, 1978.
13. SMITH, E.L.; HILL, R.L.; LEHMAN, I.R. & LEFKOWITZ, R.J. *Bioquímica de Mamíferos*. 7ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1983. 620p.
14. VANDER, R.J.; SHERMAN, J.H. & LUCIANO, D.S. *Fisiologia Humana*. 3ª ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill do Brasil, 1981. 834p.