

Avaliação de alguns tratamentos na intoxicação por amônia em bovinos

[Evaluation of some treatments for ammonia poisoning in cattle]

S.S. Kitamura^{1,2}, A.C. Antonelli², C.A. Maruta², M.C.A. Sucupira², C.S. Mori², L.A. Yonezawa³,
L.E.S. Michima², P.C. Soares², E.L. Ortolani²

¹Universidade Anhembi-Morumbi – São Paulo, SP

²Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - USP – São Paulo, SP

³Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP – Botucatu, SP

RESUMO

Para avaliar tratamentos na intoxicação por amônia, 15 novilhos, infundidos com solução de cloreto de amônio, foram distribuídos em três grupos de cinco animais cada e tratados, como: 1 – grupo-controle (C), infundido com solução salina fisiológica (H); 2 – grupo O+H, medicado com aminoácidos do ciclo da ureia (O) e “H”; 3 – grupo O+F+H, o mesmo protocolo do grupo 2 acrescido de furosemida (F). Os animais foram monitorados, colhendo-se amostras sanguíneas e todo volume urinário. Os tratamentos O+F+H e O+H promoveram melhora clínica pronunciada, em relação ao grupo H, isto é, permaneceram em estação, retornaram o movimento de rúmen e o apetite e recuperaram-se do edema pulmonar mais rapidamente. Observaram-se, nos grupos O+F+H e O+H, teores plasmáticos mais baixos de amônia e lactato-L, urina mais abundante, excreção pela urina de maior quantidade de amônio e ureia, depuração mais intensa de amônia do sangue e pH urinário mais baixo. Concluiu-se que os tratamentos propostos apresentaram ação efetiva principalmente por diminuírem a hiperammonemia, por meio da maior excreção renal de amônio e maior transformação hepática de amônia em ureia.

Palavras-chave: bovino, amônia, intoxicação, tratamento

ABSTRACT

Fifteen yearling steers were used to evaluate treatments for ammonia intoxication. The animals subjected to ammonium chloride infusion were distributed into three groups of five animals each, and treated as following: 1 – control group (C), physiological saline solution (H) infusion; 2 – O+H group, urea cycle aminoacids (O) and “H” medication; and 3 – O+F+H group, the same protocol of group 2 plus furosemide (F). The animals were monitored by collection of blood samples and the whole urinary volume. O+F+H and O+H treatments promoted pronounced clinical improvement, in attention to H group, i.e., they remained in standing position, returned ruminal movement and appetite, and recovered more quickly from pulmonary edema. In O+F+H and O+H groups, minor plasmatic levels of ammonia and L-lactate, more abundant urine, major ammonium and urea amount excretion by urine, more intensive ammonia depuration from blood, and lower urinary pH were observed. It was concluded that the proposed treatments had effective action due to hyperammonemia decrease, by major renal ammonium excretion, and hepatic transformation of ammonia in urea.

Keywords: bovine, ammonia, intoxication, treatment

INTRODUÇÃO

Para uma adequada produtividade dos bovinos criados em condições extensivas, é imperiosa a suplementação invernal com fontes de nitrogênio, quer seja ela proteica ou não

(Bortolussi et al., 1996). Devido ao alto custo dos farelos proteicos, é crescente o número de pecuaristas que usam o nitrogênio não proteico, em especial a ureia, junto às misturas minerais nos chamados “sais proteinados” ou com outros alimentos, tais como cana-de-açúcar, melaço e silagem de milho.

Recebido em 25 de agosto de 2009

Aceito em 29 de outubro de 2010

E-mail: sandrakitamura@gmail.com

Embora esse maior emprego de ureia trouxesse avanços à pecuária, ocasionalmente o uso inadequado levou ao surgimento de surtos de intoxicação, geralmente fatais e com prejuízos econômicos (Caldow e Wain, 1991; Ortolani et al., 2000). Estes surtos ocorrem subitamente e são devido à rápida transformação de ureia em amônia no rúmen, com consequente absorção e migração para as células, bloqueando o ciclo de Krebs, aumentando a glicólise anaeróbica e gerando acidose metabólica e hipercalemia terminal. A amônia interfere também no sistema nervoso central e periférico aumentando a condução nervosa e provocando quadro de tetania e convulsão, causando, entre outras complicações, atonia ruminal e meteorismo. Além do mais, como é irritante do tecido pulmonar, a amônia provoca marcante edema (Bartley et al., 1976; Frøslie, 1977; Ortolani e Marcondes, 1995; Ortolani et al., 2000; Kitamura et al., 2003a).

O tratamento de intoxicação por amônia deve ser rápido e baseia-se na administração de ácido acético, para diminuir o pH ruminal e a absorção de amônia. Segundo Radostits et al. (1995), o resultado desse tratamento usual é incerto de improvável eficiência. De fato, Bartley et al. (1976) trataram novilhas com ácido acético precocemente quando do surgimento da tetania, mas, mesmo assim, 80% dos animais sucumbiram. Word et al. (1969) utilizaram o ácido acético quando observaram convulsão em bovinos, e não alcançaram sucesso. Ortolani et al. (2000), em cinco cabras intoxicadas, sendo que duas já apresentavam convulsão, trataram a intoxicação com vinagre e associaram esse tratamento com hidratação intravenosa e furosemida. Todos os animais se recuperaram com sucesso, e os autores especularam a possibilidade de ocorrer maior excreção de amônia pela urina.

Segundo Kitamura e Ortolani (2007), quanto maior a diurese, maior a excreção de amônio pela urina, exigindo maiores doses de cloreto de amônio para intoxicar os bovinos que mais urinam. Isso indica que o pleno funcionamento renal é importante para eliminar a amônia circulante e acelerar o processo de desintoxicação desta no organismo. Contudo, muitos animais apresentam significativa hipovolemia, em especial na convulsão, sendo a redução do fluxo sanguíneo renal conhecido

como uma das primeiras respostas a este estado, diminuindo, assim, a filtração glomerular (Radostits et al., 1995). Desse modo, a hipótese de correção da hipovolemia associada ao uso de um diurético para remover fluidos sequestrados em órgãos, como os pulmões, e o aumento da produção urinária parecem pertinentes.

É reconhecida que a principal forma de desintoxicação da amônia no organismo é por meio do ciclo da ureia, nos hepatócitos, transformando a amônia em ureia. A capacidade de desintoxicação desse ciclo depende da integridade dos hepatócitos, além da atividade enzimática desenvolvida anteriormente à intoxicação, sendo correspondente à quantidade de proteína ou de nitrogênio não proteico ingerido (Frøslie, 1977; Visek, 1979). Outro fator limitante da atividade do ciclo da ureia é a quantidade de aminoácidos participantes do ciclo de Krebs (arginina, citrulina e ornitina), disponíveis no hepatócito. Cerca de 33% de ratos intoxicados com doses letais (DL 99,9%) de amônia sobreviveram após o tratamento com uma combinação destes aminoácidos, enquanto no grupo-controle a sobrevivência foi mínima (1%) (Ortolani e Marcondes, 1995).

O presente trabalho teve como objetivo testar os tratamentos à base de hidratante (H), furosemida (F) e aminoácidos do ciclo da ureia (O) na recuperação de bovinos intoxicados com amônia, por meio de acompanhamento clínico e laboratorial, com ênfase no papel dos rins na desintoxicação desta substância.

MATERIAL E MÉTODOS

Quinze novinhos mestiços de um ano de idade, com peso em torno de 250kg, mantidos em baias individuais, foram alimentados com uma dieta-padrão composta de 75% de feno *coast-cross* e 25% de concentrado comercial para ganhar 200g/dia, e receberam suplemento mineral e água fornecida à vontade. A dieta continha 12% de proteína bruta, sem fonte de nitrogênio não proteico (NNP), e foi fornecida pelo menos dois meses antes do início do experimento. Cada animal foi submetido à intoxicação por amônia uma única vez durante o experimento. O alimento foi retirado 16h antes de cada ensaio, mas a água permaneceu à vontade.

Avaliação de alguns tratamentos...

Antes de cada ensaio, um cateter de polietileno (20cm x 1,4mm) foi inserido na veia jugular esquerda na direção do fluxo sanguíneo. A excreção total de urina foi coletada por meio de um copo plástico implantado no prepúcio. A intoxicação foi causada pela infusão de solução 1,5M de cloreto de amônio (NH_4^+Cl), tamponada previamente para o pH 7,0, na velocidade de 400mL/h, sendo o fluxo controlado por meio de bomba infusora digital. A solução foi infundida até o surgimento do primeiro episódio de convulsão. Em seguida ao surgimento do episódio convulsivo, a infusão de cloreto de amônio foi interrompida, e se convencionou chamar esse tempo como zero. Neste momento, todo animal foi casualmente distribuído em um dos três grupos, de cinco animais cada, segundo o tratamento proposto.

O primeiro grupo foi o controle (C), cujo tratamento foi composto de 1mL/kg de peso vivo (PV) de solução salina fisiológica, infundida pela cânula no decorrer das três horas seguintes. Essa quantidade era diminuta e tinha o intuito de manter a fluidez na cânula. O segundo grupo foi tratado com O+H na dose de 1mL/kg PV de solução de aminoácidos do ciclo da ureia (Ornitargin[®], Laboratórios Baldacci S.A., São Paulo, Brasil) e de 20mL/kg PV de solução salina fisiológica. O terceiro grupo – O+F+H – recebeu os dois medicamentos citados no grupo anterior adicionados de 265mg de furosemida. Os medicamentos O e F foram injetados imediatamente após o fim da infusão de cloreto de amônio, e o tratamento com H continuou no decorrer de três horas.

Amostras de sangue e de urina foram coletadas durante os tratamentos, nos seguintes momentos: à convulsão (tempo zero) e aos 10, 20, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos. Foram determinadas as concentrações de amônia e lactato-L plasmáticos, ureia e creatinina séricas e volume globular. Na urina, foram analisados as concentrações de amônio, ureia e creatinina e o volume total eliminado pelos animais.

Para reduzir a influência do peso corporal sobre o índice de excreção urinária de amônio (IEUA), utilizou-se a fórmula proposta por Chen et al. (1992), calculando, também, o índice de excreção fracional de amônio urinário (IEFAU). Calcularam-se os percentuais de excreção de

amônio e de ureia pela urina em relação à quantidade de NH_4^+Cl injetado. Para tal, foi utilizada a quantidade total dessas substâncias excretadas na urina, segundo Martin Jr. et al. (1981).

Foram monitoradas, durante os tratamentos, as seguintes variáveis: frequência cardíaca, frequência respiratória, movimento de rúmen e temperatura retal. Observou-se o momento em que os animais posicionavam-se em estação, após decúbito, e quando retomavam o apetite. Foram acompanhados, por meio de auscultação, o surgimento e o desaparecimento de sinais indicativos de edema pulmonar, tais como estertores úmidos. O pH urinário foi acompanhado nos momentos citados.

Todas as variáveis urinárias, com exceção do pH urinário, apresentaram distribuição não paramétrica, sendo comparadas pelo teste de Mann-Whitney. As demais variáveis apresentaram distribuição paramétrica, sendo analisadas inicialmente pelo teste F, e quando significativas as diferenças entre médias, foram confrontadas pelo teste de Duncan. Foram calculados o coeficiente de correlação e a equação de regressão linear entre algumas variáveis urinárias, e a significância do último parâmetro foi verificada por meio de teste F (Sampaio, 1998). As análises estatísticas foram processadas com uso de dois programas computadorizados (Minitab release 13/2000 e SAS/2000, versão 8.01).

RESULTADOS

Não se observou diferença entre os tratamentos quanto aos teores de amônia no momento zero. O tratamento O+F+H promoveu diminuição da concentração de amônia plasmática em relação ao grupo-controle a partir do 60ºmin até o final do experimento ($P<0,02$). A partir do 90ºmin, o mesmo fato foi observado no grupo O+H em relação ao grupo-controle. O tratamento O+F+H só foi superior ao O+H no 60ºmin ($P<0,05$). Dentro dos tratamentos ocorreu queda significativa na concentração de amônia, detectada já no 10ºmin nos grupos O+F+H e O+H, e no 60ºmin no grupo-controle ($P<0,05$) (Tab. 1), em relação ao tempo zero.

Tabela 1. Valores médios e desvios-padrão da concentração de amônia plasmática (μ mol/L) em bovinos intoxicados com cloreto de amônio nos diferentes tratamentos

Grupo	Tempo (minutos)							
	0	10	20	30	60	90	120	180
O+F+H	2098,5Aa	1547,6Ab	1232,7Ac	1023,6Ac	491,5Bd	270,8Bde	183,9Be	102,7Be
	$\pm 300,89$	$\pm 235,02$	$\pm 226,44$	$\pm 214,8$	$\pm 135,1$	$\pm 77,62$	$\pm 73,98$	$\pm 56,06$
O+H	1785,4Aa	1475,7Ab	1345,5Ab	1191,5Ab	787,9Aabc	463,3Bd	300,2Bde	91,5Be
	$\pm 307,68$	$\pm 259,93$	$\pm 331,75$	$\pm 229,17$	$\pm 240,5$	$\pm 163,66$	$\pm 105,24$	$\pm 39,93$
Controle	1805,6Aa	1452,3Aab	1439,6Aab	1290,9Aab	1028,8Aabc	847,9Abcd	617Acd	349,4Ad
	$\pm 461,9$	$\pm 427,75$	$\pm 554,51$	$\pm 542,17$	$\pm 474,06$	$\pm 363,99$	$\pm 343,1$	$\pm 243,55$

Letras maiúsculas distintas na coluna indicam diferenças significativas entre os tratamentos.

Letras minúsculas distintas na linha indicam diferenças significativas dentro dos tratamentos.

Do momento zero até o 30^omin, não se observou diferença na concentração de lactato-L entre os tratamentos, porém, a partir do 60^omin, o grupo O+F+H foi sempre inferior ao controle, e a mesma condição ocorreu com o tratamento O+H a partir da 90^omin ($P < 0,03$). Dentro de tratamento, no grupo O+F+H no tempo de 30^omin, verificou-se maior teor de lactato-L em relação ao teor nos tempos de 120^o e 180^omin ($P < 0,03$); no tratamento O+H, o mesmo fato ocorreu do 10^o ao 60^omin em relação aos tempos de 120^o e 180^omin ($P < 0,0008$); no grupo-

controle, semelhante situação ocorreu do 20^o ao 90^omin em relação aos tempos zero e 180^omin ($P < 0,03$) (Tab. 2).

Durante todo o experimento, o grupo O+F+H apresentou maior teor de ureia que o grupo O+H ($P < 0,05$); não se observou diferença entre os grupos controle e O+F+H ($P > 0,12$), e o grupo-controle só foi superior ao O+H no 90^omin ($P < 0,05$). Não ocorreram diferenças dentro de três tratamentos (Tab. 3) entre os tempos estudados.

Tabela 2. Valores médios e desvios-padrão da concentração de lactato-L plasmático (mmol/L) em bovinos intoxicados com cloreto de amônio nos diferentes tratamentos

Grupo	Tempo (minutos)							
	0	10	20	30	60	90	120	180
O+F+H	10,45Aabc	12,20Aab	12,45Aab	13,37Aa	10,81Bab	7,90Babc	5,85Bbc	4,02Bc
	$\pm 5,95$	$\pm 5,66$	$\pm 5,31$	$\pm 4,97$	$\pm 4,11$	$\pm 2,95$	$\pm 2,63$	$\pm 3,68$
O+H	13,05Aab	15,58Aa	16,31Aa	15,49Aa	13,86ABa	10,68Bab	7,70Bbc	4,24Bc
	$\pm 5,03$	$\pm 4,33$	$\pm 3,88$	$\pm 3,60$	$\pm 4,23$	$\pm 4,94$	$\pm 4,56$	$\pm 4,02$
Controle	12,53Ab	15,97Aab	17,84Aa	18,23Aa	18,84Aa	18,26Aa	15,66Aab	11,99Ab
	$\pm 1,81$	$\pm 1,4$	$\pm 2,31$	$\pm 3,32$	$\pm 4,75$	$\pm 3,69$	$\pm 5,04$	$\pm 4,84$

Letras maiúsculas distintas na coluna indicam diferenças significativas entre os tratamentos.

Letras minúsculas distintas na linha indicam diferenças significativas dentro dos tratamentos.

Avaliação de alguns tratamentos...

Tabela 3. Valores médios e desvios-padrão da concentração de ureia sérica (mmol/L) em bovinos intoxicados com cloreto de amônio nos diferentes tratamentos

Grupo	Tempo (minutos)							
	0	10	20	30	60	90	120	180
O+F+H	6,65Aa	6,38Aa	6,45Aa	6,59Aa	6,51Aa	5,71Aa	6,53Aa	6,51Aa
	±1,73	±1,16	±1,77	±1,74	±1,83	±1,83	±1,84	±1,83
O+H	3,58Ba	3,65Ba	3,6Ba	3,55Ba	3,57Ba	3,65Ba	3,76Ba	3,83Ba
	±0,89	±0,88	±0,99	±0,96	±0,99	±0,95	±1,05	±1,11
Controle	5,13ABa	4,88ABa	4,99ABa	4,88ABa	5,10ABa	5,13Aa	5,16ABa	5,17Aba
	±1,29	±1,12	±1,18	±1,17	±1,34	±1,34	±1,28	±1,16

Letras maiúsculas distintas na coluna indicam diferenças significativas entre os tratamentos.

Letras minúsculas distintas na linha indicam diferenças significativas dentro dos tratamentos.

Com exceção do momento zero, em que os valores do volume globular foram mais altos no grupo O+H (46%) que no controle (38%) ($P < 0,02$), não ocorreram diferenças significativas entre os tratamentos. Porém, menores valores em relação ao tempo zero foram constatados a partir do 60ºmin no tratamento O+H ($P < 0,0001$) e do 120ºmin no O+F+H ($P < 0,03$), e não se observou diferença dentro do grupo-controle. Não ocorreram diferenças significativas nos valores de creatinina entre os diferentes tratamentos ($P > 0,05$).

Os animais tratados com O+F+H e O+H urinaram mais abundantemente e eliminaram mais amônio pela urina que os animais controle no decorrer do tratamento ($P < 0,05$) e, na primeira hora, apresentaram índices mais elevados de excreção urinária de amônio urinário que os animais do grupo-controle ($P < 0,05$) (Tab. 4).

O índice de excreção fracional de amônio e a excreção total de ureia foram mais elevados no grupo O+F+H que no controle ($P < 0,05$) na primeira hora, mas não ocorreu diferença no tempo global. Não se observaram diferenças significativas entre tratamentos tanto do índice de excreção de ureia urinária quanto do índice fracional (Tab. 4).

O total de NH_4^+Cl injetado para provocar convulsão foi semelhante entre os grupos. Na primeira hora, os tratados com O+F+H e O+H excretaram pela urina maiores quantidades tanto de amônio e ureia quanto da somatória de ambos. No decorrer das três horas de tratamento, o grupo O+F+H excretou maior quantidade de ureia, e

não ocorreu diferença entre os tratamentos quanto aos valores de amônio ou de ureia+amônio (Tab. 5).

Não se verificou diferença entre tratamentos e dentro dos tratamentos tanto na frequência cardíaca quanto na respiratória. No momento zero, todos os animais apresentaram atonia ruminal. Os animais dos grupos O+F+H e O+H retornaram os movimentos ruminais mais precocemente que os do grupo-controle e recuperaram mais rapidamente o apetite. A temperatura retal foi semelhante entre os grupos, com exceção ao 180ºmin, em que os animais tratados com O+F+H e O+H apresentaram temperaturas mais altas que as do controle. Os novilhos medicados com O+F+H e O+H ficaram de pé mais rapidamente e permaneceram em estação. Oito bovinos apresentaram edema pulmonar, que surgiu, na maioria dos casos, logo após a convulsão, sendo cinco do grupo-controle e três do O+H, e nenhum animal medicado com O+F+H manifestou tal sinal; os tratados com O+H recuperaram-se mais rapidamente que os não tratados. O pH urinário médio no decorrer dos tratamentos foi mais baixo entre os medicados com O+F+H e O+H, que entre os controles.

Quanto menor foi o pH urinário no decorrer do tratamento, maior foi a excreção total de amônio durante o período ($P < 0,001$) (Fig. 1). Quanto maior o volume urinário, menor a média do pH urinário durante o tratamento ($r = -0,53$; $P < 0,05$); quanto maior o volume urinário, maior a excreção de amônio urinário durante o tratamento.

Tabela 4. Valores de mediana de volume urinário, excreção total de amônio e de ureia e índice de excreção urinário de amônio e ureia no decorrer da primeira hora ou até a terceira hora, após diferentes tratamentos de bovinos intoxicados com cloreto de amônio

Variável	Grupo	Até 1ª hora	Global (3h)
Volume urinário (mL)	O+F+H	3690A	11120A
	O+H	4640A	9520A
	Controle	50B	2455B
Excreção total de amônio (mM)	O+F+H	39,65A	79,17A
	O+H	47,45A	88,22A
	Controle	0,42B	13,61B
Índice de excreção de amônio urinário (uM)	O+F+H	1613,4A	2283,2A
	O+H	1416,4A	2598,4A
	Controle	333,1B	1341A
Índice de excreção fracional de amônio urinário (%)	O+F+H	588,1A	851,2A
	O+H	359,6AB	722,5A
	Controle	186,3B	328,2A
Excreção total de ureia (mM)	O+F+H	72,51A	201,4A
	O+H	42,25AB	74,9B
	Controle	1,68B	93,5 AB
Índice de excreção de ureia urinária (mM)	O+F+H	2200,2A	4799,2A
	O+H	866,8A	2333,8A
	Controle	584,4A	5779,1A
Índice de excreção fracional de ureia urinária (%)	O+F+H	101,0A	95,1A
	O+H	74,2A	66,0A
	Controle	107,3A	110,0A

Letras distintas na coluna indicam diferenças significativas entre os tratamentos.

Tabela 5. Médias do total de NH_4^+Cl injetado para obtenção de convulsão e medianas da excreção percentual urinária de amônio ou ureia e ambos na primeira hora e durante as três horas de tratamento em relação ao NH_4^+Cl injetado

Grupo	Excreção (%) urinário de amônio e ureia em relação ao NH_4Cl injetado						
	Total de amônio injetado (mM)	Amônio (1h)	Amônio (Global – 3h)	Ureia (1h)	Ureia (Global – 3h)	Total de amônio + ureia (1h)	Total de amônio + ureia (3h)
O+F+H	356±195,2a	12a	15,5a	22,2a	59,2a	34,2a	77a
O+H	390±118,5a	14a	25,2a	10,1a	21,5b	28,7a	51a
Controle	322±305,8a	0,26b	14,4a	2b	29,8b	2,5b	48,7a
Significância	P>0,90	P<0,04	P>0,29	P<0,03	P<0,05	P<0,05	P>0,11

Letras distintas na coluna indicam diferenças significativas entre os tratamentos.

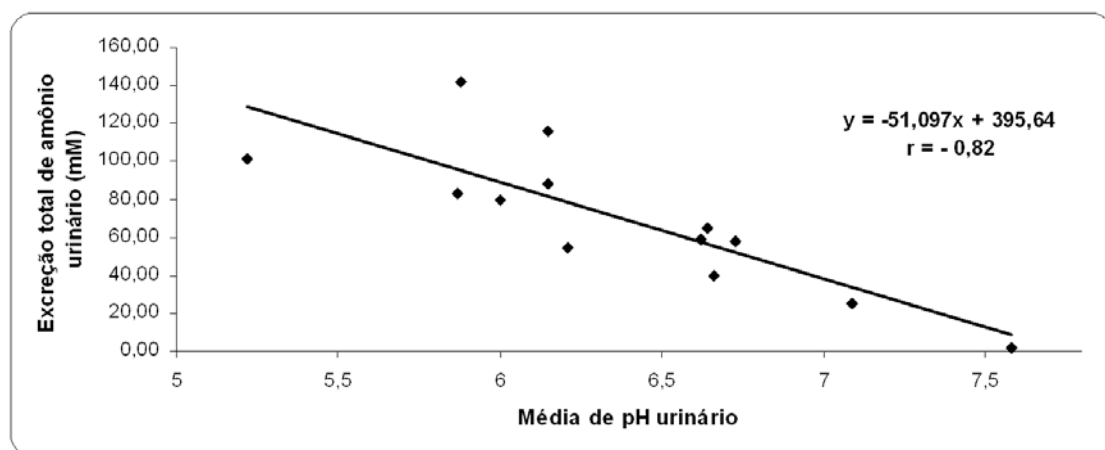


Figura 1. Relação entre a média de pH urinário e a excreção total de amônio urinário (mM) em bovinos intoxicados experimentalmente com cloreto de amônio.

DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que os tratamentos propostos proporcionaram melhora significativa no quadro tóxico, se comparados aos resultados do grupo-controle, ao diminuírem sensivelmente a hiperamonemia, em especial durante a primeira hora após o início do tratamento, quando os animais geralmente sucumbem. Os novilhos do grupo O+F+H apresentaram, na primeira hora, teores de amônia muito abaixo dos constatados quando do surgimento de tremores musculares, ou dos bovinos não tratados. O tratamento O+H também foi mais eficiente em reduzir a hiperamonemia, embora de maneira não tão rápida como no O+F+H. Nenhum animal não tratado morreu, provavelmente pela interrupção da injeção de amônio, que reduziu gradativamente a hiperamonemia, tornando menor a sobrecarga dos efeitos danosos da amônia no organismo.

Embora seja bastante conhecida a importância da desintoxicação da amônia no ciclo da ureia, os presentes resultados demonstraram, semelhante aos obtidos por Kitamura e Ortolani (2007), que os rins possuem papel preponderante na excreção de amônia, via amônio urinário, em especial na primeira hora pós-tratamento. Considerando a quantidade média de amônio e ureia eliminada pela urina durante a primeira hora, os bovinos tratados desintoxicaram maior quantidade de amônio injetado que os do grupo-controle. Da significativa desintoxicação causada pelos tratamentos, cerca de 44% foram gerados pela eliminação de amônia e 56% pelo ciclo da ureia,

demonstrando o quão importante foi o primeiro mecanismo no processo de depuração da amônia do organismo. Este fato também foi constatado pelos maiores índices de excreções tanto urinárias quanto fracionais de amônio na primeira hora, ao indicarem que os animais tratados, principalmente com O+F+H, eliminaram mais amônia por peso metabólico e foram mais aptos em eliminar a amônia da corrente circulatória. Esta maior eliminação de amônia pela urina está intimamente ligada a dois fatores: à maior diurese e ao mais baixo pH urinário constatado nos animais tratados. Segundo Malnic e Marcondes (1986), quanto maior for o volume urinário e menor for o pH urinário, maior será a excreção de amônio pelo túbulo contornado proximal. De fato, semelhante aos resultados obtidos por Kitamura e Ortolani (2007), quanto menor o pH urinário, maior a excreção total de amônio urinário.

A maior diurese, constatada nos grupos O+F+H e O+H, foi causada, provavelmente, pela hidratação rápida que deve ter aumentado a perfusão renal, diminuída pelo estado de desidratação quando do fim do momento de convulsão (Kitamura e Ortolani, 2007). Embora perdessem fluidos pela urina no decorrer do tratamento, os animais desses grupos diminuiram o volume globular no período, que retornou aos valores normais, indicando que a hidratação foi suficiente para repor a volemia.

O uso de aminoácidos do ciclo da ureia nos tratamentos O+F+H e O+H incrementou a atividade do ciclo da ureia na primeira hora, o

que foi constatado pela excreção de ureia urinária no período. Porém, o mesmo fato não se verificou no decorrer de todo o tratamento até a terceira hora, pois não ocorreu diferença na eliminação de ureia entre os não tratados e o grupo O+H. Estes resultados sugerem que os aminoácidos empregados nos tratamentos supriram o ciclo da ureia no auge de sua atividade e que passaram a ter papel mais secundário, em seguida, pois a atividade do ciclo foi exacerbada mesmo nos animais não tratados.

Do ponto de vista prático, esse fato é relevante, pois esses aminoácidos são caros e necessitam ser empregados em altas dosagens, tornando difícil seu emprego rotineiro no protocolo do tratamento dessa intoxicação. Por outro lado, o uso de fluidos e furosemida torna o tratamento muito disponível e com baixo custo. Embora os resultados com estes medicamentos não tenham conseguido reverter adequadamente a intoxicação em ratos (Kitamura et al., 2003b), eles foram muito efetivos em recuperar cinco cabras acometidas deste mal (Ortolani et al., 2000). Com base no custo e na disponibilidade dos fluidos e da furosemida, recomendam-se novos experimentos para estudar a eficiência desses medicamentos na excreção de amônia pela urina.

A furosemida não aumentou o volume urinário nem a excreção de amônia na urina, em relação ao grupo O+H. Mesmo assim, os animais tratados com diurético não desenvolveram edema pulmonar, possivelmente pela ação imediata da furosemida, que foi aplicada pela via intravenosa em seguida à convulsão.

Em relação à dinâmica da concentração de ureia sérica, esperava-se que essa concentração aumentasse muito no decorrer dos tratamentos, devido ao incremento de atividade do ciclo da ureia. Contudo, não ocorreram diferenças nos teores de ureia sanguínea dentro dos grupos, nesse período. Provavelmente, isto pode ser atribuído ao incremento na depuração sanguínea, nos três tratamentos, visto pelo índice de excreção fracional de ureia urinária, que indicou que mais de 74% da ureia na corrente sanguínea foram eliminados na urina, mantendo-se alta esta depuração até o final do experimento.

A redução da hiperamonemia foi acompanhada, paralelamente, da melhora nas condições clínicas dos animais. Os tratados com O+F+H e O+H apresentaram recuperação da hígidez já no final da primeira hora. Animais tratados com ambos os tratamentos recobram a movimentação ruminal, ficaram em estação mais rapidamente e recuperaram o apetite mais precocemente. Essa melhora no estado clínico é indicativa de que o teor de amônia no sistema nervoso central e periférico diminuiu sensivelmente durante o tratamento, restabelecendo as funções ruminais e motoras e o apetite. Muitos animais do grupo-controle permaneceram em estupor e depressão no estado geral por longo tempo e, no término do experimento, apresentaram ligeira hipotermia. Um desses encontrava-se em estado tão deplorável ao término do experimento que foi necessário um tratamento intensivo para a melhora do quadro.

Outro metabólito que refletiu a depuração da amônia do organismo e a consequente recuperação clínica foi o lactato-L, que diminuiu sensivelmente no decorrer da primeira hora com o uso de O+F+H, e no 90ºmin, com o O+H. O alto teor de lactato-L plasmático é decorrente da utilização indevida da via glicolítica anaeróbica para obtenção celular de energia. Esse fato é provocado pelo acúmulo intracelular de amônia, a qual bloqueia o ciclo de Krebs, obrigando as células a obter energia por meios anaeróbicos (Frøslie, 1977; Visek, 1979).

Os valores de volume globular diminuíram dentro do tratamento O+F+H e O+H com o decorrer do experimento. Apesar de esses animais excretarem maior quantidade de urina que os do grupo-controle, eles praticamente corrigiram a volemia de maneira eficiente, provavelmente pela ação do hidratante e pelo retorno de água sequestrada nos tecidos, derivada do efeito irritativo da amônia.

Dos oito novilhos que apresentaram edema pulmonar, evidente nos momentos em seguida à convulsão, três eram do grupo tratado com O+H e cinco do grupo-controle. A recuperação do edema pulmonar foi muito mais rápida no grupo tratado que no grupo-controle.

CONCLUSÕES

Os tratamentos utilizados desintoxicaram mais eficientemente a amônia do organismo, por meio da maior excreção desta pela urina e pela maior atividade do ciclo da ureia, no fígado. A maior eliminação de amônia pela urina foi acompanhada de maior diurese e menor pH urinário. Os tratamentos promoveram eficiente melhora no quadro clínico, verificada pelo restabelecimento mais rápido da movimentação ruminal, do apetite, do tempo para se levantar, do edema pulmonar e da hiperlactemia-L.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARTLEY, E.E.; DAVIDOVICH, A.; BARR, G.W. et al. Ammonia toxicity in cattle. I. Rumen and blood changes associated with toxicity and treatments methods. *J. Anim. Sci.*, v.43, p.835-841, 1976.
- BORTOLUSSI, G.; TERNOUTH, J.H.; McMENIMAN, N.P. Dietary nitrogen and phosphorus depletion in cattle and their effects on liveweight gain, blood metabolite concentrations and phosphorus kinetics. *J. Agric. Sci.*, v.126, p.493-501, 1996.
- CALDOW, G.L.; WAIN, E.B. Urea poisoning in suckler cows. *Vet. Rec.*, v.128, p.489-491, 1991.
- CHEN, X.B.; GRUBIC, G.; ØRSKOV, E.R. et al. Effect of feeding frequency on diurnal variation in plasma and urinary purine derivatives in steers. *Anim. Prod.*, v.55, p.185-191, 1992.
- FRØSLIE, A. Feed-related urea poisoning in ruminants. *Folia Vet. Lat.*, v.7, p.17-37, 1977.
- KITAMURA, S.S.; ANTONELLI, A.C.; MARUTA, C.A. et al. A model for ammonia poisoning in cattle. *Vet. Hum. Toxicol.*, v.45, p.274-277, 2003a.
- KITAMURA, S.S.; ORTOLANI, E.L.; MORI, C.S. et al. Treatments of ammonia intoxication in rats with urea cycle amino acids, furosemide and fluids. *Vet. Hum. Toxicol.*, v.45, p.65-67, 2003b.
- KITAMURA, S.S.; ORTOLANI, E.L. Estudo de diferentes doses de furosemida sobre a função renal de bovinos hípidos. *Cienc. Rural*, v.37, p.1349-1354, 2007.
- MALNIC, G.; MARCONDES, M. (Ed). *Fisiologia renal*. São Paulo: EPU, 1986. 409p.
- MARTIN Jr., D.W.; MAYES, P.A.; RODWELL, V.W. (Ed). *Harper's review of biochemistry*. Los Altos, CA: Lange Medical, 1981. 614p.
- ORTOLANI, E.L.; MARCONDES, M.C.M. Treatment of ammonia intoxication in rats through the use of aminoacids from the urea cycle. *Vet. Hum. Toxicol.*, v.37, p.217-220, 1995.
- ORTOLANI, E.L.; MORI, C.S.; FILHO, J.A.R. Ammonia toxicity from urea in a brazilian dairy goat flock. *Vet. Hum. Toxicol.*, v.42, p.87-89, 2000.
- RADOSTITS, O.M.; BLOOD, D.C.; GAY, C.C. (Ed). *Veterinary medicine – A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*. London: Baillière Tindall, 1995. 1763p.
- SAMPAIO, I.B.M. (Ed). *Estatística aplicada à experimentação animal*. Belo Horizonte: FEPMVZ, 1998. 221p.
- VISEK, W.J. Ammonia metabolism, urea cycle capacity and their biochemical assessment. *Nutr. Rev.*, v. 37, p.273-282, 1979.
- WORD, J.D.; MARTIN, L.C.; WILLIAMS, D.L. et al. Urea toxicity studies in the bovine. *J. Anim. Sci.*, v.29, p.786-791, 1969.