

OS EFEITOS DA DEFICIÊNCIA DE ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS (EFAD) SOBRE DIFERENTES ÓRGÃOS – SÍNTESE REVISIVA E CORRELAÇÕES COM AS GLÂNDULAS SALIVARES SUBMANDIBULARES

ALBINO C.H. ZANATTA*
ANA MARIA L. FERREIRA*
IVAN G. PIZA*

Doação à Biblioteca da UFL, deixada
pela professora do Departamento de
Educação, Dra. Vani Ruiz Viessi. 1987

RESUMO

A análise da literatura sobre EFAD (deficiência de ácidos graxos essenciais) experimentalmente induzida em ratos, evidencia as alterações histológicas provocadas por essa condição nutricional em vários órgãos, não existindo, entretanto, dados referentes a alterações estruturais nas glândulas submandibulares. Tendo em vista fenômenos de dependência ou de similaridade funcional, são propostas algumas correlações entre as glândulas submandibulares e outros órgãos. Dessas correlações emergem inferências segundo as quais, na EFAD, as glândulas submandibulares também deverão estar comprometidas, particularmente nos ductos granuloso e estriado.

INTRODUÇÃO

A deficiência de ácidos graxos essenciais (EFAD) artificialmente induzida em animais de laboratório, resulta em um modelo experimental particularmente útil ao estudo do papel dessas entidades bioquímicas no organismo.

Através desse modelo, os efeitos da EFAD têm sido analisados em diferentes órgãos, dispondo, já, a literatura, de uma quantidade apreciável de dados. Para alguns órgãos, entretanto, a informação disponível é bastante escassa, o que acontece com respeito às glândulas salivares, as quais, além de se constituírem em modelos naturais da maior expressão para a pesquisa em biologia celular, tem, nos últimos anos, despertado cada vez maior atenção, face às evidências e demonstrações de que são órgãos cujo significado funcional não é limitado ao sistema digestivo mas mantém, com outros setores do organismo, estreita interdependência. Basta que se considerem as descobertas de que as glândulas submandibulares de alguns roedores contém polipeptídeos biologicamente ativos sobre diversos sistemas e, também, a conhecida dependência hormonal, especialmente androgênica, a que estão subordinadas. (Detalhadas informações a respeito são disponíveis em recente revisão publicada por BARKA⁽¹¹⁾).

Considerada essa importância cada vez mais tornada evidente das glândulas

salivares e, em especial, das submandibulares de roedores – as mais extensamente estudadas – faz-se oportuna uma abordagem a respeito de suas manifestações sob EFAD e, sobretudo, uma análise dos efeitos da EFAD sobre outros órgãos, com vistas a possíveis correlações histo-funcionais que possam vir a subsidiar novas hipóteses de trabalho.

EFEITOS DA EFAD

O conceito de ácidos graxos essenciais como fatores nutritivos vitais, bem como a deficiência dessas substâncias provocando um quadro de anormalidades em ratos jovens, foi estabelecido a partir dos trabalhos de BURR & BURR^(14, 15). A importância dos ácidos graxos essenciais reflete-se nas mais variadas funções como: promoção do crescimento⁽¹⁴⁾, recuperação ou prevenção de anormalidades da pele^(14, 15, 28, 29); manutenção dos níveis normais de fosfolipídeos^(28, 29); síntese das prostaglandinas^(12, 21, 49); manutenção da imunidade humoral⁽¹⁸⁾; regulação do metabolismo do colesterol⁽²⁹⁾; síntese de esteróides⁽²⁸⁾; manutenção da performance da reprodução⁽¹⁴⁾; e outras.

A deficiência de ácidos graxos essenciais, em ratos, provoca alterações em vários órgãos. Os rins são particularmente afetados e, desta forma, o controle da homeostase torna-se comprometido. Algumas alterações microscópicas

foram descritas por BORLAND & JACKSON⁽¹³⁾, PANOS & FINERTY^(41, 42), AAES-JORGENSEN et alii^(1, 2), FUNCH et alii⁽²⁰⁾ e RICE & JACKSON⁽⁴⁸⁾. Observações quanto a degenerações, dilatação, deposição de gordura e calcificação nos túbulos da cortical e nos ductos da medular, foram as principais modificações encontradas pela maioria dos autores. PANOS & FINERTY^(41, 42), destacaram a ocorrência de um grande acúmulo de sangue entre os túbulos renais, entumescimento dos capilares glomerulares e espessamento da borda em escova dos túbulos proximais.

Outro órgão de vital importância, o fígado, apresenta, nessa deficiência, infiltração gordurosa nos hepatócitos e nas células de Kupffer, na região próxima ao centro do lóbulo hepático, como descreveram RICE & JACKSON⁽⁴⁸⁾, GUGGENHEIN & JURGEN⁽²⁴⁾, FUNCH et alii⁽²⁰⁾ e PANOS & FINERTY^(41, 42). A descoberta de que na deficiência de ácidos graxos essenciais ocorriam modificações na estrutura mitocondrial, levou alguns investigadores, como LEDUC & WILSON⁽³⁶⁾ e STANCLIFF et alii⁽⁵¹⁾, a considerarem esta organela como indicadora extremamente sensível daquela condição, tendo sido demonstrado, por HAYASHIDA & PORTMAN⁽²⁷⁾ e por STANCLIFF et alii⁽⁵¹⁾ que ocorre um aumento de espessura das membranas externas das mitocôndrias hepáticas e um entumescimento mais rápi-

* Professores de HISTOLOGIA – Departamento de Ciências Morfológicas do Centro de Ciências Biológicas.

do em meio de sucrose a 0.3 M.

O sistema genital de animais sob EFAD é outro setor que resulta expressivamente comprometido, tendo sido descritas pronunciadas alterações degenerativas em túbulos seminíferos, por AAES-JORGENSEN et alii(1, 2, 3), ALFIN-SLATER & BERNICK(8), FUNCH et alii(20), PANOS & FINERTY(41), PANOS et alii(44) e WHORTON & CONIGLIO(54). Também em ovários foram observadas alterações histológicas, relatadas por AAES-JORGENSEN, et alii(1, 2), MAEDER(38) e PANOS & FINERTY(42).

Também em glândulas endócrinas tem sido descritas alterações provocadas pela EFAD. Assim, ALFIN-SLATER & BERNICK(8) descreveram o aumento no número das células basófilas na hipófise de ratos machos deficientes. Observações mais extensivas foram efetuadas por PANOS(40), PANOS & FINERTY(41, 42) e PANOS et alii(43, 44), os quais relataram que a hipófise de ratos machos submetidos à deficiência durante nove semanas, apresentava marcado aumento do número de células basófilas do tipo "PAS-purple". A partir da décima semana, havia um progressivo aumento na razão entre as células "PAS-red" e as "PAS-purple" e, ao final de vinte e três semanas, apenas ocasionais células "PAS-purple" eram encontradas, enquanto que as "PAS-red" eram numerosas.

Com base nesses achados, aqueles autores sugeriram que as quantidades de células "PAS-red" e "PAS-purple", quando associadas com as respectivas produções hormonais de LH e FSH, indicariam progressiva deficiência na produção de FSH e aumento na produção de LH, correlacionada com a degeneração testicular que ocorre nessa ocasião.

Descrições de glândulas salivares de ratos submetidos à deficiência de ácidos graxos essenciais, não são, ainda, disponíveis. Apenas análises bioquímicas de lipídeos em glândulas submandibulares de ratos sob essa deficiência, foram relatadas nos trabalhos de ALAM(4) e de ALAM & ALAM(5, 6).

Esses autores sugerem, ainda, em um trabalho mais recente(7), que o aumento na atividade da (Na-K) ATPase em homogenados de glândulas submandibulares de ratos deficientes, reflete maior eficácia na reabsorção de sódio pelos ductos salivares.

CORRELAÇÕES COM AS GLÂNDULAS SUBMANDIBULARES

Os dados encontrados na literatura, sobre o comprometimento da histofisiologia de alguns órgãos, pela EFAD, proporcionam razões que permitem presumir que as glândulas submandibulares também estejam alteradas durante essa deficiência e, em certa extensão, ante a natureza de tais alterações.

Os ductos granulosos da glândula submandibular de roedores são segmentos que, sabidamente, apresentam nítida dependência androgênica, conforme amplamente demonstrado em camundongos por LACASSAGNE(34) e por RAYNAUD(46). Em ratos, GRAD & LEBLOND(22) demonstraram a necessidade de hormônios testiculares e tireoidianos para a manutenção daqueles compartimentos. Outros pesquisadores também demonstraram a dependência das glândulas submandibulares aos hormônios tireoidianos (ARGONS & CORRAL-SALETA(9); CLARCK et alii(16); KOFOED et alii(32); KRAINTZ & KIRSBAUM(33); LUCKMAN(37) e RAYNAUD(46, 47) e, ainda aos hormônios hipofisários (BAKER et alii(10); DESCLIN(17); LACASSAGNE & CHAMORRO(35)) e adrenocorticotróficos RAYNAUD(46).

Está evidenciado que, durante a EFAD, os testículos são marcadamente afetados, muitas vezes com severa degeneração e perda da capacidade reprodutiva(1, 3, 19, 20, 23, 41, 44, 54). Sob essa mesma condição experimental, a hipófise manifesta alterações semelhantes às que o animal exibe pós-castração(40, 41, 42, 44) e, também, a tireóide e as adrenais apresentam atividade anormal(8, 26, 39). Portanto, o desarranjo endócrino durante a EFAD deve ser profundamente considerado, com o que corroboram os dados de JENSEN & PRIVETT(30) e de HAEFFNER & PRIVETT(25), de que ratos hipofisectomizados desenvolvem sintomas dermais semelhantes aos que ocorrem na EFAD.

À luz dessas informações cabe admitir-se que os ductos granulosos das glândulas submandibulares estariam particularmente comprometidos durante a EFAD ao menos pela diminuição da fração de volume que esses segmentos ocupam no órgão. Cabe considerar, ainda, que o tempo necessário para que essa alteração seja manifesta, corres-

ponde, paralelamente, à diminuição nos níveis de testosterona, associada à degeneração testicular, ao mesmo tempo em que outros órgãos, como a hipófise, a tireóide e as adrenais, manifestam suficiente desarranjo para também deixarem de concorrer para a manutenção desses ductos.

Outro compartimento das glândulas submandibulares a estar comprometido durante a EFAD, deverá ser o ducto estriado. Esse segmento apresenta, na sua constituição, elementos celulares com características de células transportadoras de íons, função esta que efetivamente executam, conforme descrito por TAMARIN & SREEBNY(52). Outros autores, como PEASE(45) e TRUMP(53) acreditam que essas células exerçam, também, reabsorção de água. A partir de tais observações, os ductos estriados foram considerados por JUNQUEIRA(31) e por SCOTT & PEASE(50), como sendo funcionalmente similares aos túbulos proximais dos rins. A similaridade funcional do túbulo proximal do rim — que sofre alterações com a EFAD — com o ducto estriado da glândula submandibular é sugestivo de que este compartimento glandular também se apresenta alterado durante aquela deficiência. Acresce que as células do ducto estriado são ricas em mitocôndrias, as quais foram consideradas por LEDUC & WILSON(36) e por STANCLIFF et alii(51), como os indicadores mais sensíveis da EFAD. É, também, subsidiário, o fato de que em animais sob EFAD, verifica-se aumento na atividade da (Na-K) ATPase nas glândulas submandibulares (ALAM & ALAM(7)) o que indica alteração na atividade de reabsorção de sódio.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise das pesquisas efetuadas em glândulas salivares, revela seu profundo significado não só para o sistema digestivo, como para outros setores do organismo, em decorrência do que, sob condições nutricionais adversas, o prejuízo orgânico deve ser, em parte, decorrente também de perturbações histofuncionais nesses órgãos. Os dados sobre os efeitos da EFAD sobre vários órgãos, possibilitam inferir que também a biologia das glândulas submandibulares esteja comprometida, particularmente com relação a dois de seus segmentos constituintes:

1. — Os ductos granulosos das glândulas submandibulares de ratos sob

EFAD, devem estar alterados, ao menos em sua fração de volume, dada a sua dependência androgênica e, mesmo, de secreções endócrinas de outras origens;

2. — Os ductos estriados devem apre-

sentar alterações, devidas à EFAD, em função de modificações mitocondriais e da similaridade funcional com os túbulos proximais dos rins, os quais sofrem expressivas modificações sob essa deficiência.

Estas considerações constituem-se em bases para a formulação de hipóteses que carecem, ainda, de verificação experimental.

ABSTRACT

From analysis of the literature on EFAD induced disturbances in rats it is concluded that histological alterations in various organs are well known but there is no data about structural modifications on submandibular salivary glands. Taking into account phenomenon of dependency or of functional similarity, some correlations, between the submandibular and other organs are proposed. These correlations lead us to believe that, under conditions of EFAD, the submandibular salivary glands may display alterations, particularly in granulous and striated ducts.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAES-JORGENSEN, E.; FUNCH, J.P.; ENGEL, P.E.; DAM, H. The role of fat in the diet of rats. 9. Influence on growth and histological findings of diets with hydrogenated arachis oil or no fat, supplemented with linoleic acid or raw skim milk, and, of crude casein compared with tiamin casein. *Brit. J. Nutr.*, 10: 292-305, 1956.
- AAES-JORGENSEN, E.; FUNCH, J.P.; DAM, H. The role of fat in the diet of rats. 10. Influence on reproduction of hydrogenated arachis oil as the sole dietary fat. *Brit. J. Nutr.* 10: 317-325, 1956.
- AAES-JORGENSEN, E.; FUNCH, J.P.; DAM, H. The role of fat in the diet of rats. 11. Influence of a small amount of ethyl linoleate on degeneration of spermatogenic oil as the sole dietary fat. *Brit. J. Nutr.*, 11: 298-304, jan., 1957.
- ALAM, S.Q. Effect of feeding different levels of corn oil on the composition of submandibular salivary gland in rats. *Archs. Oral Biol.*, 20: 97-102, 1975.
- ALAM, S.Q. & ALAM, B.S. Fatty acid composition of submandibular salivary gland lipids in essential fatty acid deficient rats. *J. Nutr.*, 108: 1640-1651, 1978.
- ALAM, S.Q. & ALAM, B.S. The concentrations of free fatty acids, triglycerides and phospholipids in submandibular salivary glands of rats in essential fatty acid deficiency. *J. Dent. Res.*, 58: 1640-1643, 1979.
- ALAM, S.Q. & ALAM, B.S. Effect of essential fatty acid deficiency on acyl group composition of plasma membranes and (Na⁺K⁺) ATPase activity submandibular salivary glands in rats. *Adv. physiol. Sci.*, 28: 257-260, 1981.
- ALFIN-SLATER, R.B. & BERNICK, S. Changes in tissue lipids and histology resulting from essential fatty acid deficiency in rats. *Am. J. Clin. Nutr.*, 6: 613-624, Nov. 1958.
- ARGONS, J.J. & COBRAL-SALETA, J.M. La glandula submaxilar de la rata macho bajo diversos tratamientos hormonales. *Rev. Soc. Argenta Biol.*, 36: 334-342, 1960.
- BAKER, B.L.; CLAPP, H.W.; LIGHT, J.A. Hormonal influences on the cytology and physiology of salivary glands. In: SREENBNY, L.M. & MEYER, J. *Salivary glands and their secretions*. New York, Pergamon, 1964. p. 63-81.
- BARKA, T. Biologically active polypeptides in submandibular glands. *J. Histochem. Cytochem.*, 28(8): 836-839, 1980.
- BERGSTRON, S.; DANIELSON, H.; SAMUELSON, B. The enzymatic formation of prostaglandin E₂ from arachidonic acid prostaglandins and related factors 32. *Biochim. Biophys. Acta.*, 90: 207-210, 1964.
- BORLAND, V.G. & JACKSON, C.M. Effects of a fat free diet on the structure of kidney in rats. *Arch. Pathol.*, 11(5): 687-708, 1931.
- BURR, G.O. & BURR, M.M. A New deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J. Biol. Chem.*, 82(2): 345-367, 1929.
- BURR, G.O. & BURR, M.M. On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *J. Biol. Chem.*, 86: 587-621, 1930.
- CLARK, G.P.; SHAFER, G.W.; MULLER, C.F. Effect of hormones on structure and proteolytic activity of salivary glands. *J. Dent. Res.*, 36: 403-408, 1957.
- DESCLIN Jr., J. Recherches sur la masculinization spontanée et expérimental des glandes sous-maxillaires chez la souris female. *Arc. Biol.*, 71: 235-268, 1960.
- DE WILLE, J.W.; FRAKER, P.J.; RONSON, D.R. Effects of essential fatty deficiency; and various levels dietary polyunsaturated fatty acids, on humoral immunity in mice. *J. Nutr.*, 109: 1018-1027, 1979.
- EVANS, H.M. & LEPKOVSKY, S. (1934) apud PANOS, T.C. & FINERTY, J. C. 1953.
- FUNCH, J.P.; AAES-JORGENSEN, E.; DAM, H. The role of fat in the diet of rat. 12. Effect on rats of type and quality of dietary fat with and without linoleate supplementation. *Brit. J. Nutr.*, 11: 426-433, 1957.
- GOTTENBOS, J.J.; BERTHUISIS, Van DORP, D.A. Essential fatty acid bioassay of prostaglandin E₁ in rats and mice. In: BERGSTRON, S. & SAMUELSON, B. *Prostaglandins* (nobel Symposium 2). New York, Intercience, 1967. p. 57-62.
- GRAD, B. & LEBLOND, P. The necessity of testis and thiroid hormones for the maintenance of the serous tubules of the sub-maxillary gland in the male rat. *Endocrinology*, 45(3): 250-266, 1949.
- GREEMBERG, S.M. & ERSHOFF, B. H. Effects of chorionic gonadotropin on sex organs of male rats deficient in essential fatty acids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 78: 552-554, 1951.

24. GUGGENHEIN, M. von. & JURGENS, R. Das schachtelhalmechwanzaynpton bei saugenden jungtatten und die beziehungen der ungesattigten fettsauren zu vitaminen des B-komplexes. *Helv. Physiol. Acta.*, 2: 417-433, 1944.
25. HAEFFNER, E.W. & PRIVETT, O.S. Development of dermal symptoms resembling those of an essential fatty acid deficient in imature hypophysectomized rats. *J. Nutr.*, 103: 74-79, 1973.
26. HAYASHIDA, T. & PORTMAN, O.W. Effects of essential fatty acid deficiency on rat adrenal composition and secretory activity. *Am. J. Physiol.*, 197: 893-896, 1959.
27. HAYASHIDA, T. & PORTMAN, O.W. Mitochondrial dehydrogenase acitivity of rat liver deficient in essential fatty acids. *Arch. Biochem. Biophys.*, 91: 206-209, 1960.
28. HOLMAN, R.T. Biological activities of and requirements for polyunsaturated acid. *Prog. Chem. Fats Othel. Lipids.*, 9: 611-682, 1966a.
29. HOLMAN, R.T. Essential fatty acid deficiency. *Prog. Chem. Fats. Othel. Lipids.*, 9: 279-348, 1966b.
30. JENSEN, B. & PRIVETT, O.S. (1969) apud HAEFFNER, E.W. & PRIVETT, O.S. 1973.
31. JUNQUEIRA, L.C.U. Studies on the physiology on rat and mouse submaxillary glands. III. On the function of the striated ducts of the mammalian salivary glands. In: SREENBNY, L.M. & MEYER, J., ed. *Salivary glands and their secretions*. New York, Pergamon, 1964.
32. KOFOED, J.A.; HOUSSAY, A.B. CURRELO, H.M.; TOCCE, A.A.; GANPER, H.G.; BARCELO, A.C. Influence of the thyroid upon the glycosaminoglycans in the salivary glands in the rat. *Arch. Oral Biol.* 18: 481-485, 1973.
33. KRAINTZ, L. & KIRSBAUM, A. Influence of thyroid and testicular hormones on the mouse submaxillary gland and kidney. *Anat. Rec.* 127: 318-319, 1957.
34. LACASSAGNE, A. Dimorphisme sexuel de la glande sous maxillaire chez la souris. *C.R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 133: 180-181, 1940.
35. LACASSAGNE, A. & CHAMORRO, A. Réaction a la testostérone de la glande sous-maxillaire, atrophiée consecutivement a l'hypophysectomie chez la souris. *C.R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 134: 223-224, 1940.
36. LEDUC, E.H. & WILSON, J.W. Effect of EFA deficiency on ultrastructure and growth of transplantable mouse hepatoma BRL. *J. Nat. Cancer Inst.*, 33: 721-739, 1964.
37. LUCKMAN, C.E. The response of the submaxillary glands of mature mice to treatment with the hormones of the thyroid gland and the testis. *Anat. Rec.*, 139: 77-83, 1961.
38. MAEDER, E.C. The effect of fat in simplified diets on the reproductive organs of the female albino rat during gestation. *Anat. Rec.* 70(1): 73-88, 1937.
39. MORRIS, D.M.; PANOS, T.C.; FINERTY, J.C.; WALL, R.L.; KLEIN, G.F. Relation of thiroid activity to increased metabolism induced by fat deficiency. *Nutrition*, 62: 119-128, 1957.
40. PANOS, T.C. Effects of fat deficiency on the endocrine system in rats. *J. Pedit.*, 63: 1167-1178, 1963.
41. PANOS, T.C. & FINERTY, J.C. Effects of a fat-free diet on growing male rats with special reference to the endocrine system. *J. Nutr.*, 49: 397-423, 1953.
42. PANOS, T.C. & FINERTY, J.C. Effects of a fat-free diet on growing female rats, with special reference to the endocrine system. *J. Nutr.*, 54: 315-331, 1954.
43. PANOS, T.C.; FINERTY, J.C.; WALL, R.L. Increased metabolism in fat deficiency: relation to dietary fat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 93(3): 581-584, 1956.
44. PANOS, T.C.; KLEIN, G.F.; FINERTY, J.C. Effects of fat deficiency on pituitary gonad relationships. *J. Nutr.*, 68: 509-540, 1959.
45. PEASE, D. (1956) apud TAMARIN, A. & SREEBNY, L.M., 1965.
46. RAYNAUD, J. Controle hormonal de la glande sous-maxillaire de la souris. *Bull. Biol. Fr. Belg.*, 94: 399-523, 1960.
47. RAYNAUD, J. The action of thiroid and adrenal glands on the submaxillary gland of mice. In: SREEBNY, L.M. & MEYER, J. *Salivary glands and their secretions*. New York, Pergamon, 1964. p. 47-62.
48. RICE, H.G. & JACKSON, C.M. Effects of fat-free diet on histological fats in vaious organs of the rat. *Proc. Soc. Exp., Biol. Med.*, 31: 814-816, 1934.
49. SAMUELSON, B. Biosyntehsis of prostaglandins. *Fed. Proc.*, 31: 1442-1450, 1972.
50. SCOTT, B.L. & PEASE, D.C. (1959) apud TAMARIN, A. & SREEBNY, L.M. 1965.
51. STANCLIFF, R.C.; WILLIAMS, M.A.; UTSUMI, K.; PACKER, L. Essential fatty acid deficiency and mitochondrial function. *Arch. Biochem. Biophys.* 131: 629-642, 1969.
52. TAMARIN, A. & SREEBNY, L.M. The rat submaxillary salivary gland. A correlation study bu light and electron microscopy. *J. Morph.* 117: 295-352, 1965.
53. TRUMP, B. (1961) apud TAMARIN, A. & SREEBNY, L.M., 1965.
54. WHORTON, A.R. & CONIGLIO, J.G. Fatty acid synthesis in testes of fat-deficient and fat supplemented rats. *J. Nutr.*, 107: 79-86, 1977.