

*Este memorial
foi devidamente
corrigido conforme original
CCPG/036/83.
Piracicaba, 18 de Junho 1991
T. Ambrósio, M. P. H.*

PAULO CESAR HADDAD

ESTUDO DA REGENERAÇÃO PONDERAL E FUNCIONAL DE FÍGADO DE
RATOS, PARCIALMENTE HEPATECTOMIZADOS, SUBMETIDOS A
TRATAMENTO COM PAPAINA.

Tese apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba
da Universidade Estadual de
Campinas, para a obtenção do
título de Mestre em Ciências
Área de Farmacologia.

30/9/03037

PIRACICABA

- 1990 -

H117e

13475/BC

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

À minha esposa SILVIA, cuja dedicação, apoio e incentivo
me dão forças para prosseguir na minha missão;

Aos meus filhos, JULIANA e PAULO CESAR razão maior da
minha honestidade e dedicação;

Dedico esse trabalho.

Ao meu Pai, que nos atos e palavras, procurava transmitir a
mensagem de que:

Quem passou pela vida em branca nuvem
e em plácido repouso adormeceu;
Quem não sentiu o frio da desgraça,
Quem passou pela vida e não sofreu:
Foi espectro de homem, não foi homem,
Só passou pela vida, não viveu.

"Ilusões da vida"

Francisco Otaviano

À minha Mãe, minha sempre amiga Mãe;

minha alegria de ser filho.

Aos meus irmãos, cunhados e sogros, que sempre me
apoiam e me ajudam,

meu muito obrigado.

João de Deus

Ao Prof. Doutor THALES ROCHA DE MATTOS FILHO, não só pelo
apoio como orientador desse trabalho, mas pelos ensinamento
s transmitidos no dia a dia, sendo incisivo e imutável
no que tange a retidão de atos e palavras de um homem,

minha gratidão.

Ao Prof. Doutor PEDRO PAULO BARROS, que o acaso do destino nos fez grandes amigos e, cuja postura profissional trouxe subsídios para minha formação como pós-graduado,

meu muito obrigado.

À Professora MARIA EMIKO SAITOW, do Departamento de Química
ca e Bioquímica, do Instituto de Ciências Biológicas da
PUCCAMP, que me orientou e auxiliou nas dosagens de proteína
nas e transaminases, contribuindo dessa maneira com meu
aprendizado e aprimoramento científico,

minha gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor CARLOS ALBERTO VOGT, Magnífico Reitor da UNICAMP, pelo apoio ao ensino e à pesquisa em nosso meio universitário.

Ao Professor Doutor SIMONIDES CONSANI, Diretor da FOP/UNI CAMP, pela dedicação e trabalho desenvolvidos em prol do engrandecimento de nossa Faculdade.

Ao Professor Doutor RENATO ROBERTO BIRAL, Diretor Associado da FOP/UNICAMP, pelo apoio e incentivo à pesquisa em nossa Faculdade.

Ao Professor Doutor THALES ROCHA DE MATTOS FILHO, Coordenador dos Cursos de Pós-Graduação da FOP/UNICAMP, pela atenção dispensada.

À Professora Doutora MARIA DE LOURDES GARBOGGINI DA GAMA , Coordenadora do Curso de Pós-Graduação - Área de Farmacologia, da FOP/UNICAMP, pela dedicação para com os alunos.

Ao Professor RONALDO WADA, pela colaboração na avaliação estatística deste trabalho.

Aos Professores do Curso de Pós-Graduação - Área de Farmacologia da FOP/UNICAMP Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE, Prof. Dr. SAMIR TUFIC ARBEX, Prof. Dr. JOSÉ RANALI e Prof. Dr. AMADO LEONÍSIO DE AZEVEDO, pelos ensinamentos transmitidos.

Às funcionárias ANTONIA LUIZA MOREIRA DOS SANTOS (Auxiliar de Laboratório), DIRCE CÂNDIDO DOS SANTOS (Laboratorista) e IVA APARECIDA PEREIRA COSTA (Técnica de Laboratório) do Departamento de Química e Bioquímica, do Instituto de Ciências Biológicas da PUCCAMP, pelo auxílio técnico nas análises laboratoriais.

Ao funcionário ALBERTO ANTONIO ARAUJO CORREIA (Biólogo - Técnico de Laboratório) do Departamento de Ciências Fisiológicas, do Instituto de Ciências Biológicas da PUCCAMP, pelo auxílio no manuseio dos animais.

À Bibliotecária SUELI DUARTE DE OLIVEIRA SOLIANE, Bibliotecária Chefe da Biblioteca da FOP/UNICAMP, que gentilmente nos auxiliou na ordenação da revisão bibliográfica da tese.

À Secretária ANA MARIA COSSA DE ARRUDA OLIVEIRA, Secretária da Comissão dos Cursos de Pós-Graduação da FOP/UNICAMP, pela dedicação e boa vontade com que sempre nos atendeu quando solicitada.

À funcionária SUZETE REGINA TOBIAS NEDER, Secretária do Departamento de Morfologia, da FOP/UNICAMP, pelos serviços datilográficos.

Ao CNPq e à UNICAMP, pelo apoio financeiro (Bolsa de Estudo) prestado, que foi de suma importância na elaboração deste trabalho.

E, finalmente os agradecimentos às pessoas que di
reta ou indiretamente contribuíram na elaboração e confecção
deste trabalho.

CONTEÚDO

	p.
INTRODUÇÃO	1
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
PROPOSIÇÃO	17
MATERIAL E MÉTODOS	18
SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA	28
RESULTADOS	31
DISCUSSÃO	61
CONCLUSÕES	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
RESUMO	74

I - INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

Uma propriedade essencial dos tecidos de animais é sua capacidade de responder defensivamente a estímulos lesivos. Tal propriedade se manifesta de alguma forma na maioria das espécies, apresentando complexidade proporcional ao nível de especialização biológica alcançada pela espécie em questão. O mecanismo defensivo é observado, talvez na sua forma mais simples, na fagocitose e digestão intracelular de bactérias e outros materiais nocivos, por células especializadas de invertebrados marinhos que sequer possuem sistema vascular rudimentar. A resposta à lesão atinge seu nível de sofisticação máximo nos vertebrados, na forma de complexa sequência de manifestações humorais e celulares denominada inflamação.

Embora a inflamação seja fenômeno conhecido desde a antiguidade, o conceito de que ela é reação normal basicamente defensiva e, portanto, geralmente desejável à lesão celular, é relativamente recente. As características clínicas da inflamação (tumor, rubor, calor, dor e perda de função) levaram os médicos da Grécia antiga a considerá-la como processo patológico. Tal pensamento permaneceu inalterado em sua essência, até os trabalhos de Virchow, Cohnheim, Metchnikoff (Neidle, 1983) e outros do final do século XIX. As investigações destes cientistas forneceram os primeiros dados descritivos sobre as alterações celulares e vasculares que ocorrem na inflamação.

A inflamação consiste em um processo que se inicia por lesão sub-letal do tecido, e termina com sua des

truição permanente ou cura completa. Normalmente a lesão tecidual dá origem a uma série de manifestações humorais e celulares aparentemente bem controladas, conduzindo à localização da lesão, remoção dos agentes nocivos, reparo do dano físico e, finalmente, restituição funcional do tecido lesado. A sequência de eventos é iniciada e, presumivelmente, controlada por mediadores químicos endógenos. Estes mediadores, formados no local da lesão, existem normalmente na forma de precursores inativos no plasma, ou encontram-se sequestrados no interior das células. O estímulo que origina a inflamação atua por dois mecanismos possíveis: ativação de mediadores químicos extracelulares, ou liberação de mediadores intracelulares. A liberação se dá por mecanismos citotóxicos, nos quais a célula é destruída e seu conteúdo em mediadores é liberado, ou por mecanismos não-citotóxicos, nos quais os mediadores são secretados ativamente, ou ainda, por ambos os mecanismos. Outros mediadores são produzidos após o início da resposta inflamatória e estes contribuem para a ocorrência das etapas subsequentes. As duas etapas fundamentais do processo inflamatório que são o aumento da permeabilidade da microvasculatura e o acúmulo e ativação de leucócitos, podem ambas ser atribuídas, à ação de agentes químicos específicos. Contudo a modificação do processo inflamatório com o auxílio de agentes químicos vem sendo tentado desde a antiguidade. As propriedades antiinflamatórias de extratos vegetais contendo salicilatos eram conhecidas e utilizadas desde antes da era cristã. Embora, atualmente, haja disponibilidade de fármacos em maior número e, possivelmente, mais eficazes, uma característica importante destes agentes permanece inalterada que é sua ação paliativa e não curativa. Mesmo sendo capazes de aliviar com

pletamente as sensações incômodas e os sintomas da inflamação, os agentes antiinflamatórios não combatem as causas, alterando apenas o curso do processo. Além da incapacidade de eliminar o estímulo inflamatório, esses fármacos apresentam outros inconvenientes. Por interferirem na resposta inflamatória, e les podem comprometer os mecanismos de defesa do organismo e, ainda causarem efeitos colaterais adversos em grande escala. Na realidade esses fármacos caracterizam-se pela proximidade entre as doses eficazes e as tóxicas e, portanto, o seu uso crônico contribui para o aparecimento dos efeitos colaterais indesejáveis.

Muitos são os trabalhos que relatam os efeitos tóxicos dos antiinflamatórios, sejam eles esteróides, não esteróides, não enzimáticos e enzimáticos.

Kvinnsland (1974), Widdowson (1978) e Silva e cols. (1985), demonstraram que a papaina, antiinflamatório enzimático de origem vegetal, interfere no crescimento de ratos. As alterações produzidas pela papaina podem levar a uma redução no comprimento dos ossos longos, deformidades craniofaciais, mal formação da coluna e aumento de volume nos rins, ptuitária, baço e fígado.

Devido à sua importância como órgão metadolizador de drogas, através dos seus sistemas enzimáticos, e como sintetizador de componentes orgânicos de importância vital, o fígado tem sido muito utilizado como modelo experimental, onde são avaliados os mais variados aspectos de sua morfologia e seus processos fisiológicos e bioquímicos. As suas funções básicas podem ser divididas em:

- 1- Funções vasculares, para armazenamento e filtração do sangue.

2- Função secretora, para a secreção da bile no interior do trato gastrintestinal.

3- Funções metabólicas, implicadas na maior - parte dos sistemas metabólicos do organismo.

Dentre as funções metabólicas podemos destacar o metabolismo dos carboidratos, dos lipídeos e das proteínas. Através dos seus sistemas enzimáticos especializados naturais, esse órgão desempenha, ainda, importante função no metabolismo de fármacos.

O meio químico muito ativo do fígado é bem conhecido por sua capacidade de desintoxicar, ou excretar na bile, muitas medicações diferentes, incluindo as sulfonamidas, as penicilinas, a ampicilina e a eritromicina. De forma semelhante, vários hormônios diferentes são alterados quimicamente ou secretados, incluindo a tireoxina e praticamente todos os esteróides, como o estrogênio, o cortisol e a aldosterona.

A maioria das substâncias medicamentosas é metabolizada pelas enzimas microssômicas hepáticas.

Devemos salientar que se o organismo dependesse apenas dos mecanismos de excreção para eliminar os medicamentos, os compostos lipossolúveis seriam retidos quase que indefinidamente.

Os sistemas enzimáticos concernentes a biotransformação de muitos medicamentos, hormônios esteróides e lipídios estão localizados no retículo endoplasmático liso hepático (ergastoplasma). A atividade de enzimas metabolizadoras de substâncias nos microssomos hepáticos, bem como a estrutura e a quantidade do retículo endoplasmático de su

perfície lisa, são influenciadas marcadamente pela administração de várias substâncias e hormônios, bem como pela idade, sexo, raça, temperatura, estado nutricional e estado geral de saúde do animal. Tais influências foram observadas por Remmer e Merker e col. (1963), que após a administração de repetidas doses de fenobarbital, em coelhos, verificaram um aumento quantitativo do retículo endoplasmático liso das células do fígado, e aumento da atividade das enzimas oxidadoras de drogas.

Além das funções já descritas, o fígado apresenta também um alto poder de regeneração. Essa propriedade hepática tem sido bastante explorada pelos pesquisadores, principalmente para estudar a influência de fármacos sobre os processos envolvidos na regeneração.

Assim, Higgins & Anderson (1931), desenvolveram, em ratos, uma técnica de hepatectomia parcial que consiste na extirpação dos lóbulos central e lateral esquerdo do órgão, o que corresponde a aproximadamente $2/3$ da massa hepática total. Como se depreende do trabalho de Bucher (1963), essa técnica permitiu o desenvolvimento e a realização de sofisticados estudos de elevado nível científico, abordando os mais variados aspectos da sequência de eventos que ocorrem no fígado em regeneração. A avaliação da capacidade regenerativa do fígado, nos seus aspectos morfológicos e funcionais, tem sido objeto de muitos estudos, notadamente quando os animais utilizados nos experimentos estão recebendo fármacos. Esses trabalhos revestem-se de grande importância, pois, como já nos referimos anteriormente, os sistemas enzimáticos do fígado são responsáveis pela biotransformação das drogas e por essa razão podem sofrer alterações quando sob a influência

das mesmas.

Portanto, por se tratar de um órgão de suma importância na biotransformação de medicamentos e apresentar um alto poder de regeneração, o fígado tem sido alvo de muitos estudos.

II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A eficácia da papaína como antiinflamatório, tem sido testada por vários autores. Para tanto foram realizados muitos trabalhos, com as mais variadas proposições.

THOREK e PANDIT (1974), referem em seu trabalho, que mesmo observando menor grau de inflamação em pacientes tratados com papaína, quando comparados com pacientes - controle que não receberam a enzima, a diferença não foi considerada estatisticamente significativa.

CACI e GLUCK (1976), estudaram a eficácia da prednisolona e da papaína, como inibidores de complicações ocasionais que sucedem a remoção de 3.^{os} molares mandibulares impactados. Tanto a prednisolona quanto a papaína foram efetivas em reduzir sequelas cirúrgicas bucais (trismo, dor e edema) embora a prednisolona tenha se mostrado mais potente.

Por outro lado, alguns autores relataram a ocorrência de alterações vasculares e alterações nos componentes sanguíneos.

INNERFIELD (1961), constatou que após a administração oral de pequenas doses de papaína (10 mg a cada 4 horas por 48 horas para o homem; dose única de 60 mg para o cão e dose única de 50 mg para o coelho) ocorria aumento de atividade de antitrombina plasmática, ao passo que a administração de grandes doses (200 mg/hora por 4 horas para o homem, 3000 mg dose única para o cão, e 1000 mg dose única para o coelho) levava ao decréscimo de atividade, assim como à administração de pequenas (10 mg dose única) e grandes (1000 mg dose única) doses de papaína via oral aumentaram a ativi-

dade da antitrombina urinária.

INNERFIELD e WEINICK (1961), revelaram que a administração oral de grandes doses de papaína (200 mg/h por 4 horas), no ser humano, resulta em decréscimo no tempo de coagulação da trombina e aceleração no tempo de lise do coágulo de euglobina.

INNERFIELD e cols (1965), observaram que em pacientes tratados com streptoquinase (10.000 SK unidades) ou papaína (6 doses de 7,5 mg a cada 30'), ocorria uma redução no tempo de formação de fibrina e aumento no tempo de formação de coágulo.

MARTORANA e cols (1982), revelaram que a administração de papaína, em spray, em cães, leva à diminuição da pressão do sangue arterial e aumento da resistência articular no pulmão.

Com relação ao tecido cartilaginoso, SCHECK e cols (1975), detectaram grande desenvolvimento do retículo endoplasmático rugoso e, comparativamente menor desenvolvimento nas membranas do Aparelho de Golgi, nos condrócitos que foram formados na proximidade da cartilagem defeituosa, produzida após injeção intraarticular de papaína (10 mg) e cortisona (5 mg), em cães.

Em seus estudos HAVDRUP e TELHAG (1977), observaram que o uso de papaína (40 mg), na articulação do joelho de coelhos provoca degeneração da cartilagem articular. Esta degeneração provoca a proliferação de células e o início da atividade osteoblástica.

NAKANO e cols (1979), relataram que após injeção intraarticular de papaína (240 mg), em porcos, foi observada erosão em côndilos femurais e tibiais, tornando os

mais coxos. As articulações afetadas demonstraram desgaste na cartilagem articular que foi associada a perdas na matriz glicosaminoglicanas e celularidade após a injeção de papaína. A concentração de ácido urônico apresentou-se elevada no soro e na urina.

HAVDRUP e cols (1982), mostraram que quando papaína (10 mg) é injetada intraarticularmente, na articulação do joelho de coelhos adultos, desenvolveram-se alterações degenerativas na cartilagem articular. Por outro lado, as injeções intravenosas de papaína (10 mg/Kg), não resultaram em nenhuma alteração degenerativa significativa.

INOUE e GLIMCHER (1982), realizaram um estudo histológico e autorradiográfico sobre a reação do condrôcito e os processos de crescimento do osteócito, após a injeção intraarticular de papaína (12 mg), na articulação do joelho de coelhos. Os autores constataram a presença de processos degenerativos, morte dos condrócitos e erosão, um (1) dia após a injeção de papaína.

GARCIA e SEIJAS (1987), através da injeção intravenosa de papaína (12 mg/Kg), induziram a perda de proteoglicans da matriz de cartilagem, das orelhas de coelhos jovens. Entre a 4ª e 24ª h após a injeção de papaína, a perda de proteoglicans foi acompanhada por uma queda nos níveis de gordura intracelular, que retornaram ao normal decorrido o período compreendido entre a 24ª e 120ª hora após a administração.

Além do comprometimento do crescimento cartilaginoso, muitos trabalhos comprovam que a administração de papaína interfere também com o crescimento ósseo.

XVINNSLAND (1974), em seus estudos sobre cres

cimento longitudinal em áreas cranio-faciais de ratos, após repetidas injeções i.p. de papaína (12 mg), mostrou que ocorre uma redução do crescimento normal dessas áreas. Os estudos também enfatizaram a importância das áreas cartilaginosas cranio-faciais, indicando que quando o crescimento dessas zonas é prejudicado, o resultado é uma redução na atividade de crescimento de todo o complexo cranio-facial.

WIDDOWSON (1978), relatou que após a administração i.p. de papaína (7 mg) em ratos, por um período de 28 dias, encontrou redução no tamanho do corpo, cauda, ossos longos e músculos anexos aos ossos. Os rins, baços, fígados e ptuitárias apresentaram-se constantemente dilatados, enquanto que o peso dos corações, pulmões e cérebros não sofreram alterações.

JOHNSON (1978), constatou que a administração i.p. de papaína (5 mg) em camundongos acarretou reduções nos comprimentos da tíbia, úmero e ulna.

SATHI e SHAMER (1979), administraram v.o. (750 mg/Kg) de papaína em ratas prenhas, entre o 8º e o 17º dia de gestação e, constataram no cérebro de fetos de 21 dias, a presença de áreas de hemorragia, alterações na citoarquitetura do córtex, e diminuição do número de neurônios e elementos neurológicos.

SHAMER and SATHI (1980), observaram que a papaína administrada por via oral (750 mg/Kg) ou por via intraperitoneal (375 mg/Kg) em ratas prenhas, entre o 8º e 17º dia de gestação, produziu hemorragias e hematomas nas extremidades do corpo e nas vísceras dos fetos. Puderam ser observadas também, hemorragias microscópicas, dentro de regiões cartilaginosas e ósseas do desenvolvimento dos membros. Os

vasos pericondrais estavam dilatados e rompidos. A papaína levou à alterações nas zonas de descanso e proliferativa da cartilagem epifisal, onde a estrutura e o arranjo dos condrócitos estavam modificados. Foi observado também redução no comprimento do úmero, rádio e ulna, bem como alteração na formação trabecular.

SILVA e cols (1985), trabalhando com antiinflamatórios de origem vegetal [bromelina (1,150 mg/Kg), escina (1,143 mg/Kg) e papaína (1,700 mg/Kg)], administrados i.p., em ratos, verificaram que estas drogas provocaram deformações e redução no crescimento da coluna vertebral.

O que já ficou suficientemente claro, é que de alguma forma a papaína interfere com o crescimento de tecidos chamados duros. Embora a diferenciação celular imprima características próprias aos tecidos, é sabido que os mecanismos básicos da fisiologia celular são muito parecidos para os diversos tecidos. Assim sendo, o tecido hepático, dotado de alto poder de regeneração e crescimento, tem sido muito estudado sob a ação de fármacos, principalmente após o desenvolvimento da técnica de hepatectomia parcial idealizada por HIGGINS e ANDERSON (1931).

FERRARI e HARKNESS (1954), observaram um aumento de aminoácidos livres e nitrogênio proteico, no plasma de animais submetidos a hepatectomia parcial. Este aumento foi mais intenso nas primeiras 24 horas. O aumento do nitrogênio proteico também foi constatado no fígado.

HARKNESS (1952), verificou que nas primeiras horas após a hepatectomia parcial em ratos, ocorre uma depleção do glicogênio e acúmulo de lipídeos no fígado, derivados mais provavelmente da mobilização de depósitos do que da sín-

tese local.

BUCHER (1963), relatou em seu trabalho de revisão que quase imediatamente após a extirpação de aproximadamente $2/3$ do fígado de ratos, uma série de alterações morfológicas aparecem nas células parenquimais e, progridem da periferia para o centro dos lóbulos. Simultaneamente ocorrem alterações bioquímicas que incluem infiltração gordurosa, desaparecimento do glicogênio, incremento na taxa de biossíntese dos constituintes protoplasmáticos e aumento da atividade enzimática. Por volta da 6ª hora após a operação, ocorre aumento da síntese de RNA e proteínas. De maneira análoga, a síntese de DNA, que é insignificante no fígado adulto normal, apresenta um incremento por volta da 16ª e 18ª hora após a operação, com um pico ao redor da 25ª hora.

GARRIDO (1968), ressalta em seu trabalho, que muitas vezes a regeneração hepática pode ser prejudicada pela proliferação desordenada de células mesenquimais ou sinusoidais, provocando hipertensão portal, fato que ocorre em diversos tipos de hepatite. A multiplicação dos hepatócitos facilita a distorção da arquitetura hepática, fazendo-se em cordões de 2 ou 3 células apertadas, em lugar de cordões unicelulares do fígado normal adulto. Isto significa que muitas vezes, hepatomegalia, esplenomegalia, hemorragias digestivas, ascite e até a consequente necrose hepatocelular, depende mais de uma regeneração hepática anormal do que da simples persistência do agente etiológico primário de ação necrosante.

MATTOS FILHO (1976), observou que o aumento do teor proteico em fígados de ratos submetidos a hepatectomia parcial foi elevado no 5º dia de experimento, assim permanecendo até o 30º dia. Observou também que enquanto a recu

peração ponderal do fígado hepatectomizado ocorreu precoce e rapidamente, atingindo alto nível nos primeiros 5 dias de observação, a regeneração funcional ocorreu de maneira mais lenta.

AUGUSTINE e SWICK (1980) , observaram que embora as taxas de síntese proteica nos animais submetidos a hepatectomia parcial, ou laparotomia, foram mais elevadas quando comparadas com animais controle não operados, elas não foram diferentes entre os dois grupos operados. Consequentemente, as alterações na taxa da síntese proteica provavelmente são decorrentes do trauma cirúrgico.

A composição lipídica e a permeabilidade das membranas plasmáticas tem sido estudadas em diferentes estágios do fígado em regeneração (4,15 e 24 horas após a hepatectomia parcial). Após a hepatectomia parcial ocorre um aumento na permeabilidade das membranas plasmáticas, como também uma redução na proporção colesterol/fosfolípideo das mesmas. Isto levou BRUSCALUPI e cols (1980), a sugerirem que as modificações das membranas plasmáticas podem estar relacionadas com os processos proliferativos.

Um aumento (5 a 6 vezes) da concentração do mRNA do fibrinogênio, e uma queda da concentração do mRNA da albumina, nas primeiras 24 horas, foi notada tanto no grupo de animais submetidos a hepatectomia parcial, quanto no grupo controle submetido a laparotomia. Isto levou PRINCEN e cols (1982), a sugerirem que tanto a síntese de albumina, como a síntese de fibrinogênio, após hepatectomia parcial, são reciprocamente reguladas ao nível do mRNA, e representam um período de resposta aguda não específica ao trauma cirúrgico.

BENGMARK e cols (1968), trabalhando com ratos machos, sacrificados entre 2 e 18 meses após hepatectomia parcial, não encontraram diferenças significantes no que diz respeito ao corpo, fígado e peso do baço, bem como não encontraram diferenças na concentração de nitrogênio ou atividades da transaminase glutâmica oxalacética e transaminase glutâmica pirúvica no fígado.

Fígados e rins obtidos de fetos de ratos ao 20º dia de gestação cujas mães receberam papaína oralmente (750 mg/Kg) ou i.p. (375 mg/Kg), entre o 8º e o 17º dia de vida intra-uterina, foram processados e examinados histologicamente. Com base nesses estudos SHAMER e SHATI (1980), puderam evidenciar a perda da citoarquitetura do fígado, degeneração dos cordões do fígado, dilatação dos sinusóides, focos de hemorragia, vaso-dilatação e ruptura do revestimento endotelial. Os rins aumentaram de volume, foram detectadas áreas de hemorragias subcapsular e profundas, os glomérulos estavam atrofiados e enrugados, e os túbulos apresentaram marcada degeneração.

Com relação às alterações enzimáticas, muitos são os trabalhos que as avaliam após a hepatectomia parcial, fornecendo importantes dados referentes à recuperação funcional do fígado em regeneração.

As atividades específicas de catepsin B₁ e D caem rapidamente após hepatectomia parcial, contrastando com um aumento nas atividades da desidrogenase láctica e desidrogenase málica, quando comparadas com o grupo controle. Uma queda no nível de proteínas também ocorre nas primeiras 18 horas, aumentando rapidamente após 24 horas. Estas constatações foram feitas por SULEIMAN e cols (1980).

FINKELSTEIN e cols (1980), constataram um aumento nos níveis de atividade da 5-metiltetraidrofolate homocisteína metiltransferase e betaina-homocisteína metiltransferase após hepatectomia parcial, em ratos.

ANDERSEN e cols (1984), relataram que após hepatectomia parcial em ratos, ocorreu um aumento na atividade da fosfoenol piruvato-carboxiquinase, enquanto as atividades da desidrogenase succínica e glicose-6-fosfato permaneceram constantes.

NAKATA e cols (1985), observaram uma redução na atividade da timidilato sintetase e timidinaquinase em fígados de ratos em regeneração, quando os animais foram tratados com antagonistas α -adrenoceptor (fenoxibenzamina e fentolamina) ou bloqueadores neuronais adrenérgicos (guanetidina e reserpina). Tais reduções não foram observadas administrando-se nos animais um antagonista β -adrenoceptor (propranolol) ou um anticolinérgico (nitrato de metil atropina).

SCHOFIELD e cols (1986), verificaram que as atividades da piruvatoquinase e piruvato desidrogenase diminuíram após a hepatectomia parcial em ratos, e sugeriram que os mecanismos envolvidos no controle da atividade das enzimas são similares à aqueles encontrados nos ratos intactos.

TABUCCHI e cols (1987), observaram os efeitos da hepatectomia parcial (em ratos) em relação a atividade da L-treonina desaminase, L-treonina aldolase e L-treonina desidrogenase. Os resultados revelaram que as atividades das duas primeiras enzimas permanecem constantes nas primeiras 4 horas, aumentando após 48 horas, enquanto a da L-treonina desidrogenase aumentou entre 12 e 48 horas.

TSUKAMOTO e KOJO (1987), demonstraram que

após a hepatectomia parcial e administração de bloqueadores do canal do cálcio (verapamil, diltiazem e nifedipina), ocorrem reduções nas atividades da timidilato-sintetase e timidina quinase, bem como uma redução no conteúdo de DNA, em fígados em regeneração por 24 horas.

Alguns fármacos possuem a capacidade de inibir o processo de regeneração hepática. Assim, foi constatada a influência inibitória da cortisona (STANLEY e cols 1954) , do fluoracetato (WEINBREN & FITSCHEN, 1959), da colchicina (KELLY, 1960) e da hidrocortisona (RAAB & WEBB, 1969).

Outros fármacos possuem a capacidade de incrementar a regeneração hepática, como sejam a difenildantoina (SMITH & ROBINSON, 1962), a fenilbutazona e a niquetamida (GERSHBEIN, 1958), o fenobarbital (REMMER e MERKER, 1963 ; FREY e cols, 1968) e a primidona (BASTOS & RAMOS, 1971).

Sobre o assunto FOUTS e cols (1966), e CONNEY (1967), apresentaram extensos trabalhos de revisão , mostrando que muitas drogas que ativam os microsossomos hepáticos são depressoras do SNC, como sejam certos hipnóticos e sedativos (barbitúricos, glutetímida, uretana e carbromal), a nestésicos gerais (óxido nitroso, metoxifluorane), anticonvulsivantes (difenilhidantoína, parametadiona, trimetadiona) e tranquilizantes (meprobamato, clordiazepóxido, clorpromazina).

Assim, fica bastante evidenciado que o fígado, por ser um órgão intimamente relacionado com o metabolismo dos fármacos, está sujeito às ações dos mesmos podendo sofrer alterações importantes nos seus processos metabólicos , que podem resultar em incremento ou diminuição de suas atividades metabólicas, que eventualmente podem ser altamente comprometedoras para o organismo.

III - PROPOSIÇÃO

III - PROPOSIÇÃO

Estudos realizados em ratos revelaram que quando esses animais receberam papaína, durante a fase de crescimento, ocorreu redução do crescimento ósseo e cartilaginoso. Com base nesses estudos ocorreu-nos avaliar a possível interferência da referida enzima no crescimento do tecido hepático.

Como o fígado é um órgão com um alto poder de regeneração, tanto no aspecto morfológico quanto no aspecto funcional, foi considerado o tecido hepático como o mais indicado para a realização deste trabalho.

Para tanto nos propuzemos a avaliar no fígado de ratos, em regeneração, a possível interferência da papaína:

1. Na relação peso seco, peso úmido do fígado
2. Na quantidade de proteínas
3. Na quantidade de transaminase glutâmica oxalacética (TGO)
4. Na quantidade de transaminase glutâmica pirúvica (TGP)

IV - MATERIAL E MÉTODOS

IV - MATERIAL E MÉTODOS

1) Animais utilizados

Durante as experiências foram utilizados 11 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, Wistar) machos, criados em condições padronizadas desde o nascimento, fornecidos pelo Centro de Animais de Laboratório da UNICAMP. No início das mesmas os animais apresentaram-se com 90 dias de idade e pesos variando entre 210 e 280 gramas.

Os animais foram tratados com ração "Produtor" (Anderson Clayton S/A), granulada, para animais de laboratório e receberam água "ad libitum".

2) Preparo experimental dos animais

2.1. colheita de sangue para doseamento das transaminases

Após os animais terem sido anestesiados com éter etílico, foram realizadas as colheitas de sangue. Para tanto, a cauda do animal era mergulhada em banho maria (40°C), por três minutos para que houvesse vasodilatação. Decorrido esse período de tempo, a cauda do animal era retirada do banho, secada (afim de se evitar hemólise do sangue colhido em contato com a água) e seccionada em sua porção terminal.

A cauda do animal era colocada em um tubo de ensaio a fim de aparar o sangue, o qual fluía por gravidade.

2.2. Técnica de hepatectomia parcial

Anestesiados com éter etílico, os animais foram submetidos à tricotomia da região abdominal, que após esse ato foi desinfetada com uma solução de álcool iodado. - Uma vez preparados, os animais foram submetidos aos seguintes passos para a realização da hepatectomia parcial.

2.2.1. extrusão dos lóbulos hepáticos - após incisão ventral mediana de 3 a 4 cm, a partir da apófise xifóide do esterno, efetuou-se, através de compressão da região abdominal, a extrusão dos lóbulos hepáticos mediano e lateral esquerdo, permanecendo na cavidade abdominal, os lóbulos lateral direito e pequeno caudado ("lóbulos residuais").

2.2.2. ligamento e excisão dos lóbulos hepáticos - após extrusão dos lóbulos mediano e lateral esquerdo, procedeu-se à secção dos ligamentos suspensores, ligadura dos lóbulos com fio de algodão e posterior extirpação ("lóbulos retiratos").

2.2.3. união dos bordos da incisão abdominal foi realizada com fio de algodão, sutura da musculatura em primeiro plano e da pele em segundo plano, com pontos contínuos. O material e o instrumental utilizado foi submetido à esterilização em autoclave.

3) Colheita de material para análises laboratoriais

3.1. Após hepatectomia parcial, os lóbulos retirados foram esgotados o máximo possível e lavados por duas vezes em solução de NaCl a 0,9%. Posteriormente foram secados em papel de filtro e colocados em vidros de relógio previamente tarados.

Desses lóbulos foram retiradas amostras (0,6 g de tecido) , para as análises bioquímicas: doseamento das proteínas totais e das transaminases glutâmica oxalacética e glutâmica pirúvica.

4) Determinação dos pesos dos lóbulos e Relação peso seco/ peso úmido

4.1. Determinação do peso úmido

Os lóbulos colocados em vidros de relógio, foram pesados, sendo determinados dessa maneira os seus pesos úmidos.

4.2. Determinação do peso seco

Os vidros de relógio, com os lóbulos, foram levados à estufa a 110°C, e lá permaneceram por 48 horas. Após esse período foram feitas novas pesagens, sendo determinados dessa maneira os seus pesos secos.

4.3. Relação peso seco/peso úmido

De posse desses dois valores, peso seco e peso úmido, foi possível tirar uma relação. Essa é a relação peso seco (S) e peso úmido (U) [(S/U)].

5) Doseamento das proteínas totais

O método utilizado foi o método do Biureto, o

qual baseia-se na formação de um complexo de cor violeta, entre os íons cúpricos e as proteínas.

A técnica utilizada obedeceu os seguintes -
passos:

5.1. Preparo do material para dosagem

- a) as amostras de fígado fresco colhidas (0,3 g cada - uma) foram resfriadas em Grau de Louça.
- b) às amostras resfriadas foram adicionados 2 ml de soro fisiológico tamponado, e com o pistilo feita a trituração das mesmas.
- c) adicionou-se, às soluções, 1 ml de éter etílico para solubilizar gorduras (remoção dos lipídeos interferentes).
- d) as soluções foram levadas à centrífuga por 1 minuto a 3.000 rpm.
- e) dos sobrenadantes foram retirados alíquotas de 0,1 - ml para se fazer o doseamento.

5.2. Técnica de doseamento das proteínas

- a) coloca-se 0,1 ml do sobrenadante em um tubo de ensaio.
- b) adiciona-se a este sobrenadante 0,9 ml de sulfito de sódio anidro 22,6%.
- c) à esta solução 4 ml de Biureto.
- d) faz-se a homogeneização por agitação.
- e) aguarda-se 30' ("em repouso").
- f) lê-se as absorvâncias em 530 nm, ajustando o bran

co em zero.

- g) calcula-se o teor proteico utilizando-se de um padrão de proteína (albumina bovina) de 7 g%.

5.3. Preparo do Reativo de Biureto

Dissolveu-se: 3 g de sulfato de cobre ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) e 12 g de tartarato de potássio e sódio ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) em 1 litro de água destilada. Transferiu-se para um balão volumétrico de 2 litros, ao qual foi juntada solução de hidróxido de sódio, isenta de carbonato, em quantidade suficiente para produzir uma concentração final de base de 3%. Isto exigiu 83 ml de hidróxido de sódio 19N. Diluiu-se para 2 litros, com H_2O destilada, agitando a solução para misturar bem. A solução final foi guardada em frasco de polietileno.

6) Reação de Transaminase

A transaminação é uma reação reversível de desaminação e aminação, na qual o grupo amina de um aminoácido é reversivelmente transferido a um alfa-cetoácido e vice-versa. A enzima que cataliza este processo é uma transferase, denominada transaminase.

Neste trabalho foi utilizado para doseamento das transaminases, o método de REITMAN-FRANKEL.

7) Técnica de doseamento da transaminase glutâmica oxalacética (TGO) e transaminase glutâmica pirúvica (TGP)

- rotula-se os tubos com "O" para TGO e "P" para TGP.
- coloca-se 0,5ml de substrato TGO para o tubo "O", e 0,5 ml de substrato TGP para o tubo "P".
- aquece-se os dois tubos em banho-maria (37°C) durante 2 minutos.
- adiciona-se 0,2 ml da amostra para o tubo "O", 0,1 ml da amostra para o tubo "P" e homogeiniza-se bem.
- incuba-se à 37°C por 30 minutos.
- acidiona-se 0,5 ml de reagente de cor a cada tubo e homogeiniza-se bem.
- deixa-se em repouso durante 20 minutos.
- adiciona-se 5,0 ml de hidróxido de sódio 0,4N a cada tubo e homogeiniza-se bem.
- deixa-se em repouso por 5 minutos.
- efetua-se as leituras fotométricas em 505 nm.
- os resultados são calculados usando uma curva de calibração.

7.1. Preparo dos Reagentes para doseamento da "TGO"

7.1.1. TAMPÃO de fosfatos de pH 7,4. Dissolve-se 11,92 g de fosfato dibásico de sódio anidro (Na_2HPO_2) e 2,18 g de fosfato monobásico de potássio anidro (KH_2PO_4) em água destilada, e dilui-se para 1 litro. Guarda-se no refrigerador.

7.1.2. Substrato de TGO. Pesa-se 0,0584 g de ácido alfa-cetoglutâmico e 5,32 g de ácido DL-aspartico e co

loca-se num Becker de 250 ml. Junta-se 40 ml de hidróxido de sódio 1N e agita-se até que a solução esteja completa. Usando um medidor de pH, ajusta-se o pH da solução em $7,4 \pm 0,1$ adicionando-se hidróxido de sódio 1N, gota a gota, agitando-se. Transfere-se a solução, quantitativamente, para um balão volumétrico de 200 ml e, dilui-se para 200 ml com o tampão de fosfato pH 7,4. Adiciona-se 2 ml de clorofórmio e guarda-se no refrigerador.

7.1.3. Reagente de cor. Dissolve-se em 200 ml de ácido clorídrico 1N, 0,0396 g de dinitrofenilhidrazina, $(\text{NO}_2)_2 \text{C}_6\text{H}_3\text{NHNH}_2$, agitando-se constantemente. Guarda-se no refrigerador.

7.1.4. Hidróxido de sódio, 0,4N. Dissolve-se 16 g de hidróxido de sódio (NaOH) em 1 litro de água destilada.

7.2. Preparo dos Reagentes para doseamento da TGP"

Todos os reagentes são os mesmos que os da TGO, exceto o substrato.

7.2.1. Substrato do TGP. Pesa-se 0,0292 g de ácido alfa-cetoglutâmico e 1,78 g de DL-alamina, e coloca-os num Becker de 100 ml. Adiciona-se 20 ml de água e agita-se até que a solução esteja completa. Com o auxílio de um medidor ajusta-se o pH da solução em $7,4 \pm 0,1$, adicionando-se hidróxido de sódio 1N gota a gota, agitando-se. O ajustamento exige aproximadamente 10 gotas. Transfere-se a solução, quantitativamente, para um balão volumétrico de 100 ml, e dilui-se para 100 ml com o tampão de fosfatos pH 7,4. Adiciona-se 2 ml de clorofórmio, e guarda-se no refrigerador.

7.3. Preparo do Reagente - Padrão de Piruvato

Dissolve-se 20,0 mg de piruvato de sódio em 100 ml de tampão de fosfatos pH 7,4.

8) Curva de Calibração

8.1. Colorimetria

Como as absorvâncias não são proporcionais à atividade enzimática, não é possível usar o fator de calibração. Assim é necessário preparar uma curva de calibração. Esta curva é obtida da seguinte maneira:

8.1.1. Identifica-se 5 tubos de ensaio de "1" a "5".

REAGENTES	TUBOS Nº				
	"1"	"2"	"3"	"4"	"5"
Padrão de Piruvato	-	0,1 ml	0,2 ml	0,3 ml	0,4 ml
Substrato de TGO	1,0 ml	0,9 ml	0,8 ml	0,7 ml	0,6 ml
Água	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml
Reagente de Cor	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

8.1.2. Homogeneiza-se bem e aguarda-se 20 minutos à temperatura ambiente.

8.1.3. Adiciona-se 10 ml de hidróxido de sódio 0,4N a cada tubo, homogeneiza-se bem e aguarda-se por 5 minutos à temperatura ambiente.

8.1.4. Efetua-se as leituras fotométricas em 505 nm.

8.2. Curva de Calibração

Traça-se a curva de calibração, correlacionando em papel milimetrado os valores das absorvâncias, ou em semi-log os valores das transmitâncias, com as concentrações das enzimas.

ENZIMA	TUBOS Nº (U/ml)				
	"1"	"2"	"3"	"4"	"5"
TGO	0	24	61	114	190
TGP	0	28	57	97	150

9) Sacrifício dos Animais

Ao final do experimento os animais foram anes-
tesiadados com éter etílico, foi realizada a abertura da caixa
torácica do animal, punção cardíaca com colheita de sangue ,
levando o animal ao óbito.

10) Métodos Estatísticas

Para as variáveis peso do animal, relação S/U

porcentagem de proteínas, dosagem de TGO e dosagem de TGP no fígado, foram realizadas análises de variância e teste de STUDENT (5%), com base nas médias das diferenças dos valores - (final-inicial) obtidos para o grupo controle e grupo tratado.

Para as variáveis TGO, no soro, foram realizadas análises de variância e teste de STUDENT (5%), com base na média dos valores obtidos nos diferentes intervalos de tempo, para o grupo controle e grupo tratado.

V - SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA

V - SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA

Os experimentos foram realizados utilizando-se de 11 animais de pesos conhecidos e que foram submetidos a hepatectomia parcial através de técnica descrita por Higgins e Anderson em 1931. Os 11 animais foram divididos em 2 grupos: GRUPO PAPAINA (P) e GRUPO CONTROLE (C).

1) GRUPO P - Esse grupo constituiu-se de 6 animais parcialmente hepatectomizados, que receberam diariamente 2 mg de papaina (I.P.), preparada a 2 mg/ml, pelo período de 15 dias.

1.1. Análise do Sangue

Foram colhidas amostras de sangue, para análise das transaminases, TGO e TGP nos dias zero, 2º dia, 10º dia e 15º dia. As três primeiras colheitas foram feitas na cauda do animal, segundo técnica descrita anteriormente (MATERIAL E MÉTODOS). A última colheita foi realizada diretamente no coração do animal através de punção cardíaca.

1.2. Análise do Tecido Hepático

Dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia parcial bem como dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia total foram colhidas amostras de tecido hepático para doseamento de proteínas e transaminases, segundo as técnicas já descritas anteriormente (MATERIAL E MÉTODOS).

Os lóbulos hepáticos provenientes da hepatec-

tomia parcial, bem como os provenientes da hepatectomia total, foram pesados logo após a excisão e levados à estufa à 110°C, para obtenção dos respectivos resíduos secos (Peso seco).

Dos valores obtidos foi tirado a relação peso seco(S)/peso úmido (U), o que nos permitiu uma comparação quando do início e quando do final do experimento.

2) GRUPO C - Esse grupo constituiu-se de 5 animais parcialmente hepatectomizados, que não receberam nenhuma medicação durante os 15 dias de experimentação.

2.1. Análise do Sangue

Foram colhidas amostras de sangue, para análise das transaminases TGO e TGP, nos dias zero, 2º dia, 10º dia e 15º dia. As três primeiras colheitas foram feitas na cauda do animal, segundo técnica descrita anteriormente (MATERIAL E MÉTODOS). A última colheita foi realizada diretamente no coração do animal através de punção cardíaca.

2.2. Análise do Tecido Hepático

Dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia parcial bem como dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia total foram colhidas amostras de tecido hepático para doseamento de proteínas e transaminases, segundo as técnicas já descritas anteriormente (MATERIAL E MÉTODOS).

Os lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia parcial, bem como os provenientes da hepatectomia to

tal, foram pesados logo após a excisão e levados à estufa à 110°C , para obtenção dos respectivos resíduos secos (Peso seco).

Dos valores obtidos foi tirado a relação peso seco (S)/peso úmido (U), o que nos permitiu uma comparação quando do início e quando do final do experimento.

Observação: Os animais de ambos os grupos foram pesados diariamente.

VI - RESULTADOS

VI - RESULTADOS

Na Tabela 1 estão apresentados os pesos dos animais do GRUPO C e do GRUPO P, antes da hepatectomia parcial, bem como suas respectivas médias.

TABELA 1 - Peso dos animais, em gramas, antes da hepatectomia parcial.

Animal	Peso	Animal	Peso
C ₁	240	P ₁	275
C ₂	210	P ₂	260
C ₃	220	P ₃	280
C ₄	225	P ₄	245
C ₅	245	P ₅	265
-	-	P ₆	250
$\bar{x}$	228		262,5

Na Tabela 2 estão apresentados os pesos dos animais do GRUPO C e do GRUPO P, no 15º dia de experimento, bem como suas respectivas médias.

TABELA 2 - Peso dos animais, em gramas, após 15 dias de experimento.

Animal	Peso	Animal	Peso
C ₁	251	P ₁	246
C ₂	220	P ₂	230
C ₃	235	P ₃	238
C ₄	242	P ₄	216
C ₅	251	P ₅	239
-	-	P ₆	222
$\bar{x}$	240		231,8

Na Tabela 3 estão apresentados o peso úmido e o peso do resíduo seco, dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia parcial, dos animais do GRUPO C, bem como a porcentagem de proteínas no fígado fresco e suas respectivas médias.

TABELA 3 - Peso úmido e do resíduo seco, em gramas (g), dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia parcial e quantidade de proteínas no fígado fresco em g%.

ANIMAL	PESO ÚMIDO	PESO SECO	PROTEÍNA
C ₁	5,5620	1,5494	20,78
C ₂	4,1464	1,1285	16,16
C ₃	7,7165	1,3464	11,79
C ₄	4,1757	1,1226	14,87
C ₅	5,5129	1,5589	19,02
$\bar{x}$	5,4227	1,3411	16,52

Na Tabela 4 estão apresentados o peso úmido e o peso do resíduo seco, dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia parcial dos animais do GRUPO P, bem como a porcentagem de proteínas no fígado fresco e suas respectivas médias.

TABELA 4 - Peso úmido e do resíduo seco, em gramas (g), dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia parcial e quantidade de proteínas no fígado fresco em g%.

ANIMAL	PESO ÚMIDO	PESO SECO	PROTEÍNA
P ₁	6,4558	1,8390	15,93
P ₂	5,3174	1,4496	20,38
P ₃	5,7620	1,6178	15,11
P ₄	4,9056	1,3451	16,44
P ₅	5,9465	1,6034	12,68
P ₆	5,8329	1,6711	18,18
$\bar{x}$	5,7033	1,5876	16,45

Na Tabela 5 estão apresentados o peso úmido e o peso do resíduo seco, dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia total, dos animais do GRUPO C, bem como a porcentagem de proteínas no fígado fresco e suas respectivas médias.

TABELA 5 - Peso úmido e do resíduo seco, em gramas (g), dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia total e quantidade de proteínas no fígado fresco em g%.

ANIMAL	PESO ÚMIDO	PESO SECO	PROTEÍNA
C ₁	6,5218	1,8513	11,00
C ₂	5,1985	1,5485	14,65
C ₃	5,3213	1,7261	22,75
C ₄	6,2089	1,7950	15,88
C ₅	7,3506	2,1242	20,87
$\bar{x}$	6,1202	1,8090	17,03

Na Tabela 6 estão apresentados o peso úmido e o peso do resíduo seco, dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia total dos animais do GRUPO P, bem como a porcentagem de proteínas no fígado fresco e suas respectivas médias.

TABELA 6 - Peso úmido e do resíduo seco, em gramas (g), dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia total e quantidade de proteínas no fígado fresco em g%.

ANIMAL	PESO ÚMIDO	PESO SECO	PROTEÍNA
P ₁	5,9030	1,6430	17,59
P ₂	6,4725	1,7372	13,06
P ₃	7,0587	1,9469	21,92
P ₄	5,1010	1,4627	25,00
P ₅	6,2155	1,7784	14,76
P ₆	6,8391	1,8884	16,49
$\bar{x}$	6,2649	1,7427	18,13

Na Tabela 7 estão apresentadas as relações S/U, relativas aos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia parcial, dos animais do GRUPO C e do GRUPO P, bem como suas respectivas médias.

TABELA 7 - Relação S/U dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia parcial.

ANIMAL	S/U	ANIMAL	S/U
C ₁	0,2785	P ₁	0,2848
C ₂	0,2721	P ₂	0,2726
C ₃	0,2854	P ₃	0,2807
C ₄	0,2784	P ₄	0,2741
C ₅	0,2827	P ₅	0,2696
		P ₆	0,2864
$\bar{x}$	0,2794	$\bar{x}$	0,2780

Na Tabela 8 estão apresentadas as relações S/U, relativas aos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia total, dos animais do GRUPO C e do GRUPO P, bem como suas respectivas médias.

TABELA 8 - Relação S/U dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia total.

ANIMAL	S/U	ANIMAL	S/U
C ₁	0,2838	P ₁	0,2782
C ₂	0,2978	P ₂	0,2683
C ₃	0,3243	P ₃	0,2758
C ₄	0,2891	P ₄	0,2867
C ₅	0,2889	P ₅	0,2861
		P ₆	0,2761
$\bar{x}$	0,2967	$\bar{x}$	0,2785

Na tabela 9 estão apresentadas as dosagens das transaminases TGO e TGP (U/ml), no fígado dos animais do GRUPO C e do GRUPO P parcialmente hepatectomizados, bem como suas respectivas médias.

TABELA 9 - Dosagem das transaminases TGO e TGP em U/ml no fígado proveniente da hepatectomia parcial.

ANIMAL	TGO	TGP	ANIMAL	TGO	TGP
C ₁	40	83	P ₁	48	63
C ₂	45	63	P ₂	35	76
C ₃	40	63	P ₃	45	76
C ₄	45	69	P ₄	40	76
C ₅	48	69	P ₅	43	63
			P ₆	40	76
$\bar{x}$	43,6	69,4	$\bar{x}$	41,83	71,66

Na Tabela 10 estão apresentadas as dosagens das transaminases TGO e TGP (U/ml) no fígado dos animais do GRUPO C e do GRUPO P provenientes da hepatectomia total, bem como suas respectivas médias.

TABELA 10 - Dosagem das transaminases TGO e TGP em U/ml, no fígado proveniente da hepatectomia total.

ANIMAL	TGO	TGP	ANIMAL	TGO	TGP
C ₁	43	90	P ₁	50	100
C ₂	45	126	P ₂	50	95
C ₃	50	78	P ₃	50	126
C ₄	50	78	P ₄	45	83
C ₅	50	75	P ₅	45	118
			P ₆	57	109
$\bar{x}$	47,6	89,4	$\bar{x}$	49,5	105,1

Na Tabela 11 estão apresentadas as dosagens ' da TGO (U/ml), no soro do sangue, bem como as médias, desvios padrões e coeficientes de variação para os animais do GRUPO C, nos dias zero, segundo, décimo e décimo quinto.

TABELA 11 - Dosagem da TGO em U/ml no soro, nos dias zero, se-
gundo, décimo e décimo quinto.

ANIMAL	ZERO	2º	TGO	10º	15º
C ₁	40	45		45	23
C ₂	/	45		32	26
C ₃	45	43		45	40
C ₄	25	/		45	/
C ₅	/	45		13	13
$\bar{x}$	36,6	44,5		36	25,5
s	10,4091	1		14,0356	11,1503
CV	28,44%	2,24%		38,98%	43,72%

Na Tabela 12 estão apresentadas as dosagens da TGO, (U/ml) no soro do sangue, bem como as médias, desvios padrões e coeficientes de variação para os animais do GRUPO P, - nos dias zero, segundo, décimo e décimo quinto.

TABELA 12 - Dosagem de TGO em (U/ml) no soro, nos dias zero, - segundo, décimo e décimo quinto.

ANIMAL	ZERO	2º	TGO	10º	15º
P ₁	/	98		48	28
P ₂	/	63		43	38
P ₃	/	140		57	31
P ₄	40	70		45	25
P ₅	35	63		43	38
P ₆	40	124		45	/
x	38,5	93		46,8	32
s	2,8896	33,2385		5,3065	5,8736
CV	7,5%	35,74%		11,33%	18,35%

Na tabela 13 estão apresentadas as dosagens da TGP (U/ml), no soro do sangue, bem como as médias, desvios padrões e coeficientes de variação para os animais do GRUPO C, nos dias zero, segundo, décimo e décimo quinto.

TABELA 13 - Dosagem da TGP em U/ml no soro, nos dias zero, segundo, décimo e décimo quinto.

ANIMAL	TGP			
	ZERO	2º	10º	15º
C ₁	18	29	20	19
C ₂	/	34	20	19
C ₃	22	22	20	19
C ₄	14	/	14	/
C ₅	/	29	12	09
$\bar{x}$	18	28,5	17,2	16,5
s	4	4,9325	3,8987	5
CV	22,22%	17,3%	22,66%	30,3%

Na tabela 14 estão apresentados as dosagens da TGP (U/ml), no soro do sangue, bem como as médias, desvios padrões e coeficientes de variação para os animais do GRUPO P, nos dias zero, segundo, décimo e décimo quinto.

TABELA 14 - Dosagem de TGP em U/ml no soro, nos dias zero, segundo, décimo e décimo quinto.

ANIMAL	ZERO	TGP		
		2º	10º	15º
P ₁	/	63	24	19
P ₂	/	36	18	19
P ₃	/	41	20	30
P ₄	18	24	14	32
P ₅	26	46	18	24
P ₆	31	69	14	/
x	25	46,5	18	24,8
s	6,5574	16,8849	3,7947	6,058
CV	26,22%	36,31%	21,08%	24,42%

Nas Tabelas 15, 16, 17, 18 e 19 estão apresentados os resultados das diferenças entre os valores finais e iniciais relativos ao peso dos animais (g), relação S/U dos lóbulos hepáticos, porcentagem de proteínas no fígado (g%) e dosagem de TGO e TGP (U/ml), bem como as médias, desvios padrões e coeficientes de variação para os GRUPOS C e P.

TABELA 15 - Diferença entre os pesos (g) finais e iniciais dos animais.

ANIMAL	DIFERENÇA (PESO g)	ANIMAL	DIFERENÇA (PESO g)
C ₁	11	P ₁	-29
C ₂	10	P ₂	-30
C ₃	15	P ₃	-42
C ₄	17	P ₄	-29
C ₅	6	P ₅	-26
		P ₆	-28
$\bar{x}$	11,8	$\bar{x}$	30,66
s	4,3243	s	5,7154
CV	36,64%	CV	18,64%

TABELA 16 - Diferença entre os valores finais e iniciais da relação S/U e da porcentagem de proteínas no fígado.

ANIMAL	DIFERENÇA (S/U)	DIFERENÇA (PROTEÍNA g%)
C ₁	0,0053	- 9,78
C ₂	0,0257	- 1,51
C ₃	0,0389	10,96
C ₄	0,0107	1,01
C ₅	0,0062	1,85
$\bar{x}$	0,01736	0,506
s	0,01455	7,4366
CV	83,81%	1469,68%

TABELA 17 - Diferença entre os valores finais e iniciais da relação S/U e da porcentagem de proteínas no fígado.

ANIMAL	DIFERENÇA (S/U)	DIFERENÇA (PROTEÍNA g%)
P ₁	- 0,0066	1,66
P ₂	- 0,0043	- 7,32
P ₃	- 0,0049	6,81
P ₄	0,0126	8,56
P ₅	0,0165	2,08
P ₆	- 0,0103	- 1,69
$\bar{x}$	0,00033	1,6833
s	0,10840	5,7648
CV	32848,48%	342,47%

TABELA 18 - Diferença entre os valores finais e iniciais
(U/ml) das dosagens de TGO e TGP, no fígado.

ANIMAL	DIFERENÇA (TGO)	DIFERENÇA (TGP)
C ₁	3	7
C ₂	0	63
C ₃	10	15
C ₄	5	9
C ₅	2	6
$\bar{x}$	4	20
s	3,8078	24,2899
CV	95,19%	121,44%

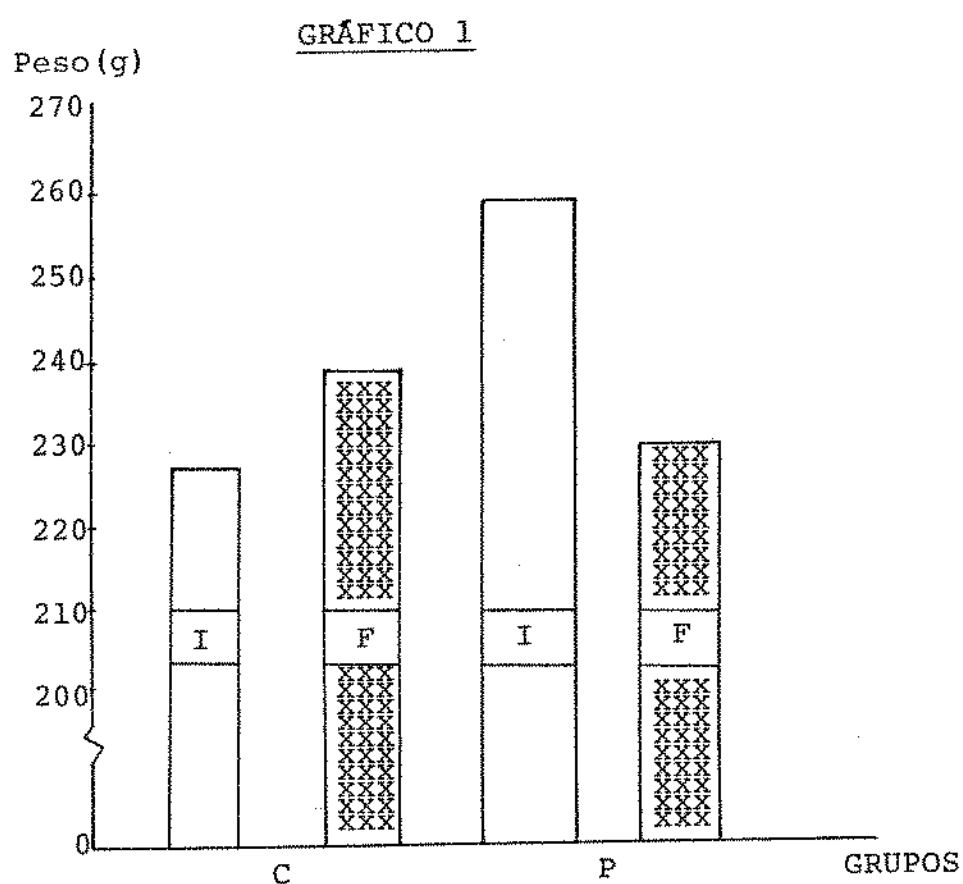
TABELA 19 - Diferença entre os valores finais e iniciais
(U/ml) das dosagens de TGO e TGP, no fígado.

ANIMAL	DIFERENÇA (TGO)	DIFERENÇA (TGP)
P ₁	2	37
P ₂	15	19
P ₃	5	50
P ₄	5	7
P ₅	2	55
P ₆	17	33
$\bar{x}$	7,66	33,5
s	6,6226	18,2181
CV	86,45%	54,38%

Baseando-se nos resultados obtidos e apresentados anteriormente nas Tabelas de 1 a 19, foram realizados os testes de STUDENT (5%) para as variáveis: peso do animal , relação S/U, porcentagem de proteínas, dosagem de TGO e TGP no fígado e dosagem de TGO e TGP no soro. Os testes de TUKEY nos revelaram:

- 1) A análise estatística relativa ao peso dos animais nos revelou que a média das diferenças dos valores (finais - iniciais) obtidos para o grupo papaína é significativamente maior que a média das diferenças dos valores (finais - iniciais) obtidos para o grupo controle.
- 2) A análise estatística relativa a relação S/U do fígado dos animais, nos revelou que não há diferença significativa entre as médias das diferenças dos valores (finais - iniciais) obtidos para o grupo papaína quando comparados com o grupo controle.
- 3) A análise estatística relativa a porcentagem de proteína no fígado dos animais, nos revelou que não há diferença significativa entre as médias das diferenças dos valores (finais - iniciais) obtidos para o grupo papaína quando comparados com o grupo controle.
- 4) A análise estatística relativa a dosagem das transaminases glutâmicas oxalacéticas (TGO) e pirúvica (TGP) no fígado dos animais, nos revelou que não há diferença significativa entre as médias das diferenças dos valores (finais - iniciais) obtidos para o grupo papaína quando comparados com o grupo controle.

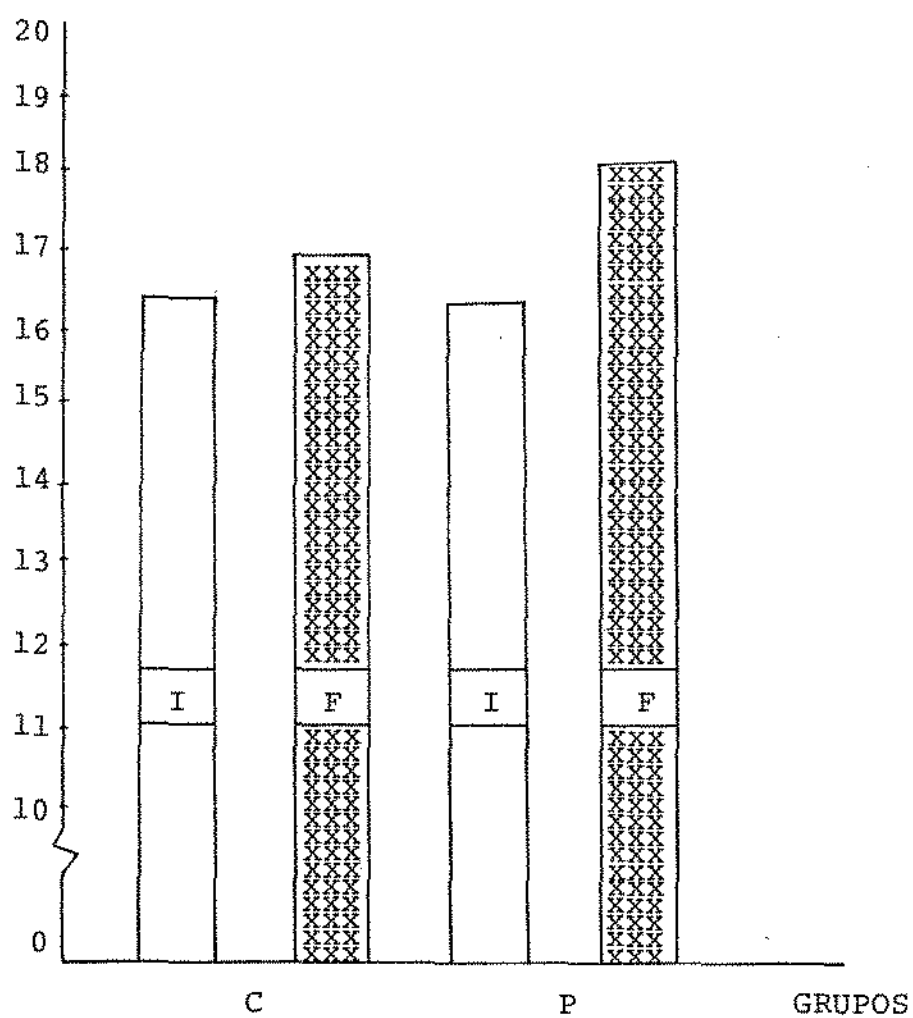
- 5) A análise estatística relativa a dosagem da transaminase glutâmica oxalacética no soro do sangue dos animais, nos revelou que a média dos valores obtidos para o grupo papaina é significativamente maior que a média dos valores obtidos para o grupo controle, isto para o 2º dia após a hepatectomia parcial.
- 6) A análise estatística relativa a dosagem da transaminase glutâmica pirúvica no soro do sangue dos animais, nos revelou que não há diferença significativa entre as médias dos valores obtidos para o grupo papaina quando comparados com o grupo controle.



Representação gráfica dos pesos dos animais dos GRUPOS C e P, no início do experimento (I) e no final do experimento (F).

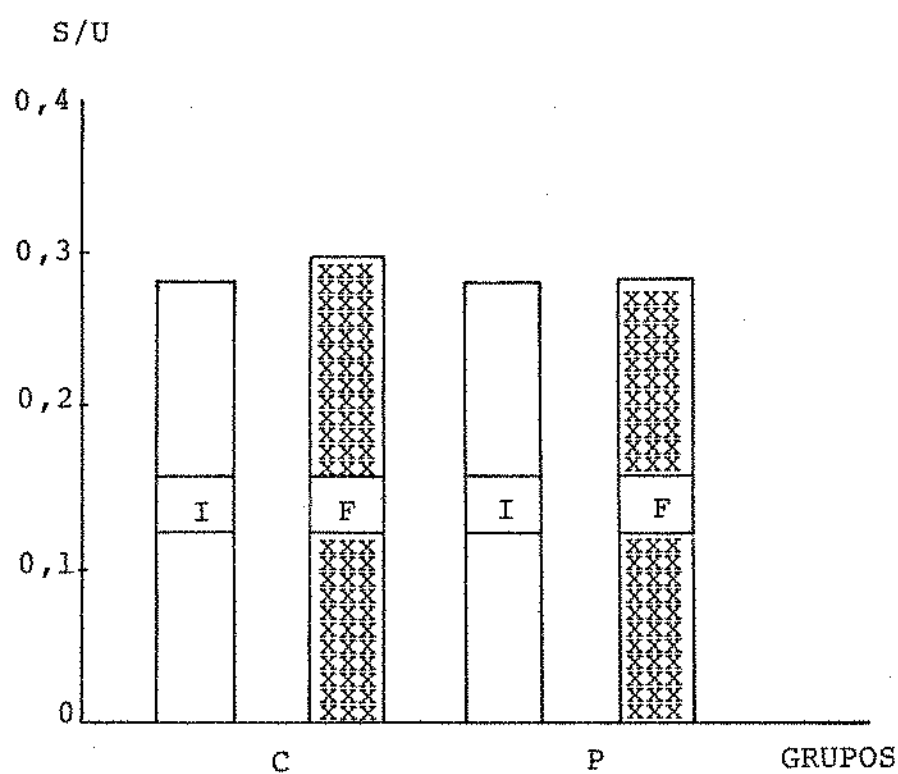
GRÁFICO 2

Proteínas (g%)

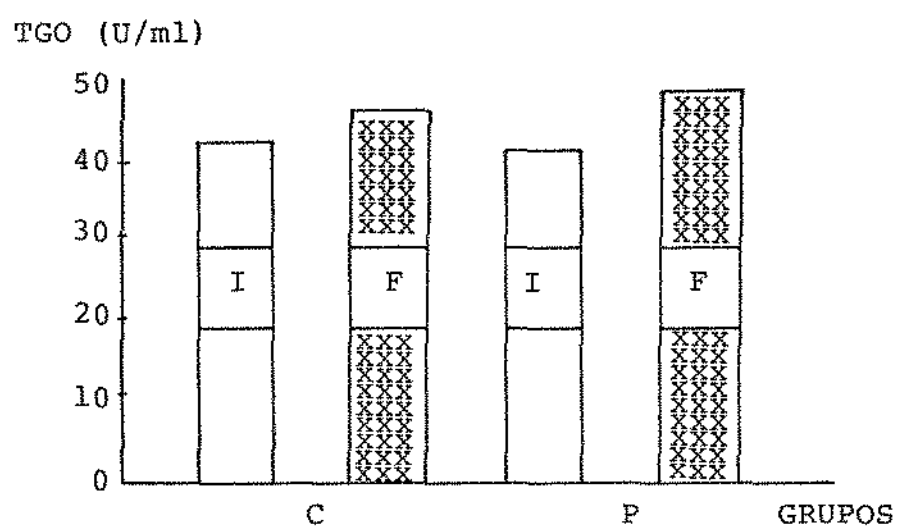


Representação gráfica das porcentagens de proteínas nos fígados dos animais dos GRUPOS C e P, no início do experimento (I) e no final do experimento (F).

GRÁFICO 3

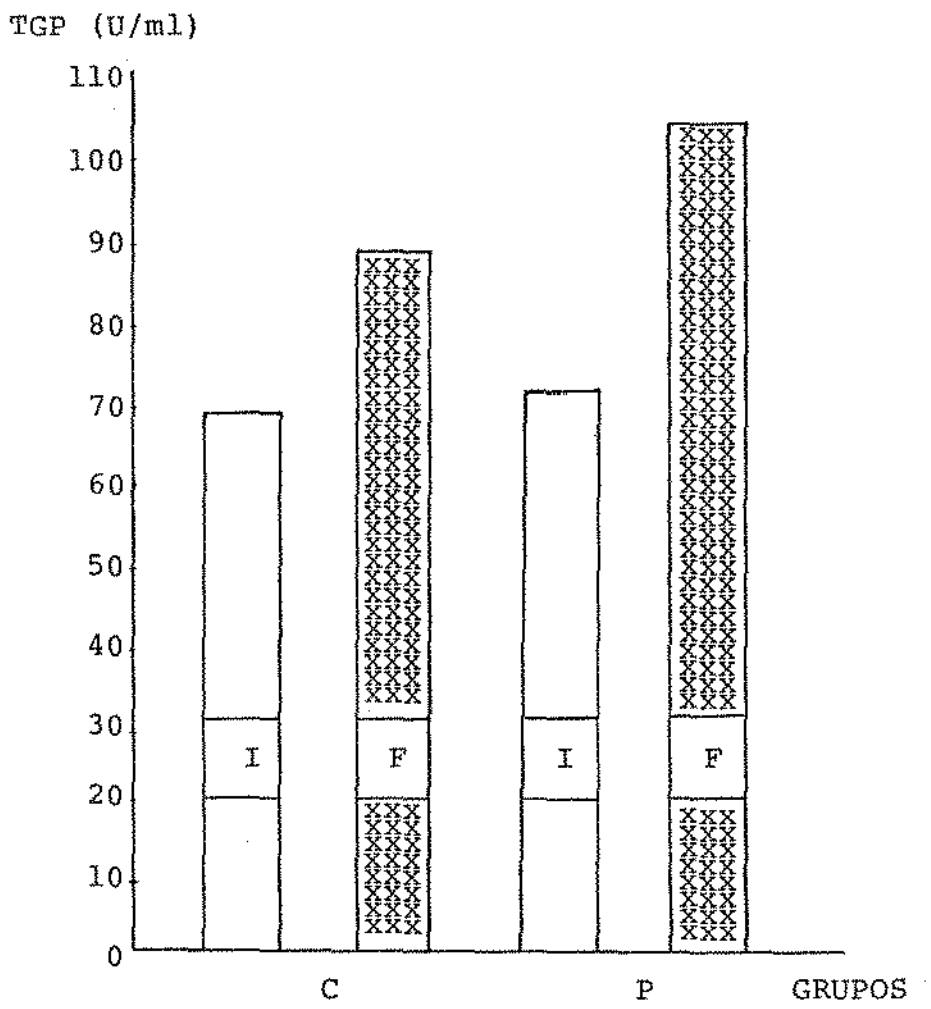


Representação gráfica da relação S/U dos lóbulos hepáticos dos GRUPOS C e P, no início do experimento (I) e no final do experimento (F).

GRÁFICO 4

Representação gráfica da dosagem de TGO no fígado dos animais dos GRUPOS C e P, no início (I) e no final (F) do experimento.

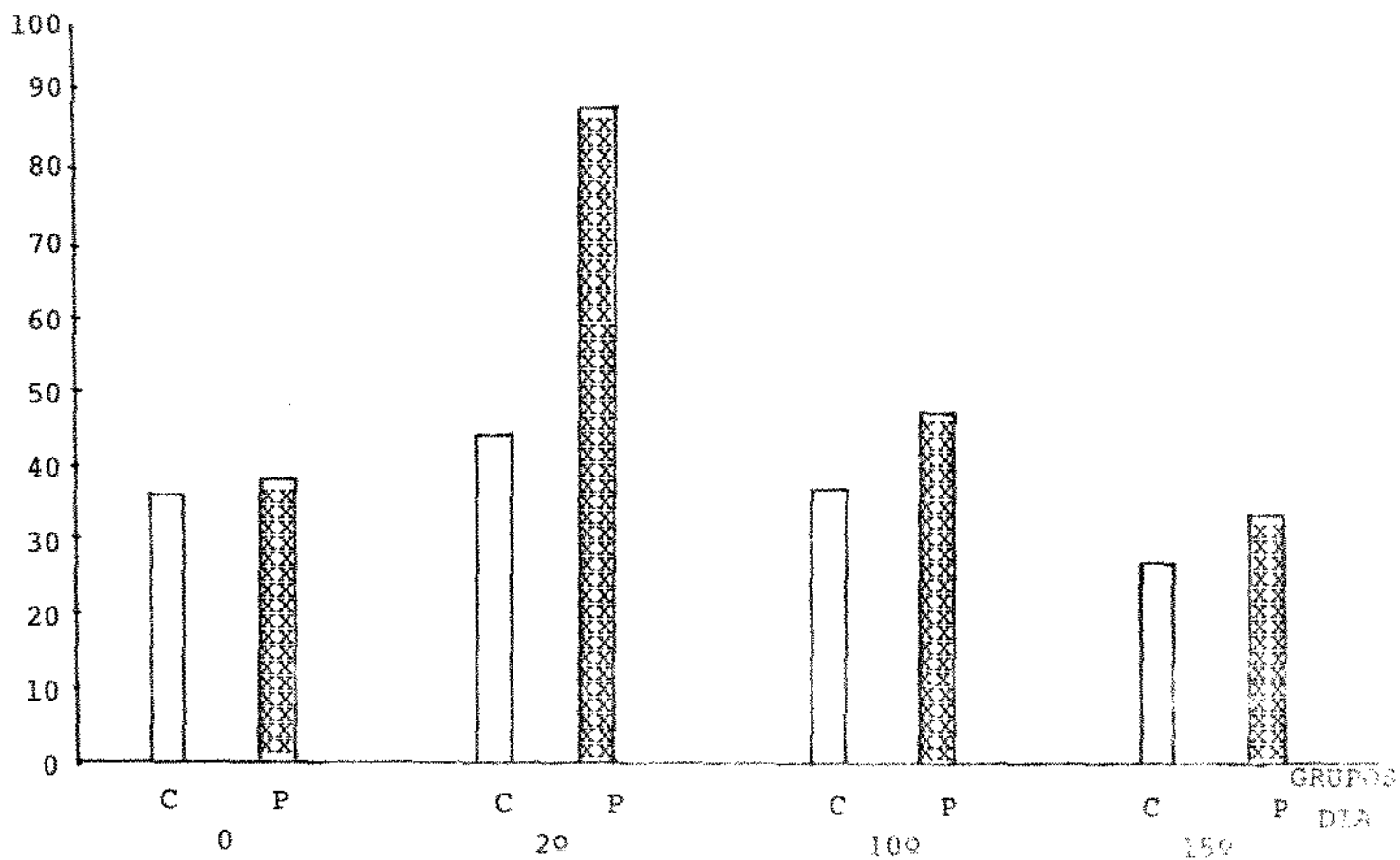
GRÁFICO 5



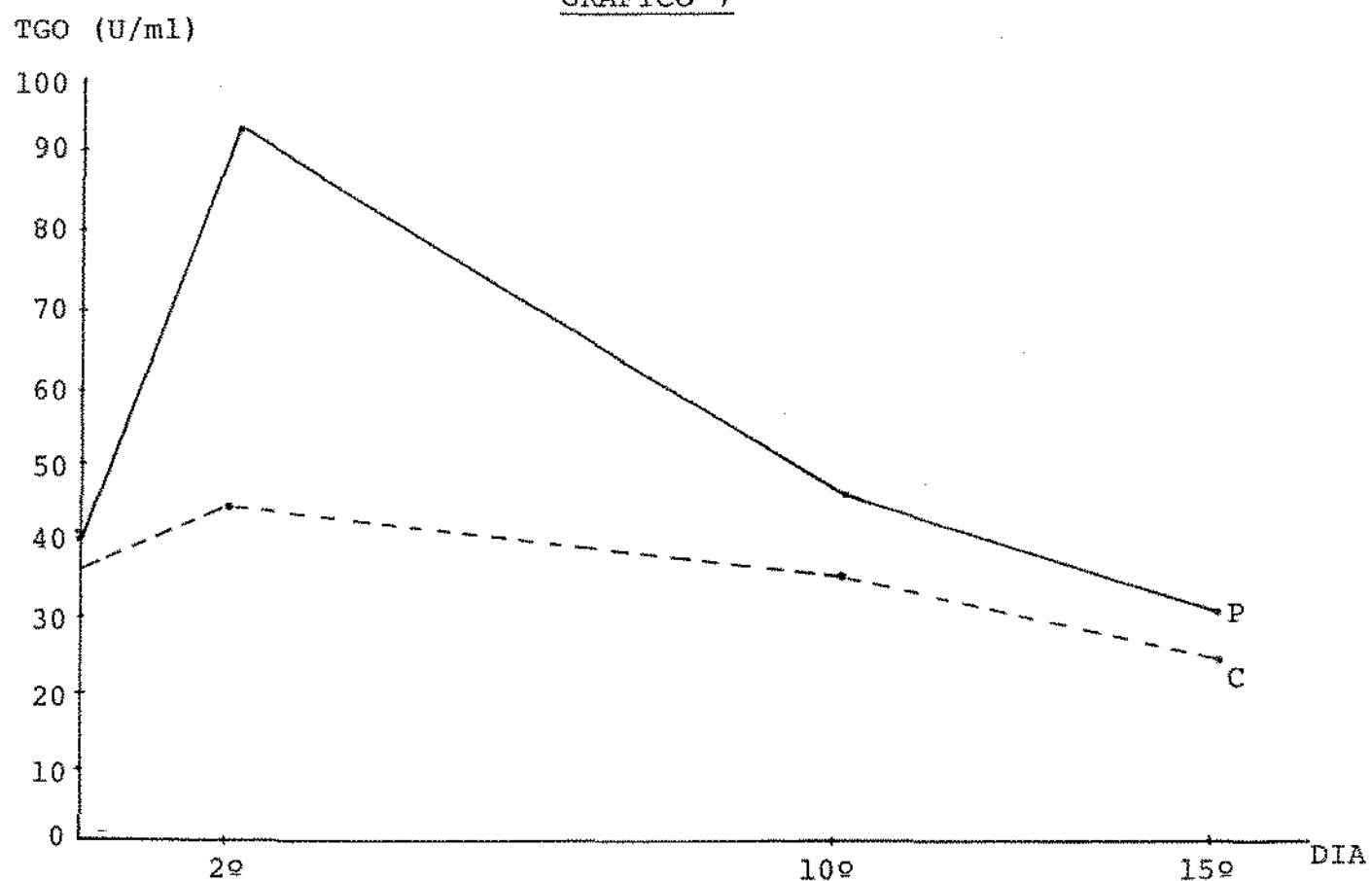
Representação gráfica da dosagem de TGP no fígado dos animais dos GRUPOS C e P, no início (I) e no final (F) do experimento.

GRÁFICO 6

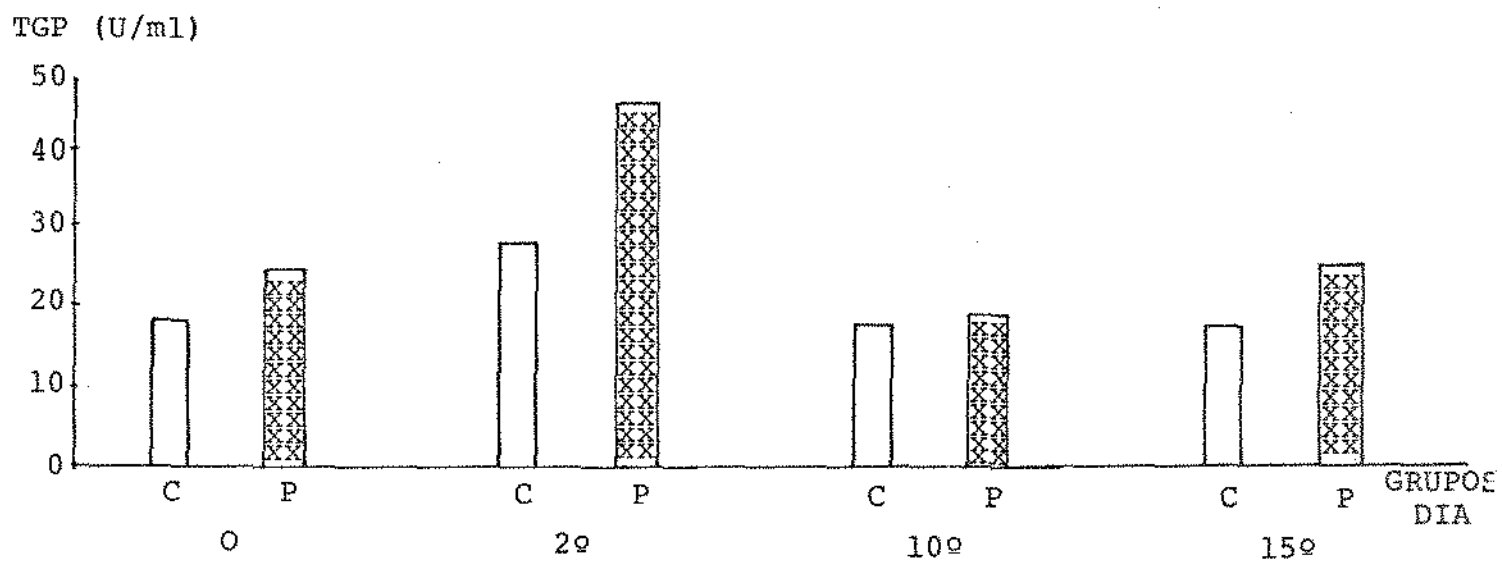
TGO (U/ml)



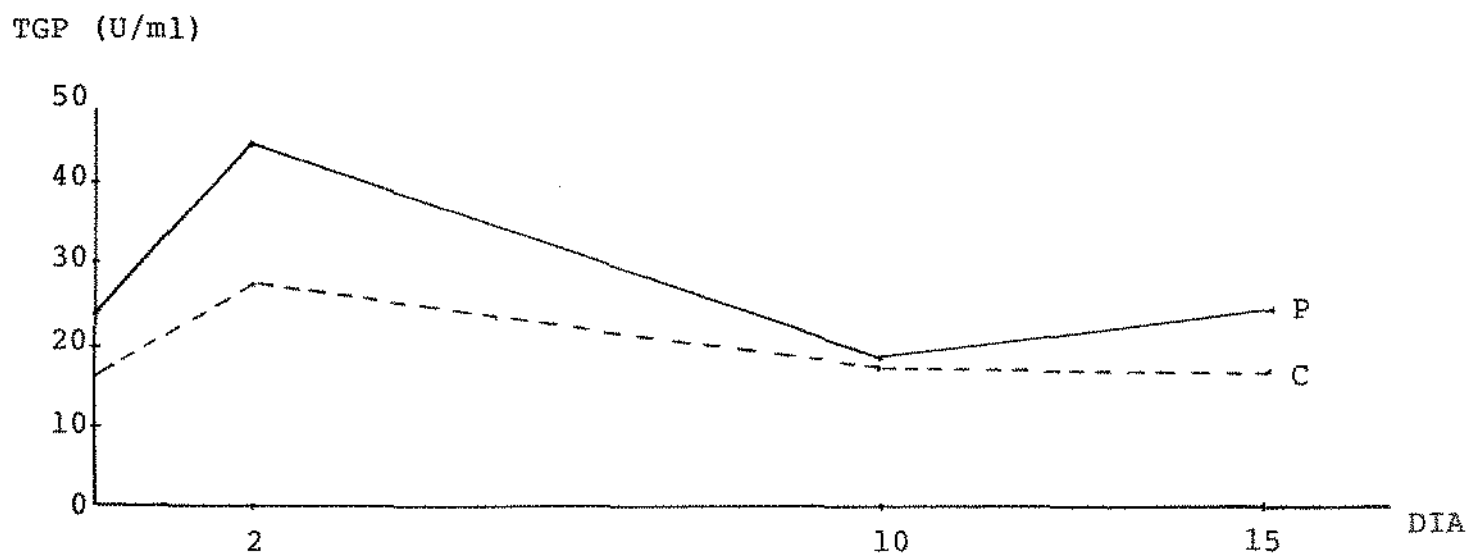
Representação gráfica dos valores de TGO no soro do sangue, obtido nos dias zero, segundo, décimo e décimo quinto, para os GRUPOS C e P.

GRÁFICO 7

Representação gráfica dos valores de TGO no soro do sangue, obtido nos dias zero, segundo, décimo e décimo quinto, para os GRUPOS C e P.

GRÁFICO 8

Representação gráfica dos valores de TGP no soro do sangue, obtido nos dias zero, segundo, décimo e décimo quinto, para os GRUPOS C e P.

GRÁFICO 9

Representação gráfica dos valores de TGP no soro do sangue, obtido nos dias zero, segundo, décimo e décimo quinto, para os GRUPOS C e P.

VII - DISCUSSÃO

VII - DISCUSSÃO

Tomando-se como base as observações de Silva e cols (1978) que relataram alterações em tecido ósseo em crescimento, provocadas pela administração de papaína em ratas prenhas, procuramos em nosso trabalho avaliar se esta droga interferiria no crescimento de tecido mole.

Para a realização do experimento nos utilizamos do fígado de rato em regeneração, após hepatectomia parcial, segundo técnica de Higgins & Anderson (1931).

Os parâmetros peso dos animais, relação S/U dos lóbulos hepáticos provenientes tanto da hepatectomia parcial quanto da hepatectomia total, doseamento das proteínas totais e doseamento das transaminases TGO e TGP foram úteis para acompanhar a regeneração morfológica e funcional do fígado.

A análise das Tabelas 1 e 2 nos mostra que mesmo se considerando que os animais dos dois grupos foram submetidos à mesma dieta alimentar, os tratados com Papaína apresentaram perda de peso corporal. Esse nosso resultado pode estar relacionado com os achados de Widdowson (1978), que relata ter encontrado, após administração de papaína em ratos, por um período de 28 dias, redução no tamanho corporal, cauda, ossos longos e músculos anexos aos ossos.

Augustine e Swick (1980) observaram que embora as taxas de síntese proteica nos animais submetidos a hepatectomia parcial ou laparotomia foram mais elevadas quando comparados com animais controle não operados, elas não foram diferentes entre os dois grupos operados. Consequentemente as alterações na taxa de síntese proteica provavelmente são

decorrentes do trauma cirúrgico. Esse achado do autor no que diz respeito as taxas de síntese proteica, sofre alguma alteração, quando os animais são tratados com papaína. Os dados contidos nas Tabelas 5 e 6 revelaram um aumento das proteínas totais nos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia total, nos animais que receberam 2 mg de papaína durante 15 dias. Em contra partida pudemos observar na Tabela 8, um valor mais elevado na relação S/U, dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia total, do GRUPO C quando comparado com o GRUPO P. Este ligeiro aumento na taxa de proteínas totais nos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia total nos animais do GRUPO P e, um valor mais elevado na relação S/U, também dos lóbulos hepáticos provenientes da hepatectomia total, do GRUPO C quando comparado com o GRUPO P, são conclusivos de que a papaína ao final do experimento pouco interferiu com os valores dessas variáveis, dessa maneira levando à uma regeneração ponderal satisfatória. Em relação ao aspecto microscópico do fígado de ratos em desenvolvimento, Shamer e Sathi (1980) processaram e examinaram histologicamente, fígados obtidos de fetos de ratos ao 20º dia de gestação que receberam papaína entre o 8º e o 17º dia de vida intra-uterina e puderam evidenciar a perda da citoarquitetura do fígado, degeneração dos cordões do fígado, dilatação dos sinusóides, focos hemorrágicos, vaso dilatação e ruptura do revestimento endotelial. Esses achados dos autores podem ser indicativos, de uma menor síntese proteica, no fígado de fetos em desenvolvimento, tendo em vista o grau de desorganização ocorrido durante o tratamento com papaína, porém no nosso experimento foi observado um aumento na taxa de proteína totais e da TGO e TGP no grupo de animais tratados com papaína.

O doseamento das transaminases TGO e TGP foi realizado no soro e em fígado fresco. Como pudemos observar na Tabela 10 o doseamento das transaminases TGO e TGP em fígado fresco, proveniente da hepatectomia total, nos revelou que os valores das duas enzimas estavam aumentados no GRUPO P. Este aumento no nível das enzimas foi maior para a TGP em relação a TGO. Quando analisamos as Tabelas 11 e 12 pudemos constatar que o doseamento da TGO e da TGP no soro tornou-se mais elucidativos no que tange a regeneração funcional do fígado, pois, os doseamentos foram realizados nos dias zero, 2º, 10º e 15º dia de experimento.

Em relação a TGO observamos um aumento no nível desta enzima em ambos os grupos no 2º dia de experimento. Este aumento foi maior no GRUPO P.

Nas dosagens subsequentes 10º e 15º dia verificamos uma tendência desta enzima a retornar aos valores normais (valores obtidos no dia zero), embora os valores obtidos no 15º ainda estavam um pouco aquém dos valores iniciais.

O nível da TGP também apresentou um aumento - no 2º dia de experimento, sendo este aumento maior no grupo papáina.

No 10º e 15º dia os valores da TGP para o GRUPO C já estavam normalizados, enquanto isso no GRUPO P no 10º dia o nível desta enzima apresentou um valor inferior ao obtido no início do experimento, retornando ao normal no 15º dia.

Um grande número de autores pode observar alterações na atividade de algumas enzimas após hepatectomia - parcial em ratos, durante o período de regeneração hepática. Entre esses autores podemos destacar Tabucchi e cols (1987) ;

Schofield e cols (1986) e Andersen e cols (1984).

Estas observações revelaram que algumas enzimas apresentam queda na sua atividade, enquanto outras um aumento.

No trabalho de Bengmark e cols (1968) que avalia ratos machos entre 2 e 18 meses após hepatectomia parcial não encontraram diferenças significantes no que diz respeito ao corpo, fígado, peso do baço, bem como não encontraram diferenças na concentração de nitrogênio ou atividades de TGO e TGP.

Baseados nas dosagens das transaminases podemos sugerir que por volta do 15º dia a regeneração funcional do fígado já atingiu um estágio bem próximo do normal.

Segundo Bucher (1963), aos trinta dias de regeneração, o fígado de rato está completamente restaurado, entretanto Mattos Filho (1976) observou que a regeneração funcional do fígado, com relação ao metabolismo do metohexital, não havia se estabelecido aos trinta dias de experimento.

Esses achados científicos só veem ratificar a complexidade e importância do fígado como modelo experimental de tecido mole em crescimento.

VIII - CONCLUSÕES

VIII - CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos nesse trabalho e com as nossas condições experimentais, podemos concluir que:

1. O fígado de rato em regeneração não sofreu interferência em seu trabalho de síntese proteica total quando os animais foram tratados com papaina durante 15 dias.
2. O fígado de rato em regeneração que recebeu papaina não apresentou alteração significativa estatisticamente na produção de TGO e TGP no 15º dia de experimentação.
3. O soro dos animais, tratados com papaina, apresentou aumento significativo de TGO no 2º dia de experimentação.
4. O soro dos animais, tratados com papaina, não mostrou alteração significativa estatisticamente na produção de TGP nos dias 0, 2º, 10º e 15º de experimentação.
5. Os animais do grupo papaina apresentaram perda de peso corporal no decorrer dos 15 dias de experimentação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ANDERSEN, B.; ZIERZ, S.; JUNGEMANN, K. Alteration in zonation of succinate dehydrogenase phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucose-6-phosphatase in regenerating rat liver. Histochemistry, 80: 97-101, 1984.

02. AUGUSTINE, S.L. & SWICK, R.W. Turnover of total proteins and ornithine aminotransferase during liver regeneration in rats. Am. J. Physiol., 238: E46-E52, 1980.

03. BASTOS, W.P. & RAMOS, A.O. Incremento da regeneração hepática pela primidona. In: JORNADA CIENTÍFICA, 19) Botucatu, 1971. Anais. Botucatu, Fac. Ciências Médicas e Biológicas, 1971. p. 320.

04. BENGMARK, S.; OLSSON, R.; REHNSTROM, B. Late changes after partial hepatectomy in the normal rat. Scand. J. Gastroent., 3: 525-8, 1968.

05. BRUSCALUPI, G. et alli. Plasma membrane changes associated with rat liver regeneration. Biochim. biophys. Acta, 597: 263-73, 1980.

06. BUCHER, N.L.R. Regeneration of mamalian liver. Int. Rev. Cytol., 15: 245-300, 1963.

07. CACI, F. & GLUCK, G.M. Double-blind study of prednisolone and papase as inhibitors of complications after oral surgery. J. Am. dent. Ass., 93: 325-7, 1976.
08. CONNEY, A.H. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. Pharmac. Rev., 19: 317-66, 1967.
09. EINHORN, S.L.; HIRSCHBERG, E.; GELLHORN, A. Effects of cortisone on regenerating rat liver. J. gen. Physiol., 37: 559-79, 1954.
10. FERRARI, V. & HARKNESS, R.D. Free amino-acids in liver and blood after partial hepatectomy in normal and adrenalectomized rats. J. Physiol., 124: 443-63, 1954.
11. FINKELSTEIN, J.D. et alli. Enzymes of methionine metabolism in regenerating rat liver. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 164: 510-3, 1980.
12. FOUTS, J.R.; ROGERS, L.A.; GRAM, T.E. The metabolism of drugs by hepatic microsomal enzymes. Studies on intramicrosomal distribution of enzymes and relationships between enzyme activity and structure of the hepatic endoplasmic reticulum. Expl molec. Path., 5: 457-90, 1966.
13. FREY, I. et alli. Accelerated regeneration of the liver produced by phenobarbital. Archs Pharmac. exp. Path., 259: 167, 1968.

14. GARCIA, J.L. & SEIJAS, M.G. Papain-induced changes in intracellular lipid levels in cartilage. Acta anat., 129: 301-4, 1987.
15. GARRIDO, M. Factores de regulacion en la regeneracion hepática. Revta clin. esp., 109: 101-6, 1968.
16. GERSHBEIN, L.L. Pregnancy and liver regeneration in partially hepatectomized rats. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 99: 716-7, 1958.
17. GUYTON, A.C. Tratado de fisiologia médica. 6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1986. cap. 70, p. 750-6.
18. HARKNESS, R.D. Changes in the liver of the rat after partial hepatectomy. J. Physiol., Lond., 117: 267-77, 1952.
19. HAVDRUP, T.; HENRICSON, A.; TELHAG, H. Papain-induced mitosis of chondrocytes in adult joint cartilage. Acta orthop. scand., 53: 119-24, 1982.
20. HAVDRUP, T. & TELHAG, H. Papain-induced changes in the knee joints of adult rabbits. Acta orthop. scand., 48: 143-9, 1977.
21. HIGGINS, G.M. & ANDERSON, R.M. Experimental pathology of the liver. 1. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. Archs Path., 12: 186-202, 1931.

22. INOUE, S. & GLIMCHER, M.J. The reaction of cartilage and osteophyte formation after the intraarticular injection of papain. J. Jap. orthop. Ass., 56: 415-30, 1982.
23. INNERFIELD, I. Plasma and urinary antithrombin alterations following orally given proteolytic enzymes. Am. Practnr Dig. Treat., 12(10): 747-51, 1961.
24. INNERFIELD, I. & WERNICK, T. Plasma antithrombin alterations following oral papain. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 107: 506-7, 1961.
25. INNERFIELD, I. et alli. The "fibrin to clot" clotting time after oral streptokinase or papain. Life Sci., 4: 1301-5, 1965.
26. JOHNSON, D.R. The effect of a single injection of papain on growth of the limb bones of the mouse. Growth, 42: 27-30, 1978.
27. KELLY, L.S. Some effects of colchicine on liver. Fedn Proc. Fedn Am. Socs exp. Biol., 19: 184, 1960.
28. KVINNSLAND, S. Craniofacial skeletal changes in young rats induced by prolonged papain administration. Growth, 38: 381-7, 1974.

29. MARTORONA, P.A. et alli. A six-month study of the evolution of papain-induced emphysema in the dog. Am. Rev. resp. Dis., 126(5): 898-903, 1982.

30. MATTOS FILHO, T.R. Influência da hepatectomia parcial no tempo de sono pelo metohexital, em ratos. Piracicaba, 1976. 56 p. [Tese (Mestrado) - FOP-UNICAMP].

31. NAKANO, T.; AHERNE, F.X.; THOMPSON, J.R. Uronic acid levels in the serum and urine of swine with experimentally induced leg weakness. Can. J. Anim. Sci., 59: 381-4, 1979.

32. NAKATA, R. et alli. α -adrenergic regulation of the activity of thimidilate synthetase and thimidine kinase during liver regeneration after partial hepatectomy. Eur. J. Pharmac., 114: 355-60, 1985.

33. NEIDLE, E.A.; KROEGER, D.C.; YAGIELA, J.A. Farmacologia e terapêutica para dentistas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983. cap. 22, p. 300-26.

34. PRINCEN, H.M.G. et alli. Distribution of mRNAs of fibrinogen polypeptides and albumin in free and membrane-bound polyribosomes and induction of κ -fetoprotein mRNA synthesis during liver regeneration after partial hepatectomy. Biochim. biophys. Acta, 699: 121-30, 1982.

35. RAAB, K.H. & WEBB, T.E. Inhibition of DNA synthesis in regenerating rat liver by hidro cortisone. Experientia, 25: 1240-2, 1969.
36. REMMER, H. & MERKER, H.J. Drug-induced changes in the liver endoplasmatic reticulum. Association with drug-metabolizing enzymes. Science, 142: 1657-8, 1963.
37. SATHI, D. & SHAMER, S. Maternal administration of papain and its effect on the brain of rat foetuses. Indian J. Med. Res., 69: 671-9, 1979.
38. SCHECK, M.; PARKER, J.; SAKOVICH, L. The fine structure of proliferating cartilage cells: structural changes in an experimental model. J. Anat., 119(3): 435-52, 1975.
39. SCHOFIELD, P.S.; KERBEY, A.L.; SUGDEN, M.C. Hepatic pyruvate metabolism during liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. Int. J. Biochem., 18(5): 453-8, 1986.
40. SHAMER, S. & SATHI, D. Effect of maternal administration of pappain on rat foetal liver and kidney. Indian J. Med. Res., 72: 300-7, 1980.
41. SHAMER, S. & SATHI, D. Effect of papain on foetal condrogenesis result of maternal administration of the enzyme in rats. Indian J. exp. Biol., 18: 953-7, 1980.

42. SILVA, L.C.; ARBEX, S.T.; NEDER, A.C. Efeitos de antiin-
flamatórios enzimáticos (bromelina, escina e papaína)
no desenvolvimento de coluna vertebral de ratas. Fo-
lha med., 91(1): 5-8, 1985.
43. SMITH, D.L. & ROBINSON, W.A. The effect of diphenyl
hidantoin sodium on liver restitution in the rat
following hepatectomy. Proc. west Pharmac. Soc., 5:
9-12, 1962.
44. STANLEY, L.E.; HIRSCHBERG, E.; GELLHORN, A. Effect of
cortisone on regenerating rat liver. J. gen. Physiol.,
37: 559-79, 1954.
45. SULEIMAN, S.A. et alli. Changes in lisosomal cathepsins
during liver regeneration. Biochim. biophys. Acta ,
627: 17-22, 1980.
46. TABUCCHI, A. et alli. Behavior of L-threonine-degrading
enzymes during liver regeneration. Biochim. biophys.
Acta, 926: 177-85, 1987.
47. THOREK, P. & PANDIT, J.K. Proteolytic enzymes in wound
repair, immediate postoperative effects. Appl. Ther.,
6: 323-5, 1974.
48. TSUKAMOTO, I. & KOJO, S. Effect of calcium channel and
trifluoperazine on rat liver regeneration. Eur. J .
Pharmac., 144: 159-62, 1987.

49. WEINBREN, K. & FITSCHEN, W. The influence of sodium fluoracetate on regeneration of the rat liver. Br. J. exp. Path., 40: 107-12, 1959.
50. WIDDOWSON, E.M. Effect of papain on the skeletal and general development of the rat. Nutr. Metab., 22: 321-56, 1978.

RESUMO

RESUMO

Com a finalidade de analisar a possível interferência da papaína nos processos de regeneração hepática , nos utilizamos de 11 ratos (*rattus norvegicus albinus*, Wistar), os quais foram submetidos à hepatectomia parcial. Os animais foram divididos em dois grupos. Um grupo controle (C) composto por 5 animais e, um grupo tratado (P) composto por 6 animais, que receberam I.P. 2 mg de papaína/dia, durante 15 dias. Dos 11 animais foram colhidas amostras de sangue nos intervalos zero; 2º; 10º e 15º dia de experimento para dosagem de TGO e TGP no soro. Ao final do 15º dia de experimento os animais foram sacrificados e comparadas às variáveis peso dos animais, relação peso seco/peso úmido dos lóbulos hepáticos , porcentagem de proteína nos lóbulos hepáticos e dosagem de TGO e TGP no soro e nos lóbulos hepáticos. Com base nos resultados obtidos pudemos concluir que não houve diferença significante estatisticamente no valor das proteínas totais no fígado, ocorreu um aumento no valor de TGO no soro do sangue dos animais do grupo (P) no 2º dia de experimento e os animais do grupo (P) apresentaram perda de peso corporal.

SUMMARY

The author hepatectomized partially 11 rats (*rattus norvegicus albinus*, wistar) with the goal of analysing the possible interference of papain in the hepatic healing process. The animals were divided in two groups. A control group (C) with 5 animals, and another one (P) with 6 animals treated with I.P. 2 mg of papain per day along 15 days.

The author collected from the 11 animals, samples of blood, on the day of the surgery and on the second, tenth, and fifteenth day after the surgery, due to analyse the GTO and GTP dosage.

At the end of the fifteenth day after surgery the animals were sacrificed and the author compared the weight of the animals, the measures of protein in the hepatic lobes, and the concentration of GTO and GTP in both, blood serum and hepatic lobes. Based on these results, the author realized there is no statistic differences in the concentration of protein in liver, occurred a increase of GTO 's value in the blood serum of animals from the group (p) on the second day of experience, and that the animals from the group (p) showed a decrease of body weight.