

Influência da administração crônica de fluoreto de sódio na função e histologia hepática de ovinos

Andreane Filappi¹, Danívia Prestes², Bruna Garmatz³, Sônia dos Anjos Lopes⁴, Marcelo Cecim⁵

¹Méd. Veterinária, Doutoranda, Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Bolsista da CAPES.

²Méd. Veterinária, Doutoranda, Pós-graduação em Medicina Veterinária, UFSM. Bolsista do CNPq.

³Aluna Graduação, Curso de Medicina Veterinária, UFSM.

⁴Méd. Veterinária, Dr. (a), Prof. Adjunto, Departamento Clínicas de Pequenos Animais, UFSM.

⁵Méd. Veterinário, PhD., Prof. Adjunto, Departamento de Clínica de Grandes Animais, UFSM.

Resumo

O objetivo do presente estudo foi investigar o efeito da ingestão crônica de fluoreto de sódio sobre o metabolismo hepático de ovinos. O experimento foi conduzido com 12 animais da raça Texel x Ile de France, os quais foram divididos em dois grupos. O grupo controle recebeu sal iodado (5g de NaCl/animal + 0,2ppm l/kg matéria seca) e o grupo tratado, sal iodado (5g de NaCl/animal + 0,2ppm l/kg matéria seca) adicionado de fluoreto de sódio (4,7mg F/kg de peso corporal), diariamente, por um período de 150 dias. Amostras de sangue foram coletadas aos 90, 120 e 150 dias de tratamento. Ainda, nesse mesmo intervalo de tempo, somente acrescido de uma coleta aos 60 dias, os animais foram alojados em gaiolas metabólicas para obtenção de urina correspondente às 24 horas. Após o sacrifício dos animais, uma amostra de fígado foi removida para avaliação histológica. Verificou-se elevação nas concentrações séricas e urinárias de F no grupo tratado. Quanto às concentrações séricas de proteína total, albumina e colesterol total, não houve diferença estatística entre os grupos, assim como não houve na atividade das enzimas gama glutamil transferase e aspartato amino transferase. Na histologia do fígado, não foram observadas alterações. A administração de fluoreto de sódio na dose e duração deste estudo não induz à hepatotoxicidade.

Introdução

A maior parte do F ingerido é incorporada aos tecidos calcificados, mas pequenas quantidades podem alterar algumas atividades enzimáticas e metabólicas nos tecidos moles (BOUAZIZ et al., 2006). A fluorose causa danos em muitos órgãos de humanos e animais (LI & CAO, 1994), predominantemente no sistema esquelético e dentário, bem como na função e estrutura de sistemas não esqueléticos como nervoso, renal e hepático (WANG et al., 2004). Por ser o fígado um sítio ativo do metabolismo corporal, está especialmente susceptível a intoxicação pelo F (CHINOY et al., 1993). Investigações epidemiológicas indicam que anormalidades metabólicas-funcionais e mudanças histopatológicas ocorrem em diferentes espécies como ovinos, bovinos e ratos (CHINOY & MEMON, 2001).

O objetivo do presente estudo foi investigar o efeito

da ingestão crônica de fluoreto de sódio sobre o metabolismo hepático através da determinação dos níveis séricos de proteína total (PT), albumina e colesterol total (CT), assim como da atividade das enzimas aspartato amino transferase (AST) e gama glutamil transferase (GGT) e histologia do órgão.

Material e Métodos

Foram utilizados doze ovinos, machos, raça Texel x Ile de France, idade aproximada de dez meses. Durante o período experimental, os animais foram mantidos em baias e receberam como dieta diária 3% do peso vivo de feno de alfafa e água ad libitum. Após um período de adaptação de 15 dias, os animais foram divididos em dois grupos. O grupo controle recebeu sal iodado (5g de NaCl/animal + 0,2ppm l/kg MS) e o grupo tratado, sal iodado (5g de NaCl/animal + 0,2ppm l/kg MS) adicionado de fluoreto de sódio (4,7mg F/kg de peso corporal). Em ambos os grupos, o conteúdo foi diluído em água destilada, administrado via sonda oroesofágica, diariamente, por um período de 150 dias.

Amostras de sangue (jugular) foram coletadas aos 90, 120 e 150 dias de tratamento. Ainda, nesse mesmo intervalo de tempo, somente acrescido com uma coleta aos 60 dias, os animais foram alojados em gaiolas metabólicas para obtenção de urina correspondente às 24 horas. Para avaliação da condição hepática, se mensurou os níveis séricos PT, albumina e CT, e a atividade das enzimas AST e GGT. A PT e albumina foram mensuradas por determinação colorimétrica através de Kit comercial (Proteínas Totais Labtest®; Albumina Labtest®). O CT foi mensurado por método enzimático (Colesterol liquiform Labtest®). A AST e GGT foram determinadas por método cinético através de Kit comercial (AST/GOT liquiform Labtest®; Gama GT liquiform Labtest®). A concentração de F nas amostras séricas e urinárias foi detectada potenciométricamente através de íon eletrodo seletivo. Após o sacrifício dos animais, uma amostra de fígado foi removida e fixada em formol a 10%. Como coloração utilizou-se hematoxilina-eosina para posterior exame histopatológico.

Os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão. A significância da diferença entre as médias foi determinada através da análise de variância (ANOVA). O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.



Resultados

Em relação à concentração sérica e urinária de F, houve diferença estatística ($p < 0,001$) entre os grupos controle e tratado nos diferentes períodos. Em cada grupo, entre períodos, não foi observada diferença estatística na concentração sérica de F. Quanto à concentração urinária de F, no grupo tratado, houve diferença estatística ($p < 0,01$) entre os períodos de 60, 120 e 150 dias (Tab. 1). Na análise do perfil protéico sérico, não foi observada diferença estatística nas concentrações de PT e albumina entre os grupos controle e tratado, assim como entre períodos no mesmo grupo. Similarmente, não foi observada diferença na atividade das enzimas GGT e AST e na concentração

sérica de CT (Tab. 2).

Na histologia do fígado, o padrão lobular foi similar entre o grupo tratado e controle. Em ambos os grupos, não foi observada degeneração hialina ou evidência de proliferação e/ou pigmentação anormal das células de Kupffer's. Também não foi observada necrose do tipo focal nas células hepáticas, infiltração na região periportal e dilatação dos sinusóides hepáticos.

Conclusão

Nas condições em que o experimento foi desenvolvido, os resultados indicam a ausência de hepatotoxicidade induzida pela administração crônica de fluoreto de sódio.

Tabela 1: Média \pm desvio padrão de flúor (mg/L-1) no soro e urina de ovinos tratados ou não com fluoreto de sódio (4,7mg F/kg de peso corporal) em diferentes períodos.

Grupo	Dia	Soro	Urina
Controle (n=6)	60	0,16 \pm 0,03a	0,44 \pm 0,10a
	90	0,10 \pm 0,01a	0,80 \pm 0,43a
	120	0,15 \pm 0,02a	0,90 \pm 0,23a
	150	0,12 \pm 0,02a	0,68 \pm 0,17a
Tratado (n=6)	60	0,41 \pm 0,10b	18,04 \pm 3,58b
	90	0,38 \pm 0,05b	22,30 \pm 4,75bc
	120	0,38 \pm 0,08b	27,79 \pm 6,79c
	150	0,39 \pm 0,08b	29,77 \pm 8,26c

Letras diferentes indicam diferença estatística ($p < 0,01$).

Tabela 2: Média \pm desvio padrão de proteína total (PT), albumina, gama glutamil transferase (GGT), aspartato amino transferase (AST) e colesterol total (CT) no soro de ovinos tratados ou não com fluoreto de sódio (4,7mg F/kg de peso corporal) em diferentes períodos.

Grupo	Dia	PT (g/dL)	Albumina (g/dL)	GGT (U/L)	AST (U/L)	CT (mg/dL)
Controle (n=6)	90	6,3 \pm 0,33	3,5 \pm 0,36	89,1 \pm 2,96	76,5 \pm 13,63	42,1 \pm 4,90
	120	6,5 \pm 0,36	-	80,5 \pm 6,35	80,7 \pm 7,12	35,3 \pm 4,50
	150	6,2 \pm 0,33	3,6 \pm 0,31	95,7 \pm 12,16	100,8 \pm 28,81	46,2 \pm 10,80
Tratado (n=6)	90	6,4 \pm 0,22	3,3 \pm 0,62	88,6 \pm 9,90	70,8 \pm 11,79	40,8 \pm 2,26
	120	6,5 \pm 0,82	-	81,6 \pm 8,41	72,8 \pm 7,36	35,7 \pm 5,22
	150	6,3 \pm 0,27	3,5 \pm 0,10	96,7 \pm 9,41	104,6 \pm 28,41	43,4 \pm 4,79

Diferença estatística ($p > 0,05$) não foi observada entre os diferentes grupos e períodos para todas as variáveis



Summary

The objective of the present study was to investigate the effect of sodium fluoride chronic intake on liver metabolism in ovine. The trial involved 12 Texel x Ile de France animals, which were divided into two groups. The control group was treated daily with iodized salt (5g NaCl/animal + 0.2ppm I/kg dry matter) and the experimental group, with received iodized salt (5g NaCl/animal + 0.2ppm I/kg dry matter) added of sodium fluoride (4.7mg F/kg body weight) for 150 days. Blood samples were collected on days 90, 120 and 150 of the treatment. Besides, on same days, only with extra collection on day 60, animals were placed in metabolic cages for a 24-h collection of urine samples. After animals were euthanized, a liver sample was collected for histological analysis. Fluoride concentrations in the serum and urine were increased in the experimental group. No statistical differences were observed in total protein, albumin and total cholesterol serum concentrations, and in the activities of the enzymes gamma glutamyl transferase and aspartate aminotransferase. No changes were observed in the histological analysis of the liver. The administration of sodium fluoride in the dose used and during the period analyzed in the present study does not lead to hepatotoxicity.

Referências Bibliográficas

BOUAZIZ, H., KETATA, S., JAMMOUSSI, K., BOUDAWARA, T., AYEDI, F., ELLOUZE, F., ZEGHAL, N. Effects of sodium fluoride on hepatic toxicity in adult mice and their suckling pups. *Pesticide Biochemistry and physiology*, v.86, n.3, p.124-30, 2006.

CHINOY, N.J., SHARMA, M., MICHAEL, M. Beneficial effects of ascorbic acid and calcium on reversal of fluoride toxicity in male rats. *Fluoride*, v.26, p.45-56, 1993.

CHINOY, N.J., MEMON, M.R. Beneficial effects of some vitamins and calcium on fluoride and aluminium toxicity on gastrocnemius muscle and liver of male mice. *Fluoride*, v.34, n.1, p.21-33, 2001.

LI, J.X., CAO, S.R. Recent studies on endemic fluorosis in China. *Fluoride*, v.27, n.3, p. 125-28, 1994.

WANG, A.G., XIA, T., RU, R.A., CHEN, X.M., YANG, K.D. Antagonistic effects of selenium on oxidative stress and apoptosis induced by fluoride in human hepatocytes. *Fluoride*, v.37, n.2, p.107-16, 2004.