

FÁBIO BUCARETCHI

85/8

ESTUDO DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS EM RATOS  
ENVENENADOS COM A PEÇONHA DA ARANHA  
*Phoneutria nigriventer*

Trabalho apresentado à Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas para obtenção  
do Título de Doutor em Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Edgard Ferro Collares

CAMPINAS, 1994

UNIDADE	86
Nº DE FOLHAS	
B85e	
	20939
	286/94
	X
VALOR	CR\$ 800,00
DATA	11/02/94
ESTADO	

CM-00054577-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTÉCA CENTRAL - UNICAMP

Bucaretschi, Fabio

B85e      Estudo do esvaziamento gástrico de líquidos em ratos envenenados com a peçonha da aranha: Phoneutria nigriventer / Fabio Bucaretschi. - Campinas, SP. [s.n.], 1994.

Orientador : Edgard Ferro Collares.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas

1. Esvaziamento gástrico. 2. Phoneutria nigriventer. I. Collares, Edgard Ferro. II Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

20. CDD - 616.33

615.942

Índices para Catálogo Sistemático:


1. Esvaziamento gástrico      616.33
2. Phoneutria nigriventer      615.942

AO MEU PAI, JANKIEL;

À VALÉRIA, YURI E CAIO

Este exemplar corresponde à versão da tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Pediatria do médico FABIO BUCARETCHI.

Campinas, 21 de janeiro de 1994.

  
Prof. Dr. EDGARD FERRO COLLARES  
- Orientador -

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Amigo e Orientador, Prof. Dr. EDGARD FERRO COLLARES,  
não só pela extrema dedicação com que participou de todas as fa-  
ses deste trabalho, mas também, pela presença sempre marcante na  
minha carreira universitária, com seu espírito crítico, sua sabe-  
doria, humildade e honestidade.

Aos colegas da Enfermaria de Pediatria, em especial, TEREZINHA, VERA, GABRIEL, SUMARA e JOAQUIM, pela amizade, respeito e harmonia profissional com que repartimos nosso trabalho diário.

Aos técnicos do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental, CRISTINA, ANA, ISABEL e GOMES; e à MARISE, do Laboratório de Investigação em Pediatria, pela colaboração na realização do trabalho experimental.

À colega IZILDA, do Depto de Anatomia Patológica, pela realização do estudo anatomopatológico.

Aos colegas do Centro de Controle de Intoxicações da UNICAMP, FLÁVIO, GIL, MÁRCIA, JOYCE, ROSÂNGELA, SUELY, MÁRCIA, ANABEL, TEREZA e VERA, pela salutar convivência e empenho constante no aprimoramento deste Serviço.

Aos colegas do Depto de Farmacologia, MARCOS e NADIM, pelo fornecimento das amostras de veneno e dos frascos de propranolol, pelo auxílio na realização do teste da DL50, e pelo incentivo para que este trabalho fosse realizado.

À sra. MARIA MARTA R. COLLARES, pela revisão do texto.

À Teresa, do CCI, pela paciência na realização das figuras em "box-plot".

A todos que tornaram este trabalho possível e não foram citados nominalmente.

## INDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	14
2.01. ATIVIDADE BIOLÓGICA DO VENENO UTILIZADO.....	15
2.01. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	16
2.02. ANIMAIS.....	23
2.03. PRÉ-TRATAMENTO COM ANTIVENENO E DROGAS BLOQUEADORAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO.....	27
2.04. PREPARAÇÃO DO VENENO, DOSE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO....	28
2.05 REFEIÇÕES DE PROVA.....	29
2.06 OBSERVAÇÃO CLÍNICA DO ENVENENAMENTO.....	29
2.07. CANULAÇÃO DA ARTÉRIA CARÓTIDA E MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA, FREQUÊNCIA CARDÍACA E ELETROCARDIOGRAMA.....	30
2.08. VAGOTOMIA SUBDIAFRAGMÁTICA.....	31
2.09. ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO.....	32
2.10. PROVA DE ESVAZIAMENTO GÁSTRICO.....	32
2.11. DETERMINAÇÃO DA RETENÇÃO GÁSTRICA.....	34
2.12. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
3. RESULTADOS.....	36
4. DISCUSSÃO.....	59
5. CONCLUSÕES.....	74
6. RESUMO.....	76
7. ABSTRACT.....	79
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
9. APÊNDICE.....	97



## TABELAS

- TABELA I: Frequência das manifestações clínicas: contratura de trem posterior, ataxia e tremores observadas após administração do veneno nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso.....98
- TABELA II: Frequência das manifestações clínicas: sialorréia, prostração e cianose observadas após administração do veneno nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso.....99
- TABELA III: Monitorização da pressão arterial média após administração do veneno nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso.....100
- TABELA IV: Monitorização da frequência cardíaca após administração do veneno nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso.....101
- TABELA V: Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso.....102
- TABELA VI: Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 15 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso.....103

TABELA VII:	Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 60 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso..	104
TABELA VIII:	Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 120 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso..	105
TABELA IX:	Valores das retenções gástricas (%), aos 10 e 30 minutos da administração de uma refeição de prova de solução de glicose a 5%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 38 mcg/100 g de peso.....	106
TABELA X:	Valores das retenções gástricas (%), aos 30 minutos da administração da refeição de prova de solução de glicose a 5%, 120 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso.....	107
TABELA XI:	Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, nos animais previamente submetidos à vagotomia subdiafragmática ou à cirurgia simulada.....	108
TABELA XII:	Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com antiveneno aracnídico.....	109

TABELA XIII:	Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com atropina.....	110
TABELA XIV:	Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 38 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com prazosin.....	111
TABELA XV:	Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com prazosin.....	112
TABELA XVI:	Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 38 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com domperidona.....	113
TABELA XVII:	Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com domperidona.....	114

TABELA XVIII: Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 38 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com propranolol.....	115
TABELA XIX: Valores das retenções gástricas (%), da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com propranolol.....	116

#### FIGURAS

FIGURA 1: Esquema do Delineamento Experimental da 1ª fase da etapa II.....	18
FIGURA 2: Esquema do Delineamento Experimental da 2ª fase da etapa II.....	19
FIGURA 3: Esquema do Delineamento Experimental da 3ª fase da etapa II.....	22
FIGURA 4: Frequência das manifestações clínicas: contratura de trem posterior, ataxia, tremores, sialorréia, prostração e cianose observadas após administração do veneno nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso.....	38
FIGURA 5: Monitorização da pressão arterial média após administração do veneno nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso.....	40

- FIGURA 6: Valores das retenções gástricas (%), aos 10 minutos da administração da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso.....42
- FIGURA 7: Valores das retenções gástricas (%), aos 10 minutos da administração da refeição de prova de solução salina a 0,9%, aos 15, 30, 60 e 120 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso.....44
- FIGURA 8: Valores das retenções gástricas (%), aos 10 e 30 minutos da administração de uma refeição de prova de solução de glicose a 5%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 38 mcg/100 g de peso.....46
- FIGURA 9: Valores das retenções gástricas (%), aos 30 minutos da administração da refeição de prova de solução de glicose a 5%, 120 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso.....47
- FIGURA 10: Valores das retenções gástricas (%), aos 10 minutos da administração da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, nos animais previamente submetidos à vagotomia subdiafragmática ou à cirurgia simulada.....49

- FIGURA 11: Valores das retenções gástricas (%), aos 10 minutos da administração da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com antiveneno aracnídico.....51
- FIGURA 12: Valores das retenções gástricas (%), aos 10 minutos da administração da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com atropina.....53
- FIGURA 13: Valores das retenções gástricas (%), aos 10 minutos da administração da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno nas doses de 38 e 76 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com prazosin.....55
- FIGURA 14: Valores das retenções gástricas (%), aos 10 minutos da administração da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno nas doses de 38 e 76 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com domperidona....56
- FIGURA 15: Valores das retenções gástricas (%), aos 10 minutos da administração da refeição de prova de solução salina a 0,9%, 30 minutos após injeção de veneno nas doses de 38 e 76 mcg/100 g de peso, nos animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com propranolol....58

## ABREVIATURAS UTILIZADAS

- EG- esvaziamento gástrico
- RG- retenção gástrica
- RP- refeição de prova
- ACh- acetilcolina
- Adr- adrenalina
- TTX- tetrodotoxina
- SF- solução salina fisiológica
- ev- endovenosa/o
- PAM- pressão arterial média
- PA- pressão arterial
- FC- frequência cardíaca
- ECG- eletrocardiograma
- SK- subgrupo experimental Simulado/Controle
- SV- subgrupo experimental Simulado/Veneno
- EK- subgrupo experimental Estudo/Controle
- EV- subgrupo experimental Estudo/Veneno
- FSI- fluxo sanguíneo gastrintestinal

## **INTRODUÇÃO**



A motilidade gástrica é o resultado da atividade das células musculares lisas do estômago, que, na espécie humana, encontram-se dispostas em três camadas: uma longitudinal, uma circular mediana e uma oblíqua profunda (WEISBRODT, 1981).

Em função de um complexo controle neural intrínseco e extrínseco, a motilidade permite ao estômago: a acomodação de grandes quantidades de alimento durante a ingestão, funcionando como uma unidade de armazenamento; a apresentação de contrações adequadas, a fim de misturar o alimento às secreções gástricas para permitir a digestão; a transferência, de forma ordenada, do conteúdo gástrico ao duodeno, processo esse conhecido como esvaziamento gástrico (EG) (HUNT, 1951; WEISBRODT, 1981, KELLY, 1981; WEISBRODT, 1984)

Em relação às características funcionais da sua atividade motora, o estômago é dividido em duas regiões: a proximal, que inclui o fundo gástrico e o terço proximal do corpo, e a distal, que compreende o restante do corpo e o antro (KELLY, 1980; KELLY, 1981; WEISBRODT, 1981; MINAMI & MACCALLUM, 1984). Estudos de eletrofisiologia demonstram que as células musculares dispostas nestas regiões apresentam importantes diferenças em relação à atividade elétrica e mecânica (KELLY, 1981; WEISBRODT, 1981; MEYER, 1987).

O segmento proximal é caracterizado por sua atividade motora tônica, não exibindo peristalse. Sua função consiste em armazenar e promover a transferência do alimento recém-ingerido para o estômago distal, e participação importante no EG de líqui-

dos (KELLY, 1980; KELLY, 1981; MINAMI & MACCALUM, 1984; MEYER, 1987).

Para permitir a acomodação do alimento ingerido no fundo gástrico, sem aumentar significativamente a pressão intragástrica, o estômago apresenta dois fenômenos de relaxamento denominados receptivo e de acomodação (KELLY, 1981, MEYER, 1987). O relaxamento receptivo inicia-se com a deglutição, através da estimulação mecânica pela distensão da faringe e do esôfago, e ocasiona redução da pressão intragástrica. O de acomodação é desencadeado pela distensão da parede gástrica, ocasionando ativação de mecanorreceptores (KELLY, 1980; KELLY, 1981, MINAMI & MACCALUM, 1984; MEYER, 1987). Ambos reflexos são mediados por neurônios vagais inibitórios, não colinérgicos e não adrenérgicos, uma vez que são abolidos pela vagotomia. Há indicações que o neurotransmissor envolvido no relaxamento receptivo seja o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) (MEYER, 1987), e mais recentemente, foi sugerido que este mediador seja o óxido nítrico (MONCADA et al, 1991; OLIVEIRA et al, 1992).

O EG de líquidos é primariamente uma função do gradiente de pressão entre o estômago e o duodeno, sendo a resistência ao fluxo de líquidos através da junção gastroduodenal pequena (KELLY, 1981; MINAMI & MACCALUM, 1984). A pressão intragástrica é gerada principalmente por contrações do estômago proximal, sendo registrados dois padrões de contrações: a) lentas, com duração de aproximadamente um a três minutos e amplitude de 30 cm de água; b) rápidas, com duração de 10 a 12 segundos e amplitude de

10 cm de água (KELLY, 1980; KELLY, 1981; MINAMI & MACCALUM, 1984). As contrações lentas são as responsáveis pela pressão basal intragástrica (KELLY, 1980; KELLY, 1981; MINAMI & MACCALUM, 1984).

O principal fator determinante do EG de líquidos é o volume, que determina um padrão exponencial de esvaziamento, de forma que o volume de líquido esvaziado por unidade de tempo é diretamente proporcional ao volume presente no estômago (HUNT & SPURREL, 1951; KELLY, 1981; MINAMI & MACCALUM, 1984; MEYER, 1987). Esse comportamento é válido essencialmente para o EG de uma refeição de prova (RP) isotônica e não calórica, como a solução de cloreto de sódio a 0,9 % (BRENER et al, 1983).

O segmento distal do estômago apresenta atividade motora peristáltica, sendo responsável pela mistura e trituração das partículas sólidas e pela passagem do quimo para o duodeno (KELLY, 1981; WEISBRODT, 1981; MINAMI & MACCALLUM, 1984; MEYER, 1987).

Diferindo do estômago proximal, nas células musculares lisas do estômago distal são registradas flutuações da atividade elétrica, conhecidas como ondas lentas ou potenciais de controle (WEISBRODT, 1981; MINAMI & MACCALLUM, 1984; MEYER, 1987). Essas modificações cíclicas dos potenciais elétricos se originam de um marcapasso localizado nas células musculares lisas da região proximal do corpo, ao longo da grande curvatura, e se propagam em direção ao piloro (WEISBRODT, 1981; KELLY, 1981; MINAMI & MACCALLUM, 1984; MEYER, 1987). Os potenciais de controle determinam a

frequência e a velocidade das contrações gástricas distais (WEISBRODT, 1981; KELLY, 1981; MEYER, 1987). Entretanto, nem todo potencial de controle é capaz de gerar uma contração. Para uma onda lenta desencadear um potencial de ação e contração muscular é necessário que o limiar de excitabilidade celular seja ultrapassado (WEISBRODT, 1981; KELLY, 1981; MEYER, 1987).

Comparada às células musculares lisas do corpo, as do antro apresentam um menor limiar de excitabilidade e um período refratário mais curto. Desta forma, seguindo a propagação das ondas lentas, as contrações peristálticas aumentam em amplitude e velocidade no sentido distal (WEISBRODT, 1981; MEYER, 1987). À medida que as ondas peristálticas se aproximam do antro distal o piloro se fecha, fazendo com que grandes partículas sejam retidas no estômago. Por meio destas contrações, este material é retro-pulsionado, fragmentado e misturado à secreção gástrica até que as partículas sólidas atinjam uma dimensão em torno de 2,0 mm, permitindo assim o seu esvaziamento para o duodeno, acompanhando a saída de líquido (WEISBRODT, 1981; KELLY, 1980; KELLY, 1981; MINAMI & MACCALUM, 1984; MEYER, 1987).

Em estudos com RP marcada com radioisótopos observou-se que o EG do material sólido ocorre de maneira linear, diferindo do padrão do EG de líquidos (MINAMI & MACCALUM, 1984; MEYER, 1987).

No complexo processo de regulação do EG, há evidências que diferentes constituintes da refeição são esvaziados do estômago à diferentes velocidades, ainda que estes constituintes se-

jam ingeridos simultaneamente (HUNT, 1983; MINAMI & MACCALUM, 1984; MEYER, 1987). Dentre os fatores que interferem nesta dinâmica destacam-se as características físicoquímicas e composição do alimento ingerido (HUNT, 1983; MINAMI & MACCALUM, 1984; MEYER, 1987).

Apesar do efeito da gravidade e da viscosidade da refeição ter pequena influência sobre o padrão de EG no estômago normal (KELLY, 1981; ROMAN & GONELLA, 1987), o mesmo não ocorre com a temperatura do conteúdo gástrico. O ritmo de EG de soluções aquecidas ou resfriadas tende a ser mais lento que o de fluidos com temperatura próxima à corporal (ROMAN & GONELLA, 1987; TRONCON & IAZIGI, 1988; SUN et al, 1988).

Quanto à composição do quimo, os carboidratos geralmente apresentam um padrão de EG mais rápido que as proteínas, que por sua vez esvaziam mais rápido que as gorduras (HUNT & STUBBS, 1975; BARKER et al, 1978; KELLY, 1981; HUNT, 1983). Todavia, quando se considera o conteúdo calórico de cada uma destas refeições, constata-se que quantidades isocalóricas de gordura, proteína e carboidratos apresentam padrões similares de EG (HUNT & STUBBS, 1975; BARKER et al, 1978; KELLY, 1981; HUNT, 1983; BRENER et al, 1983).

Outros fatores importantes que podem interferir na dinâmica de EG são o pH e a osmolaridade da refeição. Quanto maior a concentração de ácidos e a osmolaridade do conteúdo gástrico maior será o retarde do EG (HUNT & PATHAK, 1960; HUNT & KNOX, 1968; KELLY, 1981).

Tais variações, fisiológicas, dos padrões de EG, estão intimamente ligadas à estimulação de receptores presentes no intestino delgado. Estes receptores se mostram sensíveis à distensão duodenal, temperatura, concentração de anions de ácidos, principalmente os de menor peso molecular, ao triptofano, ao conteúdo de gorduras e anions de ácidos graxos e à osmolaridade do quimo que chega ao duodeno e jejuno (KELLY, 1981; HUNT, 1983; ROMAN & GONELLA, 1987). Em resposta, há inibição das contrações gástricas, retardando o EG (KELLY, 1981; ROMAN & GONELLA, 1987).

Os receptores descritos, nos seres humanos, possivelmente estão localizados no duodeno, e provavelmente profundamente à bordadura em escova (HUNT, 1983). Esta hipótese é aceita porque soluções isocalóricas de amido e glicose apresentam o mesmo ritmo de EG, apesar da osmolaridade da solução de amido no estômago ser menor que a de glicose (HUNT, 1983). Após digestão do amido no intestino delgado, ocorre geração de moléculas de glicose, que assim exerceriam seu efeito osmótico como monossacarídeos (KELLY, 1981; HUNT, 1983). Alguns autores propõem que estes receptores estejam localizados nos espaços intercelulares laterais dos enterócitos. Segundo estes, a pressão osmótica exercida pelos solutos ocasionaria uma diminuição do espaço intercelular, que por sua vez iniciaria o sinal para retardar o EG, por via neuronal e/ou hormonal (BARKER et al, 1978; KELLY, 1981; HUNT, 1983).

As atividades elétrica e contrátil do estômago são regidas, de forma conjunta, pela inervação extrínseca e intrínseca e por hormônios, podendo ainda receber influência de autacóides e

drogas (ROMAN & GONELLA, 1987; BURKS, 1987). Portanto, o balanço entre as mensagens excitatórias e inibitórias é o principal determinante da modulação do ritmo de EG (WEISBRODT, 1981; ROMAN & GONELLA, 1987; BURKS, 1987).

Os neurotransmissores, colinérgicos e adrenérgicos, parecem se constituir nos mais importantes efetores da resposta das células musculares lisas gástricas (ROMAN & GONELLA, 1987). São liberados de uma complexa rede de plexos do sistema nervoso autônomo, mioentérico e do vago, localizados em toda parede do tubo intestinal (ROMAN & GONELLA, 1987). As fibras parassimpáticas colinérgicas exercem efeito excitatório e as fibras simpáticas têm função inibitória nas células nervosas pós-ganglionares e musculares lisas (ROMAN & GONELLA, 1987; BURKS, 1987). Por outro lado, o sistema vagal também está envolvido na liberação de outro grupo de neurotransmissores, comprovadamente não adrenérgicos e não colinérgicos (MINAMI & MACCALUM, 1984; ROMAN & GONELLA, 1987; BURKS, 1987), possivelmente o óxido nítrico (MONCADA et al, 1991; OLIVEIRA et al, 1992), que exercem um efeito inibitório.

A maior parte dos hormônios que interferem na atividade motora gástrica atuam apenas em doses farmacológicas. A colecistoquinina e a gastrina parecem ser os únicos hormônios que atuam efetivamente em condições fisiológicas, inibindo o EG (MEYER, 1987).

Além dos receptores celulares para neurotransmissores colinérgicos e adrenérgicos há indicações da possibilidade da existência de receptores para opióides, histamina e serotonina,

podendo a sua estimulação inibir ou favorecer a contração muscular (BURKS, 1987).

Assim, várias drogas, atuando sobre a síntese, liberação, armazenamento, degradação, reutilização ou bloqueio da ação dos neurotransmissores, podem estimular ou inibir a resposta das células musculares lisas gastrintestinais (LAKE-BAKAR & TREBLICK, 1984; BURKS, 1987).

Possivelmente, as peçonhas da "aranha armadeira" (*Phoneutria* sp) e escorpiônica, podem se enquadrar nestas características.

Estudos de neurofisiologia indicam que o veneno de *Phoneutria nigriventer*, a nível da junção neuromuscular, determina potenciais de ação repetitivos, ocasionando contrações tetânicas da musculatura esquelética com posterior bloqueio neuromuscular (BARRIO, 1955; ENTWISTLE, 1982).

FONTANA & VITAL-BRAZIL (1985), utilizando como modelo experimental preparações isoladas de nervo frênico-diafragma de ratos e realizando estudos eletromiográficos e de potenciais de placa terminal em miniatura, demonstraram que estas alterações decorrem da ativação dos canais de sódio (voltagem dependente) e da liberação de acetilcolina (ACh), visto que foram abolidas quando adicionou-se tetrodotoxina (TTX) ao banho de preparação. Este comportamento também repete-se em estudos com uma das três frações purificadas isoladas do veneno de *P. nigriventer*, a PhTx2 (CORDEIRO et al, 1988; FONTANA, 1990; REZENDE Jr et al, 1991).

Reforçando estes achados, CRUZ-HOFLING et al (1985 a,



b) verificaram que, além do aumento da excitabilidade neuromuscular, com posterior bloqueio de condução, o veneno de *P. nigriventer* injetado no nervo ciático de camundongos determinava a formação de edema no axoplasma nodal e paranodal, associado ao desenvolvimento de vacúolos no espaço periaxonal. Estas alterações, fisiológicas e estruturais resultaram, provavelmente, do aumento do influxo de sódio nos nódulos de Ranvier, uma vez que nos animais em cujo nervo foi injetado TTX, 5 minutos antes da administração da peçonha, nenhuma alteração estrutural foi encontrada.

Investigando as ações da peçonha de *P. nigriventer* em aurículas isoladas de cobaia, VITAL-BRAZIL et al (1988) observaram efeitos inotrópico e cronotrópico, positivos e negativos. Estas alterações se relacionaram à liberação, pelas terminações nervosas autonômicas, dos neurotransmissores ACh e noradrenalina (nor-Adr), secundária à ativação dos canais de sódio.

Outros estudos demonstraram que o veneno de *P. nigriventer*, administrado por via intradérmica, induziu ao aumento da permeabilidade vascular na pele de ratos e coelhos (ANTUNES et al, 1992), sendo esta ação dependente da ativação tecidual do sistema calicreína-cinina (MARANGONI et al, 1993a).

Avaliando a ação do veneno de *P. nigriventer* em tecidos vasculares de coelhos, suspensos em sistema de cascata, ANTUNES et al (1993) observaram que a peçonha produz contração de ambos os tecidos: o venoso (cava, mesentérica e jugulares) e o arterial (pulmonares e mesentéricas). Estas alterações foram dose depen-

dentes, independentes da ativação dos canais de sódio, e determinadas por peptídeos não dialisáveis do veneno (MARANGONI et al, 1993b)

Baseado na observação clínica dos envenenamentos graves em seres humanos (VITAL-BRAZIL & VELLARD 1926; VELLARD, 1936; FLEURY, 1964; BUCHERL, 1972; BUCARETCHI, 1990; ALBUQUERQUE et al, 1991; BUCARETCHI, 1992, BUCARETCHI et al, 1993) é possível interpretar que a maioria das intensas manifestações sistêmicas são decorrentes da liberação maciça de neurotransmissores- ACh e catecolaminas (FONTANA & VITAL-BRAZIL, 1985; CRUZ-HOFLING et al, 1985 a,b; VITAL-BRAZIL et al, 1988) bem como pela ação direta dos peptídeos vasoconstritores (ANTUNES et al, 1993; MARANGONI et al, 1993). Nos pacientes intensamente envenenados, é possível observar significativa repercussão clínica no trato gastrintestinal, destacando-se a presença de sialorréia, vômitos e diarréia (VITAL-BRAZIL & VELLARD, 1926; VELLARD, 1936; BUCARETCHI, 1990).

Em relação ao veneno escorpiônico, há indicações que este também atua a nível dos canais de sódio, ativando-o e/ou retardando a sua inativação (CRUZ-HOFLING et al, 1985a; VITAL-BRAZIL, 1988; VATANPUR et al, 1992; ROWAN et al, 1992; ARANTES et al, 1993).

Dentre as toxinas animais estudadas que ocasionam alterações no sistema gastrintestinal, a peçonha escorpiônica, provavelmente, é a mais estudada.

Neste sistema, esta toxina, direta ou indiretamente, pode provocar:

1- aumento na produção da secreção salivar, pelas glândulas parótida e submandibular (ANDRADE et al, 1980); da secreção pancreática (BARTHOLOMEW, 1970; SANKARAN et al, 1977; CAMPOS et al, 1980, FREIRE-MAIA & CAMPOS, 1989; SOFER et al, 1991) e da secreção gástrica de ácidos e de pepsina, com conseqüente diminuição do pH gástrico, sendo estes efeitos abolidos parcial ou totalmente pela atropina e pela cimetidina (GONZAGA et al, 1979; CUNHA-MELO et al, 1983; CUNHA-MELLO et al, 1987);

2- alterações estruturais, como graus variáveis de pancreatite, inclusive hemorrágica, com ou sem formação de pseudocistos pancreáticos (WATERMAN, 1938; REDDY et al, 1972; MACHADO & SILVEIRA FILHO, 1976/77; NOVAES et al, 1989) e gastrite hemorrágica erosiva e/ou úlceras gástricas (WATERMAN, 1938; REDDY et al, 1972; MOHAMED et al, 1980; CUNHA-MELO et al, 1991);

3- alterações da motilidade intestinal, ocasionando contração da musculatura lisa de intestino isolado de cobaias, cães, coelhos e ratos (TINTPULVER et al, 1976; DINIZ, et al; 1978 apud FREIRE-MAIA & CAMPOS, 1989; ZLOTKIN et al, 1978 apud FREIRE-MAIA & CAMPOS, 1989) e relaxamento de preparações isoladas do duodeno de ratos, do reto e do ceco de galinhas (FREIRE-MAIA et al, 1976; apud FREIRE-MAIA & CAMPOS, 1989).

Do exposto chama atenção o fato de que, com estes venenos, não se encontraram referências de estudos enfocando a atividade motora do estômago.

Neste sentido, uma vez que os fatores moduladores do

ritmo do EG estão intimamente ligados ao controle autonômico e, somado às evidências que os venenos de origem protéica, que atuam nos canais de sódio, podem interferir acentuadamente na dinâmica do sistema nervoso autônomo, seria interessante avaliar as repercussões de uma destas toxinas sobre a atividade motora do estômago.

Diante destas considerações, o objetivo deste trabalho foi estudar o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos envenenados com a peçonha da aranha *P. nigriventer*

**MATERIAL E MÉTODOS**

O estudo foi desenvolvido em dois estágios:

## 1ª ESTÁGIO:

### 1.1 Determinação da atividade biológica do veneno.

Tendo como base o trabalho de FONTANA & VITAL-BRAZIL (1985) e utilizando amostras do mesmo lote de veneno que estes autores empregaram, o objetivo deste estágio consistiu em determinar a atividade biológica da peçonha de *P. nigriventer*, através do teste da DL-50, em camundongos.

Utilizou-se o veneno bruto, coletado através de estimulação elétrica, na Secção de Artrópodos Peçonhentos do Instituto Butantan, São Paulo. Este material, em estado sólido, foi armazenado em frasco herméticamente fechado, em temperatura próxima a menos 20 °C. Antes do início do procedimento o veneno foi pesado em balança analítica e dissolvido em solução salina a 0,9%.

O cálculo da DL-50 (intervalo de confiança de 95%) foi realizado de acordo com os critérios de WEIL (1952), empregando como dose referência aquela estabelecida por FONTANA & VITAL-BRAZIL (1985), de 38 mcg/100 g de peso. Para tanto, foram utilizados 24 camundongos, com peso médio de 23,7 g (20,0-26,0 g), divididos em 4 grupos, sendo o veneno injetado em uma das veias da cauda.

Encontrou-se uma DL-50 de 40,4 mcg/100 g de peso, indicando que a atividade biológica do veneno utilizado permaneceu praticamente inalterada em relação à amostra empregada por FONTANA & VITAL-BRAZIL (1985).

## 2º ESTÁGIO:

### 2.01. Delineamento Experimental

Uma vez comprovado que o veneno apresentava atividade biológica satisfatória, o estudo teve sequência em duas etapas, utilizando-se em todos experimentos ratos machos, adultos jovens da linhagem Wistar. Em ambas etapas, utilizou-se como dose referência de veneno 1/2, 1 e 2 vezes a DL50 para camundongos estabelecida por FONTANA & VITAL-BRAZIL (1985), respectivamente de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso, injetado em uma das veias da cauda.

#### Etapa I

Esta etapa foi subdividida em três fases. Nas duas primeiras o objetivo foi de avaliar as alterações clínicas e da pressão arterial média (PAM), da frequência cardíaca (FC) e do traçado eletrocardiográfico (ECG) até 120 minutos após administração do veneno e em seus respectivos controles.

Posteriormente, para avaliação anatomopatológica, um grupo de animais foi sacrificado no momento em que as manifestações clínicas de envenenamento foram consideradas mais intensas. Para tanto, foram retirados o estômago, o pâncreas, os pulmões e o coração para estudo macro e microscópico, nos subgrupos controle e envenenado.

Nas três fases desta etapa, os subgrupos experimentais envenenados receberam três diferentes doses da peçonha (19, 38 e 76 mcg/100 g de peso), por via endovenosa (ev). Os subgrupos controles receberam volume equivalente de solução salina fisiológica por via ev.

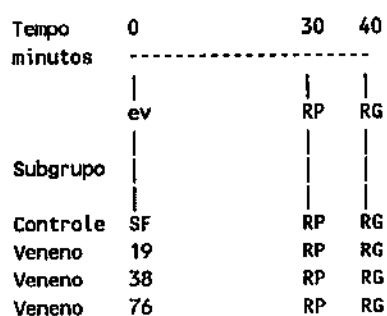
## Etapa II

O objetivo desta etapa consistiu em estudar as repercussões do envenenamento sobre o EG de líquidos.

Inicialmente, determinou-se a retenção gástrica (RG) de 10 minutos de uma refeição de prova (RP) de solução de cloreto de sódio a 0,9%, 30 minutos após a administração ev de três diferentes doses de veneno, 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso, respectivamente (figura 1A). A seguir, estudaram-se as alterações da RG aos 10 minutos da administração da mesma RP, nos tempos de 15, 60 e 120 minutos após injeção da peçonha (76 mcg/100 g), por via ev (figura 1B). Os animais dos subgrupos controles, receberam solução salina fisiológica por via ev, no volume equivalente ao de veneno. Terminada esta fase foi possível determinar a correlação entre o momento de maior intensidade do envenenamento e o de maior repercussão sobre o EG.



A



B

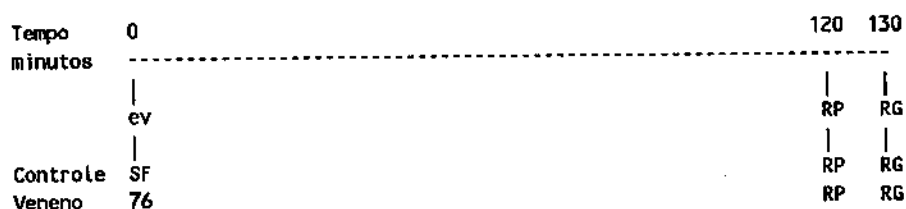
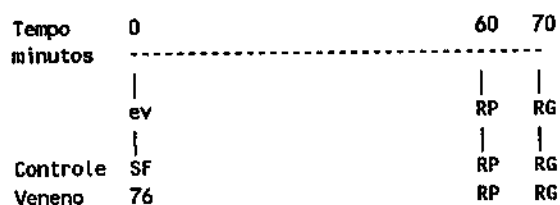
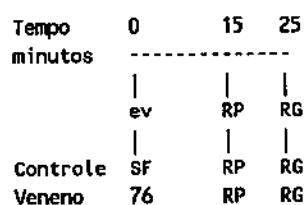


FIGURA 1- Esquema do delineamento experimental da 1ª fase da Etapa II. Nos subgrupos de animais representados na figura 1A, realizou-se a medida da retenção gástrica (RG) aos 10 minutos da administração de uma refeição de prova (RP) de cloreto de sódio a 0,9%, 30 minutos após a injeção de veneno, pela via ev, nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso, respectivamente. Nos subgrupos de animais representados na figura 1B, a medida da RG também foi efetuada aos 10 minutos da administração da mesma RP, porém, aos 15, 60 e 120 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, pela via ev. Todos os subgrupos controle receberam solução salina fisiológica (SF), pela via ev, em volume equivalente ao da solução de veneno.

Posteriormente, 30 minutos após administração ev de 38 mcg de veneno/100 g de peso, determinou-se a RG aos 10 e 30 minutos da administração de uma RP de glicose a 5%. Em outro grupo de animais, estudou-se, 120 minutos após injeção ev de 76 mcg de veneno/100 g de peso, a RG aos 30 minutos da administração de uma RP de glicose a 5%. Esta fase se encontra esquematizada na figura 2.

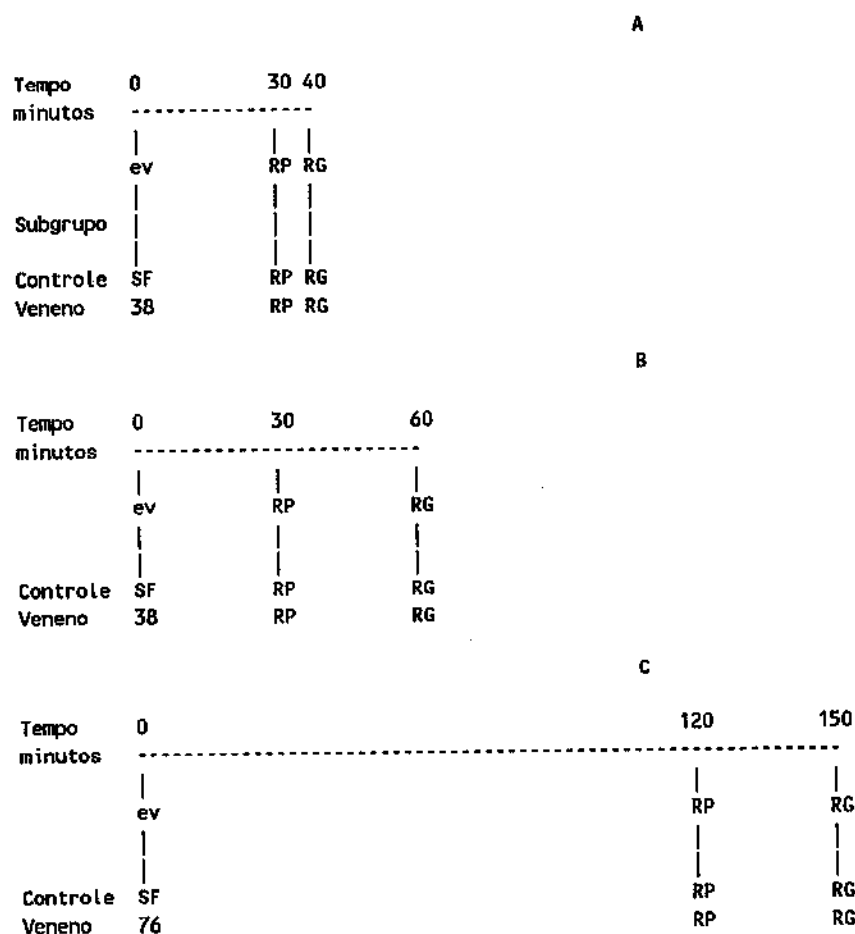


FIGURA 2- Esquema do delineamento experimental da 2ª fase da Etapa II. Nos subgrupos de animais representados nas figuras 2A e 2B, respectivamente, realizou-se a medida da retenção gástrica (RG) aos 10 e 30 minutos da administração de uma refeição de prova (RP) de glicose a 5%, 30 minutos após a injeção de veneno pela via ev, na dose de 38 mcg/100 g de peso. Nos subgrupos de animais representados na figura 2C, a medida da RG foi efetuada aos 30 minutos da administração da mesma RP, 120 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, pela via ev. Todos os subgrupos controle receberam solução salina fisiológica (SF), pela via ev, em volume equivalente ao da solução de veneno.

Em seguida, baseado nos resultados dos experimentos anteriores, e tendo como objetivo estabelecer possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos, estudou-se o efeito do envenenamento sobre o EG em animais submetidos à vagotomia subdiafragmática, à administração de antiveneno e de drogas bloqueadoras do sistema nervoso autônomo (atropina, prazosin, domperidona e propranolol).

Nesta fase, em todos os subgrupos, utilizou-se como RP a solução de cloreto de sódio a 0,9%, e a medida da RG foi efetuada 10 minutos após administração da RP. Nos grupos de animais onde foram administrados antiveneno aracnídico e atropina, a dose de veneno utilizado foi de 76 mcg/100 g de peso. Na realização dos bloqueios dos receptores alfa (prazosin) e beta adrenérgicos (propranolol) e receptores dopaminérgicos (domperidona), a medida da RG foi determinada após administração de duas diferentes doses de veneno (38 e 76 mcg/100 g de peso), pela via ev.

Para realizar estes procedimentos, os animais foram divididos em quatro subgrupos experimentais:

1- subgrupo Simulado/Controle (SK), constituído de animais com cirurgia simulada nos quais 30 minutos após administração ev de solução salina fisiológica efetuou-se a prova de EG, ou nos quais, 30 minutos após administração ev de solução salina fisiológica ou de solução de glicose e glicerol à 5% (p/v) de cada, no experimento onde utilizou-se prazosin, todos receberam nova injeção ev de solução salina fisiológica, iniciando-se a prova do EG 60 minutos após a primeira injeção;

2- subgrupo Simulado/Veneno (SV), constituído de animais com cirurgia simulada nos quais 30 minutos após administração ev de veneno efetuou-se a prova de EG, ou que 30 minutos após administração ev de solução salina fisiológica ou de solução de glicerol e glicose à 5% (p/v) de cada, no experimento onde utilizou-se prazosin, todos receberam veneno, iniciando-se a prova do EG 60 minutos após a primeira injeção;

3- subgrupo Estudo/Controle (EK), constituído de animais vagotomizados nos quais 30 minutos após administração ev de solução salina fisiológica efetuou-se a prova de EG, ou nos quais, 30 minutos após administração ev do antiveneno ou de drogas todos receberam injeção ev de solução salina fisiológica, iniciando-se a prova do EG 60 minutos após a primeira injeção ;

4- subgrupo Estudo/Veneno (EV), constituído de animais vagotomizados nos quais 30 minutos após administração ev de veneno efetuou-se a prova de EG, ou nos quais, 30 minutos após administração ev do antiveneno ou de drogas todos receberam injeção ev de veneno, iniciando-se a prova do EG 60 minutos após a primeira injeção.

O delineamento experimental desta última fase da etapa II se encontra esquematizado na figura 3.

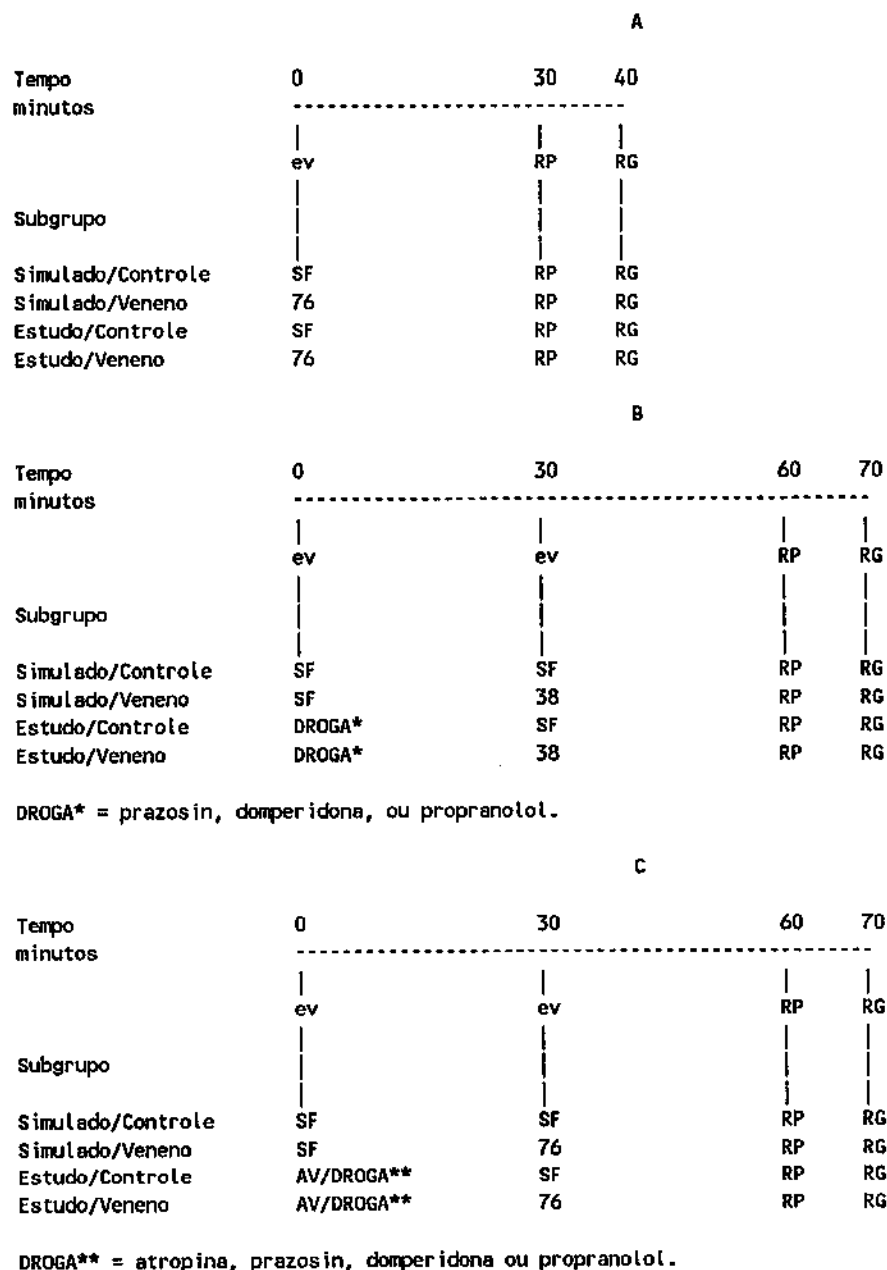


FIGURA 3- Esquema do delineamento experimental da 3ª fase da Etapa II. Nos subgrupos de animais representados na figura 3A, submetidos à cirurgia simulada ou à vagotomia, realizou-se a medida da retenção gástrica (RG) aos 10 minutos da administração de uma refeição de prova (RP) de cloreto de sódio a 0,9%, 30 minutos após a injeção ev de solução salina fisiológica (SF), nos animais dos subgrupos Simulado/Controle e Estudo/Controle; ou de veneno, na dose de 76 mcg/100 g de peso, pela via ev, nos subgrupos Simulado/Veneno e Estudo/Veneno. Nos subgrupos de animais representados nas figuras 3B e 3C, a medida da RG também foi efetuada aos 10 minutos da administração da mesma RP, porém, 60 minutos após a injeção ev de SF, nos subgrupos Simulado/Controle e Simulado/Veneno e de drogas ou de antiveneno (AV), nos subgrupos Estudo/Controle e Estudo/Veneno; e 30 minutos após injeção de SF, nos subgrupos Simulado/Controle e Estudo/Controle, ou de veneno, nas doses 38 e 76 mcg/100 g de peso, respectivamente, pela via ev, nos subgrupos Simulado/Veneno e Estudo/Veneno.

## 2.02. Animais

Para o estudo foram utilizados ratos Wistar, machos, com oito a doze semanas de vida, pesando entre 200 a 300 g. Todos animais foram fornecidos pelo Biotério Central da Unicamp.

Estes animais foram mantidos em gaiolas coletivas, com no máximo de 10 animais, por um período mínimo de uma semana antes do início do experimento, recebendo ração Labina (PURINA) e água "ad libitum".

Os animais foram assim distribuídos:

**Etapa I-** Foram utilizados 36 animais, nas seguintes fases:

Fase 1- Observação clínica do envenenamento: foram empregados 16 animais, distribuídos em 4 subgrupos de 4 animais, sendo que 3 subgrupos receberam veneno pela via ev, nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso, respectivamente, e um subgrupo constituiu o controle.

Fase 2- Monitorização da pressão arterial média, da frequência cardíaca e do ECG após o envenenamento: foram empregados 12 animais, distribuídos em 4 subgrupos de 3 animais, sendo que 3 subgrupos receberam veneno pela via ev, nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso, respectivamente, e um subgrupo serviu como controle.

Fase 3- Estudo anatomopatológico: foram empregados 8 animais, distribuídos em 4 subgrupos de 2 animais, sendo que os 3 primeiros receberam veneno pela via ev, nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g, respectivamente, e o último constituiu o controle.

**Etapa II-** Foram utilizados 320 animais, nas seguintes fases:

Fase 1- Prova do EG, utilizando como RP solução salina, aos 30 minutos após injeção ev de veneno, nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso: foram empregados 32 animais, sendo 8 para cada subgrupo envenenado e 8 para o subgrupo controle.

Fase 2- Prova do EG, utilizando como RP solução salina, nos tempos de 15, 60 e 120 minutos após injeção ev de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso: foram utilizados 48 animais, sendo 8 em cada subgrupo envenenado e 8 para cada um dos respectivos controles.

Fase 3- Prova do EG, utilizando como RP solução de glicose a 5%, 30 minutos após administração ev do veneno, na dose de 38 mcg/100 g de peso, medindo-se a RG aos 10 e 30 minutos da administração da RP e 120 minutos após o envenenamento, na dose de 76 mcg/100 g de peso pela via ev, medindo-se a RG aos 30 minutos da administração da RP: foram empregados 48 animais, sendo 8 para cada subgrupo envenenado e 8 para cada subgrupo controle.

Fase 4- Prova do EG, utilizando como RP solução salina, 30 minutos após envenenamento, na dose de 76 mcg/100 g de peso pela via ev, em animais vagotomizados ou submetidos à cirurgia simulada: foram empregados 32 animais, com 8 em cada subgrupo, denominados Simulado/Controle (SK), Simulado/Veneno (SV), Estudo/Controle (EK) e Estudo/Veneno (EV).

Fase 5- Prova do EG, utilizando como RP solução salina, 30 minutos após envenenamento, na dose de 76 mcg/100 g de peso, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com antiveneno aracnídico: foram empregados 24 animais, com 8 em cada subgrupo, denominados Simulado/Controle (SK), Estudo/Controle (EK) e Estudo/Veneno (EV). Neste grupo, utilizou-se como subgrupo Simulado/Veneno (SV) o subgrupo da fase 8.

Fase 6- Prova do EG, utilizando como RP solução salina, 30 minutos após envenenamento, na dose de 76 mcg/100 g de peso, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com atropina: foram empregados 24 animais, com 8 em cada subgrupo, denominados Simulado/Controle (SK), Estudo/Controle (EK) e Estudo/Veneno (EV). Neste grupo, utilizou-se como subgrupo Simulado/Veneno (SV) o subgrupo da fase 8.



Fase 7- Prova do EG, utilizando como RP solução salina, 30 minutos após envenenamento, nas doses de 38 e 76 mcg/100 g de peso, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com prazosin: foram empregados 48 animais, com 8 em cada subgrupo, sendo 1 subgrupo Simulado/Controle (SK), 2 subgrupos Simulado/Veneno (SV), para as duas doses de veneno; 1 subgrupo Estudo/Controle (EK) e 2 subgrupos de Estudo/Veneno (EV), para as duas doses de veneno.

Fase 8- Prova do EG, utilizando como RP solução salina, 30 minutos após envenenamento, nas doses de 38 e 76 mcg/100 g de peso, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com domperidona: foram empregados 32 animais, com 8 em cada subgrupo, sendo 1 subgrupo Simulado/Veneno (SV), para a dose de 76 mcg/100 g de peso, 1 subgrupo Estudo/Controle (EK) e 2 subgrupos de Estudo/Veneno (EV), para as duas doses de veneno. Neste grupo, utilizou-se como subgrupo Simulado/Controle (SK) o subgrupo da fase 6, e como subgrupo Simulado/Veneno (SV), para a dose de 38 mcg/100 g de peso, o subgrupo da fase 9.

Fase 9- Prova do EG, utilizando como RP solução salina, 30 minutos após envenenamento, nas doses de 38 e 76 mcg/100 g de peso, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com propranolol: foram empregados 32 animais, com 8 em cada subgrupo, sendo 1 subgrupo Simulado/Veneno (SV), para a dose de 38 mcg/100 g de peso, 1 subgrupo Estudo/Controle (EK) e 2 subgrupos de Estudo/Veneno (EV), para as 2 doses de veneno. Neste grupo, utilizou-se como subgrupo Simulado/Veneno (SV), para a dose de 76 mcg/100 de peso, o subgrupo da fase 8, e como subgrupo Simulado/Controle (SK) o subgrupo da fase 6.

### 2.03. Pré-tratamento com Antiveneno e Drogas Bloqueadoras do Sistema Nervoso Autônomo.

Trinta minutos antes da injeção do veneno ou de solução salina a 0,9%, em subgrupos distintos, foi injetado, sempre em uma das veias da cauda, utilizando-se "scalp" número 23 ou 25 (ABOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA, BECTON DICKINSON IND. CIRÚRGICAS LTDA), antiveneno ou drogas bloqueadoras autonômicas. Como antiveneno empregou-se o soro antiaracnídico polivalente (Instituto Butantan), lote nº 8904102, dentro do seu prazo de validade (vencimento em 05 de maio de 1993). Em todos animais que receberam antiveneno a dose utilizada foi de 0,75 ml, capaz, segundo o produtor, de neutralizar 1 dose mínima mortal.

Como drogas bloqueadoras autonômicas foram utilizados o sulfato de atropina (MERCK S.A. INDÚSTRIAS QUÍMICAS), cloridrato

de propranolol (LABORATÓRIOS AYERST LTDA), domperidona (JANSSEN FARMACÊUTICA LTDA) e cloridrato de prazosin (PFIZER S.A.). O sulfato de atropina, em estado sólido, era dissolvido em solução salina fisiológica, e a domperidona em solução salina acrescida de ácido clorídrico  $5.10^{-3}N$ . A concentração final e dose utilizada, para ambas as drogas, foi de 0,3 mg/ml e 100 mcg/100 g de peso, respectivamente (BUSTORFF-SILVA, 1992; NAGAHAMA et al, 1986). O propranolol, em apresentação ampolada na concentração de 0,2 mg/ml, foi empregado na dose de 60 mcg/100 g de peso (FREIRE-MAIA et al, 1974). O prazosin, na apresentação de comprimidos de 2,0 mg, foi dissolvido em solução de glicose a 5% (p/v) e glicerol a 5% (p/v), na concentração de 0,13 mg/ml, sendo aplicado na dose de 40 mcg/100 g de peso (WAEBER et al, 1984). O volume injetado, das 4 drogas, foi o mesmo, de 0,3 ml/100 g de peso do animal.

#### 2.04. Preparação da solução de veneno, dose e via de administração.

Cerca de 2 horas antes do início do procedimento o veneno era pesado em balança analítica, dissolvido em solução salina a 0,9%, nas concentrações de 100, 200 e 400 mcg/ml, quando se utilizavam as doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso, respectivamente. A seguir, era homogeneizado em agitador mecânico de tubos durante 5 minutos. Após a preparação a solução de veneno era armazenada num frasco de vidro vedado com tampa de borracha,

transferida para um recipiente de isopor, e conservada sob gelo até o início do experimento.

Em todos os experimentos a solução de veneno foi administrada em uma das veias da cauda do animal, em volume constante, de 0,19 ml/100 g de peso, em cerca de 30 segundos, utilizando-se "scalp" número 23 ou 25.

#### 2.05. Refeições de Prova (RP).

Nas etapas I e II, foram utilizados dois tipos de RP: solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) e solução aquosa de glicose (MERCK S.A. INDÚSTRIAS QUÍMICAS) a 5% (p/v), à temperatura ambiente e marcadas com fenolsulfonftaleína (PSP), na concentração de 6,0 mg/dl. O volume empregado foi de 2,0 ml/100 g de peso do animal, utilizando para este cálculo o peso determinado imediatamente antes da prova de EG. A osmolalidade média das RP, determinada em osmômetro da ADVANCED INSTRUMENTS LABORATORIES foi de 303 mOsm/kg para a RP de solução de glicose à 5%, e de 309 mOsm/kg para a RP de solução salina.

#### 2.06. Observação clínica do envenenamento.

Antes da injeção da solução salina fisiológica e do veneno, nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso e 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após, os seguintes dados clínicos foram monitorizados: contratura ou paralisia de trem posterior, dificuldade

na marcha, priapismo, prostração, sialorréia, tremores e cianose. A fim de se utilizar um escore total indicativo da frequência das manifestações clínicas de acordo com o tempo, à presença de cada um dos sinais descritos foi conferido o peso=1.

## 2.07. Canulação da artéria carótida e monitorização da pressão arterial média, da frequência cardíaca e do ECG.

Os animais eram anestesiados com urethano a 25% (RIEDEL-DHAEENA A.G. SEELZE-HAMNOVER), administrando-se 0,7 ml/100 g de peso, pela via intraperitoneal. Uma vez anestesiados os animais eram fixados a uma placa, em decúbito dorsal, sendo realizada a tricotomia da região cervical anterior. Em seguida, era feita uma incisão longitudinal na pele, na linha média, com 2 a 3 cm de extensão. Afastava-se a glândula tireóide e musculatura paratraqueal e isolava-se a artéria carótida esquerda, ancorando-a com fio de algodão 4-0, separando-a do nervo vago e ligando-a na extremidade distal. Após incisão, com tesoura, da parede anterior da artéria, inseria-se um cateter de polietileno (INTRAMEDIC CLAY-ADAMS), de 0,58 mm de diâmetro interno, por aproximadamente 1,0 cm, que a seguir era fixado. Posteriormente, o cateter era conectado a um transdutor de pressão arterial, sendo a PAM registrada em monitor visual (MINGOGRAF 804-SIEMENS), e em papel (MINGOGRAF 6711618), imediatamente antes da injeção da solução de peçonha ou da solução salina fisiológica, e nos tempos de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105

e 120 minutos, após administração destas soluções, em todos animais. Nos momentos citados, também foi monitorizada a frequência cardíaca, por leitura digital e por registro eletrocardiográfico, em monitor visual e em papel, derivação DII, em um a três animais de cada subgrupo. As doses de veneno empregadas foram de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso.

#### 2.08. Vagotomia subdiafragmática.

Após aproximadamente 20 horas de jejum pré-operatório, os animais eram anestesiados com éter, fixados em uma placa, em decúbito dorsal, sendo realizada tricotomia, injeção intramuscular, na coxa, de 0,2 ml de Pentabiótico para animais de pequeno porte (INDÚSTRIA FARMACÊUTICA FONTOURA-WYETH S.A.) e assepsia adequada da região abdominal. A incisão abdominal foi executada 1,0 cm abaixo do diafragma, longitudinal, mediana, e com cerca de 4,0 cm de extensão. Exposta a cavidade abdominal eram localizados o estômago e o esôfago, sendo cuidadosamente afastados de outros órgãos, dos grandes vasos e de tecidos circunvizinhos. Posteriormente, eram isolados e seccionados os ramos anterior e posterior do nervo vago, a nível do esôfago. Para evitar uma possível regeneração do nervo no período pós-operatório, também era realizada a secção de 3-5 mm de ambos os ramos do vago, próximo ao fundo do estômago. Terminada a vagotomia, a parede abdominal era fechada, com sutura contínua dos planos musculares, com fio de algodão número 4-0, e

em pontos separados do tecido cutâneo. Os ratos dos subgrupos Simulado/Controle (SK) e Simulado/Veneno (SV) também foram submetidos à laparotomia, porém, o nervo vago não foi seccionado.

Depois da cirurgia os animais eram mantidos em gaiolas individuais, recebendo, no pós-operatório imediato, por 18 a 20 horas, solução aquosa de sacarose a 10% (p/v). Após este período, era novamente ofertada ração e água "ad libitum". O intervalo de tempo entre a cirurgia e a avaliação do EG foi de 7 dias.

#### 2.09. Estudo anatomopatológico.

Em 8 animais efetuou-se o estudo anatomopatológico. O estômago, o coração, o pâncreas e os pulmões de cada animal foram cuidadosamente retirados, lavados com solução salina a 0,9% e fixados em formalina a 12%. Após o estudo macroscópico das peças era feita inclusão em parafina e obtidos cortes de 5 micra que eram a seguir corados com hematoxilina-eosina.

#### 2.10. Prova do Esvaziamento Gástrico.

Aproximadamente 20 horas antes do início da avaliação da RG, os animais foram pesados, separados em gaiolas individuais e colocados em jejum, recebendo apenas água "ad libitum". Quando iniciada a prova de EG, também era suspensa a ingesta hídrica.

Os procedimentos para avaliação do EG sempre foram realizados no período compreendido entre 13:00 e 16:30 horas, medindo

do-se a RG da RP. A seguinte técnica, descrita por BELANGERO & COLLARES (1991), foi utilizada para tubagem orogástrica e obtenção do resíduo gástrico:

O animal era imobilizado, por um auxiliar, sendo fixada a região interescapular, patas traseiras e cauda, mantendo-se a cabeça e o corpo alinhados e o ventre voltado para cima. A seguir, nesta posição, era introduzida até o estômago uma sonda, composta por uma haste de metal provida de luz central e uma oliva multiperfurada na extremidade distal, acoplada a uma seringa através de um cateter de polietileno (nº 6). A chegada ao estômago era indicada pela rápida queda de resistência à passagem do cárdia. Colocando-se o animal em posição vertical o volume da RP (volume A) era infundido, por gravidade, em aproximadamente 10 segundos, e imediatamente após a sonda era retirada. Terminada a infusão da RP, o animal retornava à gaiola, aí permanecendo até 90 segundos antes de se completar o tempo total para avaliação da RG. Cronometrado este tempo, o animal era transferido para uma câmpula de vidro, saturada com éter etílico (CHEMCO INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA.), durante 60 segundos. Completado este período, a sonda metálica era novamente introduzida, e se necessário anestesiado o animal com inalação de éter através de um funil. O abdome era aberto no sentido longitudinal, e o piloro clampeado 30 segundos após, com pinça hemostática. O resíduo gástrico era aspirado, e a seguir eram feitas 4 lavagens com 1,5 ml de água destilada por vez, com a mesma seringa, para retirada do marcador eventualmente remanescente. A retirada total do conteúdo



do estômago era confirmada através de visualização direta, retirando-se a sonda sob pressão negativa, e o animal sacrificado. O volume total, resíduo e líquido de lavagens, era transferido para uma proveta graduada de 25,0 ml, e sonda e seringa de aspiração lavadas por três vezes com 1,0 ml de água destilada, acrescentando-se este volume à proveta. O volume total obtido era anotado (volume B).

### 2.11. Determinação da Retenção gástrica.

A determinação da RG foi efetuada de acordo com a técnica descrita por GUPTA & BRANS (1978). Do volume total recuperado (B), foram retirados 2,0 ml e transferidos, em duplicata, para balões volumétricos de 10,0 ml, aos quais foram acrescentados 5,0 ml de solução de fosfato trissódico (MERCK) na concentração de 27,5 g/l. Para leitura do padrão foi retirado 1,0 ml da RP. O volume final de 10,0 ml foi completado com água destilada. As leituras foram realizadas em fotocolorímetro KLETT, utilizando-se filtro verde (comprimento de onda de 500-570 nm). Para o cálculo da RG utilizou-se a seguinte fórmula:

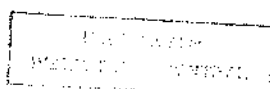
$$RG = \frac{B \times b \times 100}{A \times a \times 2}$$

onde, A= volume de RP infundido

B= volume total recuperado

a= leitura do padrão (RP)

b= leitura do resíduo gástrico



## 2.12. Análise Estatística.

Na análise de pares de dados de amostras independentes foi utilizada a prova U de Mann-Whitney (SIEGEL, 1979). Na comparação de amostras independentes com valores de k superior a 2 foi empregado o teste de Kruskal-Wallis (SIEGEL, 1979) sendo complementado com o Teste de Comparações Múltiplas (LEACH, 1979) quando necessário. O nível de significância, para uma prova bicaudal, foi fixado em 5% quando realizou-se a prova U de Mann-Whitney, em 10% quando empregou-se o teste de Kruskal-Wallis, e em 2% quando efetuou-se o Teste de Comparações Múltiplas.

As figuras representativas da distribuição dos valores das RG para cada subgrupo foram apresentadas em "box-plot". O limite inferior e superior das linhas verticais representam, respectivamente, o menor e maior valor da RG encontrado. Na figura do retângulo, a linha horizontal inferior e superior designam, respectivamente, o 1º e 3º quartis do cálculo dos valores das RG, e a linha intermediária corresponde à mediana da RG encontrada.

**RESULTADOS**

**ETAPA I****1. Manifestações clínicas do envenenamento**

Na figura 4 e nas tabelas I e II (em apêndice) são apresentados os dados referentes às manifestações clínicas observadas. Pôde se constatar que com a dose de veneno de 19 mcg/100 g de peso nenhum animal apresentou manifestações clínicas de envenenamento. Na dose de 38 mcg/100 g, o sinal mais frequente, observado em todos animais, foi a contratura do trem posterior. Apenas em um animal observou-se a presença de prostração e ataxia. Com a dose de 76 mcg/100 g os sinais foram bem mais significativos. As manifestações clínicas iniciaram-se entre 5 e 15 minutos após a injeção do veneno, foram mais intensas entre 30 e 60 minutos com tendência à recuperação aos 120 minutos. Em nenhum animal foi observado a presença de priapismo.

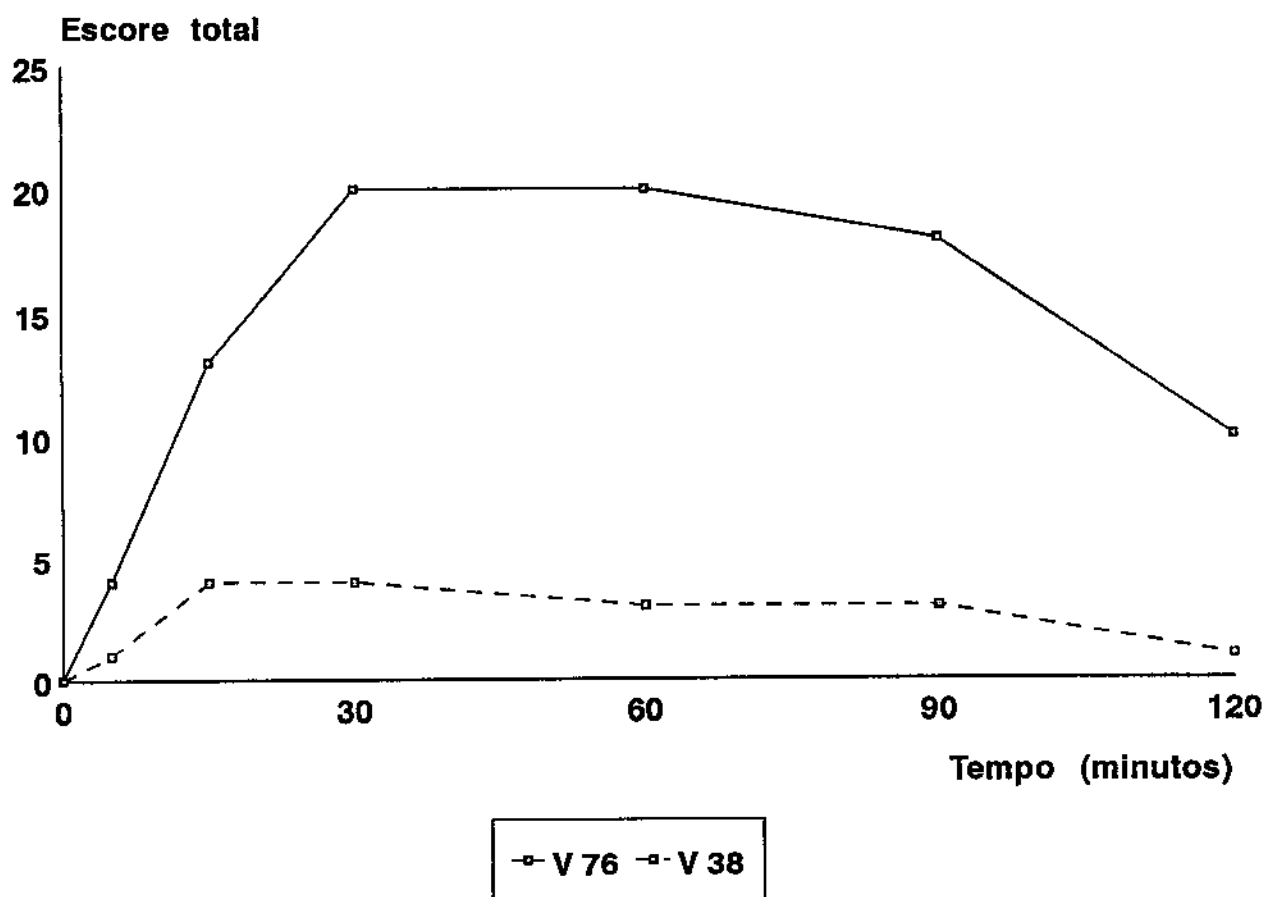


FIGURA 4- Escore total indicativo da frequência das manifestações clínicas observadas no período compreendido entre antes (tempo=0) e nos tempos de 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após injeção ev das soluções de veneno, nas doses de 38 (V38) e 76 (V76) mcg/ 100 g de peso, respectivamente. Os animais dos subgrupos Controle e os que receberam veneno na dose de 19 mcg/100 g não apresentaram nenhuma manifestação clínica e portanto não foram representados na figura. Os valores, para cada subgrupo experimental, representam a soma unitária da presença de cada uma das seguintes manifestações clínicas, de acordo com o tempo: contração de trem posterior, ataxia, tremores, sialorréia, prostração e cianose. Cada subgrupo foi constituído de 4 animais.

## 2. Monitorização da pressão arterial média (PAM), da frequência cardíaca (FC) e do eletrocardiograma (ECG).

Na figura 5 e na tabela III (em apêndice) são apresentados os dados referentes à medida da PAM. Nos primeiros 15 minutos, nos animais envenenados com a dose máxima, houve um aumento da PAM em relação à medida inicial, com importante queda posterior, que se manteve até o final do experimento. No subgrupo envenenado com a dose de 38 mcg/100 g de peso, observou-se discreta queda da PAM logo após a injeção do veneno, com recuperação aos 10 minutos, e nova queda a partir dos 15 minutos, porém mais lenta e gradual que no subgrupo envenenado com a dose de 76 mcg/100 g. No subgrupo envenenado com a dose de 19 mcg/100 g observou-se ligeira queda da PAM até 20 minutos após a administração do veneno e excetuando-se nova queda observada entre 45 e 60 minutos, na maior parte do experimento a curva da medida da PAM, em todos os tempos, pouco diferiu daquela registrada no subgrupo controle.

Em relação à FC (tabela IV, em apêndice) e ao ECG, observou-se taquicardia sinusal nos animais 8, 11 e 12 dos subgrupos envenenados com doses de 38,0 e 76,0 mcg/100 g de peso, respectivamente. Nenhum outro animal estudado apresentou distúrbio do ritmo cardíaco.

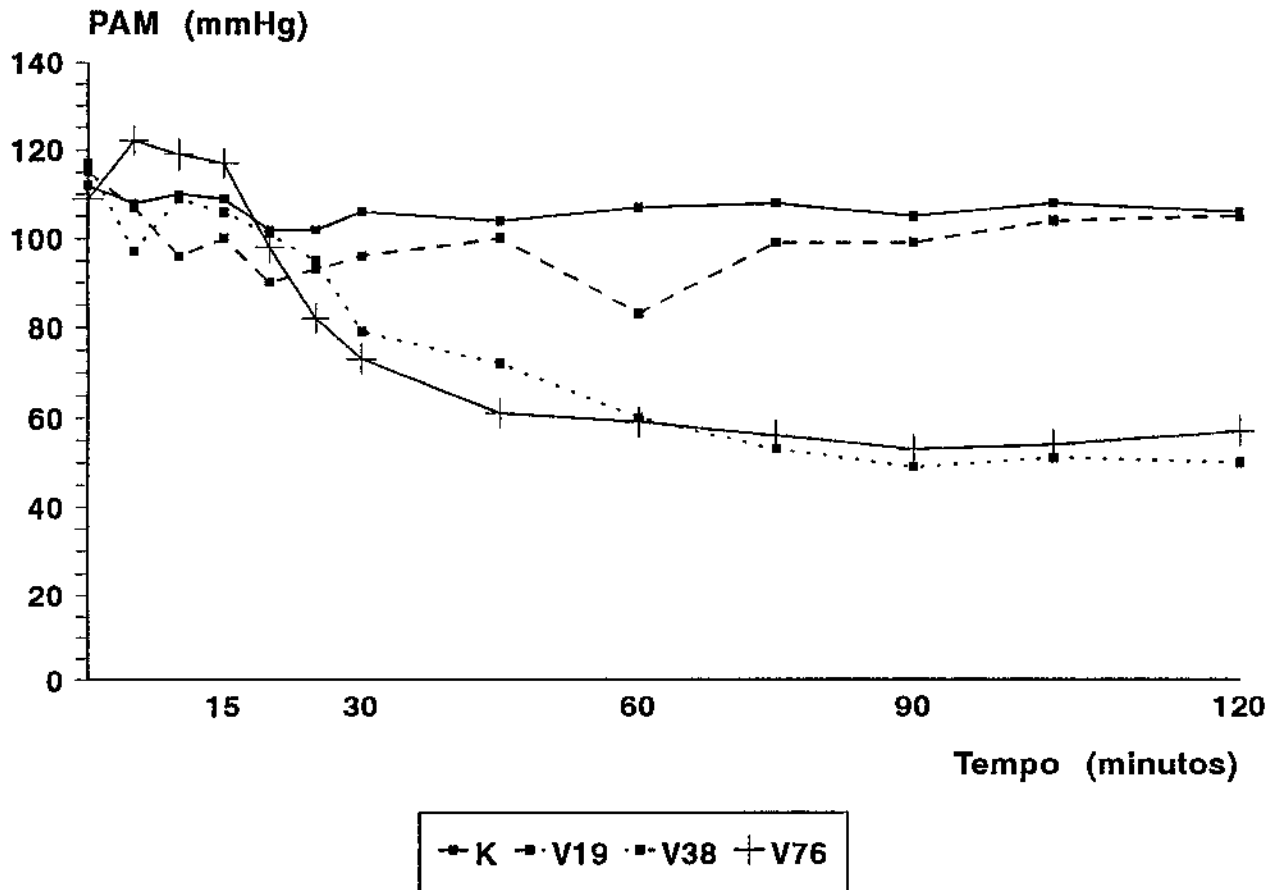


FIGURA 5- Valores médios da pressão arterial média (PAM), em mm de Hg, no período compreendido entre antes (tempo=0) e nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica (K) e das soluções de veneno, nas doses de 19 (V19), 38 (V38) e 76 (V76) mcg/100 g de peso. Cada subgrupo foi constituído de 3 animais.

### 3. Estudo anatomopatológico.

No estudo anatomopatológico do estômago, dos pulmões, do coração e do pâncreas, realizado 30 minutos após administração da solução salina fisiológica e de veneno, nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso, não foi constatada nenhuma alteração relevante, macro ou microscópica (microscopia óptica comum).

## ETAPA II. ESVAZIAMENTO GÁSTRICO.

II.1. Estudo das RG, após administração de uma RP salina fisiológica, em relação à diferentes doses de veneno e ao tempo de injeção destas soluções.

Na figura 6 e na tabela V são apresentados os resultados referentes às RG, 30 minutos após administração de solução salina à 0,9 % e do veneno nas doses 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso, respectivamente. Foi observada diferença estatística significativa entre os subgrupos Controle e Veneno apenas nos animais que receberam veneno na dose de 76 mcg/100 g ( $p < 0,05$ ). Todavia, observou-se que no subgrupo que recebeu a dose de 38 mcg/100 g de peso houve uma tendência à maior dispersão dos valores individuais da RG em relação ao subgrupo Controle quando comparado aos animais em que foi injetado veneno na dose de 19 mcg/100 g.



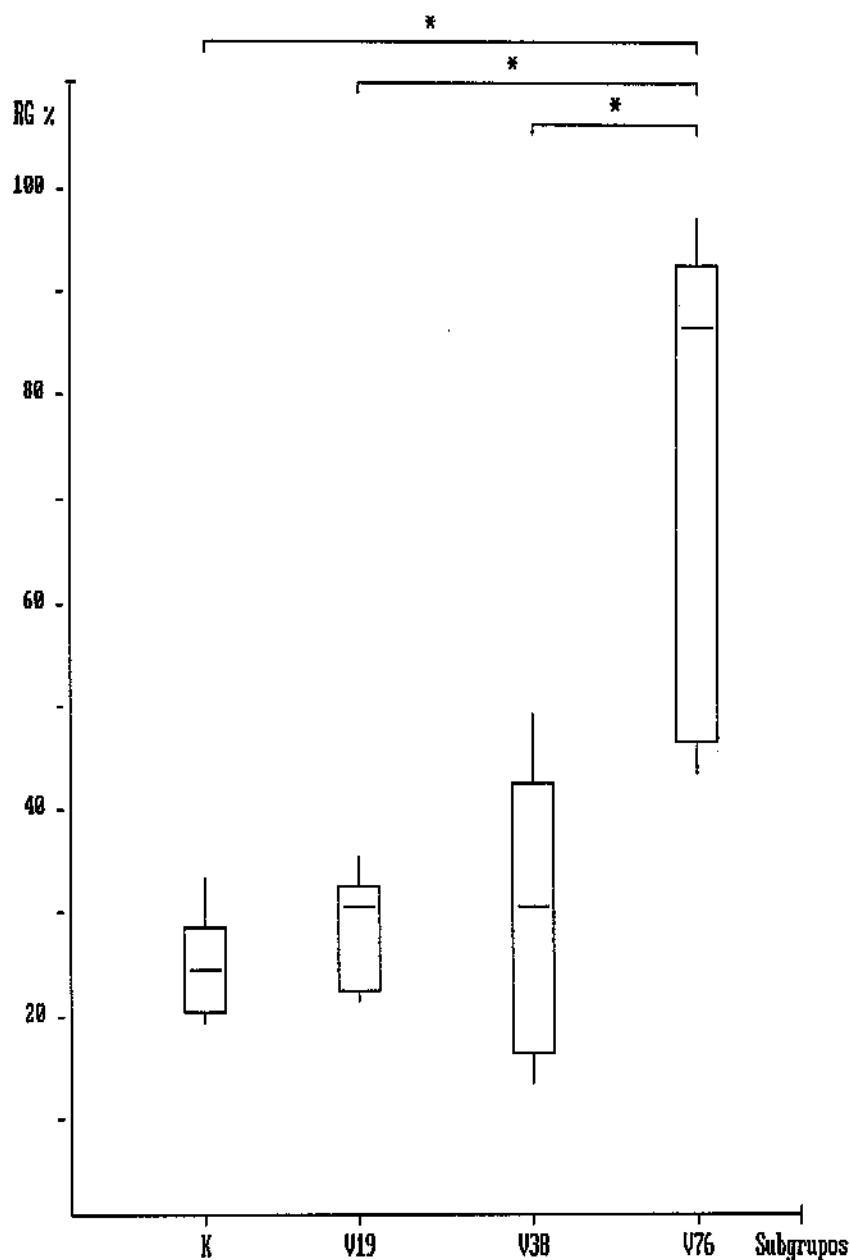


FIGURA 6- Valores das retenções gástricas (RG), em porcentagem, apresentados em "box-plot", aos 10 minutos da administração de uma refeição de prova de cloreto de sódio a 0,9% nos subgrupos Controle (K) e Veneno (V). Os subgrupos foram constituídos de 8 animais cada, após 30 minutos da administração ev, respectivamente, de solução salina fisiológica e veneno, nas doses de 19(V19), 38(V38) e 76(V76) mcg/100 g de peso do animal. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas.

\*  $p < 0,02$

0,02.

*Handwritten signature*

Numa fase posterior, além do tempo de 30 minutos, estudaram-se as repercussões do envenenamento sobre a RG da mesma RP, aos 15, 60 e 120 minutos após administração de solução salina a 0,9% e de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso (figura 7 e tabelas VI a VIII, em apêndice). Observou-se, já aos 15 minutos, significativo aumento da RG em relação aos animais do subgrupo Controle, diferença esta que se acentuou aos 30 minutos, com aumento do retarde do EG nos animais envenenados. Aos 60 minutos, apesar de os animais envenenados ainda apresentarem aumento significativo da RG em relação aos seus controles, esta foi menor que nos tempos anteriores, não mais sendo observada aos 120 minutos.

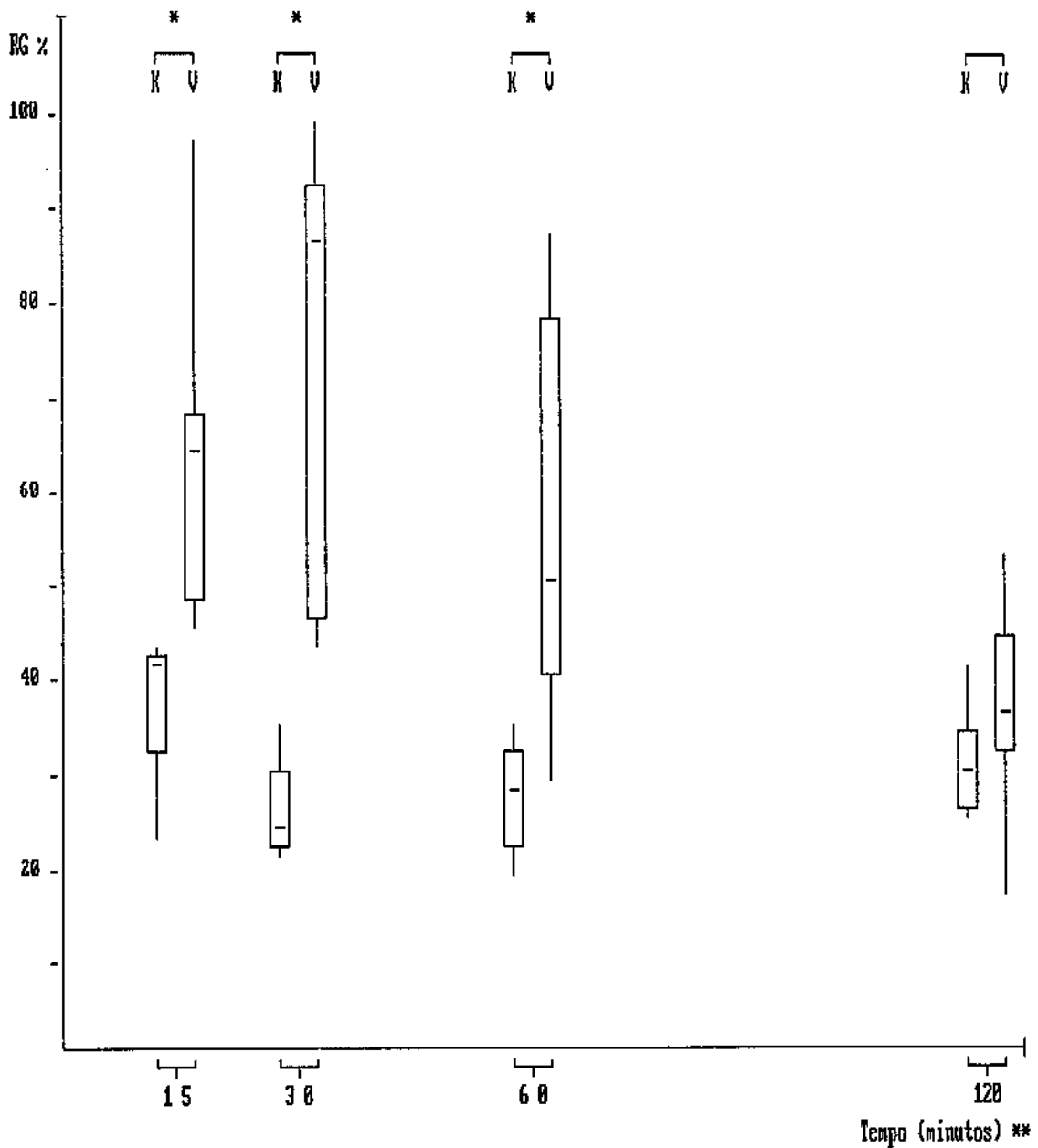


FIGURA 7- Valores das retenções gástricas (RG), em porcentagem, apresentados em "box-plot", aos 10 minutos da administração de uma refeição de prova de cloreto de sódio a 0,9% nos subgrupos Controle (K) e Veneno (V). Os subgrupos foram constituídos por 8 animais cada, após 15, 30, 60 e 120 minutos da administração ev, respectivamente, de solução salina fisiológica e de veneno (76 mcg/100 g de peso do animal). Os valores da RG aos 30 minutos da administração do veneno, nos subgrupos Controle e Veneno, são os mesmos apresentados na figura 6. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas.

\*  $p < 0,05$

\*\* minutos da administração do veneno

II.2. Estudo das RG, após administração de uma RP de glicose a 5%, em relação a diferentes doses de veneno e tempo de injeção.

Na figura 8 e na tabela IX , em apêndice, são apresentados os resultados das RG aos 10 e 30 minutos da administração da RP de glicose a 5%, em animais que receberam veneno na dose de 38 mcg/100 g de peso, 30 minutos após injeção destas soluções. Pode se constatar que não foi observada a presença de diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos Controle e Veneno.

Na figura 9 e na tabela X, em apêndice, são apresentados os resultados das RG nos animais que receberam maiores doses de veneno (76 mcg/100 g) e seus respectivos controles, estudados 120 minutos após administração da peçonha, 30 minutos após administração da RP. Pôde se observar que os ratos envenenados apresentaram importante retarde do EG, havendo diferença estatisticamente significativa em relação ao subgrupo Controle ( $p < 0,05$ ).

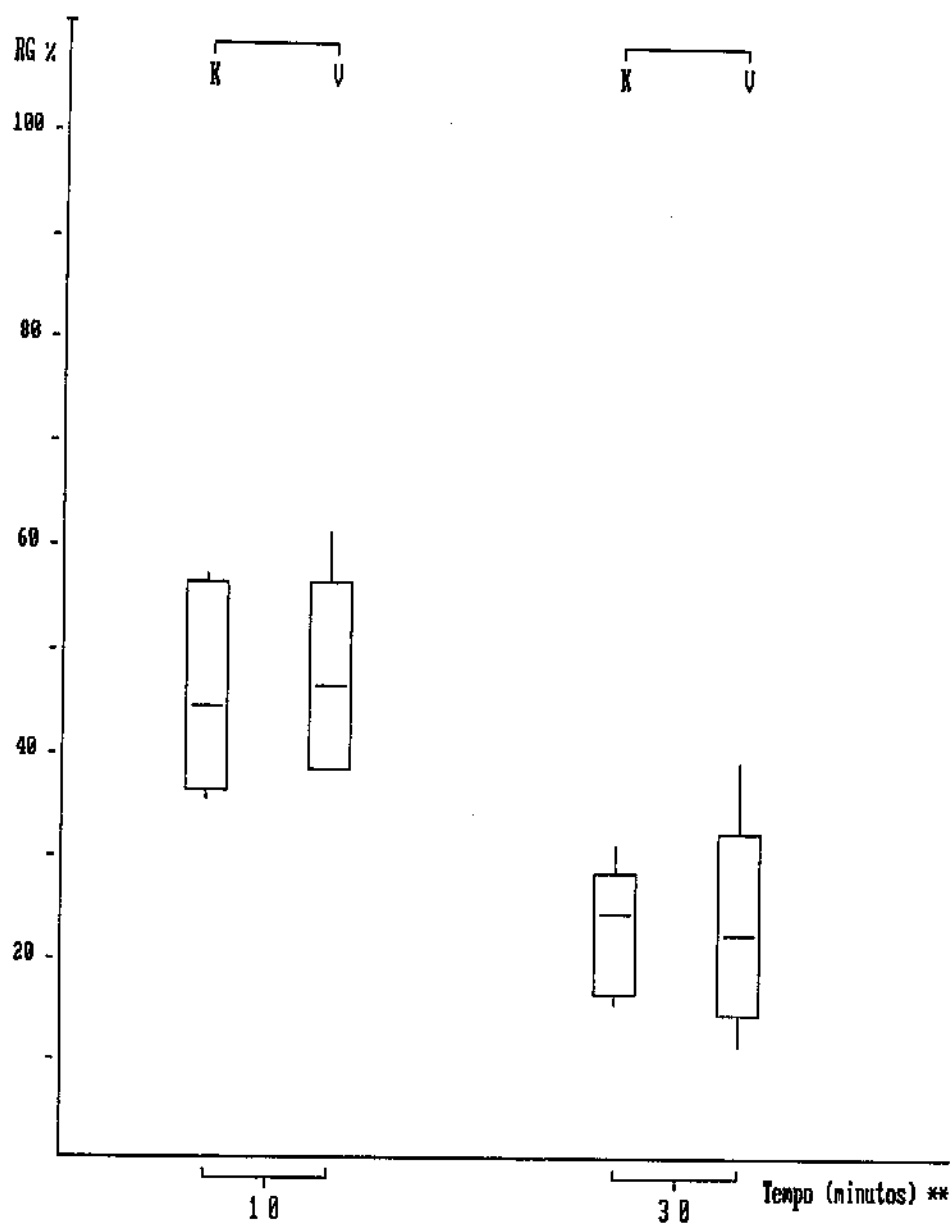


FIGURA 8- Valores das retenções gástricas (RG), em porcentagem, apresentados em "box-plot", aos 10 (A) e 30 (B) minutos da administração de uma refeição de prova de glicose a 5% nos subgrupos Controle (K) e Veneno (V). Os subgrupos foram constituídos por 8 animais cada, após 30 minutos da administração ev, respectivamente, de solução salina fisiológica e de veneno (38 mcg/100 g de peso do animal). As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas.

\*  $p < 0,05$

\*\* minutos da administração da RP

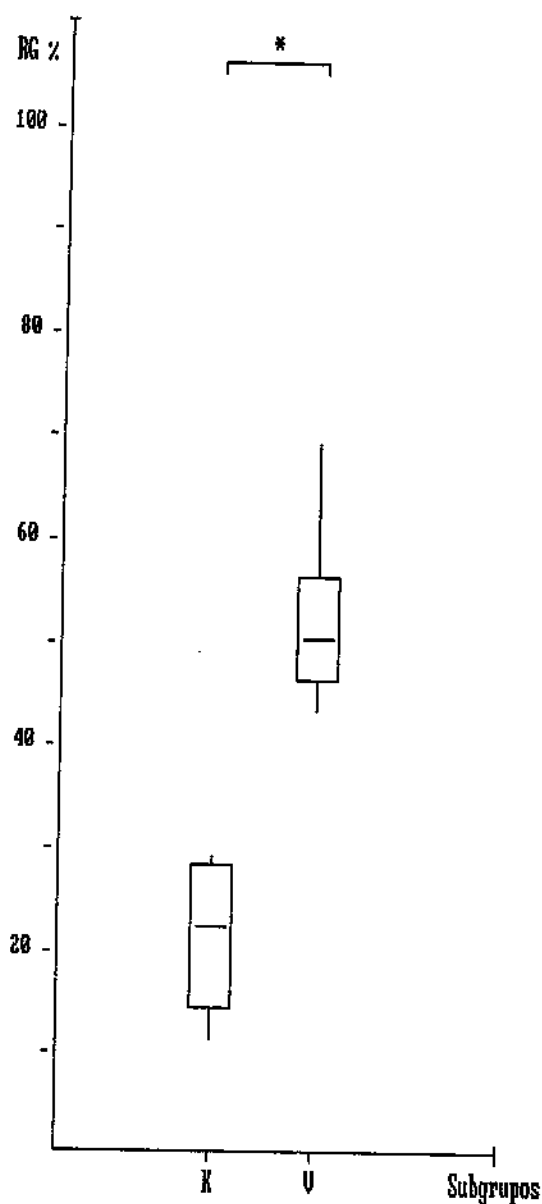


FIGURA 9- Valores das retenções gástricas (RG), em porcentagem, apresentados em "box-plot", aos 30 minutos da administração de uma refeição de prova de glicose a 5% nos subgrupos Controle (K) e Veneno (V). Os subgrupos foram constituídos por 8 animais cada, após 120 minutos da administração ev, respectivamente, de solução salina fisiológica e de veneno (76 mcg/100 g de peso do animal). As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas.

\*  $p < 0,05$

II.3. Estudo das RG, em animais submetidos à vagotomia subdiafragmática ou pré-tratados com antiveneno aracnídico, atropina, prazosin, domperidona e propranolol, aos 10 minutos da administração de uma RP salina fisiológica, 30 minutos após administração do veneno.

#### II.3.1. Vagotomia.

Na figura 10 e na tabela XI, em apêndice, são apresentados os resultados das RG após administração do veneno (76 mcg/100 g), em animais previamente submetidos à vagotomia subdiafragmática. Observou-se que, apesar de a vagotomia diminuir a RG da RP salina fisiológica, havendo diferença estatisticamente significativa entre o subgrupo Estudo/Controle e o Simulado/Controle ( $p < 0,02$ ), este procedimento não foi eficaz em bloquear a ação do veneno. Embora tenha-se observado uma tendência a um menor retardo do EG no subgrupo Estudo/Veneno, este não diferiu estatisticamente do subgrupo Simulado/Veneno.

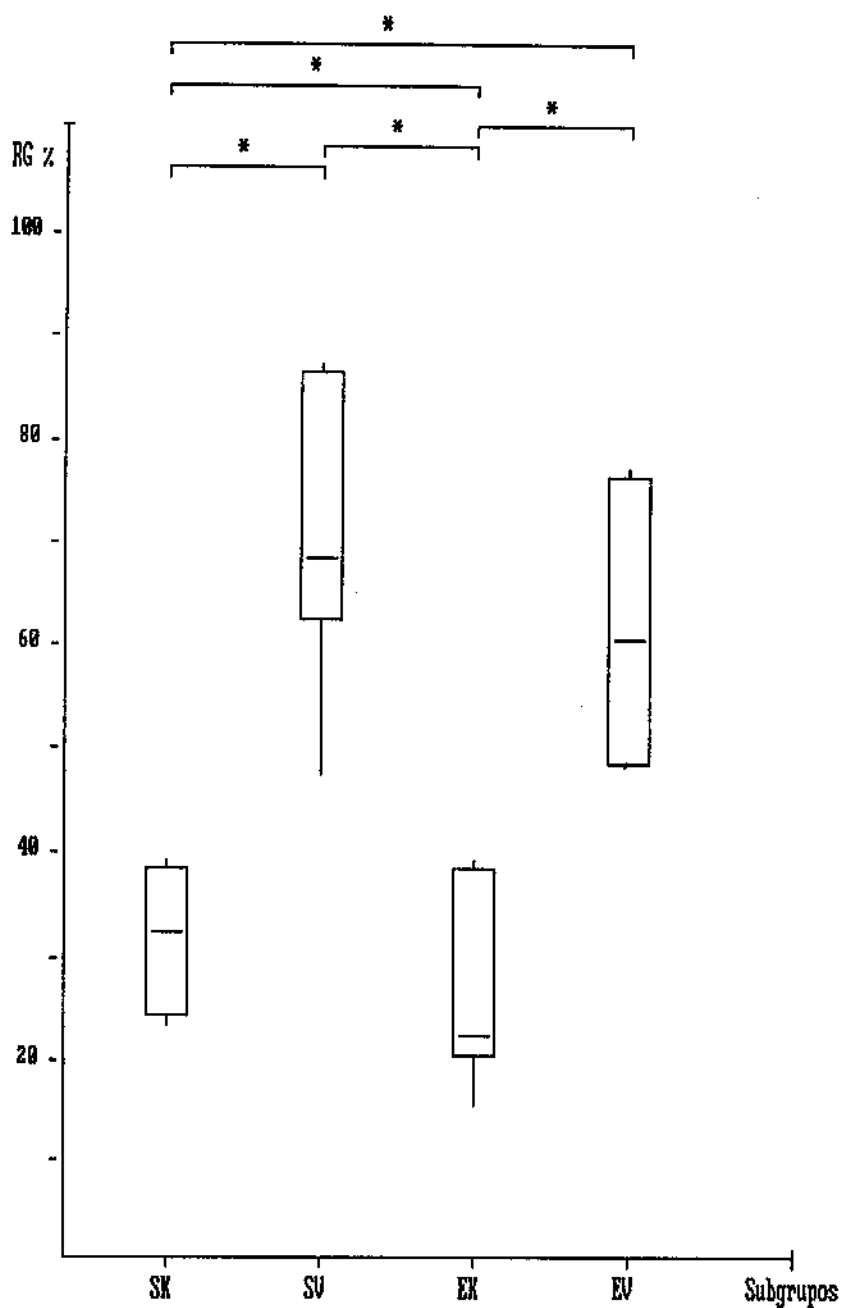


FIGURA 10- Valores das retenções gástricas (RG), em porcentagem, apresentados em "box-plot", aos 10 minutos da administração de uma refeição de prova de cloreto de sódio a 0,9% nos subgrupos Simulado/Controle (SK), Simulado/Veneno (SV), Estudo/Controle (EK) e Estudo/Veneno (EV). Os subgrupos foram constituídos por 8 animais cada, após 30 minutos da administração ev, respectivamente, de solução salina fisiológica e de veneno (76 mcg/100 g de peso do animal), em animais submetidos à vagotomia subdiafragmática ou cirurgia simulada. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas.

\*  $p < 0,02$



### II.3.2. Antiveneno aracnídico.

Na figura 11 e na tabela XII, em apêndice, constam os resultados referentes às RG, após administração de veneno na dose de 76 mcg/100 g, em animais pré-tratados com antiveneno aracnídico. Constatou-se que a soroterapia antiveneno foi eficaz no bloqueio à ação da peçonha. Apesar de três animais do subgrupo Estudo/Veneno (2, 4, e 6) apresentarem importante retarde do EG, na análise estatística este subgrupo não apresentou diferença significativa em relação ao subgrupo Estudo/Controle, havendo diferença estatisticamente significativa quando comparado ao subgrupo Simulado/Veneno ( $p < 0,02$ ).

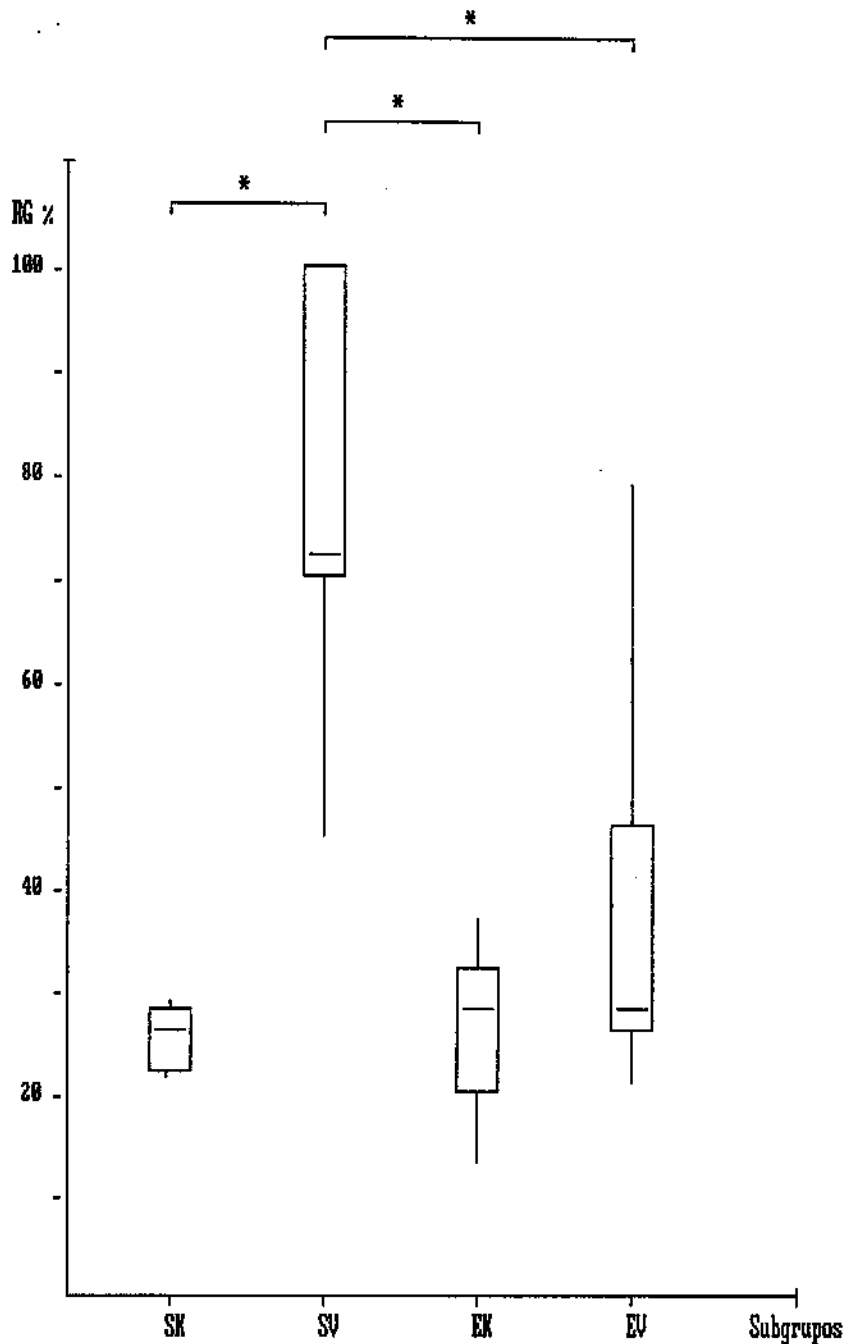


FIGURA 11- Valores das retenções gástricas (RG), em porcentagem, apresentados em "box-plot", aos 10 minutos da administração de uma refeição de prova de cloreto de sódio a 0,9% nos subgrupos Simulado/Controle (SK), Simulado/Veneno (SV), Estudo/Controle (EK) e Estudo/Veneno (EV). Os subgrupos foram constituídos por 8 animais cada, após 30 minutos da administração ev, respectivamente, de solução salina fisiológica e de veneno (76 mcg/100 g de peso do animal), em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com antiveneno aracnídeo (Instituto Butantan). As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas.

\*  $p < 0,02$

### II.3.3. Pré-tratamento com atropina.

Na figura 12 e na tabela XIII são apresentados os resultados das RG após administração do veneno (76 mcg/100), em animais pré-tratados com atropina na dose de 100 mcg/100 g de peso. O uso prévio de atropina aumentou a RG no subgrupo Estudo/Controle, havendo diferença estatisticamente significativa quando comparado ao subgrupo Simulado/Controle ( $p < 0,02$ ). Também observou-se tendência a um maior retarde do EG no subgrupo Estudo/Veneno porém não houve diferença estatisticamente significativa entre este subgrupo e o subgrupo Simulado/Veneno.

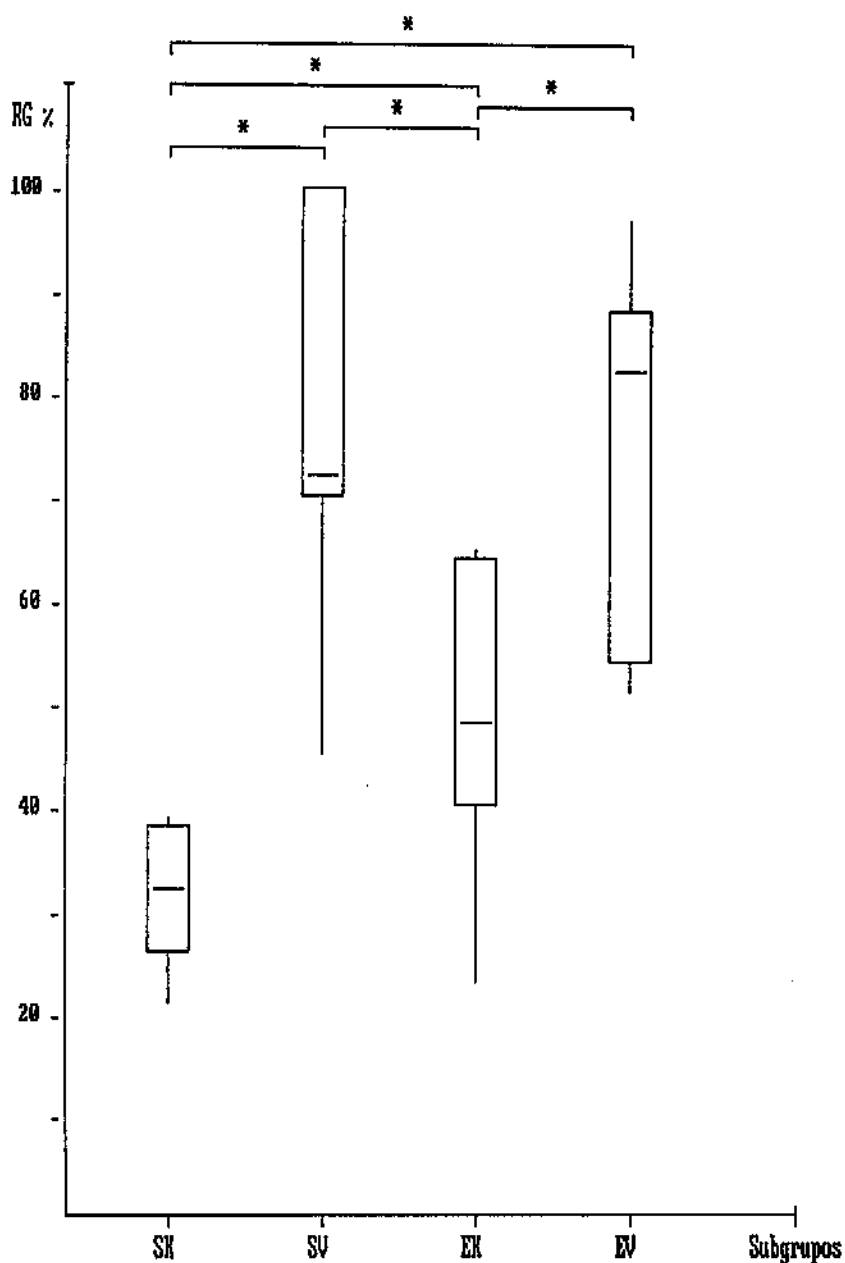


FIGURA 12- Valores das retenções gástricas (RG), em porcentagem, apresentados em "box-plot", aos 10 minutos da administração de uma refeição de prova de cloreto de sódio a 0,9% nos subgrupos Simulado/Controle (SK), Simulado/Veneno (SV), Estudo/Controle (EK) e Estudo/Veneno (EV). Os subgrupos foram constituídos por 8 animais cada, após 30 minutos da administração ev, respectivamente, de solução salina fisiológica e de veneno (76 mcg/100 g de peso do animal), em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com atropina (100 mcg/100 g). As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas.

\*  $p < 0,02$

#### II.3.4. Pré-tratamento com prazosin e domperidona.

Nas figuras 13 e 14 e nas tabelas XIV a XVII (em apêndice), são apresentados os resultados referentes ao estudo das RG nos animais que receberam veneno nas doses de 38 e 76 mcg/100 g de peso, pré-tratados com prazosin (40 mcg/100 g) ou domperidona (100 mcg/100 g), respectivamente. Pode se observar que nos animais submetidos ao alfa-bloqueio pós-sináptico (prazosin) não houve diferença estatística na comparação entre todos os subgrupos após injeção de veneno na dose de 38 mcg/100 g de peso. No grupo de animais onde estudou-se o bloqueio dopaminérgico (domperidona), após injeção de veneno na dose de 38 mcg/100 g de peso, constatou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos Simulado/Veneno e Estudo/Controle ( $p < 0,02$ ), embora este achado não tenha sido considerado relevante. Neste último grupo, aparentemente, observou-se uma tendência a uma maior RG da RP no subgrupo Estudo/Controle em relação ao subgrupo Simulado/Controle. Por outro lado, nenhuma das drogas interferiu no retarde de EG induzido pelo veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, diferindo estatisticamente os subgrupos Estudo/Controle e Estudo/Veneno ( $p < 0,02$ ), não havendo diferença significativa entre os subgrupos Estudo/Veneno e Simulado/Veneno.

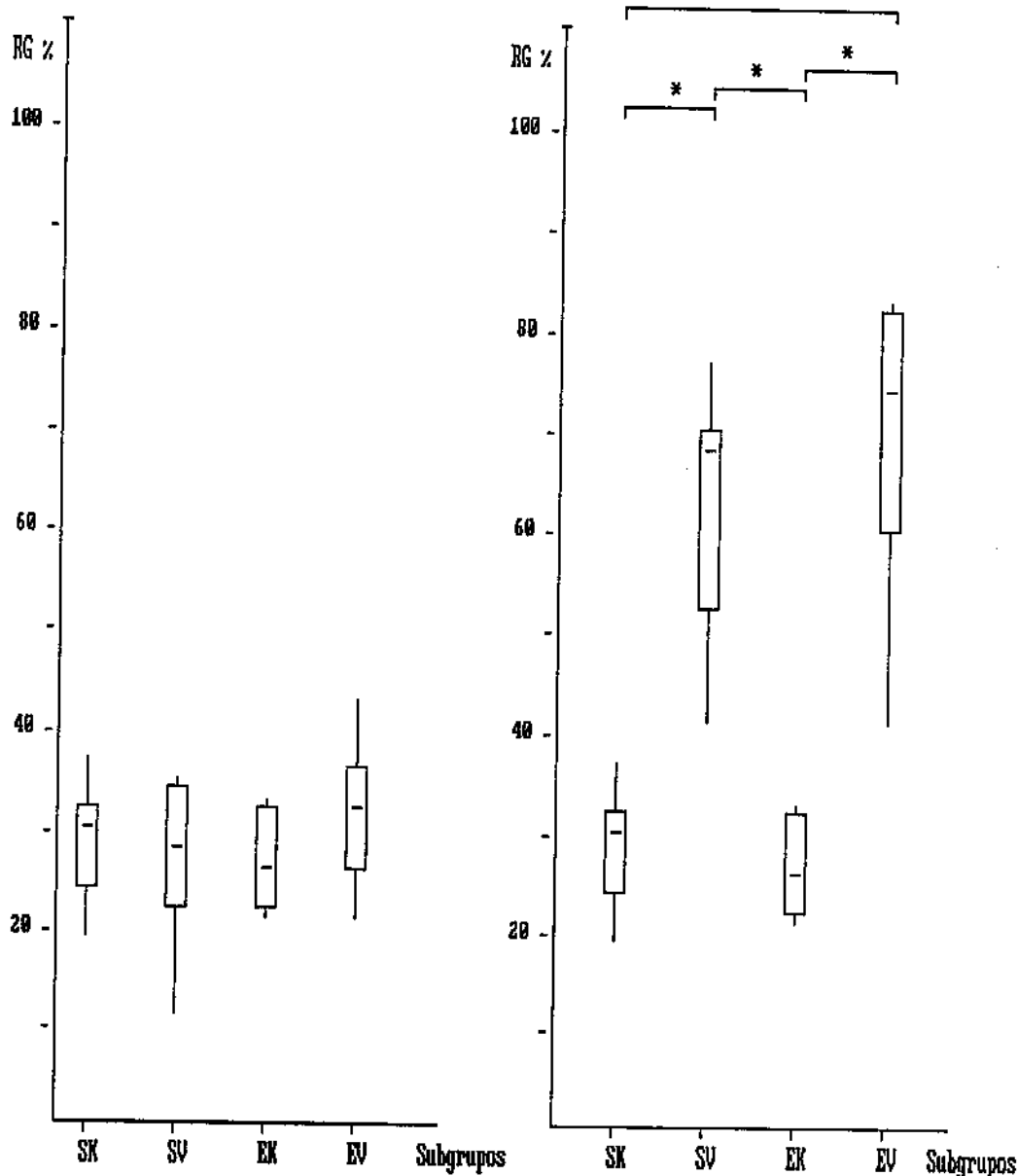


FIGURA 13 - Valores das retenções gástricas (RG) em porcentagem, apresentados em "box-plot", aos 10 minutos da administração de uma refeição de prova de cloreto de sódio a 0,9% nos subgrupos Simulado/Controle (SK), Simulado/Veneno (SV), Estudo/Controle (EK) e Estudo/Veneno (EV). Os subgrupos foram constituídos por 8 animais cada, após 30 minutos da administração ev, respectivamente, de solução salina fisiológica e de veneno, nas doses de 38 (A) e 76 (B) mcg/100 g de peso do animal, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com prazosin (40 mcg/100 g). As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas.

\*  $p < 0,02$

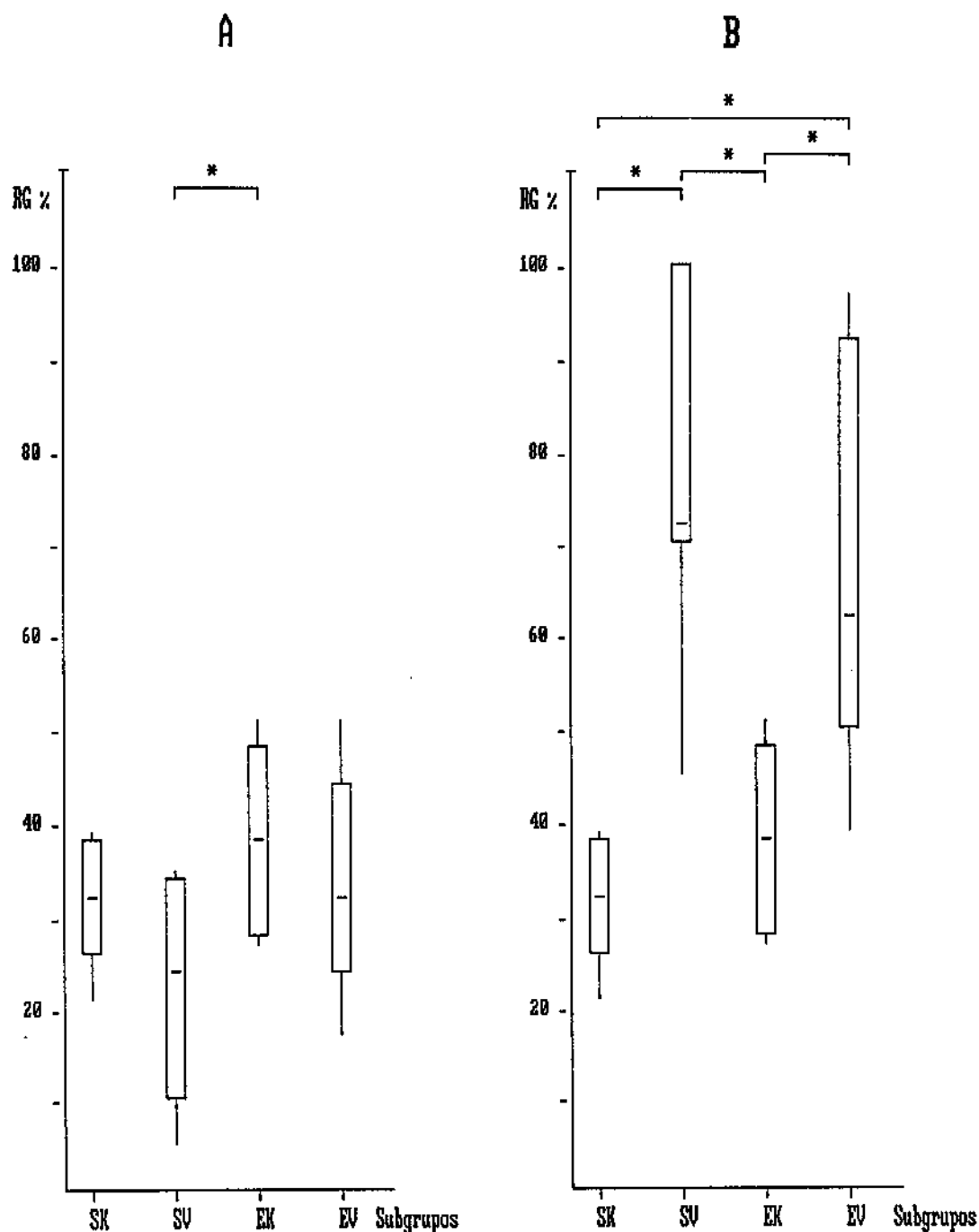


FIGURA 14 - Valores das retenções gástricas (RG), em porcentagem, apresentados em "box-plot", aos 10 minutos da administração de uma refeição de prova de cloreto de sódio a 0,9% nos subgrupos Simulado/Controle (SK), Simulado/Veneno (SV), Estudo/Controle (EK) e Estudo/Veneno (EV). Os subgrupos foram constituídos por 8 animais cada, após 30 minutos da administração ev, respectivamente, de solução salina fisiológica e de veneno, nas doses de 38 (A) e 76 (B) mcg/100 g de peso do animal, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com domperidona (100 mcg/100 g). As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas.

\*  $p < 0,02$

### II.3.5. Pré-tratamento com propranolol.

Na figura 15 e nas tabelas XVIII e XIX constam os resultados das RG induzidas pelo veneno (38 e 76 mcg/100 g) em animais pré-tratados com propranolol na dose de 60 mcg/100 g de peso. Após a administração do veneno, na dose de 38 mcg/100 g de peso, os animais do subgrupo Estudo/Veneno apresentaram menor RG, sendo a diferença estatisticamente significativa quando comparado aos subgrupos Estudo/Controle e Simulado/Controle ( $p < 0,02$ ). Quando utilizou-se veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, não houve diferença estatisticamente significativa entre os animais do subgrupo Estudo/Veneno e Estudo/Controle, mesmo observando-se uma grande dispersão dos valores individuais da RG dos animais envenenados pré-tratados com propranolol. Da mesma forma, quando foram comparados os subgrupos Estudo/Veneno e Simulado/Veneno, estes não apresentaram diferença estatisticamente significativa.



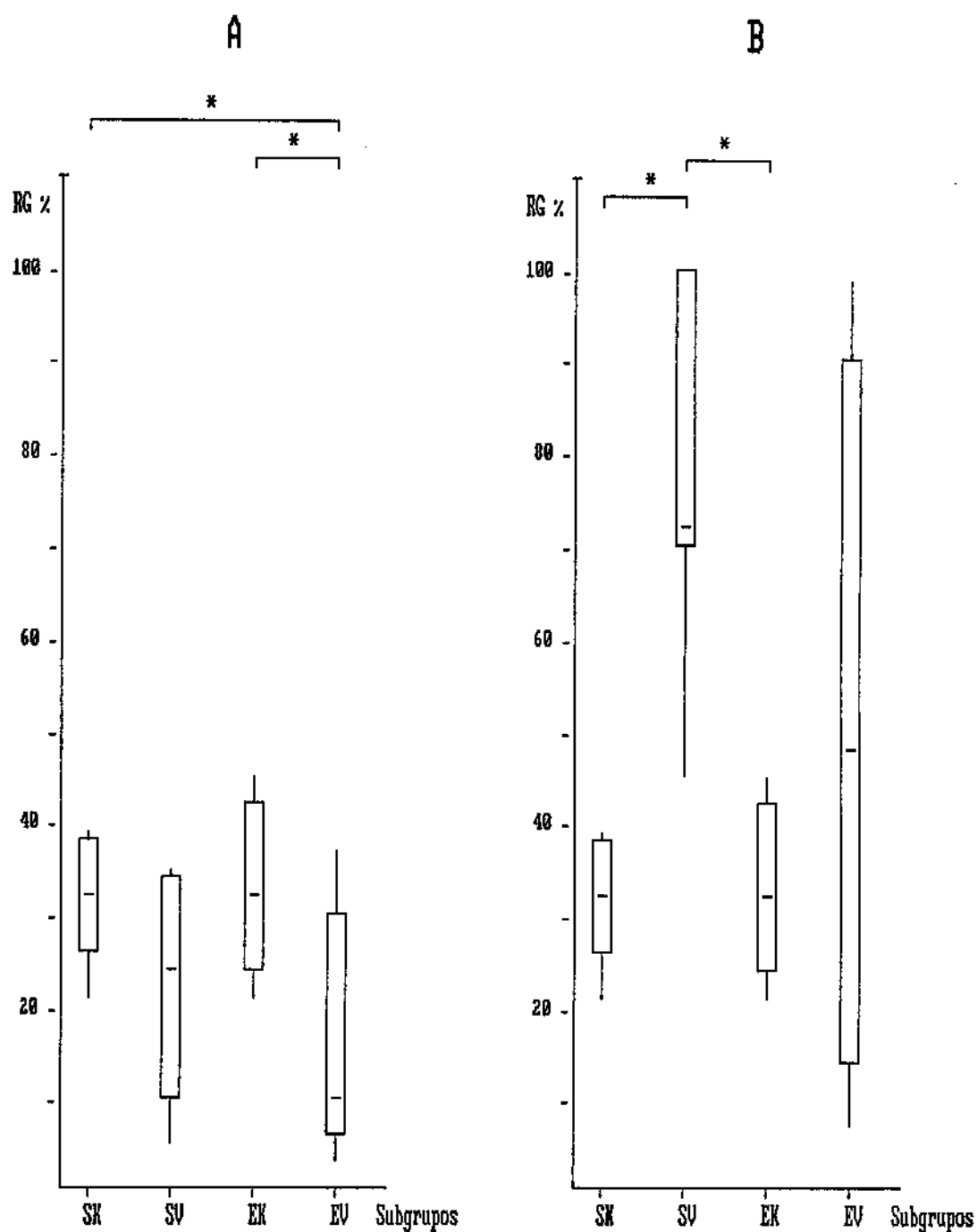


FIGURA 15- Valores das retenções gástricas (RG), em porcentagem, apresentados em "box-plot", aos 10 minutos da administração de uma refeição de prova de cloreto de sódio a 0,9% nos subgrupos Simulado/Controle (SK), Simulado/Veneno (SV), Estudo/Controle (EK) e Estudo/Veneno (EV). Os subgrupos foram constituídos por 8 animais cada, após 30 minutos da administração ev, respectivamente, de solução salina fisiológica e de veneno, nas doses de 38 (A) e 76 (B) mcg/100 g de peso do animal, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com propranolol (60 mcg/100 g). As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas.

\*  $p < 0,02$

**DISCUSSÃO**

No presente estudo, precedendo a avaliação do EG, constatou-se que o veneno manteve sua atividade biológica, pela determinação da DL50 em camundongos e da observação das manifestações clínicas de envenenamento em ratos. Nesta fase, verificou-se que para obter um envenenamento intenso em ratos foi necessário utilizar o dobro da DL50 para camundongos encontrada por FONTANA & VITAL-BRAZIL (1985). De acordo com SCHENBERG & PEREIRA-LIMA (1976), dentre os vários animais utilizados para estudos experimentais, coelhos e ratos são os que apresentam maior resistência ao envenenamento por *P. nigriventer*, justificando-se assim o emprego de doses mais elevadas de veneno.

Ao se utilizar as maiores doses da peçonha, as manifestações clínicas iniciaram-se aos 5 minutos, porém foram mais intensas entre 30 e 60 minutos, com tendência à recuperação aos 120 minutos. Em outra abordagem experimental, CRUZ-HOFLING et al (1985 a,b) observaram que após injeção do veneno de *P. nigriventer* em nervo ciático de camundongos, as alterações fisiológicas e estruturais, à microscopia eletrônica, iniciaram-se aos 15 minutos, foram mais intensas entre 60 e 120 minutos, desaparecendo após 24 horas. A observação do início das manifestações clínicas do presente estudo assemelha-se à descrita nos acidentes graves com seres humanos. Nestes casos, as manifestações clínicas já costumam ser intensas em torno de 30 a 60 minutos após o acidente, sendo significativamente mais frequentes em crianças, aparentemente com uma correlação direta entre quantidade de veneno inoculado e a gravidade do envenenamento (VELLARD, 1936; BUCARETCHI, 1990, BUCARETCHI et al, 1993).

Na monitorização da PAM, foi observado que a peçonha utilizada determinou uma diminuição significativa da PAM nos ratos envenenados com doses de 38 e 76 mcg/100 g de peso e, em alguns momentos, também na dose de 19 mcg/100 g de peso. O veneno de *P. nigriventer* em estado bruto, dissolvido em solução salina a 0,9% ou em água destilada, mesmo em baixas doses, é capaz de determinar queda da PA quando injetado por via intravenosa em cães (SCHENBERG & PEREIRA-LIMA, 1976). No fracionamento do veneno de *P. nigriventer*, foi separado um componente farmacologicamente ativo capaz de provocar queda da PA em cães e, aparentemente distinto da histamina e de serotonina encontradas no veneno bruto em quantidades muito pequenas para ocasionar este efeito (SCHENBERG & PEREIRA-LIMA, 1976).

Apesar de todos os animais intensamente envenenados terem apresentado cianose generalizada aos 30 minutos, não se constatou a presença de edema pulmonar. Embora a análise gasométrica arterial não tenha sido realizada, é possível supor que a cianose apresentada deva-se principalmente a um quadro de má perfusão periférica, uma vez que peptídeos presentes no veneno são capazes de provocar contração da musculatura lisa vascular (ANTUNES et al, 1993; MARANGONI et al, 1993). Da mesma forma, BUCARETCHI et al (1993) relataram um acidente grave em paciente adulto, com síndrome do choque, apresentando cianose generalizada, sudorese profusa, má perfusão periférica e acidose metabólica, sem envolvimento cárdio-pulmonar associado ou evidências indiretas de intoxicação adrenérgica.

Em relação ao estômago, não foi evidenciada a presença de inflamação da mucosa ou úlceras gástricas nos animais estudados após envenenamento com doses mais elevadas.

Na avaliação da RG de 10 minutos de uma RP de solução salina a 0,9%, constatou-se que, 30 minutos após a administração do veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, houve retarde de EG. Ao se analisar os quatro subgrupos de animais estudados (figura 6), observa-se que o efeito sobre o EG foi aparentemente do tipo dose dependente.

De forma semelhante ao que foi constatado quando estudaram-se as manifestações clínicas do envenenamento, observou-se que a RG da RP, após administração de veneno na dose de 76 mcg/100 g de peso, foi significativamente maior entre 15 e 60 minutos após a injeção da peçonha, sendo mais intensa aos 30 minutos, não ocorrendo diferença em relação aos controles, nos animais estudados aos 120 minutos (figura 7).

Uma vez que o veneno de *P. nigriventer*, por sua ação nos canais de sódio, pode favorecer a liberação de neurotransmissores pelas terminações nervosas autonômicas, como a ACh e catecolaminas (FONTANA & VITAL-BRAZIL, 1985; CRUZ-HOFLING et al, 1985a, b; VITAL-BRAZIL, 1988; VITAL-BRAZIL et al, 1988; FONTANA, 1990; REZENDE Jr, 1991), é possível supor que as alterações do EG observadas após o envenenamento tenham sido, pelo menos em parte, devido à ação destes neurotransmissores no trato gastrintestinal.

Neurotransmissores são capazes de atuar diretamente sobre as células musculares lisas, por interação com receptores es-

pecíficos. A ativação dos receptores inicia uma série de eventos intracelulares caracterizados pela produção de um segundo mensageiro, que por sua vez ativa múltiplos sistemas intracelulares (BURKS, 1987). Há indicações que os nucleotídeos, AMP e GMP cíclicos, estão entre as principais substâncias químicas consideradas como segundo mensageiro (WEINER, 1979; BURKS, 1987). O mais importante efeito dos nucleotídeos cíclicos no sistema intracelular seria o da modulação da disponibilidade do íon cálcio para os elementos contráteis da célula muscular lisa. O aumento das concentrações intracelulares do AMP e GMP cíclicos, parece relacionar-se, respectivamente, ao relaxamento e contração da musculatura gastrointestinal (BURKS, 1987).

Apesar de os receptores autonômicos colinérgicos e adrenérgicos terem ampla distribuição no trato gastrointestinal, esta não é homogênea (BURKS, 1987).

Os receptores colinérgicos das células musculares lisas são quase que exclusivamente muscarínicos (BURKS, 1987). Os receptores neurais para ACh são geralmente nicotínicos, apesar de também poderem ocorrer receptores muscarínicos (BURKS, 1987). Os receptores muscarínicos colinérgicos localizados nas terminações nervosas podem participar na inibição da liberação de ACh, possivelmente através de um mecanismo de "feed-back" negativo, regulando a liberação do neurotransmissor. Nos neurônios colinérgicos intestinais também são identificados receptores adrenérgicos que inibem a liberação de ACh (BURKS, 1987). Desta forma, em relação à atividade motora gástrica, a estimulação colinérgica das células musculares lisas, em geral, promove um EG mais rápido.

Em relação aos receptores adrenérgicos, há indicações que nas células musculares lisas estão presentes principalmente receptores do tipo beta1 e beta2 (SALIMI, 1975 apud BURKS, 1987). Os alfa receptores adrenérgicos estão localizados na pós-sinapse e modulam os efeitos das aminas adrenérgicas nos nervos, glândulas e células musculares lisas. Os receptores alfa2 são geralmente localizados na pré-sinapse das terminações nervosas adrenérgicas e sua ativação inibe a liberação de nor-Adr das vesículas neuronais. Por outro lado, a ativação dos receptores alfa1 provoca um típico efeito simpatomimético. Assim, de forma geral, ambas, ativação dos alfa e beta receptores promovem inibição da contração das células musculares gastrintestinais (BURKS, 1987).

A dopamina inibe a contração das células musculares lisas gástricas. Este efeito ocorre após ativação dos receptores dopaminérgicos, sendo identificados dois tipos de receptores em preparações isoladas de estômago de cobaias: DA1, localizados nas células musculares lisas da musculatura gástrica longitudinal (KUROSAWA et al, 1991); e DA2, situados nos neurônios colinérgicos pós-ganglionares, exercendo seu efeito através da inibição da transmissão colinérgica (TAKAHASHI et al, 1991).

Baseado nestas considerações, o objetivo da terceira fase da etapa II consistiu em tentar estabelecer quais as prováveis vias envolvidas nas alterações do EG observado.

Constatou-se que o efeito do veneno sobre o EG não foi mediado pelo nervo vago, não se encontrando diferença estatisticamente significativa na medida da RG entre os subgrupos SV e EV

(figura 10). Habitualmente, no período imediato após a vagotomia troncular, ocorre maior EG de líquidos, devido a perda do relaxamento receptivo e de acomodação (KELLY, 1980; KELLY, 1981; MINAMI & MACCALUM, 1984). Este fenômeno pôde ser observado nos animais submetidos à vagotomia (subgrupo EK), quando comparado aos animais submetidos à cirurgia simulada (subgrupo SK).

A administração prévia do antiveneno aracnídico promoveu significativa proteção dos animais envenenados no subgrupo EV quando se analisou a medida da RG em relação aos subgrupos SK, SV e EK (figura 11). Demonstrou-se, experimentalmente, que este procedimento foi eficaz, apesar de três animais apresentarem uma RG acima de 44,9% (tabela XII). Estes resultados discrepantes poderiam ser decorrentes de uma neutralização parcial ou mínima do veneno após sua administração ou de reação imunológica ao antiveneno.

A atropina, que apresenta como principal ação farmacológica a antagonização dos receptores muscarínicos M1 e M2 da ACh (BURKS, 1987), foi administrada com objetivo de avaliar se parte do retarde de EG da RP salina deveu-se a um aumento do tônus duodenal, secundário à uma hiperatividade colinérgica desencadeada pelo envenenamento. Constatou-se, porém, que esta droga não modificou o EG nos animais envenenados (figura 12). Os resultados foram compatíveis aos previamente descritos, indicando que, devido sua ação anticolinérgica, a atropina pode inibir a atividade motora gástrica, observando-se significativo retarde de EG de líquidos no subgrupo EK quando comparado ao SK (CHERNISH et al, 1978; ROMAN & GONELLA, 1987; IMBIMBO et al, 1990).



O prazosin, que atua como antagonista pós-sináptico dos receptores adrenérgicos alfa1 (BURKS, 1987), não interferiu no EG nos subgrupos avaliados após injeção do veneno nas doses de 38 e 76 mcg/100 g de peso, indicando que o retarde do EG observado não deveu-se à ação das catecolaminas sobre os receptores alfa1.

A domperidona também não modificou o EG nos subgrupos estudados após administração do veneno nas doses de 38 e 76 mcg/100 g de peso. Esta droga exerce sua ação antagonizando os efeitos inibitórios da dopamina nos receptores DA2 dos neurônios colinérgicos pós-sinápticos do plexo mioentérico gástrico, sendo praticamente desprovida de ação no sistema nervoso central (TAKAHASHI et al, 1991). Apesar de ser considerada uma droga que promove aceleração do EG, sendo inclusive utilizada no tratamento de pacientes com doenças que cursam com distúrbios de motilidade gástrica, como a gastroparesia diabética (HOROWITZ et al, 1985 apud TAKAHASHI et al, 1991), este fenômeno não foi observado aos 60 minutos da administração da droga nos animais do subgrupo EK quando comparados ao subgrupo SK. Constatou-se, inclusive, uma tendência à promoção de retarde do EG no subgrupo EK quando comparado ao subgrupo SK, no grupo de animais em que se administrou o veneno na dose de 38 mcg/100 g de peso (figura 14 A).

O propranolol, cuja ação farmacológica decorre de seu efeito antagonista sobre os receptores beta1 e beta2 na neurotransmissão adrenérgica (REES et al, 1980; BURKS, 1987), interferiu no EG dos dois grupos de animais que receberam as diferentes doses de veneno.

Observou-se que esta droga promoveu maior EG da RP de solução salina a 0,9% nos animais do subgrupo EV quando comparado aos subgrupos EK e SK, com o emprego de veneno na dose 38 mcg/100 g de peso (figura 15A). Em relação ao grupo de animais envenenados com a dose de 76 mcg/100 g de peso, não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos EV e EK, e EV e SV (figura 15B). Contudo, neste último grupo, constatou-se uma grande dispersão dos valores individuais no subgrupo EV (tabela XIX), encontrando-se quatro animais com RG abaixo de 40,1%, sendo dois abaixo de 14,2%, indicando um EG mais rápido nestes dois animais. Este fenômeno não foi observado em nenhum outro subgrupo EV de animais intensamente envenenados após os diferentes bloqueios farmacológicos.

Da mesma forma, estudos em voluntários humanos recebendo drogas beta agonistas adrenérgicas- salbutamol e isoprenalina demonstram que estas substâncias provocam retarde do EG de uma RP marcada com radioisótopo, sendo este efeito bloqueado pelo propranolol (REES et al, 1980). Os autores também observaram que a administração de propranolol, na dose de 40,0 mg, uma vez ao dia por sete dias, acelera significativamente o EG da mesma RP, sugerindo que o padrão de EG de um indivíduo normal é influenciado por algum grau de inibição adrenérgica.

Por outro lado, observa-se na figura 15A, que a administração do propranolol não alterou o EG (subgrupo SK versus EK sem diferença estatisticamente significativa) indicando que o fenômeno descrito por REES et al (1980) possivelmente não se aplica ao uso agudo do propranolol.

Assim, as observações do presente trabalho sugerem que, em parte, o retarde do EG de líquidos observado nos animais intensamente envenenados deveu-se provavelmente a um aumento da liberação de catecolaminas provocado pelo veneno, inibindo as contrações musculares gástricas por estimulação dos receptores beta adrenérgicos localizados nas células musculares lisas.

Nos animais dos subgrupos SV que receberam veneno na dose de 38 mcg/100 g de peso, nos experimentos onde utilizaram-se os antagonistas farmacológicos dos receptores dopaminérgicos e beta-adrenérgicos, observou-se uma tendência a uma menor RG da RP (figuras 14A e 15A). Desde que o veneno favorece não somente a liberação de catecolaminas, mas também de ACh, é possível, que com esta dose e no momento analisado, o desequilíbrio autonômico induzido desviou-se no sentido de uma maior estimulação colinérgica, ainda que sob influência adrenérgica. Reforçando estas observações, constatou-se, também, apesar de não se encontrar diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos SV e EV, que esta tendência se acentuou no subgrupo EV ao se administrar previamente o propranolol (figura 15A).

O comprometimento do fluxo sanguíneo gastrintestinal (FSI) poderia ser outro fator associado na promoção do retarde de EG de líquidos observado nos animais com envenenamento mais intenso.

Dentre os vários fatores que interagem simultaneamente no contróle do FSI são de importância fundamental os hemodinâmicos, dependentes do débito cardíaco, pressão arterial sistêmica e

volume sanguíneo; o controle autonômico, simpático e parassimpático e os fenômenos vasculares locais, como a autoregulação, escape, e redistribuição (JACOBSON, 1981; PARKS & JACOBSON, 1987; GUTH & LEUNG, 1987).

As terminações nervosas autonômicas têm ampla distribuição na circulação gastrintestinal. A ativação das terminações nervosas simpáticas provoca, inicial e temporariamente, vasoconstrição arteriolar por estimulação de receptores alfa localizados na musculatura lisa vascular (JACOBSON, 1981). Esta resposta, em geral, é de curta duração, devido à estimulação simultânea dos receptores beta (determinando vasodilatação arteriolar), ao fenômeno de escape, à hipóxia tecidual (por aumento da produção de metabólitos locais vasodilatadores), ao aumento do retorno venoso e melhora do débito cardíaco e, finalmente, ao relaxamento da musculatura gastrintestinal, com conseqüente diminuição da resistência ao FSI (JACOBSON, 1981).

Durante a estimulação vagal ocorre aumento do fluxo sanguíneo ao estômago (GUTH & LEUNG, 1987). Por outro lado, a estimulação colinérgica aumenta a contração da musculatura lisa gastrintestinal, que, dependendo do aumento da pressão intraluminal, pode comprometer significativamente o FSI (JACOBSON, 1981; PARKS & JACOBSON, 1987).

Os fenômenos de autoregulação e escape são similares e consistem na capacidade da circulação local de tentar manter um FSI estável (JACOBSON, 1981; PARKS & JACOBSON, 1987). O primeiro ocorre em face de uma PA flutuante por alterações da volemia e o

segundo diante de uma hiperestimulação simpática ou por infusão de catecolaminas (JACOBSON, 1981; PARKS & JACOBSON, 1987). A estimulação simpática também pode ocasionar o fenômeno de redistribuição do FSI dentro da parede gástrica ou intestinal, onde a perfusão da mucosa e das camadas musculares, respectivamente, diminuem e aumentam de maneira equivalente. Esta resposta pode ocasionar sérias complicações, demonstrando que, nestas situações, apesar de se conseguir manter uma perfusão adequada das camadas musculares, pode ocorrer lesão das mucosas secundária à isquemia (JACOBSON, 1981; CHOU, 1982).

Embora o aumento do FSI não altere significativamente a motilidade, a isquemia intestinal e a hipóxia, dependendo da sua intensidade e duração, podem alterar a atividade elétrica e contrátil do estômago e intestinos (CHOU, 1982). As alterações da motilidade exibem um aspecto bifásico, ocorrendo inicialmente um aumento transitório e sustentado de contrações tônicas musculares, com hiperemia reativa nas camadas musculares, podendo se seguir de uma paralisia prolongada (CHOU & GRASSMICK, 1978 apud SZABO et al, 1985; CHOU, 1982).

Estudos experimentais induzindo à hipóxia intensa em filhotes recém-nascidos de porcos demonstram uma importante diminuição do FSI em estômago, intestino grosso e mucosa de intestino delgado, associado a um transitório e significativo retarde do EG de uma RP de solução de glicose a 10% (SZABO et al, 1985). Analisando os resultados, os autores sugerem que o aumento da RG observado deveu-se, provavelmente, a um aumento transitório da to-

nicidade intestinal com resultante aumento da resistência duodenal ao EG.

Apesar da administração parenteral ou do aumento de liberação local de catecolaminas poder interferir consideravelmente no FSI (VARRÓ et al, 1969; BYNUM & JACOBSON, 1971; CHOU, 1985; PARKS & JACOBSON, 1987; GUTH & LEUNG, 1987), provavelmente não foi preferencialmente por esta via que ocorreu o comprometimento da atividade motora gástrica observado no presente estudo. Neste caso, a resposta aos antagonistas farmacológicos dos alfa e beta receptores adrenérgicos deveria ser contrária à que foi encontrada, uma vez que a administração prévia de prazosin e propranolol deveriam induzir a um aumento e diminuição, respectivamente, do FSI.

Por outro lado, ao se analisar a PAM, observa-se que esta se alterou em todos animais envenenados. Independente da ação anestésica, a hipotensão arterial foi mais acentuada nos animais envenenados com as doses de 38 e 76 mcg/100 g de peso.

É possível que a queda da PAM, associada a uma participação sinérgica de peptídeos vasoconstritores presentes no veneno, possa ter contribuído a uma provável diminuição no FSI, favorecendo o aumento da RG observado nos animais intensamente envenenados, de maneira análoga aos resultados encontrados por SZABO et al (1985).

O aumento significativo da RG de uma RP de solução de glicose a 5%, 120 minutos após injeção de veneno na dose de 76 mcg/100 g, foi outro fato interessante encontrado no presente trabalho (figura 9).

Em condições fisiológicas, o EG de uma RP de solução salina a 0,9% difere do EG de RP de soluções de glicose (BRENNER et al, 1983). O EG de uma solução salina fisiológica, em indivíduos em jejum, ocorre de maneira rápida e exponencial, dependendo primariamente da atividade motora gástrica, não sofrendo influência inibitória da ativação de receptores presentes no duodeno (MINAMI & MACCALLUM, 1984; BRENNER et al, 1983).

O ritmo de EG de soluções de glicose, após jejum, é acelerado apenas em sua fase inicial, exibindo posteriormente um padrão linear (BRENNER et al, 1983). Há fortes evidências de que este comportamento está intimamente ligado à ativação de receptores presentes no intestino delgado, sensíveis às concentrações de glicose do material gástrico esvaziado ao duodeno (HUNT & STUBBS, 1975; KELLY, 1981; HUNT, 1983). Seguindo esta linha, BRENNER et al (1983) demonstraram, em estudo com voluntários humanos recebendo três tipos de RP de soluções de glicose com diferentes concentrações, que o EG é isocalórico, sendo liberadas pelo estômago ao duodeno cerca de 2,0 Kcal/minuto.

Estes achados são similares aos encontrados inicialmente por HUNT & STUBBS (1975), sugerindo que, em situações fisiológicas, existe um equilíbrio dinâmico entre o ritmo de liberação de glicose ao duodeno e a inibição ao EG por ativação dos receptores intestinais pelas moléculas de glicose (Mc HUGH & MORAN, 1979 apud BRENNER et al, 1983; BRENNER et al, 1983)

Na presente observação, aos 120 minutos após administração de veneno na dose 76 mcg/100 g de veneno, não houve dife-

rença estatisticamente significativa entre os subgrupos Controle e Veneno quando foi empregada a RP de solução salina a 0,9%, (figura 7), diferentemente do que foi constatado quando utilizou-se a RP de glicose a 5,0% (figura 9). Estes dados indicam, associado à melhora clínica observada neste momento (figura 4), importante recuperação da atividade motora gástrica.

Todavia, de alguma forma, os mecanismos fisiológicos que participam na coordenação do ritmo de EG de glicose foram acometidos durante o envenenamento, não ocorrendo normalização do EG nos animais estudados até duas horas após a administração do veneno.

É possível, que uma diminuição do FSI durante o envenenamento, determinando isquemia das camadas mucosas e submucosas, possa ter comprometido funcionalmente os receptores osmóticos. Esta possibilidade deve ser considerada em estudos futuros.

Os resultados deste trabalho podem auxiliar na compreensão da fisiopatologia de parte de algumas manifestações clínicas gastrintestinais observadas nos acidentes graves com seres humanos. Assim, é possível que a gastroparesia transitória, observada nos animais, se relacione à presença de vômitos na síndrome do envenenamento grave.



**CONCLUSÕES**

Baseado nos resultados deste trabalho, cujo objetivo foi avaliar as alterações do EG de líquidos em ratos envenenados com a peçonha da aranha *P. nigriventer*, pode-se concluir que:

- 1- a peçonha, na dose de 76 mcg/100 g de peso, promoveu significativo retarde do EG de líquidos. Este fenômeno foi observado aos 15, 30 e 60 minutos após injeção do veneno, quando se avaliou a RG de uma RP de solução salina a 0,9% e, aos 120 minutos da administração da peçonha, quando se avaliou a RG de uma RP de solução de glicose a 5% (p/v);
- 2- a vagotomia subdiafragmática e a administração prévia de atropina não interferiram no EG nos grupos de animais que receberam veneno na dose de 76 mcg/100 g;
- 3- a administração prévia do antagonista adrenérgico alfa pós-sináptico (prazosin) e do antagonista dopaminérgico DA2 (domperidona) não interferiu no EG nos grupos de animais que receberam veneno nas doses de 38 e 76 mcg/100 g;
- 4- o pré-tratamento com antiveneno aracnídico bloqueou a ação da peçonha sobre o EG, no grupo de animais que recebeu veneno na dose de 76 mcg/100 g;
- 5- a administração prévia do antagonista beta adrenérgico, propranolol, interferiu no EG nos grupos de animais que receberam veneno nas doses de 38 e 76 mcg/100 g, sugerindo que o retarde do EG de líquidos observado nos animais intensamente envenenados parece estar relacionado, em parte, a um aumento da liberação de catecolaminas provocado pelo veneno.

**RESUMO**

O objetivo deste trabalho foi de avaliar o esvaziamento gástrico (EG) de líquidos em ratos Wistar envenenados com a peçonha da aranha *Phoneutria nigriventer*.

Numa primeira etapa foram observadas as manifestações clínicas; as alterações da pressão arterial média, a frequência cardíaca, as alterações eletrocardiográficas e anatomopatológicas, após administração de três diferentes doses do veneno: 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso

Na etapa II foi estudado o EG de líquidos, medindo-se a retenção gástrica (RG) de uma refeição de prova (RP) de cloreto de sódio a 0,9%: 1- 30 minutos após administração de três doses de veneno (19, 38, 76 mcg/100 g); 2- aos 15, 60 e 120 minutos após injeção de veneno (76 mcg/100 g); 3- 30 minutos após injeção de veneno (76 mcg/100 g), em animais submetidos à vagotomia subdiafragmática ou pré-tratados com antiveneno aracnídico ou com atropina; 4- 30 minutos após injeção de veneno (38 e 76 mcg/100 g), em animais pré-tratados com prazosin, domperidona ou propranolol. Nesta etapa, também foi avaliada a RG de uma RP de glicose a 5% aos 30 (38 mcg/100 g) e 120 minutos da injeção de veneno (76 mcg/100 g).

Constatou-se que o veneno, numa relação do tipo dose dependente, é capaz de provocar significativo retarde do EG de líquidos em ratos. Verificou-se, também, que o antagonista beta adrenérgico, propranolol, interferiu, parcialmente, no EG nos grupos de animais que receberam veneno nas doses de 38 e 76 mcg/100 g. Conclui-se, que o retarde do EG de líquidos observado

nos animais intensamente envenenados deveu-se, pelo menos em parte, a um aumento da liberação de catecolaminas provocado pelo veneno.

**ABSTRACT**

This study was carried out to evaluate the gastric emptying of liquids in Wistar rats which received *Phoneutria nigriventer* spider venom.

Clinical manifestations, alterations of the mean blood pressure, cardiac frequency, electrocardiographical and anatomopathological were observed as a first step, after the venom administration in three different doses (19, 38 and 76 mcg/100g of weight).

In a second step, gastric emptying of liquids was studied by measuring the gastric retention of a test meal (sodium chloride at 0.9%), after the administration of venom: at 30 min, doses of 19, 38 and 76mcg/100g; at 15, 60 and 120 min, single dose of 76mcg/100g; at 30 min after injected 76mcg/100g in rats which underwent subdiaphragmatic vagotomy, and previously treated with spider antivenom and atropine; at 30 min, doses of 38 and 76mcg/100g in rats previously treated with prazosin, domperidone and propranolol. Also in this same step the gastric retention of another test meal (glucose at 5%) was considered at 30 and 120 min after the administration of venom, respectively 38 and 76mcg/100g.

In a dose-dependent relationship the venom was able to provoke a significant delay on gastric emptying of liquids, and the beta-adrenergic antagonist, propranolol, interfered upon the gastric emptying of groups of rats that received venom doses of 38 and 76mcg/100g. Then, one concluded that the delay of the gastric emptying of liquids in rats severe envenomed, at least, was due to an increasing of catecholamines release provoked by the venom.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



ALBUQUERQUE, R.P.; FRANÇA F.O.S.; ROCHA, A.S. & CARDOSO, J.L.C. - Manifestações autonômicas de longa duração em paciente picado por *Phoneutria* sp. Anais do XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Tema Livre 84, Natal, 1990.

ANDRADE, S.P.; SANTOS, R.A.S. & BERALDO, W.T.- Comparative study of the action of purified scorpion toxin (tityustoxin) on the submandibular and parotid glands of the rat. *Toxicon*, 19:255-261, 1981.

ANTUNES, E.; MARANGONI, R.A.; BRAIN, S.D. & DE-NUCCI, G.- *Phoneutria nigriventer* (armed spider) venom induces increased vascular permeability in rat and rabbit skin in vivo. *Toxicon*, 30:1011-1016, 1992.

ANTUNES, E.; MARANGONI, R.A.; BORGES, N.C.C.; HYSLOP, S.; FONTANA, M.D. & DE-NUCCI, G.- Effects of *Phoneutria nigriventer* venom on rabbit vascular smooth muscle. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 26:81-91, 1993

ARANTES, E.C.; RICCIPO NETO, F.; SAMPAIO, S.V.; VIEIRA, A.C & GIGLIO, J.R.- The delay of inactivation of Na<sup>+</sup> channels by TsTX-V, a new neurotoxin from *Tityus serrulatus* venom. *Toxicon*, 31:108-109, 1993.

- BARKER, G.R.; COCHRANE, G.M.; CORBETT, G.A.; DUFTON, J.F.; HUNT, J.N. & ROBERTS, S.K.- Glucose, glycine and diglycine in test meals as stimuli to duodenal osmoreceptor slowing gastric emptying. *J. Physiol.*, 283:341-346, 1978.
- BARRIO, A.- Spastic action of the venom of the spider *Phoneutria fera*. *Acta Physiologica Latino Americana*, 5:132-143, 1955.
- BARTHOLOMEW, C. - Acute scorpion pancreatitis in Trinidad. *Br. Med. J.*, 1:668-670, 1970.
- BELANGERO, V.M.S. & COLLARES, E.F.- Esvaziamento gástrico e acidose metabólica. I. Estudo de um modelo experimental em ratos, empregando uma solução de cloreto de amônio por via orogástrica. *Arq. Gastroenterol. São Paulo*, 28(4):145-190, 1991.
- BRENER, W.; HENDRIX, T.R. & Mc HUGH, P.R.- Regulation of gastric emptying of glucose. *Gastroenterology*, 85:76-82, 1983.

BUCARETCHI, F. - Análise das principais diferenças clínicas e epidemiológicas dos acidentes por escorpiões das espécies *T. serrulatus* e *T. bahiensis*, e por aranhas do gênero *Phoneutria*, atendidos no CCI-HC-UNICAMP, no período de janeiro de 1984 a julho de 1988. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 1990.

BUCARETCHI, F.- Acidentes por *Phoneutria*. In *Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos*. Schvartsman, S. (Ed). Edit. Sarvier, São Paulo, p. 196-201, 1992.

BUCARETCHI, F.; TOURINHO, F.S.V.; FONSECA, M.R.C.C.; DOUGLAS, J.L.; ZAMBRONE, F.A.D. & VIEIRA, R.J.- Envenenamento grave por *Phoneutria* sp em paciente adulto. *Rev. Soc. Brasil. Toxicol.* (supl) res.021, 1993.

BUCHERL, W. - A "armadeira"- a aranha mais perigosa do mundo. In *Acúleos que matam*. Bucherl, W. (Ed.). Livraria Editora Kosmos, 4ªed., Rio de Janeiro, p. 35-45, 1972.

BURKS, T.F.- Actions of drugs on gastrointestinal motility. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Johnson, L.R. (Ed.).Raven Press, New York, p.723-743, 1987.

- BUSTORFF-SILVA, J.M.- Efeito da gastrofunduplicatura pela técnica da Nissen no esvaziamento gástrico de líquidos em ratos. Tese de doutorado. Faculdade da Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, 1992.
- BYNUM, T.E. & JACOBSON, E.D.- Blood flow and gastrointestinal function. *Gastroenterology*, 60(2):325-335, 1971.
- CAMPOS, J.A.; LOPEZ, M. & FREIRE-MAIA, L. - Signs, symptoms and treatment of severe scorpion poisoning in children. In *Natural Toxins*. Eaker, D. and Wadstrom, T. (Ed.), Pergamon, Oxford, p. 61-68, 1980.
- CHERNISH, S.M.; BRUNELLE, R.; ROSENAK, B. & AHMADZAI, S.- Comparison of the effects of glucagon and atropine sulfate on gastric emptying. *Am. J. Gastroenterol.*, 70(6):581-586, 1978.
- CHOU, C.C.- Relationship between intestinal blood flow and motility. *Ann. Rev. Physiol.*, 44:29-42, 1982.
- CORDEIRO, M.N.; RESENDE JR, L. & DINIZ, C.R. - Isolamento de substâncias farmacologicamente ativas da peçonha de *Phoneutria nigriventer*. *Anais do XII Simpósio Anual da ACIESP*, II:120-123, Campinas, 1988.

- CRUZ-HOFLING, M.A.; DUCHEN, L.W. & LOVE, S.- Alterations in the morphology of myelinated nerve fibres caused by Phoneutria, Leiurus, or Centruroides venom are prevented by tetrodotoxin. *J. Physiol.*, 365:27P, 1985 a.
- CRUZ-HOFLING, M.A.; LOVE, S.; BROOK, G. & DUCHEN, L.W.- Effects of Phoneutria nigriventer spider venom on mouse peripheral nerve. *Q. J. Exp. Physiol.*, 70:623-640, 1985 b.
- CUNHA-MELO, J.R.; GONZAGA, H.M.S; ALZAMORA, F. & FREIRE-MAIA, L.- Effects of purified scorpion toxin (tityustoxin) on gastric secretion in the rat. *Toxicon*, 21:843-848, 1983.
- CUNHA-MELO, J.R; ALMEIDA, A.P.; GONZAGA, H.M.S.; GOMEZ, M.V. & FREIRE-MAIA, L.- Effect of scorpion toxin on gastric histamine and acetylcholine content in the rat. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 20:393-401, 1987.
- CUNHA-MELO, J.R.; TOPPA, N.H.; MARTINS, P.; COLARES, C.N.; CASTRO, C.N. & FREIRE-MAIA, L.- Acute gastric injury induced by toxins from *Tityus serrulatus* scorpion venom: a novel experimental model in the rat. *Toxicon*, 29:1395-1401, 1991.

- ENTWISTLE, I.D.; JOHNSTONE, R.A.; MEDZIHRADSKY, D. & MAY, T.E.- Isolation of a pure toxic polypeptide from the venom of the spider *Phoneutria nigriventer* and its neurophysiological activity on an insect femur preparation. *Toxicon*, 20:1059-1067, 1982.
- FLEURY, C.T. - Anestesia local em picadas por animais peçonhentos. *Rev.Bras. Anestesia*, 14:88-89, 1964.
- FONTANA, M.D.- Pharmacology of *Phoneutria* venom. *Mem. Inst. Butantan*, 52 (supl.):59-60, 1990.
- FONTANA, M.D. & VITAL-BRASIL, O.- Mode of action of *Phoneutria nigriventer* spider venom at the isolated phrenic nerve-diaphragm of the rat. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 18:557-565, 1985.
- FREIRE-MAIA, L.; PINTO, G.I. & FRANCO, I.- Mechanism of the cardiovascular effects produced by purified scorpion toxin in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 188(1):207-213, 1974.
- FREIRE-MAIA, L. & CAMPOS, J.A.- Pathophysiology and treatment of scorpion poisoning. In *Natural Toxins*. Ownby, C.H. & Odell G.V. (Ed.), Pergamon, Oxford, p. 139-159, 1989.

- GONZAGA, H.M.S., ALZAMORA, F.; CUNHA-MELO, J.R. & FREIRE-MAIA, L.- Gastric secretion induced by scorpion toxin. *Toxicon*, 17:316-318, 1979.
- GUPTA, M. & BRANS, Y.W.- Gastric retention in neonates. *Pediatrics*, 62: 26-29, 1978.
- GUTH, P.H. & LEUNG, F.W.- Physiology of the gastric circulation. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Johnson, L.R. (Ed). Raven Press, New York, p.1031-1053, 1987.
- HUNT, J.N.- Mechanisms and disorders of gastric emptying. *Ann. Rev. Med.*, 34:219-229, 1983.
- HUNT, J.N. & KNOX, M.T.- Regulation of gastric emptying. In *Handbook of Physiology*. Code, C.F. (Ed.). American Physiology Society, Washington, p.1917-1935, 1968.
- HUNT, J.N. & PATHAK, J.D.- The osmotic effects of some simple molecules and ions on gastric emptying. *J. Physiol.*, 154:254-269, 1960.
- HUNT, J.N. & SPURREL, W.R.- The pattern of emptying of the human stomach. *J. Physiol.*, 113:157-168, 1951.

- HUNT, J.N. & STUBBS, D.F.- The volume and energy content of meals as determinant of gastric emptying. *J. Physiol.*, 245:209-225, 1975.
- IMBIMBO, B.P.; GARDINO, L.; PALMAS, F.; FRASCIO, M.; CANEPA, G. & SCARPIGNATO, C.- Different effects of atropine and cimetroplium bromide on gastric emptying of liquids and antroduodenal motor activity in man. *Hepato-gastroenterol.*, 37:242-246, 1990.
- JACOBSON E.D.- The gastrointestinal circulation. In *Gastrointestinal Physiology*. Johnson, L.R. (Ed.). C.V. Mosby Company, St Louis, New York, London, p.141-159, 1981.
- KELLY, K.A.- Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. *Am. J. Physiology*, 239:671-676, 1980.
- KELLY, K.A.- Motility of stomach and gastroduodenal junction. In *Physiology of Gastrointestinal Tract*. Johnson, L.R.(Ed). Raven Press, New York, p. 393-410, 1981.
- KUROSAWA, S.; HASLER, W.L.; TORRES, G.; WILEY, L.H. & OWIANG, C.- Characterization of receptors mediating the effects of dopamine on gastric smooth muscle. *Gastroenterology*, 100:1224-1231, 1991.



LAKE-BAKAAR, G. & TEBLICK, M.- Drugs and gut motility. In Gastric and Gastroduodenal Motility. Akkermans, L.M.A.; Johnson, A.G. & Read, N.W. (Ed.). Praeger Publishers, Eastbourne, Surgical Series, vol. IV , p. 299-313, 1984.

LEACH, C.- Tests for several independent samples- categorical explanatory variable. In Introduction to statistics. A non-parametric approach for the social sciences. John Wiley & Sons, New York, p.148-166, 1979.

MACHADO, J.C. & SILVEIRA FILHO, J.F. - Indução de pancreatite hemorrágica aguda no cão por veneno escorpiônico de *Tityus serrulatus*. Mem. Inst. Butantan, 40/41:1-9, 1976-77.

MARANGONI, R.A; ANTUNES, E.; BRAIN, S.D. & DE-NUCCI, G.- Activation by *Phoneutria nigriventer* (armed spider) venom of tissue kallikrein-kininogen-kinin system in rabbit skin in vivo.- Br. J. Pharmacol., 109: 539-543, 1993a

MARANGONI, S.; BORGES, N.C.C.; MARANGONI, R.A.; ANTUNES, E.; VIEIRA, C.A.; NOVELLO, J.C.; DOMONT, G.B.; GIGLIO, J.R.; OLIVEIRA, B. & DE-NUCCI, G. Biochemical characterization of a vascular smooth muscle contracting polypeptide purified from *Phoneutria nigriventer* (armed spider) venom. Toxicon, 31:377-384, 1993b

- MEYER, J.H.- Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Johnson, L.R. (Ed). Raven Press, New York, p. 613-629, 1987.
- MINAMI, H & MACCALLUM, R.W.- The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology*, 86:1592-1610, 1984.
- MOHAMED, A.H; AHMED, S.; EL FIKEY, M.S. & IBRAHIM, M.K.- Gastric secretion and ulceration induced in the rat by an extract from scorpion (*B. quinquestriatus*) telsons. *Toxicon*, 18:619-624, 1980.
- MONCADA, S.; PALMER, R.M.J & HIGGS, E.A.- Nitric Oxide: Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. In *Pharmacologic Reviews*. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, p.109-142, 1991.
- NAGAHAMA, S; CHEN, Y.F.; LINDHEIMER, M.D. & OPARIL, S.- Mechanism of depressor action of LY171555 , a selective dopamine agonist, in the anesthetized rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 239(2):426-432, 1986.
- NOVAES, G.; CABRAL, A.P.G.; FALCO, C.N.M.L & QUEIROZ, A.C.- Acute pancreatitis induced by scorpion toxin, tityustoxin. Histopathological study in rats. *Arq. Gastroenterol. São Paulo*, 26:9-12, 1989.

- OLIVEIRA, R.B.; MATSUDA, N.M.; ANTONIOLLI, A.R. & BALLEJO, G.- Evidence for the involvement of nitric oxide in the electrically induced relaxations of human lower esophageal sphincter and distal pylorus. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 25:853-855, 1992.
- PARKS, D.A. & JACOBSON, E.D.- Mesenteric circulation. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Johnson, L.R. (Ed). Raven Press, New York, p. 1649-1670, 1987.
- REDDY, C.R.R.M.; SUVARNAKUMARI, G.; DEVI, C.S. & REDDY, C.N.- Pathology of scorpion venom poisoning. *J. Trop. Med. Hyg*, 75:98-100, 1972.
- REES, M.R.; CLARK, R.A. & HOLDSWORTH, C.D.- The effect of beta-adrenoceptor agonists and antagonists on gastric-emptying in man- *Br. J. Clin. Pharmac.*, 10:551-554, 1980.
- REZENDE Jr, L.; CORDEIRO, M.N.; OLIVEIRA, E.B. & DINIZ, C.R.- Isolation of neurotoxic peptides from the venom of the armed spider *Phoneutria nigriventer*. *Toxicon*, 29:1225-1233, 1991.
- ROMAN, C. & GONELLA, J.- Extrinsic control of the stomach. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Johnson, L.R. (Ed.). Raven Press, New York, p.522-532, 1987

- ROWAN, E.G.; VATANPOUR, H.; FURMAN, B.L.; HARVEY, A.L.; TANIRA, M.O.M. & GOPALAKRISHNAKONE, P.- The effects of Indian red scorpion *Buthus thamulus* in vivo and in vitro. *Toxicon*, 30:1157-1164, 1992.
- SANKARAN, H.; BARTHOLOMEW, C.; FITZGERALD, O. & McGEENEY, K.F. - Secretory effect of the venom of the scorpion *Tityus trinitatis* on rat pancreatic slices. *Toxicon*, 15:441-446, 1977.
- SCHENBERG, S. & PEREIRA-LIMA, F.A.- Venoms of Ctenidae.- In *Arthropod Venoms*. Bettini, S. (Ed.), Springer, New York, p. 217-245, 1976.
- SIEGEL, S.- A prova "U" de Mann-Withney. In *Estatística não paramétrica*. Siegel, S. (Ed.), McGraw-Hill do Brasil, São Paulo, p.131-144, 1979.
- SUN, W.M.; HOUGHTON, L.A.; READ, N.W.; GRUNDY, D.G. & JOHNSON, A.G.- Effect of meal temperature on gastric emptying of liquids in man. *Gut*, 29:302-305, 1988.
- SZABO, J.S.; STONESTREET, B.S. & OH, W.- Effects of hypoxemia on gastrointestinal blood flow and gastric emptying in the newborn piglet. *Pediatr. Res.*, 19(5):466-471, 1985.

- TINTPULVER, M.; ZERACHIA, T. & ZLOTKIN, E.- The action of toxins derived from scorpion venom on the ileal smooth muscle preparation. *Toxicon*, 14:371-377, 1976.
- TAKAHASHI, T.; KUROSAWA, S.; WILEY, J.W. & OWIANG, C.- Mechanisms for the gastrokinetic action of domperidone. *Gastroenterology*, 101:703-710, 1991.
- TRONCON, L.E.A. & IAZIGI, N.- Effect of test meal temperature on the gastric emptying of liquids. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 21:57-60, 1988.
- VARRÓ, V.; JUNG, I.; SZARVAS, F.; CSERNAY, L; SÁVAY, G. & OKROS, J.- The effect of vasoactive substances on the circulation and glucose absorption of an isolated jejunal loop in the dog. *Amer. J. Dig. Dis.*, 12(1)-46-59, 1967.
- VATANPUR, H.; ROWAN, E.G.; HARVEY, A.L. & GOPALAKRISHNAKONE.- The effects of the scorpion venom (*Buthus thamulus*) on neuromuscular transmission. *Toxicon*, 30:560, 1992.
- VELLARD, J.- Les araignées vraies. Les cténes. In *Le Venin Des Araignées*. Vellard, J. (Ed.). Monographies de L'Institut Pasteur, Masson Et Cie. Éditeurs, Paris, p.169-184, 1936.

- VITAL-BRAZIL & VELLARD, J. - Contribuição ao estudo do veneno das aranhas. *Mem.Inst.Butantan*, III:243-299, 1926.
- VITAL-BRAZIL, O. - Mecanismo de ação das toxinas peptídicas em nervos, músculos e sinapses. *Anais do XII Simpósio Anual da ACIESP*, II: XV-XLVIII, Campinas, 1988.
- VITAL-BRAZIL, O.; BERNARDO LEITE, G. & FONTANA, M.D. - Modo de ação da peçonha da aranha armadeira, *Phoneutria nigriventer* (Keiserling, 1891), nas aurículas isoladas de cobaio. *Ciência e Cultura*, 40:181-185, 1988
- WAEBER, B.; NUSSBERGER, J. & BRUNNER, H.R.- Alpha-1-adrenoceptor blockade in renal hypertensive rats with low and high renin levels. *Am. J. Physiol.*, 248(4):H753-H758, 1984.
- WATERMAN, J.A. - Some notes on scorpion poisoning in Trinidad. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 31:607-624, 1938.
- WEIL, C.S.- Tables for the convenient calculation of median-effective dose (LD50 or ED50) and instruction in their use. *Biometrics*, 8:249-263, 1952.
- WEINER, N.- Multiple factors regulating the release of norepinephrine consequent to nerve stimulation. *Fed. Proc.*, 38(8):2193-2202, 1979.

WEISBRODT, N.W.- Gastric motility. In *Gastrointestinal Physiology*. Johnson, L.R. (Ed.). C.V. Mosby Company, St Louis, New York, London, p.22-29, 1981.

WEISBRODT, N.W.- Basic control mechanisms. In *Gastric and Gastroduodenal motility*. Akkermans, L.M.A.; Johnson, A.G. & Read, N.W. (Ed.). Praeger Publishers, Eastbourne, Surgical Science Series, vol. IV, p.3-20, 1984.

**APÉNDICE**



TABELA 1- Monitorização das manifestações clínicas: contratura de trem posterior, ataxia e tremores, antes (tempo=0) e nos tempos de 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após administração EV da solução salina fisiológica e das soluções de veneno, nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso, respectivamente.

+ = presente

- = ausente

		MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS																							
CONTRATURA DE TREM POSTERIOR								ATAXIA								TREMORES									
Tempo	0	5	15	30	60	90	120	0	5	15	30	60	90	120	0	5	15	30	60	90	120				
Subgrupo																									
Animal nº																									
<b>Controle</b>																									
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
<b>Veneno 19</b>																									
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
<b>Veneno 38</b>																									
9	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
10	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
11	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
12	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
<b>Veneno 76</b>																									
13	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-			
14	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-			
15	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-			
16	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-			

TABELA 11- Monitorização das manifestações clínicas: sialorréia, prostração e cianose, antes (tempo=0) e nos tempos de 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após administração EV da solução salina e das soluções de veneno, nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso, respectivamente.

+ = presente

- = ausente

SIALORRÉIA		MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS												CIANOSE							
		PROSTRAÇÃO																			
Tempo	0	5	15	30	60	90	120	0	5	15	30	60	90	120	0	5	15	30	60	90	120
Subgrupo																					
Animal n°																					
<b>Controle</b>																					
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Veneno 19</b>																					
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Veneno 38</b>																					
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Veneno 76</b>																					
13	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-
14	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-
15	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-
16	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-

TABELA III- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) da pressão arterial média, em mm Hg, registrada antes (tempo=0) e nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos após administração da solução salina fisiológica e das soluções de veneno, nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso, respectivamente.

- = não medida

		PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA												
Tempo (min)		0	5	10	15	20	25	30	45	60	75	90	105	120
Subgrupo														
Animal n°														
<b>Controle</b>														
1	85	85	82	80	80	80	80	82	82	84	86	87	86	
2	110	98	107	107	85	85	98	90	98	94	84	94	90	
3	140	140	140	140	140	141	140	140	140	146	146	144	144	
$\bar{X}$	112	108	110	109	102	102	106	104	107	108	105	108	106	
DP	28	29	29	30	33	34	31	31	30	33	35	31	32	
EP	16	17	17	17	19	20	18	18	17	19	20	18	19	
Med	110	98	107	107	85	85	98	90	98	94	86	94	90	
<b>Veneno 19</b>														
4	120	108	88	108	84	84	92	108	88	96	114	108	116	
5	110	100	104	100	104	108	116	104	88	120	104	116	112	
6	116	112	96	92	84	88	80	88	72	80	80	88	88	
$\bar{X}$	115	107	96	100	90	93	96	100	83	99	99	104	105	
DP	5	6	8	8	11	13	18	11	9	20	17	14	15	
EP	3	4	5	5	7	8	11	6	5	12	10	9	9	
Med	116	108	96	100	84	88	92	104	88	96	104	108	112	
<b>Veneno 38</b>														
7	100	84	84	70	60	60	60	56	56	56	50	56	56	
8	116	84	100	100	98	84	80	60	50	42	40	40	40	
9	136	122	142	148	144	140	98	100	80	60	58	56	55	
$\bar{X}$	117	97	109	106	101	95	79	72	60	53	49	51	50	
DP	18	22	30	39	42	41	19	24	17	10	9	9	9	
EP	10	13	17	23	24	24	11	14	10	6	5	5	5	
Med	116	84	100	100	98	84	80	60	56	56	50	56	55	
<b>Veneno 76</b>														
10	120	117	110	110	110	82	80	64	62	58	-	-	-	
11	88	110	84	100	85	65	60	58	56	51	52	50	56	
12	120	140	162	140	100	98	80	60	60	57	55	58	58	
$\bar{X}$	109	122	119	117	98	82	73	61	59	56	53	54	57	
DP	19	16	40	21	13	17	12	3	3	5	3	6	1	
EP	11	9	23	12	7	10	7	2	2	3	2	3	1	
Med	120	117	110	110	110	82	80	64	60	57	53	54	57	

TABELA IV- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão da Média e Mediana da frequência cardíaca, registrada antes (tempo=0) e nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos após administração da solução salina fisiológica e das soluções de veneno, nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g de peso, respectivamente.

- = não medida

FREQUÊNCIA CARDÍACA

Tempo (min)	0	5	10	15	20	25	30	45	60	75	90	105	120
Subgrupo													
Animal n°													
Controle													
1	156	154	154	153	152	151	149	148	145	145	144	143	143
Veneno 19													
4	-	175	174	176	177	177	176	173	173	174	175	173	173
Veneno 38													
7	181	189	181	182	184	185	183	182	178	179	179	179	180
8	143	140	135	182	193	189	187	185	184	181	175	173	171
$\bar{X}$	162	165	158	182	189	187	185	184	181	180	177	176	176
DP	27	35	33	-	6	3	3	2	4	1	3	4	6
EP	19	25	23	-	5	2	2	2	3	1	2	3	5
Veneno 76													
10	158	158	154	152	152	149	149	146	143	139	136	-	-
11	145	146	189	188	183	178	171	160	155	151	152	148	149
12	159	153	141	169	193	193	189	184	189	185	181	175	181
$\bar{X}$	154	152	161	170	176	173	170	163	162	158	156	162	165
DP	8	6	25	18	21	22	20	19	24	24	23		
EP	5	4	14	10	12	13	12	11	14	14	13		
Med	158	153	154	169	183	178	171	160	155	151	152		

TABELA V- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina nos subgrupos Controle e de Veneno, 30 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica e de veneno nas doses de 19, 38 e 76 mcg/100 g, respectivamente.

## Subgrupo Controle

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	246	225	21,6
2	266	243	29,5
3	246	225	24,9
4	255	236	21,5
5	266	240	23,2
6	239	216	26,2
7	230	208	35,4
8	230	208	21,0
<hr/>			
$\bar{X}$	247,3	225,1	25,4
DP	14,3	13,8	5,0
EP	3,1	4,9	1,8
Med	246,0	225,0	24,0

## Subgrupo Veneno 19

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	240	217	22,4
2	230	206	30,4
3	235	215	35,1
4	235	213	32,6
5	233	211	30,4
6	228	206	22,2
7	236	208	31,1
8	229	210	32,1
<hr/>			
$\bar{X}$	233,3	210,8	29,5
DP	4,0	4,0	4,7
EP	1,4	1,4	1,7
Med	234,0	210,5	30,8

## Subgrupo Veneno 38

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	246	221	17,1
2	235	216	42,1
3	242	225	22,9
4	255	233	14,6
5	265	242	49,0
6	239	219	16,4
7	230	209	38,2
8	233	211	41,3
<hr/>			
$\bar{X}$	243,1	222,0	30,2
DP	11,9	11,1	13,8
EP	4,2	3,9	4,9
Med	240,5	220,0	30,6

## Subgrupo Veneno 76

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	243	220	52,1
2	235	210	93,8
3	248	222	99,5
4	251	221	83,4
5	231	203	87,1
6	220	200	47,7
7	270	225	44,2
8	252	220	82,5
<hr/>			
$\bar{X}$	243,8	215,1	73,8
DP	15,3	9,5	22,2
EP	5,4	3,4	7,8
Med	245,5	220,0	85,3

TABELA VI- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina, nos subgrupos Controle e de Veneno, 15 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica e de veneno (76 mcg/100 g), respectivamente.

## Subgrupo Controle

Animal n <sup>a</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	243	220	37,6
2	272	252	41,2
3	268	239	43,4
4	240	214	44,5
5	235	217	42,8
6	230	211	33,3
7	224	200	25,1
8	248	222	42,5
$\bar{X}$	245,0	221,9	38,8
DP	17,2	16,4	6,6
EP	6,0	5,8	2,3
Med	241,5	217,0	41,9

## Subgrupo Veneno 76

Animal n <sup>a</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	240	213	46,6
2	268	240	98,4
3	246	222	67,1
4	252	228	48,7
5	240	216	67,1
6	236	216	68,4
7	226	205	61,9
8	253	224	47,9
$\bar{X}$	246,3	220,5	63,3
DP	11,0	10,6	17,0
EP	3,9	5,8	6,0
Med	243,0	219,0	64,5

TABELA VII- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina nos subgrupos Controle e de Veneno, 60 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica e de veneno (76 mcg/100 g), respectivamente.

## Subgrupo Controle

Animal nº	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	273	242	19,3
2	230	208	27,8
3	227	204	32,9
4	238	217	23,5
5	223	201	27,6
6	242	218	24,0
7	220	206	35,6
8	242	220	28,8
<hr/>			
$\bar{X}$	236,9	214,5	27,4
DP	16,8	13,2	5,2
EP	6,0	4,6	1,9
Med	234,0	212,5	27,7

## Subgrupo Veneno 76

Animal nº	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	278	245	57,6
2	240	213	40,8
3	229	203	88,4
4	238	216	74,8
5	226	202	78,9
6	242	224	40,0
7	222	206	42,7
8	247	223	29,8
<hr/>			
$\bar{X}$	240,2	216,5	56,6
DP	17,5	14,3	21,6
EP	6,2	5,0	7,7
Med	239,0	214,5	50,1

TABELA VIII- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina nos subgrupos Controle e de Veneno, 120 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica e de veneno (76 mcg/100 g), respectivamente.

## Subgrupo Controle

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	272	244	33,7
2	253	226	32,8
3	258	235	32,9
4	250	228	28,6
5	238	214	41,1
6	248	224	34,6
7	255	235	26,5
8	248	228	27,8
<hr/>			
$\bar{X}$	252,8	229,5	32,3
DP	9,8	8,9	4,6
EP	3,5	3,2	1,6
Med	251,5	228,0	32,9

## Subgrupo Veneno 76

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	283	254	32,5
2	251	224	38,7
3	261	237	37,9
4	251	221	45,0
5	236	215	17,7
6	248	226	33,6
7	255	231	54,7
8	248	225	35,7
<hr/>			
$\bar{X}$	254,1	229,1	37,0
DP	13,6	12,0	10,6
EP	4,8	4,2	3,8
Med	251,0	225,5	36,8



TABELA IX- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 e 30 minutos após administração da refeição de prova (RP) de solução de glicose à 5% nos subgrupos Controle e de Veneno, 30 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica e de veneno (38 mcg/100 g), respectivamente.

## Subgrupo Controle RG 10'

Animal nº	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	230	210	53,1
2	244	219	58,6
3	245	216	46,7
4	273	252	57,1
5	252	229	43,3
6	241	220	36,5
7	236	213	35,1
8	250	231	40,8
<hr/>			
$\bar{X}$	246,4	223,8	46,4
DP	12,9	13,5	9,1
EP	4,6	4,8	3,2
Med	244,5	219,5	45,0

## Subgrupo Veneno 38 RG 10'

Animal nº	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	228	210	61,6
2	236	213	46,8
3	262	238	39,6
4	273	249	39,7
5	252	229	56,7
6	238	217	53,9
7	240	222	45,8
8	248	226	50,0
<hr/>			
$\bar{X}$	247,1	225,5	49,3
DP	14,8	13,1	7,9
EP	5,2	4,6	2,8
Med	244,0	224,0	48,4

## Subgrupo Controle RG 30'

Animal nº	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	232	215	35,2
2	227	206	25,7
3	240	219	29,8
4	238	218	30,2
5	256	233	22,5
6	270	247	16,7
7	237	216	23,0
8	248	221	15,2
<hr/>			
$\bar{X}$	243,5	221,9	24,8
DP	14,0	12,6	6,9
EP	5,0	4,4	2,4
Med	239,0	218,5	24,4

## Subgrupo Veneno 38 RG 30'

Animal nº	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	234	214	25,2
2	228	211	15,7
3	240	217	17,2
4	236	218	10,7
5	238	215	41,1
6	268	239	33,3
7	225	204	26,4
8	250	234	14,8
<hr/>			
$\bar{X}$	240,0	219,0	23,1
DP	13,7	11,7	10,4
EP	4,8	4,1	3,7
Med	237,0	216,0	21,2

TABELA X- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 30 minutos após administração da refeição de prova de solução de glicose à 5% nos subgrupos Controle e de Veneno, 120 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica e de veneno (76 mcg/100 g), respectivamente.

## Subgrupo Controle

Animal nº	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	228	205	20,7
2	286	258	22,7
3	230	205	14,5
4	220	203	29,0
5	262	244	21,8
6	246	229	12,2
7	238	220	28,1
8	233	218	16,8
<hr/>			
$\bar{X}$	242,9	222,8	20,7
DP	21,6	19,9	6,0
EP	7,6	7,0	2,1
Med	235,5	218,0	21,3

## Subgrupo Veneno 76

Animal nº	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	225	202	46,7
2	236	211	47,7
3	230	210	46,1
4	224	203	70,3
5	262	244	43,9
6	254	237	57,4
7	230	211	52,4
8	230	210	56,6
<hr/>			
$\bar{X}$	236,4	216,0	52,6
DP	14,0	15,6	8,7
EP	4,9	5,5	3,1
Med	230,0	210,5	50,1

TABELA XI- Valores individuais, Média (X), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina, em animais submetidos à vagotomia subdiafragmática ou cirurgia simulada, nos subgrupos Simulado/Controle, Simulado/Veneno, Estudo/Controle e Estudo/Veneno, 30 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica ou de veneno (76 mcg/100 g).

## Subgrupo Simulado/Controle

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	251	224	23,7
2	236	216	34,7
3	254	230	27,7
4	242	219	25,8
5	223	199	27,3
6	216	195	35,6
7	244	217	39,9
8	232	206	39,4
<hr/>			
$\bar{X}$	237,2	213,2	31,8
DP	13,2	12,2	6,4
EP	4,7	4,3	2,3
Med	239,0	216,5	31,2

## Subgrupo Estudo/Controle

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	253	230	19,6
2	245	229	16,9
3	266	241	38,9
4	247	227	28,5
5	222	201	20,9
6	212	195	38,1
7	264	234	21,8
8	240	218	18,8
<hr/>			
$\bar{X}$	243,6	221,9	25,4
DP	18,9	16,2	8,7
EP	6,7	5,7	3,1
Med	246,0	228,0	21,3

## Subgrupo Simulado/Veneno 76

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	220	200	89,8
2	222	203	62,3
3	239	213	47,3
4	250	226	88,2
5	246	216	77,3
6	235	215	72,4
7	246	216	63,6
8	252	224	62,6
<hr/>			
$\bar{X}$	238,8	214,1	70,4
DP	12,3	9,0	14,4
EP	4,4	3,2	5,1
Med	242,5	215,5	68,0

## Subgrupo Estudo/Veneno 76

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	251	233	55,3
2	242	216	77,1
3	268	250	77,9
4	246	224	62,9
5	222	202	50,6
6	213	197	48,3
7	254	228	48,5
8	235	204	64,1
<hr/>			
$\bar{X}$	241,4	219,3	60,6
DP	17,7	18,0	12,0
EP	6,3	6,4	4,3
Med	244,0	220,0	59,1

TABELA XII- Valores individuais, Média (X), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina nos subgrupos Simulado/Controle, Simulado/Veneno, Estudo/Controle e Estudo/Veneno, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com antiveneno aracnídeo (Instituto Butantan), 30 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica ou de veneno (76 mcg/100 g).

## Subgrupo Simulado/Controle

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	252	231	30,3
2	235	214	29,8
3	253	226	23,4
4	236	213	22,4
5	262	238	28,8
6	245	215	29,3
7	229	202	24,4
8	226	200	22,5
<hr/>			
$\bar{X}$	242,3	217,4	26,4
DP	12,8	13,4	3,5
EP	4,5	4,7	1,2
Med	240,5	214,5	26,6

## Subgrupo Simulado/Veneno 76

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	236	214	71,3
2	221	204	70,8
3	218	198	100,0
4	221	199	95,5
5	229	206	100,0
6	217	200	73,7
7	267	239	70,3
8	259	230	45,9
<hr/>			
$\bar{X}$	233,5	211,2	78,4
DP	19,4	15,4	18,8
EP	6,9	5,4	6,7
Med	225,0	205,0	72,5

## Subgrupo Estudo/Controle

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	252	230	30,3
2	240	218	29,1
3	255	232	25,3
4	241	217	13,8
5	246	225	21,3
6	243	216	38,2
7	228	200	33,5
8	228	205	26,1
<hr/>			
$\bar{X}$	241,6	217,8	27,2
DP	9,9	11,3	7,5
EP	3,5	4,0	2,7
Med	242,0	217,5	27,6

## Subgrupo Estudo/Veneno 76

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	251	227	21,1
2	240	216	44,9
3	252	226	27,4
4	252	227	47,7
5	241	216	29,1
6	242	219	79,7
7	229	203	29,1
8	230	203	25,9
<hr/>			
$\bar{X}$	242,1	220,5	38,1
DP	9,2	8,4	19,2
EP	3,3	3,1	6,8
Med	241,5	222,5	29,1

TABELA XIII- Valores individuais, Média (X), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina nos subgrupos Simulado/Controle, Simulado/Veneno, Estudo/Controle e Estudo/Veneno, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com atropina (100 mcg/100 g), 30 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica ou de veneno (76 mcg/100 g).

## Subgrupo Simulado/Controle

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	268	246	27,0
2	232	206	34,1
3	255	232	20,8
4	235	213	30,7
5	235	208	37,7
6	235	212	40,4
7	222	200	34,1
8	224	205	28,6
<hr/>			
$\bar{X}$	238,3	215,3	31,7
DP	15,6	15,7	6,3
EP	5,5	5,5	2,2
Med	235,0	210,0	32,4

## Subgrupo Simulado/Veneno 76

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	236	214	71,3
2	221	204	70,8
3	218	198	100,0
4	221	199	95,5
5	229	206	100,0
6	217	200	73,7
7	267	239	70,3
8	259	230	45,9
<hr/>			
$\bar{X}$	233,5	211,2	78,4
DP	19,4	15,4	18,8
EP	6,9	5,4	6,7
Med	225,0	205,0	72,5

## Subgrupo Estudo/Controle

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	262	234	40,7
2	227	205	63,8
3	234	205	66,7
4	264	233	41,0
5	232	210	64,7
6	238	215	24,3
7	250	223	54,2
8	220	200	42,2
<hr/>			
$\bar{X}$	240,9	215,6	49,7
DP	16,2	13,1	15,1
EP	5,7	4,6	5,3
Med	236,0	212,5	48,2

## Subgrupo Estudo/Veneno 76

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	273	245	55,6
2	229	203	95,5
3	255	210	80,4
4	236	214	85,0
5	229	206	66,8
6	234	210	87,4
7	220	200	50,8
8	223	206	87,7
<hr/>			
$\bar{X}$	237,4	211,8	76,2
DP	17,9	14,1	16,4
EP	6,3	5,0	5,8
Med	231,5	208,0	82,7

TABELA XIV- Valores individuais, Média (X), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso, antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina nos subgrupos Simulado/Controle, Simulado/Veneno, Estudo/Controle e Estudo/Veneno, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com prazosin (40 mcg/100 g), 30 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica ou de veneno (38 mcg/100 g).

## Subgrupo Simulado/Controle

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	240	218	31,2
2	233	215	24,4
3	226	209	19,5
4	236	218	30,6
5	234	212	32,4
6	232	210	37,6
7	220	202	30,3
8	226	206	28,0
$\bar{X}$	230,8	211,2	29,3
DP	6,4	5,7	5,4
EP	2,3	2,0	1,9
Med	232,5	211,0	30,5

## Subgrupo Simulado/Veneno 38

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	236	209	27,7
2	236	209	30,1
3	236	205	11,8
4	232	215	22,7
5	230	210	27,4
6	226	205	34,7
7	224	209	33,6
8	234	214	24,2
$\bar{X}$	231,8	209,5	26,5
DP	4,7	3,6	7,2
EP	1,7	1,3	2,6
Med	233,0	209,5	27,6

## Subgrupo Estudo/Controle

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	252	231	25,4
2	238	213	27,0
3	232	212	26,5
4	238	214	22,0
5	231	205	20,5
6	226	209	32,7
7	227	205	32,8
8	230	208	25,1
$\bar{X}$	234,2	212,1	26,5
DP	8,4	8,4	4,4
EP	3,0	3,0	1,6
Med	231,5	210,5	26,0

## Subgrupo Estudo/Veneno 38

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	226	204	26,4
2	240	215	32,4
3	230	207	31,2
4	230	209	26,2
5	242	218	36,8
6	232	210	43,5
7	226	209	33,5
8	228	210	21,6
$\bar{X}$	231,8	210,2	31,5
DP	6,1	4,4	6,9
EP	2,2	1,6	2,4
Med	230,0	209,5	31,8

TABELA XV- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina nos subgrupos Simulado/Controle, Simulado/Veneno, Estudo/Controle e Estudo/Veneno, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com prazosin (40 mcg/100 g), 30 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica ou de veneno (76 mcg/100 g).

## Subgrupo Simulado/Controle

Animal n <sup>a</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	240	218	31,2
2	233	215	24,4
3	226	209	19,5
4	236	218	30,6
5	234	212	32,4
6	232	210	37,6
7	220	202	30,3
8	226	206	28,0
<hr/>			
$\bar{X}$	230,8	211,2	29,3
DP	6,4	5,7	5,4
EP	2,3	2,0	1,9
Med	232,5	211,0	30,5

## Subgrupo Estudo/Controle

Animal n <sup>a</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	252	231	25,4
2	238	213	27,0
3	232	212	26,5
4	238	214	22,0
5	231	205	20,5
6	226	209	32,7
7	227	205	32,8
8	230	208	25,1
<hr/>			
$\bar{X}$	234,2	212,1	26,5
DP	8,4	8,4	4,4
EP	3,0	3,0	1,6
Med	231,5	210,5	26,0

## Subgrupo Simulado/Veneno 76

Animal n <sup>a</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	224	206	79,7
2	229	209	68,6
3	229	207	52,1
4	227	211	41,9
5	228	211	54,5
6	239	200	70,1
7	220	217	65,1
8	227	206	71,4
<hr/>			
$\bar{X}$	227,9	208,4	62,9
DP	5,4	5,0	12,4
EP	1,9	1,8	4,4
Med	227,5	208,0	66,7

## Subgrupo Estudo/Veneno 76

Animal n <sup>a</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	231	212	66,0
2	228	206	43,2
3	227	210	75,8
4	225	205	84,1
5	233	211	61,5
6	233	215	78,4
7	232	214	72,5
8	235	214	83,7
<hr/>			
$\bar{X}$	230,5	210,9	70,7
DP	3,5	3,7	13,6
EP	1,2	1,3	4,8
Med	231,5	211,5	74,2

TABELA XVI- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina nos subgrupos Simulado/Controle, Simulado/Veneno, Estudo/Controle e Estudo/Veneno, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com domperidona (100 mcg/100 g), 30 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica ou de veneno (38 mcg/100 g).

## Subgrupo Simulado/Controle

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	268	246	27,0
2	232	206	34,1
3	255	232	20,8
4	235	213	30,7
5	235	208	37,7
6	235	212	40,4
7	222	200	34,1
8	224	205	28,6
<hr/>			
$\bar{X}$	238,3	215,3	31,7
DP	15,6	15,7	6,3
EP	5,5	5,5	2,2
Med	235,0	210,0	32,4

## Subgrupo Simulado/Veneno 38

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	262	239	34,1
2	238	219	18,3
3	242	223	22,4
4	242	228	35,4
5	246	223	10,5
6	238	217	5,1
7	253	232	28,0
8	230	209	25,3
<hr/>			
$\bar{X}$	243,9	223,8	22,4
DP	9,9	9,3	10,7
EP	3,5	3,3	3,8
Med	242,0	222,5	23,9

## Subgrupo Estudo/Controle

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	245	233	47,4
2	235	215	27,3
3	250	225	52,1
4	230	207	33,0
5	238	208	43,1
6	220	200	35,4
7	262	217	42,3
8	237	208	28,4
<hr/>			
$\bar{X}$	239,6	214,1	38,6
DP	12,8	10,7	9,0
EP	4,5	3,8	3,2
Med	237,5	211,5	38,9

## Subgrupo Estudo/Veneno 38

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	240	221	26,8
2	265	246	30,5
3	240	219	23,2
4	243	223	17,9
5	232	215	41,6
6	228	212	52,5
7	229	210	33,2
8	234	214	45,9
<hr/>			
$\bar{X}$	238,9	220,0	34,0
DP	11,9	11,4	11,8
EP	4,2	4,0	4,2
Med	237,0	217,0	31,9



TABELA XVII- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina nos subgrupos Simulado/Controle, Simulado/Veneno, Estudo/Controle e Estudo/Veneno, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com domperidona (100 mcg/100 g), 30 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica ou de veneno (76 mcg/100 g).

## Subgrupo Simulado/Controle

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	268	246	27,0
2	232	206	34,1
3	255	232	20,8
4	235	213	30,7
5	235	208	37,7
6	235	212	40,4
7	222	200	34,1
8	224	205	28,6
<hr/>			
$\bar{X}$	238,3	215,3	31,7
DP	15,6	15,7	6,3
EP	5,5	5,5	2,2
Med	235,0	210,0	32,4

## Subgrupo Simulado/Veneno 76

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	236	214	71,3
2	221	204	70,8
3	218	198	100,0
4	221	199	95,5
5	229	206	100,0
6	217	200	73,7
7	267	239	70,3
8	259	230	45,9
<hr/>			
$\bar{X}$	233,5	211,2	78,4
DP	19,4	15,4	18,8
EP	6,9	5,4	6,7
Med	225,0	205,0	72,5

## Subgrupo Estudo/Controle

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	245	233	47,4
2	235	215	27,3
3	250	225	52,1
4	230	207	33,0
5	238	208	43,1
6	220	200	35,4
7	262	217	42,3
8	237	208	28,4
<hr/>			
$\bar{X}$	239,6	214,1	38,6
DP	12,8	10,7	9,0
EP	4,5	3,8	3,2
Med	237,5	211,5	38,9

## Subgrupo Estudo/Veneno 76

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	245	224	39,1
2	213	198	50,1
3	244	217	69,7
4	277	248	96,7
5	245	217	82,7
6	231	208	93,2
7	262	230	55,1
8	268	233	51,2
<hr/>			
$\bar{X}$	248,1	221,9	67,2
DP	20,6	15,5	21,6
EP	7,3	5,5	7,7
Med	245,0	220,5	62,6

TABELA XVIII- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina nos subgrupos Simulado/Controle, Simulado/Veneno, Estudo/Controle e Estudo/Veneno, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com propranolol (60 mcg/100 g), 30 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica ou de veneno (38 mcg/100 g).

## Subgrupo Simulado/Controle

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	268	246	27,0
2	232	206	34,1
3	255	232	20,8
4	235	213	30,7
5	235	208	37,7
6	235	212	40,4
7	222	200	34,1
8	224	205	28,6
<hr/>			
$\bar{X}$	238,3	215,3	31,7
DP	15,6	15,7	6,3
EP	5,5	5,5	2,2
Med	235,0	210,0	32,4

## Subgrupo Simulado/Veneno 38

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	262	239	34,1
2	238	219	18,3
3	242	223	22,4
4	242	228	35,4
5	246	223	10,5
6	238	217	5,1
7	253	232	28,0
8	230	209	25,3
<hr/>			
$\bar{X}$	243,9	223,8	22,4
DP	9,9	9,3	10,7
EP	3,5	3,3	3,8
Med	242,0	222,5	23,9

## Subgrupo Estudo/Controle

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	244	222	42,1
2	264	236	24,1
3	255	232	35,5
4	247	226	30,0
5	238	219	45,4
6	243	226	31,0
7	253	233	21,6
8	252	228	40,1
<hr/>			
$\bar{X}$	249,5	227,8	33,7
DP	8,2	5,7	8,5
EP	2,9	2,0	3,0
Med	249,5	227,0	33,3

## Subgrupo Estudo/Veneno 38

Animal n <sup>o</sup>	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	226	212	10,1
2	222	206	8,7
3	247	218	4,3
4	234	214	7,7
5	248	224	10,5
6	250	225	36,7
7	256	233	7,0
8	250	227	30,0
<hr/>			
$\bar{X}$	241,6	219,9	14,4
DP	12,6	8,9	12,0
EP	4,5	3,2	4,3
Med	247,5	221,0	9,4

TABELA XIX- Valores individuais, Média ( $\bar{X}$ ), Desvio Padrão (DP), Erro Padrão (EP) da Média e Mediana (Med) do peso (g), antes (an) e após jejum (ap) e da retenção gástrica (RG), em porcentagem, aos 10 minutos após administração da refeição de prova salina nos subgrupos Simulado/Controle, Simulado/Veneno, Estudo/Controle e Estudo/Veneno, em animais que receberam ou foi simulado o pré-tratamento com propranolol (60 mcg/100 g), 30 minutos após injeção ev de solução salina fisiológica ou de veneno (76 mcg/100 g).

## Subgrupo Simulado/Controle

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	268	246	27,0
2	232	206	34,1
3	255	232	20,8
4	235	213	30,7
5	235	208	37,7
6	235	212	40,4
7	222	200	34,1
8	224	205	28,6
<hr/>			
$\bar{X}$	238,3	215,3	31,7
DP	15,6	15,7	6,3
EP	5,5	5,5	2,2
Med	235,0	210,0	32,4

## Subgrupo Simulado/Veneno 76

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	236	214	71,3
2	221	204	70,8
3	218	198	100,0
4	221	199	95,5
5	229	206	100,0
6	217	200	73,7
7	267	239	70,3
8	259	230	45,9
<hr/>			
$\bar{X}$	233,5	211,2	78,4
DP	19,4	15,4	18,8
EP	6,9	5,4	6,7
Med	225,0	205,0	72,5

## Subgrupo Estudo/Controle

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	244	222	42,1
2	264	236	24,1
3	255	232	35,5
4	247	226	30,0
5	238	219	45,4
6	243	226	31,0
7	253	233	21,6
8	252	228	40,1
<hr/>			
$\bar{X}$	249,5	227,8	33,7
DP	8,2	5,7	8,5
EP	2,9	2,0	3,0
Med	249,5	227,0	33,3

## Subgrupo Estudo/Veneno 76

Animal n°	Peso (g)		RG (%)
	an	ap	
1	276	243	89,7
2	264	236	100,0
3	229	205	71,7
4	232	210	39,2
5	273	249	7,4
6	270	246	14,2
7	240	218	40,1
8	246	224	57,7
<hr/>			
$\bar{X}$	253,8	228,9	52,5
DP	19,2	17,0	33,5
EP	6,8	6,0	11,9
Med	255,0	230,0	48,9