

EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO E ETANOL NA MORFOLOGIA DE RINS DE RATOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA¹.

EFFECTS OF MALNUTRITION AND ETHANOL IN THE MORPHOLOGY OF KIDNEYS OF RATS: A SYSTEMATIC REVIEW.

Juliana Carla Serafim da SILVA², Nicodemus Teles de PONTES FILHO³, Mário Ribeiro de MELO JÚNIOR⁴,

Thiago Luiz de Almeida SILVA⁵, Maria Julliana Galvão Nunes⁶, Thaísa de Carvalho Macaúbas⁷

RESUMO

Objetivo: revisar na literatura os efeitos da desnutrição e etanol na morfologia de rins de ratos. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática com busca de artigos na base de dados PubMed, SciELO e LILACS. Foram excluídos artigos contendo estudos com seres humanos e que não avaliassem os efeitos da desnutrição e do etanol nos rins e que não pesquisassem a morfologia renal. **Resultados:** para os efeitos da desnutrição, não foram encontrados artigos na base PubMed, porém foram encontrados 46 na LILACS e 2 na SciELO, totalizando 48 artigos, sendo descartados 46 artigos. Para os efeitos do etanol, foram encontrados 373 artigos na base PubMed, 13 na LILACS e 3 na SciELO, totalizando 389 artigos, sendo descartados 386 artigos. O total geral de artigos analisados foram de 437, sendo 5 selecionados para esta revisão. **Conclusão:** tanto a desnutrição, quanto o etanol provocam alterações na morfologia dos rins de ratos, porém ainda são bastante escassos esses estudos na literatura.

PALAVRAS-CHAVES: desnutrição; etanol; rins; revisão sistemática.

INTRODUÇÃO

Os rins exercem múltiplas funções que podem ser didaticamente caracterizadas como filtração, reabsorção, homeostase, funções endócrinas e metabólicas. A função primordial dos rins é a manutenção da homeostasia, regulando o meio interno predominantemente pela reabsorção de substâncias e íons filtrados nos glomérulos e excreção de outras substâncias.¹

O alcoolismo é um grave problema de saúde pública no Brasil, assim como em vários outros países. Estima-se que cerca de 10% da população brasileira seja dependente do álcool.²

Em sua forma crônica, causa uma multiplicidade de anormalidades clínicas, bioquímicas e fisiológicas em praticamente todos os órgãos e tecidos do organismo.³

1-Trabalho realizado no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami – LIKA da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

2-Mestranda em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco

3-Doutor em Nutrição pela UFPE

4-Doutor em Ciências Biológicas pela UFPE

5-Mestrando em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco

6,7- Alunas de Iniciação Científica do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami – LIKA

A exposição pré-natal ao etanol causa anormalidades físicas e mentais em recém-nascidos. Pesquisas realizadas em roedores⁴, e em seres humanos comprovam os efeitos da toxicidade do etanol sobre os tecidos de embriões.⁵

A maioria dos efeitos nocivos do etanol são decorrentes do seu metabolismo. Além da sua ação aguda no SNC (Sistema Nervoso Central), o consumo crônico pode causar uma escala ampla dos efeitos sistêmicos. A maioria destes efeitos pode ser atribuída à toxicidade dos metabólitos secundários que causam o stress oxidativo, embora outros possam ser atribuídos aos déficits vitamínicos específicos, desequilíbrios hidroeletrólíticos e os efeitos tóxicos de certos aditivos presentes nas bebidas alcoólicas.⁶

O etanol, também chamado álcool etílico é uma substância obtida da fermentação de açúcares. Quatro aspectos essenciais devem ser considerados no estudo da toxicocinética do álcool: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. O etanol é absorvido rapidamente a partir do estômago e intestino e é igualmente distribuído por todo o organismo por difusão simples do sangue nos tecidos.⁷

O álcool que cai na circulação sofre um processo químico chamado oxidação que o decompõe em gás carbônico (CO₂) e água.⁸ O metabolismo ocorre essencialmente no fígado. Outra via de metabolização do etanol, esta não oxidativa, envolve a esterificação do etanol com ácidos graxos o que conduz à formação de ésteres etílicos de ácidos graxos.⁷ Desta forma o fígado remove de 90% a 98% do etanol circulante, sendo o restante é eliminado pelos pulmões, rins, e pele.

A desnutrição é caracterizada por um desequilíbrio e/ou uma deficiência de nutrientes no organismo. Tais desequilíbrios são freqüentemente produzidos pela deficiência relativa de

proteínas, carboidratos e gorduras como fontes de energia e micronutrientes. Essas deficiências são seguidas de alterações fisiopatológicas que primeiro traduzem-se em prejuízo funcional e, posteriormente, em danos bioquímicos e físicos. Inicialmente ocorre perda de peso que, quando se torna crônica, é seguida pela parada no crescimento.⁹

Estudos com animais mostram que a desnutrição em períodos diferente da vida intra-útero pode resultar em recém-natos com tamanhos semelhantes, porém com alterações específicas sobre os órgãos. Acompanhando os mecanismos metabólicos compensatórios para proteger tecidos importantes, especialmente o cérebro, ocorre uma redistribuição do fluxo sanguíneo intra-útero. Esse mecanismo protetor leva ao prejuízo de alguns órgãos, como fígado e outras vísceras abdominais, alterando a composição corporal e diminuindo a secreção de hormônios que atuam no crescimento fetal.^{10-12.}

A privação de proteína em período pré-natal tem efeitos em longo prazo, ou até permanentes sobre a morfologia do rim no rato jovem, e afeta a função renal de forma persistente, pelo menos até o fim do desmame.¹³

Tanto estudos com desnutrição apenas protéica¹⁴, quanto àqueles que utilizaram modelos de privação total de quantidade de ração fornecida sem alterar sua qualidade¹⁵ concluíram que o etanol tem um efeito nos fetos desnutridos mais graves do que os causados nos fetos nutridos.

OBJETIVO

Revisar na literatura os efeitos da desnutrição e do consumo do etanol sobre os rins de ratos.

METODOLOGIA

Foi realizada busca na base de dados do PubMed, SciELO e LILACS, utilizando conjuntamente os termos, “rim” + “desnutrição” para os efeitos da desnutrição e “kidney” + “ethanol” para os efeitos do etanol.

Não foram considerados limite durante as buscas nas bases, sendo os artigos posteriormente selecionados por critério de exclusão e inclusão.

Foram excluídos os estudos com seres humanos, artigos de revisão e aqueles cujos estudos não eram direcionados para os rins. Foram incluídos artigos originais envolvendo ratos e voltados para morfologia renal.

RESULTADOS

Para os efeitos da desnutrição, não foram encontrados artigos na base PubMed, 46 na LILACS e 2 na SciELO, totalizando 48 artigos, sendo descartados 46 artigos. Para os efeitos do etanol, foram encontrados 373 artigos na base PubMed, 13 na LILACS e 3 na SciELO, totalizando 389 artigos, sendo descartados 386 artigos. O total geral de artigos analisados foram de 437, sendo 5 selecionados para esta revisão. Os artigos não aceitos para esta revisão segundo os critérios de exclusão, foram 46 relacionados a desnutrição e 386

desnutrição e “rim” + “etanol” para os efeitos do etanol. Nas bases de dados PubMed e LILACS os termos foram pesquisados no idioma inglês, sendo “kidney” + “malnutrition” para os efeitos aos efeitos do etanol, totalizando 432 artigos.

Observamos que grande parte dos artigos encontrados referia-se a estudos de casos clínicos, sendo então excluído de nosso estudo. Os artigos encontrados e selecionados foram organizados em tabela segundo autor, amostragem, método utilizado e resultados encontrados.

Na tabela I, encontramos as pesquisas sobre a desnutrição e seus efeitos renais, as duas publicações utilizaram a variável peso para analisar os efeitos da desnutrição. Em ambos estudos foram relatado a diminuição tanto do peso corpóreo como o peso renal em ratos tratados com redução alimentar.

Na tabela II, encontramos as pesquisas sobre o etanol e seus efeitos renais, onde as três publicações encontradas utilizaram método histológico de análise. Dois destes utilizaram na análise outro agente tóxico para os rins além do etanol, em períodos de 14 e 21 dias. Um estudo analisou apenas a ação do etanol em um período um pouco mais longo, de até 6 semanas.

Tabela I – Estudos que analisaram os efeitos da desnutrição sobre os rins de ratos

Autores	Amostra	Métodos para avaliação	Resultados
Dernardi ¹⁶	142 ratos machos (<i>Rattus Novergicus</i>) com 6 semanas de vida.	Peso corpóreo e peso renal (Nefrectomia)	Redução alimentar: crescimento corpóreo e renal compensatório, menor que o observado para aqueles que receberam <i>ad libitum</i> .
Parra <i>et al</i> ¹⁷	24 ratos wistar	Peso corpóreo e renal	Redução alimentar: redução significativa do peso renal e corpóreo (p<0,05)

Tabela II - Estudos que analisaram os efeitos do etanol em rins de ratos.

Autores	Amostragem	Métodos para avaliação	Resultados
Lancut ¹⁸	20 ratos Wistar	Estudo histológico em grupos de ratos tratados com etanol, cefalexina e	Hiperemia do parênquima renal e redução capsular dos rins de ratos tratados com

DISCUSSÃO

Sobre os efeitos da desnutrição sobre os rins

Em relação aos efeitos da desnutrição nos rins, sabe-se que as alterações anatômicas na deficiência protéico-energética podem ser generalizadas, como hipoplasia e atrofia dos tecidos e, conseqüentemente, diminuição do tamanho corporal e dos órgãos.²¹

Sabe-se que dietas com diferentes composições podem produzir várias alterações hemodinâmicas renais na dependência do seu conteúdo de proteína e caloria. Estudos realizados em ratos submetidos a desnutrição protéica demonstraram que a falta ou a ingestão inadequada de alimento, levando a desnutrição, causam alterações renais, desde reversíveis, após reposição alimentar, até situações de irreversibilidade na dependência da severidade, tempo e grau de desnutrição.²²

Animais submetidos a restrição alimentar durante a vida intra-uterina, apresentam peso corpóreo reduzido e alguns de seus órgãos com desenvolvimento comprometido, como o fígado, pâncreas e rim.²³⁻²⁴ Alterações similares foram encontradas nos estudos mencionados na tabela I (Anexo A).

Outros estudos experimentais mostraram que peso dos rins de ratos desnutridos durante a fase fetal, corresponde à metade do observado em animais controles, sendo desproporcionalmente pequenos em relação ao peso corporal.²²

Aos sete dias de vida extra-uterina de ratos, o exame dos rins de ratos desnutridos durante a vida fetal, mostrou que a camada cortical era bastante delgada, observando-se ainda uma faixa de tecido conjuntivo entre os túbulos contorcidos proximais e o tecido medular. Histologicamente os rins desses recém nascidos apresentavam grande quantidade de tecido conjuntivo mesenquimal, pequeno número de glomérulos e relativamente poucos túbulos coletores na porção medular.²² Trabalhos voltados para alterações morfológicas não foram encontrados nas bases de dados pesquisadas (tabela I).

Há evidências de que a deficiência dietética de sódio pode determinar, através do aumento de renina plasmática, retardo de crescimento em animais jovens.²⁵

Sobre os efeitos do etanol sobre os rins

A utilização do etanol como parte da dieta líquida, em ratos, foi testada, pela primeira vez, em 1972. A partir deste modelo experimental, várias alterações na gestação-lactação foram constatadas, incluindo fígado gorduroso, hiperlipidemia, desordens metabólicas e endócrinas, tolerância e dependência ao álcool e outras drogas. Nestes estudos em animais foi observado que, não obstante a ingestão de dietas com teores protéicos de

18-25%, quando associadas ao álcool provocavam efeitos adversos nos RNs, como cirrose e fibrose hepática, desenvolvimento anormal, bem como modificações comportamentais na lactante.²⁶⁻²⁷

Entre os efeitos nefrotóxicos diretos foram descritos a nefromegalia, em ratos e em humanos, relacionada ao aumento de tamanho das células renais e da proliferação celular; a diminuição do peso renal em ratas adultas que foram expostas ao etanol em períodos perinatal ou durante a maturação sexual; proliferação celular dos glomérulos, glomerulomegalia, glomerulosclerose focal, e aumento da espessura da membrana basal glomerular.²⁸ As principais alterações morfológicas encontradas, foram a redução capsular do rim, hipertrofia das células dos túbulos, dilatação dos glomérulos e proliferação das células do mesênquima, como mostra a tabela II (Anexo A). Omoto²⁰ mostrou que após seis semanas de consumo do etanol, seus animais apresentaram atrofia das células epiteliais tubulares, resultado que contrasta com o estudo de Jurczuk¹⁸, que mesmo em um período menor os rins de seus animais apresentaram hipertrofia destas células (tabela II).

Existem ainda as alterações morfológicas renais induzidas associadas secundariamente pelo consumo de álcool se encontram: enfermidades hepáticas alcoólicas, déficit de vitamina B6 que conduzem a nefropatias por oxalato, entre outras.²⁹

As publicações científicas a respeito de lesões renais, provocadas pelo consumo prolongado do álcool durante o desenvolvimento, são escassas³⁰, como mostra a tabela II, sendo vastos os estudos relacionados a concentrações plasmáticas relacionados ao etanol.

CONCLUSÃO

Tanto a desnutrição, quanto o etanol provocam alterações na morfologia dos rins de ratos, porém esses estudos apresentam-se em número reduzido nas bases de dados estudadas.

SUMMARY.

EFFECTS OF MALNUTRITION AND ETHANOL IN THE MORPHOLOGY OF KIDNEYS OF RATS: A SYSTEMATIC REVIEW.

Juliana Carla Serafim da SILVA, Nicodemos Teles de PONTES FILHO, Mário Ribeiro de MELO JÚNIOR,

Thiago Luiz de Almeida SILVA

Objective: To review - in specialized literature - the effects of malnutrition and ethanol in the morphology of kidneys of rats. **Methodology:** A systematic review was held by searching articles in the PubMed, SciELO and LILACS database. Articles which contained studies with human beings, or did not evaluate the effects of malnutrition and ethanol in the kidneys, and those which did not research the renal morphology were excluded. **Results:** For the effects of malnutrition, no PubMed based articles were found; however, 46 LILACS and 2 SciELO based ones were found, which adds up to 48 articles; 46 of them were not considered. For the effects of ethanol, 373 PubMed based articles, 13 LILACS and 3 SciELO based ones were found, which adds up to 389 articles; 386 of them were not considered. The total amount of 437 articles was analyzed and 5 of them were selected for this review. **Conclusion:** Not only the malnutrition, but also the ethanol lead to alterations in the morphology of kidneys of rats, however, these studies are still scarce in specialized literature.

KEY WORDS: kidneys; malnutrition; ethanol; systematic review.

REFERÊNCIAS

1. Fábio L. S.; Josete C. B. C.; José C. C. L. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. *J Bras Patol Med Lab.* 2007; 43(5): 329-337.
2. Laranjeira, R., Pinsky, I. O alcoolismo. São Paulo: Contexto, 2000.
3. FAUSTINO S.E.S., STIPP A.C.M. Efeitos do alcoolismo crônico e da desintoxicação alcoólica sobre a glândula submandibular de ratos: estudo morfométrico. *J Appl Oral Sci.* 2003; 11(1):21-6.
4. Zhu, X.; Seelig, L. L. Developmental aspects of intestinal intraepithelial and lamina propria lymphocytes in the rat following placental and lactational exposure to ethanol. *Alcohol Alcoholism.* 2000; 35: 25-30.
5. Shibley, I. A.; McIntyre, T. A.; Pennington, S. N. Experimental models used to measure direct and indirect ethanol teratogenicity. *Alcohol and Alcoholism.* 1999; 34:125-140.
6. Borini P, Imaca J.H., Ferreira A.J., Cardoso R., Bicalho S. Female alcoholics. Electrocardiographic changes and associated metabolic and electrolytic disorders. *Arq Bras Cardiol* 2003;81(5):15-18.
7. Pereira A. P. V., Vasconcelos W. L. E Oréfice R. L. Novos Biomateriais: Híbridos Orgânico-Inorgânicos Bioativos. In: *Polímeros: Ciência e Tecnologia - Out/Dez -1999.*
8. Silva, V. A. Ambiente e desenvolvimento: efeitos do álcool etílico e da desnutrição. *Mundo & Vida,* 2000; 2(1): 01-27.
9. Gurmini J., Cecílio W. A. C., Schuler S. L., Olandoski M., Noronha L.. Desnutrição intra-uterina e suas alterações no intestino delgado de ratos Wistar ao nascimento e após a lactação. *J Bras Patol Med Lab.* 2005; 41 (4): 271-278.
10. Barker, D. J. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci,* 1998; 95 (2): 115-28.
11. Godfrey, K. M.; Barker, D. J. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr,* 2001;4(2): 611-24.
12. Barker, D. J. P., Eriksson, J. G., Forsén, T., Tuomilehto, J., Osmond, C., Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ,* 2001; 322: 949-953.
13. Zeman FJ. The effect of prenatal protein-calorie malnutrition on kidney development in the rat. *Progr Clin Biol Res* 1983; 140:309-38.

14. Burgos, M. B. Bebidas alcólicas durante a lactação e seus efeitos na nutrição e metabolismo: estudo em ratos. Tese. Doutorado em nutrição Universidade Federal de Pernambuco. 100p, 2003.
15. Silva, V. A.; Malheiros, L. R.; Moraes-Santos, A. R.; Barzano, M. A.; Mclean, A. E. Ethanol pharmacokinetics in lactating women. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1993; 26: 1097-1103.
16. Denardi, F. Desnutrição e crescimento renal compensatório: estudo experimental em ratos / Malnutrition and compensatory renal growth: experimental study in rats. (Tese) Univ. Botucatu; 121 p, 1992.
17. Parra, O. M.; Hernandez-Blasquez, F. J.; Silva, R. A. P. *Et Al.* Reduction of liver mass due to malnutrition in rats: correlation with emaciation of animals and size of organs. *São Paulo med. j*; 1995; 113(3):903-9;
18. Lancut, M.; Zarebska, A.; Sekita-Krzak, J.; Czerny, K. Histological changes of white rat kidney after experimental administration of ethanol and cephalixin. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska*. 2003; 58(1): 268-72.
19. Jurczuk, M. *Et Al.* Antioxidant enzymes activity and lipid peroxidation in liver and kidney of rats exposed to cadmium and ethanol. *Food Chem Toxicol.* 2004; 42(3):429-38.
20. Omoto, M. *Et Al.* Effects of long-term ethanol administration on kidney studied at several periods of time during the administration. *Japanese journal of alcohol studies & drug dependence.* 1997; 32(1):27-45.
21. NUNES M.L., BATISTA B.B., MICHELI F., BATISTELLA V. Effects of early malnutrition and nutritional rehabilitation in rats. *J Ped (Rio de Janeiro)* 2002; 78(1):39-44.
22. MORSH M. F. M., PIZZATO A. C., RAMOS J. R. L, BARROS E., NUNES A. C. F. Desnutrição protéica e nefrogênese. *Femina* 2000; 29(3): 137-141.
23. MERLET-BENICHO, C., GILBERT T., MUFFAT-JOLY M., PÉRGORRIER-LILIÉVRE M., LEROY B. Intrauterine Growth retardation leads to a permanent nephron deficit in rat. *Pediatr. Nephrol.* 1994; 12 (8): 695-702.
24. LUCAS S.R., COSTA SILVA V.L., MIRAGLIA S.M., ZALADECK GIL F. Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine undernutrition. *Pediatr. Nephrol.* 1994; 11: 719-72.
25. RAY, P.E. Plasma renin activity as a marker for failure due to sodium in young rats. *Pediatr. Nephrol.* 1992; 6: 523-52.
26. LIEBER, C. S.; DE CARLI, L. M. The feeding of alcohol in liquid diets: two decades of applications and 1982 update. *Alcohol: Clinical and Experimental Research.* 1982 ;6: 523-53.
27. SANCHIS, R.; SANCHO-TELLO, M.; GUERRI, C. The role of liquid diet formulation in the postnatal ethanol exposure of rats via mother's milk. *Journal of Nutrition, Bethesda.* 1989 ; 119: 82-91.
28. PULDÓN G. Efectos del alcoholismo sobre la presión arterial y las características histológicas del riñón en ratas Wistar machos. Tesis para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Histología. Ciudad Habana: ICBP "Victoria de Girón"; 2001.
29. SHILS M.E., OLSON J.A., SHIKE M., ROSS A.C. *Nutrition in Health and Disease.* 9ª Ed. EE.UU: Lippincott Williams & Wilkins. 1999.
30. LAMADRID A. S., BORJAS A. D., BARCELÓ M. C. G., JIMÉNEZ M. F. Estructura histológica de los riñones de ratas wistar sometidas a la ingestión crónica de etanol. IX congreso Virtual Hispoamericano de Anatomía Patológica y II Congreso de Preparaciones Virtuales por internet. Nº 868. Comunicación libre, 2007.

Endereço para correspondência

Rua Major Ageu, nº 26, Camela- Ipojuca –PE

CEP: 55595-000

e-mail: jully_upe@yahoo.com.br

Fone: (81) 9206-3603

Recebido em 25.03.2009- Aprovado em 19.03.2010