

FERNANDA FONTALVA CORDEIRO

**ALTERAÇÕES CLÍNICAS E CARDIOPULMONARES PRODUZIDAS
PELO ENVENENAMENTO ESCORPIÔNICO EM CÃES**

*Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade Estadual Paulista – UNESP,
Campus de Botucatu, como requisito para a
obtenção de título de Mestre em Medicina
Veterinária, Área de Clínica Veterinária*

Orientadora: Profa. Ass. Dra. Michiko Sakate

BOTUCATU – SP

2003

❖ Dedicatória

Dedico...

Aos quatorze cães que protagonizaram este estudo, com o meu mais sincero pedido de perdão pelo sofrimento que lhes impus.

Dedico ainda a todos aqueles animais que, assim espero, possam se beneficiar desta pesquisa.

❖ **Agradecimentos**

Agradeço...

Aos meus pais, Fernando e Mariazinha, e minhas irmãs, Cristina e Rosa, por estarem sempre ao meu lado, pois isso me fortalece e me faz sentir segura para prosseguir.

Ao meu marido Ricardo, que eu amo muito, pelo total apoio que me dá e pelo orgulho que sente por mim.

À minha orientadora, Profa. Ass. Dra. Michiko Sakate, pela chance que me foi dada e pelos conhecimentos partilhados. Muito obrigada!

Ao Prof. Dr. Benedicto Wladimir De Martin pela confiança, incentivo e tantas oportunidades que me foram dados.

Aos membros da banca examinadora pelas correções feitas, o que certamente melhora a qualidade deste trabalho, é muito bom ter pessoas competentes em quem se espelhar. Admiro vocês, Profa. Denise Schwartz e Profa. Kátia Tárraga.

Aos amigos, Fabiana e João, pela acolhida carinhosa e amizade. Boa sorte na vida de vocês!

A Seção de Venenos do Instituto Butantan pela doação do veneno escorpiónico.

A Dra. Veridiana Fernandes da Silveira pela realização das análises laboratoriais,

A Dra. Maria Salete Sartori pela realização das avaliações bioquímicas,

Ao Dr. Henrique Nunes pela realização das análises estatísticas,

Aos Drs. Salvador Luis Rocha Urtado e Gabriela Silva Rodrigues pelas avaliações radiológicas,

A todos os funcionários do Hospital Veterinário, em especial à Isabel Cristina de Castro, pela contribuição dada de forma direta ou indireta, o que foi fundamental para a realização deste trabalho.

❖ Epígrafe***Cada Um, Seguindo Sua Natureza***

(autor desconhecido)

Monge e discípulos iam por uma estrada e, quando passavam por uma ponte, viram um escorpião sendo arrastado pelas águas. O monge correu pela margem do rio meteu-se na água e tomou o bichinho na mão.

Quando o trazia para fora, o bichinho o picou e, devido à dor, o bom homem deixou-o cair novamente no rio.

Foi então à margem, tomou um ramo de árvore, adiantou-se outra vez a correr pela margem, entrou no rio, colheu o escorpião e o salvou.

Voltou o monge e juntou-se aos discípulos na estrada.

Eles haviam assistido à cena e o receberam perplexos e penalizados:

- Mestre, deve estar doendo muito !

- Por que foi salvar esse bicho ruim e venenoso?

- Que se afogasse! Seria um a menos!

- Veja como ele respondeu à sua ajuda! Picou a mão que o salvara!

- Não merecia sua compaixão!

O monge ouviu tranquilamente os comentários e respondeu:

- Ele agiu conforme sua natureza, e eu, de acordo com a minha.

Para a realização deste estudo foram necessários quatorze cães, e eles me saudavam com seus rabos abanando e seus olhos a me fitar amavelmente a cada vez que os manipulava. Eles agiram conforme sua natureza...

❖ Sumário

❖ <i>Resumo</i>	vii
❖ <i>Abstract</i>	viii
❖ <i>Introdução e Revisão de Literatura</i>	01
❖ <i>Objetivos</i>	09
❖ <i>Justificativa</i>	10
❖ <i>Material e métodos</i>	11
❖ <i>Análise estatística</i>	16
❖ <i>Resultados</i>	17
❖ <i>Discussão</i>	30
❖ <i>Conclusão</i>	39
❖ <i>Referências bibliográficas</i>	40
❖ <i>Anexos</i>	47

CORDEIRO, F. C. Alterações clínicas e cardiopulmonares produzidas por envenenamento escorpiônico em cães. Botucatu, 2003, p.70. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária, Área de Clínica Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, 2003. UNESP.

❖ **Resumo**

O escorpionismo é um problema comum que acomete países tropicais e subtropicais e que assume grande importância médico-sanitária devido à sua fatalidade sobre aqueles indivíduos mais sensíveis, podendo levar crianças e idosos à morte. O potencial letal do envenenamento reside nas graves alterações cardiopulmonares que a toxina escorpiônica é capaz de gerar em suas vítimas. A presente pesquisa avaliou os efeitos do veneno do escorpião Tityus serrulatus em cães com duas diferentes doses: uma dose que simularia o envenenamento natural (0,4 mg/dose total) e outra dose experimental (0,25 mg/kg). Foram observados sinais clínicos gerais em diferentes momentos pós-envenenamento, bem como dados específicos relacionados ao sistema cardiopulmonar por meio de mensuração da pressão arterial sistêmica, dosagem da atividade enzimática de CK-MB e de exames radiográficos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos. Os resultados obtidos demonstraram que o veneno escorpiônico foi capaz de gerar lesão cardíaca aguda e reversível em poucos dias sob dose experimental e produziu quadro de envenenamento leve na dose que simulava o acidente natural.

CORDEIRO, F. C. *Clinical and Cardiopulmonary Effects Produced by Scorpion Envenoming in Dogs*. Botucatu, 2003, p.70. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária, Área de Clínica Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, 2003. UNESP.

❖ **Abstract**

Scorpionism is a common problem that occurs in tropical and subtropical countries and has great medical and sanitary significance because of its fatality in sensitive individuals, leading children and old people to death. The lethal potential of poisoning is due severe pulmonary and cardiac effects that scorpion toxin can cause in it's victims. The present research evaluated the effects of the Tityus serrulatus toxin in dogs using two different dosages: one dose that simulates the natural envenoming (0,4 mg/total dose) and another experimental dose (0,25 mg/kg). General clinical signs were observed at different moments after the poisoning, as well as specific signs related to cardiac and pulmonary systems by using arterial blood pressure measurement, CK-MB enzymatic activity as well as radiographic, electrocardiographic and echocardiographic evaluations. The results showed that scorpion toxin can cause acute and reversible cardiac lesions under experimental dosage and produced mild poisoning at the dosage that simulated natural envenoming.

❖ **Introdução e Revisão de Literatura**

O envenenamento escorpiônico é um acidente comum em regiões tropicais e subtropicais. Em Medicina Humana estes acidentes são considerados um problema médico-sanitário de grande importância, possuindo potencial para gerar quadros clínicos graves e podendo ser fatal, sobretudo em crianças (CUPO et al., 1994; GUERON & SOFER, 1994, ISMAIL, 1995). Ainda assim, o estudo da síndrome causada pelos acidentes escorpiônicos, excetuando-se os esforços de alguns estudiosos, não tem sido completo. Em Medicina Veterinária não há pesquisas que investiguem os envenenamentos escorpiônicos, sejam estes de ocorrência natural ou experimental.

No Brasil, a espécie de escorpião que se relaciona mais freqüentemente aos acidentes é o Tityus serrulatus (BUCARETCHI et al., 1995). Sabe-se também que a toxicidade do veneno está relacionada à espécie de escorpião envolvida no acidente, sendo que os casos mais graves envolvem o escorpião acima mencionado. A peçonha do T. serrulatus é composta por uma fração tóxica denominada tityustoxina, uma neurotoxina que atua nas terminações nervosas periféricas, capaz de estimular os sistemas simpático e parassimpático, com liberação de acetilcolina, adrenalina e noradrenalina, responsáveis pela maior parte dos sinais clínicos no quadro de envenenamento escorpiônico (SSESP, 1993).

As vítimas de acidentes por estes aracnídeos desenvolvem quadros clínicos ligados à dor no local da picada, êmese, sudorese, agitação, taquicardia sinusal ou bradicardia, arritmias cardíacas variadas, distúrbios respiratórios, hipertensão arterial ou hipotensão, falência cardíaca, choque, edema pulmonar e anomalias laboratoriais como hiperglicemia, aumento da atividade da amilase (FREIRE-MAIA et al., 1994; GUERON & SOFER, 1994)

e leucocitose devido à neutrofilia (BORGES et al., 2000). São descritas ainda elevações séricas dos níveis de creatinina-quinase (CK) (BRAND et al., 1988), aspartato aminotransferase (AST) e lactato desidrogenase (LDH), mioglobinemias e mioglobinúria, o que sugere agressão cardíaca (HERING et al., 1990, SESP, 1993). É reconhecido ainda que a gravidade dos sinais clínicos está relacionada à concentração plasmática do veneno (REZENDE et al., 1996) e à sensibilidade do indivíduo (MACHADO & SILVEIRA F^o, 1976/77).

Em cães, as alterações causadas pelo envenenamento de ocorrência natural estão relacionadas ao sistema nervoso central e incluem dor local, hiperatividade, hipermotilidade, desorientação, hipertensão, edema pulmonar e convulsões (MOUNT, 1992). Experimentalmente, a inoculação do veneno em doses letais (0,5 a 1,0 mg/kg) em cães, por via intravenosa, causou sialorréia, lacrimejamento, dispnéia, evacuação, vômito, sudorese, micção, tremores e prostração, e estes cães morreram em menos de seis horas (MACHADO & SILVEIRA F^o, 1976/77).

Muitos pesquisadores têm dispensado grandes esforços com a intenção de estudar os efeitos cardiovasculares traduzidos por falência cardíaca e edema pulmonar presentes nos quadros de envenenamento escorpiónico grave, uma vez que estas alterações mostram-se potencialmente letais (GUERON & YARON, 1970; HERING et al., 1993, CUPO et al., 1994).

O envolvimento miocárdico nestas situações tem gerado muitas controvérsias e tem sido atribuído à ação do veneno sobre o sistema nervoso simpático e liberação maciça de catecolaminas e/ou à ação direta do veneno sobre os cardiomiócitos, o que levaria a um quadro reversível denominado "cardiomiopatia escorpiónica" (GUERON et al., 1967; GUERON & YARON, 1970; SANTHANAKRISHNAN & GAJALAKSHMI, 1986; FYFE et al., 1991; CUPO et al., 1994).

Alguns investigadores avaliaram a ação do veneno sobre o sistema cardiovascular de cães na tentativa de elucidar sua patogênese e observaram bradiarritmias e taquiarritmias, assim como aumento da pressão arterial sistêmica e da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo. Os autores concluíram que vários fatores hemodinâmicos poderiam explicar a ocorrência de falência cardíaca e edema pulmonar no envenenamento escorpiônico grave, incluindo um súbito decréscimo da complacência ventricular esquerda, um aumento súbito da pressão sistêmica devido à liberação de aminas vasoativas com conseqüente dano ao enchimento ventricular esquerdo e efeitos aditivos de bradiarritmia e taquiarritmia que também contribuiriam com as alterações de preenchimento ventricular (GUERON et al.,1980).

As evidências do insulto ao miocárdio incluem alterações eletrocardiográficas, ecocardiográficas e laboratoriais que simulam um quadro de infarto agudo do miocárdio (HERING et al., 1990). Os principais achados eletrocardiográficos descritos na literatura são taquicardia sinusal com complexos ventriculares prematuros, marcapasso migratório, depressão do segmento ST e bloqueio átrio-ventricular entre outros (GUERON et al., 1967; SANTHANAKRISHNAN & GAJALAKSHMI, 1986; BRAND et al., 1988; AMARAL. et al., 1991; HERING et al., 1993; SESP, 1993; CUPO et al., 1994; FREIRE-MAIA et al., 1994; BUCARETCHI et al., 1995). As alterações observadas na morfologia do complexo QRS e onda T são explicadas pelas alterações eletrolíticas provocadas pelo veneno escorpiônico. Os principais distúrbios eletrolíticos descritos em associação ao escorpionismo são a hipercalemia e a hipocalcemia (ISMAIL, 1995; KRISHNA MURTHY, 2000).

Os estudos ecocardiográficos revelam comprometimento da função ventricular e fração de ejeção, com graus variáveis de hipocinesia ventricular, assemelhando-se aos quadros de cardiomiopatia dilatada (BRAND et al., 1988; HERING et al., 1990; AMARAL et al., 1991; KUMAR et

al., 1992; HERING et al., 1993; SESP, 1993; CUPO et al., 1994; BUCARETCHI et al., 1995). A disfunção ventricular é claramente demonstrada por ventriculografia radioisotópica, evidenciando valores reduzidos de fração de ejeção ventricular associados à grave alteração da movimentação parietal regional (GUERON et al., 1993). Da mesma forma, avaliações cintilográficas de perfusão miocárdica com Tálcio-201 demonstram que existe alteração da perfusão coronariana miocárdica (GUERON et al., 1993; MARGULIS et al., 1994), sendo que a vasoconstrição coronariana pode ser considerada uma consequência da liberação excessiva de catecolaminas (KRISHNA MURTHY, 2000).

Diversos mecanismos são apresentados como responsáveis pelo dano cardíaco, entre estes é descrita a ação direta do veneno sobre a célula cardíaca, o que causa maior influxo de Ca^{++} no cardiomiócito, gerando aumento do inotropismo e alterações estruturais, (YAROM & BRAUN, 1971; TEIXEIRA et al., 2001). O efeito inotrópico positivo inicial, associado à maior demanda de oxigênio devido à liberação maciça de catecolaminas, seria responsável pela deterioração da função cardíaca que ocorre posteriormente (TEIXEIRA et al., 2001). Outra explanação relaciona o fato ao aumento das concentrações sanguíneas de ácidos graxos livres devido à lipólise que é causada pela grande liberação de catecolaminas, glucagon e cortisol com redução dos níveis de insulina. Altas concentrações de ácidos graxos geram maior consumo de O_2 pelo miocárdio, o que agrava o quadro isquêmico e cria instabilidade elétrica. Associa-se a este fato, a descarga maciça de catecolaminas que também eleva o consumo de O_2 cardíaco (KRISHNA MURTHY, 2000), embora pesquisa anterior considerasse improvável que a lesão cardíaca causada pelo veneno escorpiónico se desenvolvesse por hipóxia ou anóxia (YAROM & BRAUN, 1970).

Foram demonstradas ainda lesões degenerativas da fibra muscular cardíaca e áreas necróticas com infiltração de polimorfonucleares

(YAROM & BRAUN, 1970), lesões hemorrágicas em subendocárdio e subepicárdio e presença de microtrombos em capilares devido à coagulação intravascular disseminada – CID (REDDY et al., 1972). Os ácidos graxos livres interferem com a atividade plaquetária, podendo aumentar a tendência à trombose intravascular e CID (KRISHNA MURTHY, 2000).

A falência cardíaca pode ainda ser explicada pelo aumento das concentrações plasmáticas de renina e angiotensina II, potencializando os efeitos desencadeados pelo excesso de catecolaminas circulantes, uma vez que gera vasoconstrição coronariana e periférica, aumentando a pós-carga (KRISHNA MURTHY, 2000).

Em relação à ocorrência do edema pulmonar, alguns autores atribuem-no, ao menos em parte, à insuficiência cardíaca (ABROUG et al., 1991). Outros pesquisadores têm relacionado sua ocorrência a diversos outros fatores, como ocorrência de hipertensão arterial aguda de natureza adrenérgica; liberação de cininas secundária à descarga maciça de catecolaminas, o que aumentaria a permeabilidade vascular pulmonar; aumento do retorno venoso também relacionado à descarga de catecolaminas e presença de taquicardia sinusal grave de origem adrenérgica (FREIRE-MAIA & CAMPOS, 1987). O aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar é demonstrado pela maior concentração de proteínas plasmáticas em lavado traqueobrônquico, bem como por microscopia eletrônica do parênquima pulmonar de uma vítima de edema pulmonar agudo por envenenamento escorpiónico (AMARAL et al., 1994).

Publicações recentes comprovam a eficácia dos inibidores do fator ativador plaquetário e dos inibidores de taquicinina na supressão do edema pulmonar causado pelo envenenamento escorpiónico, sugerindo o envolvimento de mediadores inflamatórios em sua gênese (MATOS et al., 1999) e demonstraram o proeminente papel dos mastócitos no

desenvolvimento da lesão pulmonar em ratos inoculados com veneno escorpiónico (MATOS et al., 2001).

Assim sendo, muitas pesquisas estão sendo desenvolvidas em medicina humana com o intuito de aprimorar a terapêutica relacionada aos acidentes escorpiónicos, visando, sobretudo, coibir os efeitos deletérios do veneno sobre o sistema cardiopulmonar. Em linhas gerais, o objetivo da terapia é suprimir os sinais e sintomas do envenenamento, neutralizar o veneno circulante por meio de soroterapia e instituir terapia de suporte às funções vitais do paciente, onde são indicados os vasodilatadores, anticolinérgicos, anti-eméticos, anticonvulsivantes e analgésicos.

Os vasodilatadores parecem assumir papel de grande valia na supressão dos sinais hemodinâmicos, havendo muitos debates e controvérsias entre os pesquisadores a respeito de sua escolha, uma vez que alguns autores sugerem seu uso como terapia de eleição, em detrimento da soroterapia específica (SOFER & GUERON, 1990). Estes autores observaram que a hidralazina, um vasodilatador arteriolar, e a nifedipina, um bloqueador dos canais de cálcio, provocaram a queda da pressão arterial e a melhora dos quadros de agitação, irritabilidade e status mental com normalização respiratória em crianças. Porém, mesmo que a hidralazina possa, fisiologicamente, antagonizar os efeitos vasoconstritores do veneno, esta estimula reflexamente a ação do sistema nervoso simpático quando causa hipotensão, o que se pode considerar um efeito colateral indesejável. O mesmo acontece com o uso da nifedipina (ISMAIL, 1995). A associação de nifedipina e prazosina, um α -bloqueador, ou terapia isolada com prazosina abreviou o tempo de restabelecimento dos pacientes, de tal forma que a prazosina é denominada por alguns autores como “antídoto farmacológico” (BAWASKAR & BAWASKAR, 1986, 1991 e 1994). Por se tratar de um antagonista α_1 , a prazosina reduz a resistência vascular periférica e melhora

o retorno venoso, diminuindo as pressões de enchimento cardíaco (KEENE & RUSH, 1992). Como a prazosina não bloqueia os receptores α_2 , não causa liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas, prevenindo o desenvolvimento de taquicardia reflexa, diferente do que ocorre com o uso de hidralazina. Fica claro, portanto, que a prazosina possui propriedades farmacológicas que parecem mais específicas no antagonismo aos efeitos tóxicos do veneno escorpiônico, sendo descrita como superior à hidralazina (ISMAIL, 1995). O uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina também tem sido relatado por alguns autores como efetivo no tratamento do acidente escorpiônico (KARNAD et al., 1989; GUERON et al., 1992) assim como o α -bloqueador fenoxibenzamina (FREIRE-MAIA et al. 1994).

A instituição da soroterapia é controversa exatamente porque alguns pesquisadores consideram a normalização do quadro hemodinâmico uma atitude primordial, uma vez que esta é a causa da morte das vítimas (GUERON & SOFER, 1990 e 1994; BAWASKAR & BAWASKAR, 1991; GUERON et al., 1993). Por outro lado, autores brasileiros condenam esta conduta, considerando a utilização do antídoto a medida mais importante a ser tomada em quadros de escorpionismo grave, sobretudo em crianças (FREIRE-MAIA & CAMPOS, 1987 e 1994; SESP, 1993).

Linhas de pesquisa mais recentes preconizam a infusão de solução de insulina e glicose como um controle fisiológico das respostas metabólicas deletérias envolvidas no escorpionismo. Isto se explica pela liberação maciça de catecolaminas, cortisol e glucagon que favorecem a lipólise, aumentando os níveis de ácidos graxos livres no sangue e inibindo a utilização da glicose periférica. Altas concentrações sangüíneas de ácidos graxos livres, por sua vez, aumentam o consumo de oxigênio pelo miocárdio e alteram a atividade plaquetária favorecendo a formação de microtrombos;

estas alterações contribuem com a ocorrência de injúria isquêmica miocárdica, gerando arritmias e colaborando com a falência cardíaca. Por outro lado, a redução das concentrações de insulina, ou ainda, a resistência à sua atividade desestabiliza o equilíbrio eletrolítico e prejudica a formação de substância surfactante, o que favorece a ocorrência de edema pulmonar. Portanto, a utilização de insulina e glicose como terapia nos quadros de envenenamento escorpiônico tem sido preconizado por alguns autores (YUGANDHAR et al., 1999; KRISHNA MURTHY, 2000).

Em veterinária, o tratamento proposto baseia-se na utilização de corticosteróides, analgésicos e/ou anestésicos, anticonvulsivantes e simpatolíticos como a fentolamina (MOUNT, 1992). Porém, um estudo em cães, mostrou que a fentolamina só é efetiva quando associada ao propranolol na reversão do quadro hemodinâmico produzido por envenenamento escorpiônico (GUERON et al., 1980).

O prognóstico dos pacientes envolvidos geralmente é bom, exceto nos quadros de intoxicações graves quando as primeiras 24 horas são críticas, uma vez que as complicações e os óbitos ocorrem neste período (SSESP, 1993).

❖ **Objetivos**

2.1. Objetivo Geral

A presente pesquisa teve como objetivo estudar o quadro de escorpionismo em cães na tentativa de enumerar as principais alterações clínicas que ocorrem, enfocando mais atentamente o sistema cardiovascular.

2.2. Objetivos Específicos

❖ *Observar possíveis alterações em temperatura corpórea, frequências cardíaca e respiratória, tempo de preenchimento capilar e sinais clínicos dos animais intoxicados;*

❖ *Avaliar alterações hematológicas por meio da realização de hemograma e a ocorrência de lesão miocárdica pela determinação de concentrações séricas da isoenzima miocárdio-específica creatina-quinase-MB (CK-MB);*

❖ *Avaliar a ocorrência de edema pulmonar por meio de análise radiológica dos animais;*

❖ *Observar possíveis alterações em atividade elétrica miocárdica por meio de exame eletrocardiográfico;*

❖ *Estudar alterações nas dimensões de cavidade ventricular esquerda e modificações da função contrátil cardíaca por meio de avaliação ecocardiográfica;*

❖ *Avaliar alterações em pressão arterial sistêmica dos animais intoxicados.*

❖ **Justificativa**

A literatura médica veterinária traz poucas informações no que se refere aos acidentes escorpiônicos em cães, sendo que não existem relatos de experimentos que investiguem a ação do veneno nesta espécie. Desta forma, o presente estudo contribui e amplia os conhecimentos dentro da área de toxicologia veterinária, uma vez que avaliou o perfil clínico de cães envenenados pelo escorpião brasileiro Tityus serrulatus, dando maior ênfase à análise de parâmetros potencialmente letais que estão relacionados ao sistema cardiopulmonar. É válido salientar que a realização desta pesquisa contribui ainda para o desenvolvimento de um modelo biológico experimental para o estudo de alterações miocárdicas no cão.

❖ **Material e Métodos**

4.1. Animais: foram utilizados doze animais adultos da espécie canina (*Canis familiares*, LINNAEUS, 1758). Não foram feitas distinções para sexo ou raça, porém evitou-se a utilização de animais muito jovens ou muito idosos, indivíduos com peso maior que 10 kg e fêmeas prenhes ou em estro. Dentre estes animais nove eram fêmeas e três, machos. Os animais foram fornecidos pelo Canil Central – UNESP – Campus de Botucatu, SP.

4.2. Obtenção do Veneno: o veneno do escorpião *Tityus serrulatus* foi gentilmente fornecido pelo Instituto Butantan, SP.

4.3. Avaliações dos animais: antes do início do experimento os animais foram submetidos às avaliações abaixo mencionadas, sendo que estes indivíduos foram controles deles próprios. Esta etapa foi considerada como T0 – pré-envenenamento e incluiu avaliação clínica por meio de exames físicos dos animais; avaliação laboratorial com determinação de perfil hematológico e concentrações séricas da isoenzima miocárdio-específica creatina-quinase-MB (CK-MB); avaliação radiográfica dos cães para observação de campos pulmonares; avaliação eletrocardiográfica; avaliação ecocardiográfica e avaliação de pressão arterial sistêmica.

4.4. Protocolo Experimental: os animais foram divididos em dois grupos de seis animais cada (G1 e G2).

G.1. O veneno escorpiônico foi administrado por via subcutânea na dose de 0,25 mg/kg (MACHADO & SILVEIRA, 1976/77).

G.2. A inoculação do veneno escorpiônico foi também por via subcutânea na dose de 0,4 mg/animal, uma vez que este é o volume máximo que se extrai de um escorpião *Tityus serrulatus* por meio de estimulação elétrica (KNYSAK, 2002)¹.

1 - Knysak, I. (Diretora do Laboratório de Artrópodes – Instituto Butantan - Comunicação

Pessoal, 2002).

Após o envenenamento, todos os animais foram examinados, de maneira mais incisiva durante as primeiras 24 horas (SSESP, 1993) e acompanhados até o terceiro dia de envenenamento, uma vez que as alterações regredem em torno de 72 horas conforme se observou em estudo piloto. O Quadro1 demonstra os momentos de realização das análises nos doze animais acima descritos.

	T0 (pré-envenenamento)	T1 (01 h pós-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
Ex. Físico	.	.	.	.	.
Laboratório	.	-	.	.	.
RX	.	-	.	.	.
ECG	.	-	.	.	.
ECO	.	-	.	.	.
PA	.	-	.	.	.

Quadro 1 Distribuição das análises efetuadas em relação ao tempo de envenenamento. T0- pré-envenenamento, T1-1h pós-envenenamento (PE), T2-6h PE, T3-24h PE, T4-72h PE. Laboratório=exames laboratoriais (hemograma e CK-MB), RX=exame radiográfico; ECG= exame eletrocardiográfico; ECO=exame ecocardiográfico; PA= Pressão Arterial Sistêmica. Botucatu, SP.2003.

4.4.1. Avaliação Clínica: esta avaliação foi composta por exames físico e laboratorial, incluindo hemograma e bioquímico; análise radiográfica, eletrocardiográfica e ecocardiográfica; assim como a mensuração da pressão arterial sistêmica pelo método oscilométrico não invasivo¹.

1- Dixtal – modelo 2710

Exame físico: foram coletados dados como temperatura, coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar, frequências cardíaca e respiratória (Mc. CURINING & POFFENBARGER, 1991). Outros sinais clínicos aparentes foram enumerados por meio de observação dos animais. Durante o exame físico os cães foram submetidos à mensuração de pressão arterial com aferição de pressões sistólica e diastólica (BODEY, 1994).

Exames Laboratoriais: a amostra de sangue foi coletada pela veia jugular externa ou veia cefálica para realização de hemograma que foi efetuado por meio de contador de células automático¹ e contagem diferencial de leucócitos por esfregaço sangüíneo. Os hemogramas foram realizados junto ao Laboratório do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP – Campus de Botucatu, SP. A determinação dos níveis séricos da isoenzima miocárdio-específica creatina-quinase (CK-MB) foi realizada por meio de kit específico² (O'BRIEN, 1997), junto ao Laboratório da Faculdade de Medicina da UNESP – Campus de Botucatu, SP.

Exame Radiográfico: a avaliação radiográfica³ foi efetuada junto ao Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária – UNESP – Campus de Botucatu - SP. Foram realizadas as posições látero-lateral direita e ventro-dorsal do tórax para avaliação de campos pulmonares e investigação de evidências de edema pulmonar (BURK & ACKERMAN, 1996).

1- CELM CC 510

2 – Diagnostica – Merck

3 - TUR 800

Exame Ecocardiográfico: os animais foram submetidos ao estudo ecocardiográfico¹, onde se determinaram os seguintes parâmetros: função ventricular esquerda (DD%), fração de ejeção (FE%), diâmetro diastólico final (DDF) e diâmetro sistólico final (DSF). Todos estes valores foram obtidos pela média de três mensurações subseqüentes. A metodologia empregada é aquela recomendada pelo “Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology” (THOMAS,1993). Os exames ecocardiográficos foram igualmente realizados junto ao Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária – UNESP – Campus de Botucatu-SP.

Exame Eletrocardiográfico: os traçados eletrocardiográficos foram obtidos nas derivações de membros e a análise feita em D_{II}, onde se observaram os valores referentes à frequência e ritmo cardíacos, à duração das ondas P, complexo QRS e intervalos PR e QT em segundos (s), às amplitudes em milivoltagem (mV) das ondas P e R, nivelamento do segmento ST e polaridade e amplitude da onda T (TILLEY, 1992). Os eletrodos utilizados foram aqueles em garra ou “jacaré”, otimizando-se o contato destes com a pele do animal por meio da utilização de álcool, sendo que todos os cães foram monitorados por um minuto e meio em cada avaliação realizada. O eletrocardiógrafo computadorizado² foi programado para registro na velocidade de 50 mm/s e para 1 cm = 1mV e os valores de referência de normalidade foram aqueles utilizados para o método informatizado (WOLF et al., 2000). Os valores referentes à frequência cardíaca dos animais estudados durante os quatro diferentes momentos de observação e utilizados para análise foram resultantes da média aritmética entre a frequência cardíaca obtida ao exame eletrocardiográfico e a frequência cardíaca aferida por meio do exame físico.

1 - Hitachi - Modelo 405 Portátil

2- TEB - ECG PC.

4.4.3. Protocolo Terapêutico: Todos os animais receberam bloqueio infiltrativo anestésico local sem vasoconstritor (Xylocaína[®] 2%¹) respeitando-se a dose máxima permitida de 7 mg/kg (MASSONE,1988) no momento T1, ou seja, uma hora após a inoculação do veneno.

1- Astra Química e Farmacêutica Ltda.

❖ **Análise Estatística**

A avaliação estatística dos resultados obtidos por esta pesquisa foi efetuada junto ao Departamento de Melhoramento Animal e Nutrição – UNESP- Campus de Botucatu-SP.

As características quantitativas foram avaliadas por meio de análise de variância em função das diferentes doses de veneno inoculadas. As características não quantitativas ou qualitativas foram avaliadas por meio de teste de Q-quadrado para a determinação da relação dose-efeito. (STREINER & NORMAN, 1994).

As análises foram realizadas com o programa SAS-94 e todas as discussões dos resultados estatísticos foram realizadas a 5% de significância ($p < 0,005$).

❖ Resultados

Exame físico: entre os 12 animais estudados, o sinal clínico mais evidente foi dor no local da inoculação do veneno, sendo mais evidente no grupo que recebeu a maior dose da toxina (Grupo1=G1). Nos dois grupos a dor aconteceu imediatamente após a inoculação do veneno no local da injeção, generalizando-se por todo o corpo dos indivíduos de G1 e permanecendo durante as primeiras 24 horas de envenenamento. Durante este período os animais tornavam-se enrijecidos e hipersensíveis ao toque, desenvolvendo quadro hiperestésico. Os outros sinais clínicos observados foram sialorréia, vômitos, diarreia, espirros e prostração e estes foram mais graves nos animais de G1 em relação aos do G2. O Quadro 2 demonstra a ocorrência dos sinais clínicos observados nos diferentes grupos durante os quatro momentos pós-envenenamento; a Figura 1 demonstra a diferença entre os efeitos das duas doses no que se refere à gravidade dos sinais clínicos apresentados no momento T1 (01h pós-envenenamento).

Sinal clínico	Dor		Prostração		Sialorréia		Espirros		Vômitos		Diarreia		Outros	
Grupo	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2
T1(01 h pós-envenenamento)	6/6	5/6	2/6	2/6	5/6	4/6	3/6	0/6	4/6	0/6	2/6	0/6	pilo- ereção	*
T2 (06 h pós-envenenamento)	4/6	0/6	2/6	0/6	2/6	0/6	5/6	0/6	5/6	0/6	2/6	0/6	tremores	*
T3 (24 h pós-envenenamento)	2/6	0/6	2/6	0/6	0/6	0/6	5/6	0/6	2/6	0/6	0/6	0/6	*	*
T4 (72 h pós-envenenamento)	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	*	*

Quadro 2: sinais clínicos observados nos doze animais estudados dos dois grupos delineados (G1=0,25 mg/kg e G2=0,4 mg/kg) nos diferentes momentos de observação (T1=01h pós-envenenamento; T2= 06 h pós-envenenamento; T3=24 h pós-envenenamento e T4= 72 h pós-envenenamento) . Botucatu, SP. 2003.

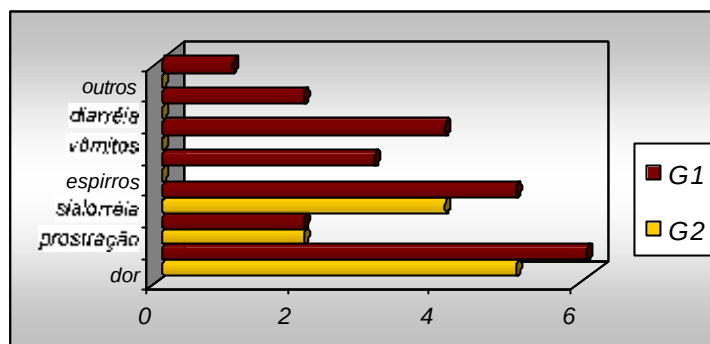


Figura 1: sinais clínicos verificados nos seis animais de cada um dos grupos estudados (G1=0,25 mg/kg e G2=0,4 mg/kg) durante o momento T1(01 h pós-envenenamento). Botucatu, SP. 2003.

Não houve variação estatisticamente significativa dos demais parâmetros físicos aferidos entre os momentos de observação, tais como temperatura corpórea, coloração de mucosas, frequências cardíaca e respiratória (Anexos **01** a **06**). Embora os valores de frequência cardíaca não tenham demonstrado diferença estatística entre os momentos estudados, notou-se o aumento deste parâmetro em quatro dos animais de G1 nos momentos T2 e/ou T3 (06 h e 24 h pós-envenenamento respectivamente). A variação dos valores de frequência cardíaca entre os animais de G1 durante os momentos de observação e a comparação entre os dois grupos analisados são demonstradas pelas Figuras **2** e **3**. Isoladamente, observou-se a ocorrência de sopro sistólico no animal número **2** de G1 seis horas após a inoculação do veneno (T2).

Reações no local da inoculação do veneno, como eritema ou edema, não foram observadas.

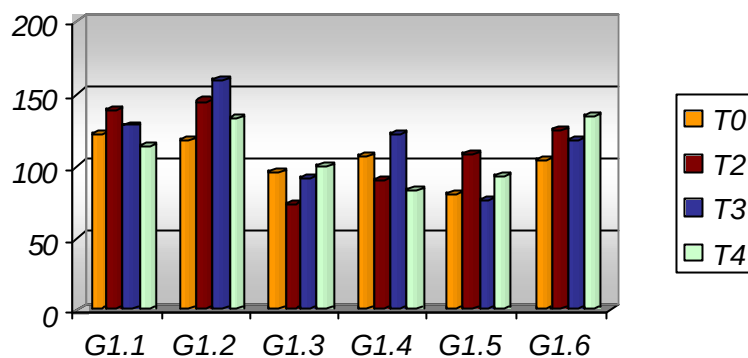


Figura 2: variação dos valores de frequência cardíaca dos seis animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os quatro momentos de observação (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento). Botucatu, SP.2003.

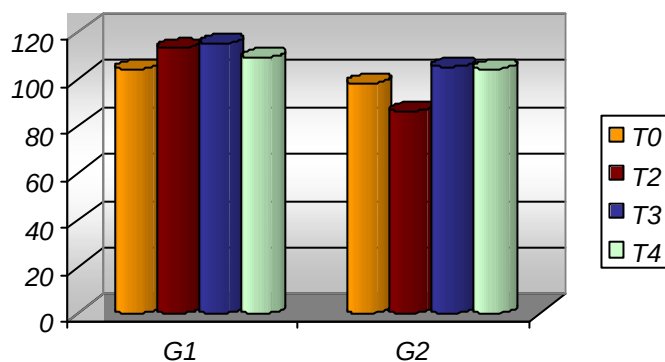


Figura 3: comparação da variação da média dos valores de frequência cardíaca obtidos entre os dois grupos estudados (G1=0,25 mg/kg e G2=0,4 mg/kg) durante os quatro diferentes momentos de observação (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento). Botucatu, SP.2003.

Exames laboratoriais: o hemograma dos animais estudados evidenciou significância estatística ($p < 0,05$) da leucocitose e aumento da contagem de hemácias, acompanhado do aumento do hematócrito (Ht) e da proteína plasmática (Pt) no momento T2 (06 h pós-envenenamento) em G1.

No momento T4 (24 h pós-envenenamento) houve redução significativa ($p<0,05$) do número de hemácias, acompanhada também da redução do Ht e Pt (Figuras 4,5 e 6). Embora os animais do G2 tenham demonstrado redução progressiva da contagem de hemácias durante os quatro momentos estudados, isto não apresentou importância estatística. O Quadro 3 demonstra os valores das contagens de hemácias dos animais de G1 e o perfil das contagens de hemácias, hematócrito e proteínas plasmáticas dos animais de G1 e G2 encontra-se nos Anexos 07 a 12.

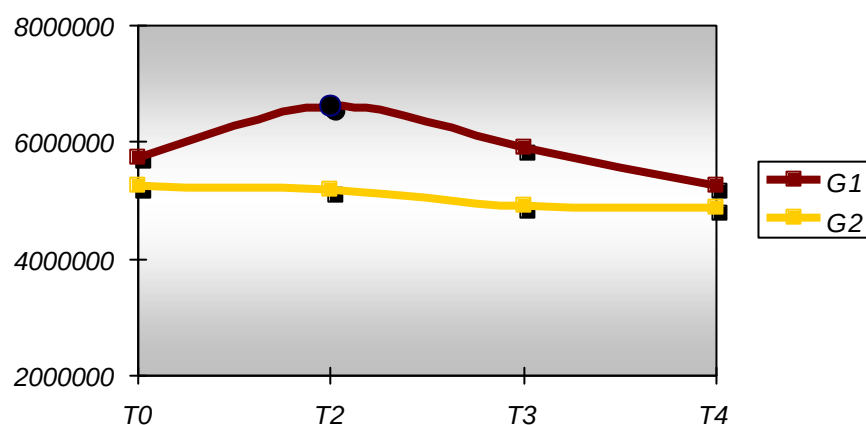


Figura 4: distribuição dos valores da contagem de hemácias (hem/mL) dos doze animais estudados (G1=0,25 mg/kg e G2=0,4 mg/kg) durante os quatro diferentes momentos de observação (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento) ● = $p<0,05$. Botucatu, SP. 2003.

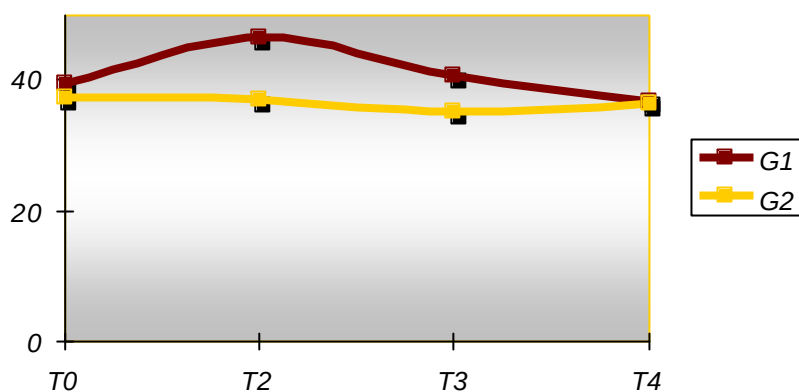


Figura 5: demonstração dos valores do hematócrito (%) dos animais de G1 e G2 (G1=0,25 mg/kg e G2=0,4 mg/kg) nos quatro momentos estudados (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento). Botucatu, SP. 2003.

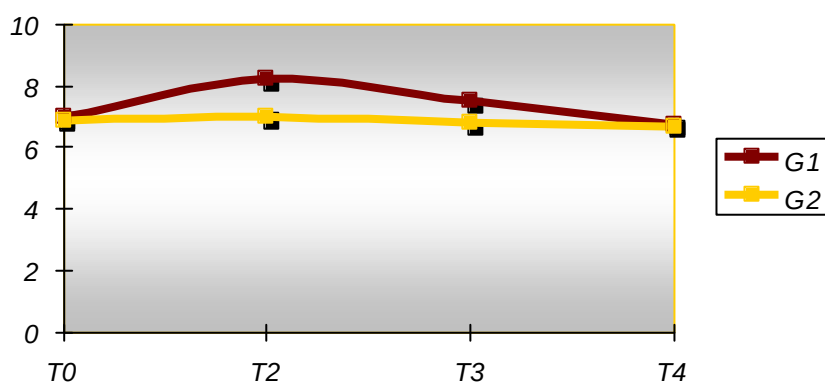


Figura 6: demonstração dos valores da dosagem de proteína plasmática (g/dL) nos animais de G1 e G2 (G1=0,25 mg/kg e G2=0,4 mg/kg) no decorrer dos quatro momentos estudados (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento). Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	6860	7350	6780	6030
2	5460	6700	5890	5760
3	6120	7760	6110	4820
4	5620	6540	5970	5110
5	5410	6270	5710	5220
6	4950	5060	4920	4500

Quadro 3: contagem de hemácias ($\text{hem} \times 10^3/\text{mL}$) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento). Botucatu, SP. 2003.

O aumento do número de leucócitos em T2 (06 h pós-envenenamento) foi estatisticamente significativo, sendo que a leucocitose propriamente dita, ou seja, com número de leucócitos maior que 18.000 leuc/mL, foi observada em sete indivíduos. Cinco destes animais pertenciam ao G1 e os outros dois ao G2, demonstrando leucocitose por neutrofilia com linfopenia. As Figuras 7, 8 e 9 ilustram o perfil do leucograma, contagem de neutrófilos e contagem de linfócitos em relação aos momentos estudados, respectivamente. Igualmente, os Anexos 13 a 18 revelam as contagens destas células nos dois grupos estudados separadamente. O Quadro 4 revela os valores das contagens de leucócitos em G1 e a Figura 10 demonstra a contagem dos leucócitos, neutrófilos segmentados e linfócitos no decorrer dos momentos estudados neste último grupo.

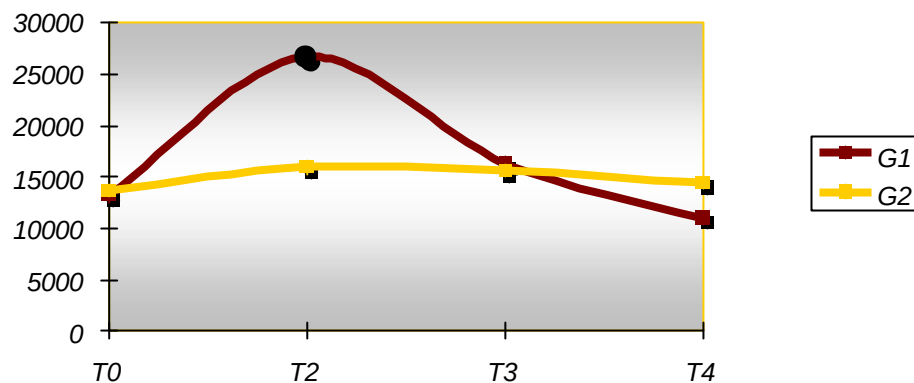


Figura 7: perfil da contagem do número de leucócitos (leuc/mL) nos quatro momentos (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento) dos animais de G1 e G2 (G1=0,25 mg/kg e G2=0,4 mg/kg) ● = $p<0,05$. Botucatu, SP.2003.

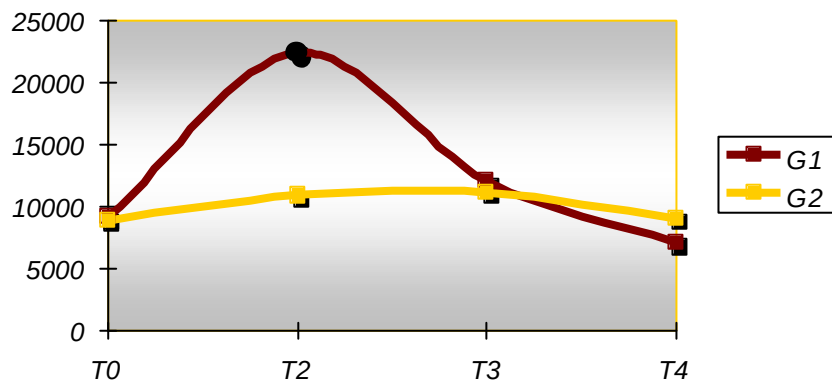


Figura 8: valores absolutos de neutrófilos segmentados (segm/mL) dos animais dos grupos G1 e G2 (G1=0,25 mg/kg e G2=0,4 mg/kg) durante os momentos estudados (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento). ● = $p<0,05$. Botucatu, SP. 2003.

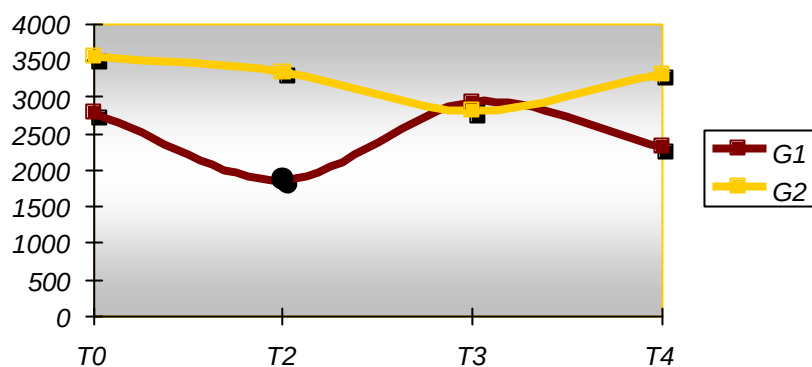


Figura 9: valores absolutos do número de linfócitos (linf/mL) em G1 e G2 (G1=0,25 mg/kg e G2=0,4 mg/kg) durante os momentos estudados (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento). ● = $p < 0,05$. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	8019	16788	5800	7600
2	17400	39000	16200	8600
3	12300	23400	17800	10600
4	14500	30200	33861	11900
5	10900	20400	10100	10700
6	16200	30099	14059	16700

Quadro 4: contagem do número de leucócitos (leuc/mL) dos animais de G1(0,25 mg/kg) durante os momentos estudados (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento). Botucatu, SP. 2003.

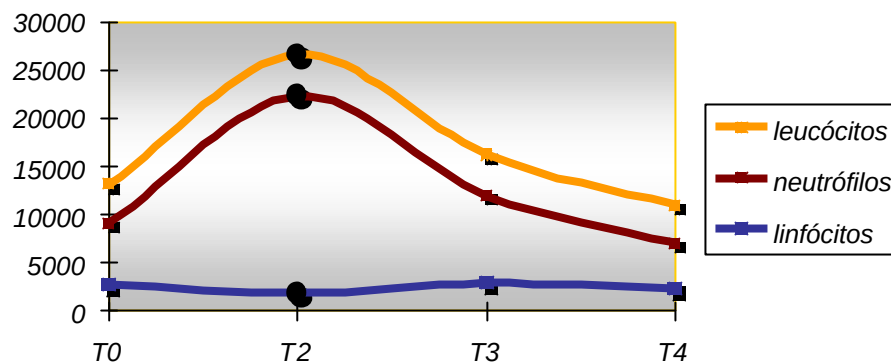


Figura 10: perfil dos valores da contagem de leucócitos, neutrófilos segmentados e linfócitos em G1 (0,25 mg/kg) durante os quatro momentos estudados (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento). ● = $p < 0,05$. Botucatu, SP. 2003.

A dosagem sérica da isoenzima miocárdio-específica creatina-quinase - CK-MB foi maior no momento T2 (06 h pós-envenenamento) em relação ao momento pré-envenenamento T0 e, de forma análoga aos outros parâmetros, esta alteração foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) apenas em G1 (Figura 11). O Quadro 5 aponta os valores das dosagens séricas de CK-MB dos seis animais de G1 e os Anexos 19 e 20 demonstram os valores das dosagens de CK-MB de ambos os grupos estudados.

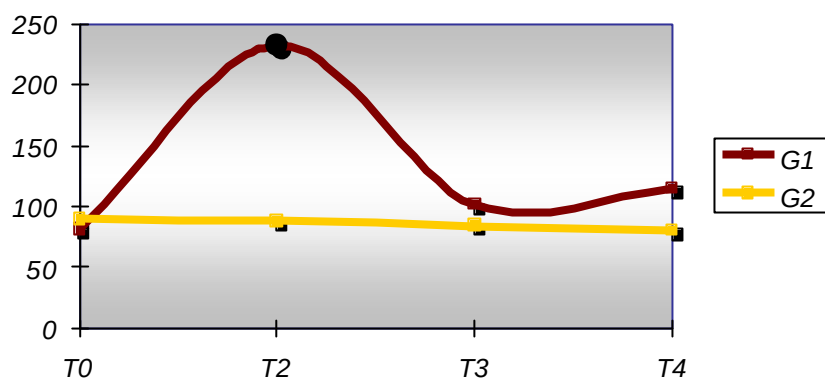


Figura 11: níveis séricos de creatina-quinase MB (U/L) nos dois grupos de cães estudados (G1=0,25 mg/kg e G2=0,4 mg/kg) durante os diferentes momentos (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento) ● = $p<0,05$. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	114	159	73	72
2	88	543	200	73
3	71	108	72	310
4	50	304	108	84
5	65	135	76	69
6	98	143	81	82

Quadro 5: valores séricos da isoenzima miocárdio específica CK-MB (U/L) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento). Botucatu, SP.2003.

Exame radiográfico: não houve alterações radiográficas dignas de nota nos campos pulmonares de dez animais estudados, apenas os indivíduos de número **1** e **4** de G1 apresentaram imagens radiológicas de

opacificação intersticial difusa do parênquima pulmonar nos momentos T2 e T3 (06 h e 24 h pós-envenenamento respectivamente), o que pode ser observado nos Anexos 21 e 22.

Exame ecocardiográfico: não foram observadas alterações ecocardiográficas significativas entre os grupos ou momentos e tanto as dimensões das câmaras cardíacas como os índices de função ventricular mantiveram-se constantes. A Figura 12 demonstra um exame ecocardiográfico normal de um animal de G1 em T2 (06 h pós-envenenamento) e os Anexos 23 a 30 sumarizam os valores ecocardiográficos de diâmetros diastólico e sistólico ventricular esquerdo, bem como frações de encurtamento e ejeção obtidos nos animais de G1 e G2.

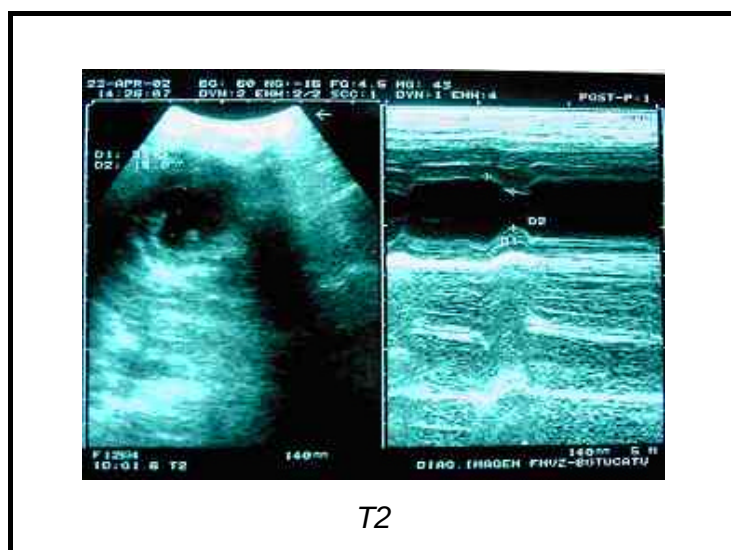


Figura 12: imagem ecocardiográfica de ventrículo esquerdo em modos bidimensional e unidimensional de um animal de G1 (0,25 mg/kg) em T2 (06 h pós-envenenamento). Botucatu, SP.2003.

Exame eletrocardiográfico: os ritmos cardíacos observados nos animais deste experimento foram ritmo sinusal e arritmia sinusal com períodos de sinus arrest e não houve variação deste ritmo durante os momentos de observação. Os parâmetros como frequência cardíaca, durações de onda P, intervalo PR, complexo QRS e intervalo QT, bem como nivelamento de ST, permaneceram sem alterações dignas de nota no decorrer do estudo. Porém, foram achados eletrocardiográficos de relevância estatística a inversão da polaridade da onda T e/ou aumento da sua amplitude para valores acima de 25% da onda R nos momentos T2 e T3 em ambos os grupos (06 h e 24 h pós-envenenamento respectivamente). O aumento da amplitude das ondas P e R dos animais de G1 em T2 (06 h pós-envenenamento) também assumiu significância estatística. A Figura **13** ilustra a inversão da polaridade da onda T e o aumento da amplitude da onda R em um animal de G1 nos quatro momentos estudados e os Anexos **31** a **44** agrupam os valores obtidos nas análises eletrocardiográficas dos 12 animais durante os momentos de observação. Isoladamente, o animal número **6** de G1 apresentou aumento da amplitude da onda Q em T2 (06 h pós-envenenamento).



Figura 13: traçados eletrocardiográficos em derivação DII, velocidade de 50 mm/s e sensibilidade N de um animal de G1 (0,25 mg/kg) durante os quatro momentos pós-envenenamento (T0 = pré-envenenamento; T2 = 06 h pós-envenenamento; T3 = 24 h pós-envenenamento e T4 = 72 h pós-envenenamento). Botucatu, SP. 2003.

Pressão Arterial Sistêmica: semelhantemente a outros parâmetros estudados, as pressões arteriais sistólica e diastólica não se modificaram significativamente entre os momentos e nem entre os grupos estudados (Anexos 45 a 48).

❖ **Discussão**

De uma maneira geral, os resultados deste estudo mostraram que existe uma relação direta entre a quantidade de peçonha escorpiônica inoculada e a expressividade dos sinais clínicos observados nos animais usados (REZENDE et al., 1996), demonstrando ainda que a ocorrência destes sinais concentra-se nas primeiras 24 horas pós-envenenamento (SSESP, 1993). Portanto, observou-se claramente a maior gravidade das alterações físicas naqueles animais que receberam a dose de 0,25 mg/kg (G1) nos momentos T1, T2 e T3 (01 h, 06h e 24 h pós-envenenamento).

A ocorrência da dor em G1 aconteceu em 100% dos indivíduos no local da inoculação do veneno, irradiando-se pelo corpo do animal e permanecendo por 24 horas, embora todos os cães tenham recebido bloqueio anestésico infiltrativo local feito com xilocaína a 2% uma hora após o envenenamento, conforme descrito anteriormente. Entre os seis indivíduos que receberam a dose de 0,4 mg/animal, apenas cinco deles demonstraram sensibilidade dolorosa no local da inoculação, que foi facilmente coibida pelo bloqueio anestésico infiltrativo. Isto denota que, nos acidentes escorpiônicos produzidos naturalmente em cães adultos, a dor é um achado clínico significativo e de fácil controle. A hiperestesia com intensa resposta a qualquer manipulação do local da inoculação do veneno é descrita apenas em cães (MOUNT, 1992) e foi observada nos animais de G1 deste experimento. A sensibilidade dolorosa apresentada por animais do G2 foi mais branda e regrediu rapidamente.

Os demais sinais clínicos evidenciados foram semelhantes àqueles descritos na literatura: vômitos, prostração, tremores (AMARAL et al., 1991; CUPO et al., 1994; FREIRE-MAIA et al., 1994; BUCARETCHI et al., 1995), diarreia (REDDY et al., 1972) e sialorréia (HERING et al., 1993; SSESP, 1993; CUPO et al., 1994).

Apenas o animal número 2 de G1 apresentou sopro apical sistólico seis horas após a intoxicação (T2), sugerindo incompetência mitral devido ao dano miocárdio causado (GUERON & YAROM, 1970; GUERON et al., 1990; AMARAL et al., 1991; BAWASKAR & BAWASKAR, 1991; GUERON et al., 1993). A ocorrência de lesão miocárdica neste animal é confirmada ainda pelo evidente acréscimo da frequência cardíaca em T2 e T3 (06 h e 24 h pós-envenenamento), associado ao aumento considerável dos valores da atividade enzimática de CK-MB nestes dois momentos e alteração da amplitude da onda R em T2 (06 h pós-envenenamento). Ainda que não tenham sido evidenciadas alterações da função ventricular em nenhum dos animais estudados, as lesões miocárdicas podem ter sido localizadas ou pequenas e insuficientes para causar alterações da função global.

Embora não haja descrições anteriores, os espirros foram sinais bastante consistentes nos animais intoxicados de G1, o que parece tratar-se de um distúrbio de desencadeamento tardio, já que teve maior incidência nos momentos T2 e T3 (06 h e 24 h pós-envenenamento), acometendo cinco dos indivíduos deste grupo. Sabe-se que o envenenamento escorpiônico grave desencadeia a liberação de uma série de citocinas (MAGALHÃES et al., 1999), o que poderia indicar a ocorrência de uma reação alérgica, justificando os espirros observados nos animais deste estudo.

Seguindo-se a classificação exposta pela bibliografia consultada (SSESP, 1993; MAGALHÃES et al., 1999), os animais deste estudo apresentaram diferentes graus de intoxicação. Os indivíduos de G1 apresentaram quadro de envenenamento de graus moderado e grave (dor local acompanhada de pelo menos um dos seguintes sintomas: vômitos, prostração, sialorréia e tremores) e os animais de G2 exibiram quadro leve de intoxicação (somente dor discreta no local da picada).

Os vômitos são descritos como indicadores de gravidade do envenenamento escorpiónico (SSESP, 1993) e, de fato, foram proeminentes em G1 durante as primeiras 24 horas pós-intoxicação. Vários estudos discutem as causas do quadro emético no escorpionismo, como a ocorrência de pancreatite aguda que se instala logo após o envenenamento em cães e ratos (MACHADO & SILVEIRA F^o, 1966/67; NOVAES et al., 1998) com hipersecreção pancreática exócrina (RENNER et al., 1983). Associa-se ainda à disfunção pancreática, a inibição do esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal (TRONCON et al., 2000) acompanhada de aumento dos níveis séricos de gastrina (TOPPA et al., 1998).

Muito embora existam várias descrições de sinais clínicos como taquipnéia e alterações de temperatura corpórea (AMARAL et al., 1991; SSESP, 1993; FREIRE-MAIA, 1994), não houve variação destes parâmetros nos momentos pós-envenenamento, mesmo naqueles indivíduos de G1. Alguns animais deste estudo apresentaram valores de frequência respiratória mais elevados nos momentos de observação, o que claramente foi determinado pela temperatura do local onde foi realizado o experimento, uma vez que a hiperventilação foi freqüentemente observada nestes indivíduos. Igualmente, nenhum dos animais estudados desenvolveu quadro de hipertensão ou hipotensão arterial sistêmica contrariando os dados da literatura que relatam alterações da pressão sanguínea tanto nos humanos vítimas do escorpionismo por Tityus serrulatus (HERING et al., 1990; HERING et al., 1993; SSESP, 1993; FREIRE-MAIA et al., 1994) quanto nos cães submetidos experimentalmente ao envenenamento pelo escorpião Leiurus quinquestriatus (GUERON et al., 1980), da mesma forma são bem descritos os mecanismos que provocam estas alterações (CORRADO et al., 1974; GUERON et al., 1992; ISMAIL, 1995; KRISHNA MURTHY, 2000). A hipertensão grave, no entanto, é considerada menos prevalente nos acidentes por Tityus serrulatus quando comparada à hipertensão causada

por outras espécies de escorpião (AMARAL & REZENDE, 2000). É bem verdade que o método oscilométrico não pode ser considerado o mais sensível na mensuração da pressão arterial (BODEY, 1994), porém o método considerado “padrão ouro” exige a colocação de cateter intra-arterial, o que seria bastante invasivo e inviável considerando que os indivíduos tiveram sua pressão aferida em até 72 horas após o envenenamento. Estudos anteriores realizados em cães que desenvolveram hipertensão arterial observaram estes animais sob anestesia geral e durante curto espaço de tempo, o que evidentemente permite modificar toda a metodologia empregada (YAROM & BRAUM, 1970; GUERON et al., 1980). Como estes mesmos estudos utilizaram a toxina do escorpião Leiurus quinquestriatus para produzir a intoxicação, deve-se considerar também que talvez a titiustoxina não seja capaz de causar hipertensão no cão, diferentemente do que é descrito no homem.

O aumento na contagem do número de hemácias, hematócrito e proteínas plasmáticas nos indivíduos de G1 demonstra os efeitos da desidratação sobre o quadro hematológico, coincidindo com os momentos nos quais os animais sofreram maior depleção de líquidos corpóreos por meio de vômitos, sialorréia e diarreia; por outro lado, esta hemoconcentração também pode ocorrer devido à liberação da angiotensina II, o que causa extravasamento de líquidos do compartimento intracelular para o compartimento extracelular (GUERON et al., 1992; KRISHNA MURTHY, 2000). A redução do número de hemácias nas 72 horas após o envenenamento (T4) revela a ação fragilizante que a toxina escorpiônica exerce sobre a membrana das hemácias, causando hemólise (KRISHNA MURTHY, 2000). A diminuição da contagem das células vermelhas também poderia ser justificada pela coagulação intravascular disseminada - CID - que o veneno pode acarretar, embora esta ação tenha sido estudada com a toxina do Buthus tamulus, um escorpião de outra espécie, porém pertencente

à mesma família do Tityus serrulatus (REDDY et al., 1972). Estes possíveis mecanismos seriam demonstrados pela redução do número de hemácias em G2 no decorrer dos três momentos pós-intoxicação, uma vez que estes animais não apresentaram desidratação clinicamente significativa.

A ocorrência de leucocitose nas vítimas do escorpionismo é relatada em muitos estudos (GUERON et al., 1967; BRAND et al., 1988; AMARAL et al., 1991; HERING et al., 1993; AMARAL et al., 1994; CUPO et al., 1994; BUCARETCHI et al., 1995; MAGALHÃES et al., 1999), sendo seu evento justificado pela neutrofilia devido à mobilização dos neutrófilos da medula óssea para o compartimento sangüíneo (BORGES et al., 2000). Os animais estudados demonstraram leucocitose com neutrofilia e linfopenia, o que ficou bastante evidente em G1 e aconteceu de maneira mais discreta em G2, caracterizando a ocorrência de leucograma de “stress” que seria causado pela liberação de catecolaminas descrita no escorpionismo.

Os animais do grupo G1 apresentaram também alterações expressivas na atividade da isoenzima miocárdio-específica CK-MB, corroborando os achados de pesquisas anteriores (AMARAL et al., 1991; SESP, 1993; CUPO et al., 1994; BUCARETCHI et al., 1995). Este fato evidencia a alta sensibilidade da prova enzimática na identificação de lesão miocárdica, uma vez que os animais deste experimento, mesmo aqueles de G1, não demonstraram lesão cardíaca aparente em exames radiográfico e ecocardiográfico, excetuando-se pela ocorrência das alterações eletrocardiográficas. Não houve, portanto, falência do sistema cardíaco, embora a ocorrência de dano aos miócitos tenha sido evidenciada também pela prova bioquímica (SOFER et al., 1991). A utilização desta avaliação laboratorial em Medicina Veterinária poderia ser útil na investigação precoce de lesão miocárdica, necessitando de maiores estudos sobre o assunto.

As análises radiográficas deste estudo tiveram por objetivo avaliar as condições pulmonares dos animais estudados. A ocorrência de edema pulmonar nos quadros de escorpionismo grave de ocorrência natural ou experimental é comumente descrita (GUERON et al., 1967; GUERON et al., 1980; ABROUG et al., 1991; HERING et al., 1993; AMARAL et al., 1994; CUPO et al., 1994; FREIRE-MAIA et al., 1994; BUCARETCHI et al., 1995) e está intimamente relacionada aos óbitos ocorridos por escorpionismo (GUERON & YAROM, 1970). O surgimento do edema pulmonar seja por mecanismos cardiogênicos, seja por mecanismos humorais devido à liberação de cininas vasoativas (ISMAIL, 1995), seja como consequência da ativação de cascata inflamatória (MAGALHÃES et al., 1999; MATOS et al., 1999; MATOS et al., 2001) ou ainda pelo aumento da permeabilidade alvéolo-capilar (AMARAL et al., 1994), não foi revelado por meio de análise radiográfica em nenhum dos animais deste estudo. Talvez com métodos mais específicos de análise pulmonar, como por exemplo, com a utilização de lavado bronco-alveolar (MATOS et al., 2001), possam ser detectadas alterações da condição pulmonar pós-envenenamento de forma mais sensível, muito embora no concernente ao estado clínico dos animais estudados não tenham sido observadas disfunções respiratórias que justificassem o emprego de tais métodos.

Da mesma maneira que outros dados relacionados à falência cardíaca não tenham sido verificados nesta pesquisa, a análise ecocardiográfica não revelou aumento dos diâmetros diastólico e sistólico de ventrículo esquerdo nos animais estudados, não havendo conseqüentemente alterações da função ventricular esquerda, diferente do que relatam outros autores (BRAND et al., 1988; HERING et al., 1990; AMARAL et al., 1991; KUMAR et al., 1992; HERING et al., 1993). Embora a ocorrência de necrose miocárdica tenha sido claramente evidenciada pelo aumento da atividade de

CK-MB naqueles animais de G1, talvez as lesões miocárdicas tenham sido pequenas ou localizadas e insuficientes para alterar a função cardíaca global (SOFER et al., 1991). Pesquisas anteriores que avaliaram a perfusão coronariana por meio de cintilografia verificaram alterações de perfusão regionais (GUERON et al., 1993; MARGULIS et al., 1994), bem como estudos ecocardiográficos detectaram alterações da contração segmentar ventricular (HERING et al., 1993). O presente estudo não avaliou a contração segmentar ventricular, o que talvez pudesse revelar disfunções regionais parietais mais discretas, incapazes de alterar os cálculos preditores da função cardíaca global. Tanto é que um dos animais de G1 desenvolveu incompetência mitral transitória, o que seria explicado pela diminuição da contração dos músculos papilares ou pela alteração da geometria e integridade funcional do aparelho valvar mitral (AMARAL et al., 1991).

As alterações eletrocardiográficas observadas neste estudo relacionaram-se à repolarização ventricular, traduzidas por inversão da polaridade da onda T ou aumento de sua amplitude nos animais intoxicados nos momentos T2 e T3 (06h e 24 h pós-envenenamento). Alterações em onda T são comumente descritas na literatura, bem como modificações dos segmentos ST e QT, morfologia do complexo QRS e eventos arrítmicos (GUERON et al., 1967; GUERON & YAROM, 1970; GUERON et al., 1980; BRAND et al., 1988; HERING et al., 1990; AMARAL et al., 1991; BAWASKAR & BAWASKAR, 1991; CUPO et al., 1994; BUCARETCHI et al., 1995). Estas alterações são justificadas por distúrbios eletrolíticos associados ao superestímulo simpático (KRISHNA MURTHY, 2000). As alterações observadas em onda T neste estudo relacionaram-se, em sua maior parte, à inversão da polaridade desta onda (YUGANDHAR et al., 1999), enquanto os dados de muitos outros pesquisadores recaem sobre alterações em sua morfologia, descrevendo ondas T pontiagudas, altas ou

em formato de tenda, responsabilizando sua ocorrência pela hipercalemia que se instala nos quadros de escorpionismo (ISMAIL, 1995), muito embora BUCARETCHI e seus colaboradores (1995) tenham observado a ocorrência de hipocalemia em sua pesquisa. Há necessidade, portanto, de futuras investigações que correlacionem achados eletrocardiográficos com dosagens séricas de eletrólitos no envenenamento escorpiónico. A inversão da polaridade de onda T é um achado inespecífico e é mais freqüentemente visto em pacientes com isquemia miocárdica, independente de sua causa (FISCH, 1997). No envenenamento escorpiónico isto seria justificado pelo aumento do consumo de O₂ pelo músculo cardíaco devido a alterações de perfusão e de metabolismo que podem ocorrer no escorpionismo (KRISHNA MURTHY, 2000).

Embora os valores de amplitude de ondas P e R tenham se mantido dentro da normalidade, os aumentos de amplitude destas ondas foram achados eletrocardiográficos de relevância estatística nos animais de G1 seis horas pós-envenenamento (T2). Sabe-se que o aumento da amplitude da onda P ocorre nas sobrecargas atriais direitas, o que não aconteceu nos animais deste estudo. Da mesma forma, a altura da onda R correlaciona-se à massa ventricular e seu valor ultrapassa a normalidade nas hipertrofias concêntricas e nas dilatações (TILLEY, 1992), fato este que também não foi evidenciado pela análise ecocardiográfica em nosso estudo. Caberia aqui o questionamento sobre a sensibilidade do método eletrocardiográfico na detecção de espessamentos discretos o suficiente para serem confundidos com as variações intra-observador que ocorrem nas mensurações ecocardiográficas, já que o espessamento miocárdico no escorpionismo pode ser decorrente de resposta inflamatória e edema das paredes ventriculares (BRAND et al., 1988). Entretanto, no presente experimento não foram determinados valores de septo interventricular e

parede posterior de ventrículo esquerdo, o que seria interessante em estudos futuros para correlação com achados eletrocardiográficos. Por outro lado, a maior amplitude da onda P no momento T2 pode estar relacionada ao aumento da frequência cardíaca que foi observado em G1 neste mesmo momento (TILLEY, 1992). E ainda as alterações de morfologia do complexo QRS, traduzidas não só pelo aumento da amplitude da onda R, mas também pelo surgimento de onda Q em um dos animais do experimento, sugerem a ocorrência de “corrente de lesão” miocárdica que é capaz de mudar o trajeto de despolarização cardíaca, modificando assim a morfologia do complexo QRS (FISCH, 1997). Este fato, entre aqueles já descritos anteriormente, reforça a demonstração da ocorrência de injúria miocárdica que acontece no escorpionismo.

❖ Conclusão

Sob as condições experimentais descritas por este estudo podemos afirmar que em doses que se aproximam de um acidente natural, o envenenamento escorpiônico em cães causou efeitos que são bastante leves como dor local discreta no ponto da inoculação da peçonha, prostração e sialorréia, sinais estes que regrediram entre uma e seis horas após o envenenamento. Os quadros hematológico, pulmonar, pressórico e cardíaco não demonstraram alterações dignas de nota.

Já sob doses experimentais mais elevadas, causou dor importante no local da inoculação do veneno, prostração, vômitos, diarreia, sialorréia e espirros. As análises hematológicas demonstraram aumento importante do número de leucócitos após o envenenamento associado à redução do número de hemácias. Os níveis da isoenzima CK-MB elevaram-se de forma significativa e as análises eletrocardiográficas evidenciaram alterações da repolarização ventricular, apontando a ocorrência de lesão miocárdica. Os demais testes relacionados ao sistema cardiovascular não delataram alterações expressivas.

Os resultados, portanto, indicam que a gravidade dos sinais clínicos no envenenamento escorpiônico em cães relaciona-se diretamente à dose de peçonha inoculada. Doses mais elevadas são capazes de gerar agressão cardíaca e doses menores, que simulariam o envenenamento natural, causam quadro de envenenamento leve. Sendo assim, o veneno de escorpião Tityus serrulatus pode ser utilizado como indutor experimental de lesão cardíaca em cães em doses de 0,25 mg/kg. Sugere-se ainda que cães adultos envolvidos em acidentes escorpiônicos naturais, provavelmente, serão vítimas de quadros leves, embora se deva levar em consideração a sensibilidade individual das vítimas, permanecendo atento à ocorrência de possíveis alterações cardíacas por sua gravidade em potencial.

❖ Referências Bibliográficas*

- ABROUG, F. et al. Cardiac Dysfunction and Pulmonary Edema following Scorpion Envenomation. **Chest**, v.100, p.1057-59, 1991.
- AMARAL, C. F. S. et al. Electrocardiographic, Enzymatic and Echocardiographic Evidence of Myocardial Damage After Tityus Serrulatus Scorpion Poisoning. **Am. J. Cardiol.**, v. 67, p. 655-7, 1991.
- AMARAL, C. F. S. et al. Scorpion-Sting Induced Pulmonary Oedema: Evidence of Increased Alveolocapillary Membrane Permeability. **Toxicon**, v. 32, p. 999-1003, 1994.
- AMARAL, C. F. S., REZENDE, N. A. Treatment of Scorpion Envenoming should include both a Potent Specific Antivenom and Support of Vital Functions. **Toxicon**, v. 38, p. 1005-1007, 2000.
- BAWASKAR, H. S., BAWASKAR, P. H. Prazosin in Management of Cardiovascular Manifestations of Scorpion Sting. **Lancet**, v. 1, p.510-11, 1986.
- BAWASKAR, H. S., BAWASKAR, P. H. Cardiovascular Manifestations of Severe Scorpion Sting in India. **Ann. Trop. Paediatr.**, v. 11, p. 381-7, 1991.
- BAWASKAR, H. S., BAWASKAR, P. H. Vasodilators: Scorpion Envenoming and the Heart (an Indian Experience). **Toxicon**, v. 32, p. 1031-40, 1994.

* UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. Coordenadoria Geral de Bibliotecas. Normas para publicações da UNESP. São Paulo: Editora UNESP, 1994. v.2: Referências Bibliográficas.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. List journals indexed in Index Medicus. Washington, 1997. 240p.

- BODEY, A. R. Systemic Hypertension in the Dog - Fact or Fiction? In: **ANNUAL WALTHAM/OSU SYMPOSIUM FOR THE TREATMENT OF SMALL ANIMAL DISEASES - CARDIOLOGY**.18. ed. Waltham: Vernon, 1994. p. 44-53
- BORGES, C. M. et al. Scorpion venom-induced neutrophilia is inhibited by a PAF receptor antagonist in the rat. **J. Leukoc. Biol.**, v. 67, p. 515-9, 2000.
- BRAND, A. et al. Myocardial Damage after a Scorpion Sting: Long-Term Echocardiographic Follow-up. **Pediatr. Cardiol.**, v. 9, p. 59-61, 1988.
- BUCARETCHI, F. et al. A Comparative Study of Severe Scorpion Envenomation in Children caused by Tityus bahiensis and Tityus serrulatus. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 37, p. 331-6, 1995.
- BURK, R. L., ACKERMAN, N. The thorax. In: **Small Animal - Radiology and Ultrasonography**. 2.ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. cap.2, p. 23-214.
- CORRADO, A.P; RICCIOPPO NETO, F; ANTONIO, A. The mechanism of the hypertensive effect of brazilian scorpion venom (Tityus serrulatus Lutz e Mello). **Toxicon**, v. 12, p.145-150, 1974.
- CUPO, P. et al. Severe Scorpion Envenomation in Brazil. Clinical, Laboratory and Anatomopathological Aspects. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 36, p. 67-76, 1994.
- FISCH, C. Electrocardiography. In: BRAUNWALD, E. **Heart Disease – a Textbook of Cardiovascular Medicine**. 5 ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1997. cap.4, p. 108-152.
- FREIRE-MAIA, L., CAMPOS, J. A. On the treatment of the Cardiovascular Manifestations of Scorpion Envenomation. **Toxicon**, v. 25, p. 125-30, 1987.
- FREIRE-MAIA, L., CAMPOS, J. A., AMARAL, C. F. S. Approaches to the

- Treatment of Scorpion Envenoming. **Toxicon**, v. 32, p. 1009-14, 1994.
- FYFE, A. et al. Reversible "Cardiomyopathy" After Accidental Adrenaline Overdose. **Am. J. Cardiol.**, v. 67, p. 318-319, 1991.
- GUERON, M., YARON, R. Cardiovascular Manifestations of Severe Scorpion Sting – Clinicopathologic Correlations. **Chest**, v. 57, p. 156-62, 1970.
- GUERON, M., SOFER, S. Vasodilators and Calcium Blocking Agents as Treatment of Cardiovascular Manifestations of Human Scorpion Envenomation. **Toxicon**, v. 28, p. 127-8, 1990.
- GUERON, M., SOFER, S. The Role of the Intensivist in the Treatment of the Cardiovascular Manifestations of Scorpion Envenomation. **Toxicon**, v. 32, p. 1027-9, 1994.
- GUERON, M., STERN, J., COHEN, W. Severe Myocardial Damage and Heart Failure in Scorpion Sting – Report of five cases. **Am. J. Cardiol.**, v. 19, p. 719-26, 1967.
- GUERON, M. et al. Hemodynamic and Myocardial Consequences of Scorpion Venom. **Am. J. Cardiol.**, v. 45, p. 979-86, 1980.
- GUERON, M. et al. Renin and Aldosterone Levels and Hipertension following Envenomation in Humans by the yellow scorpion Leiurus quinquestratus. **Toxicon**, v. 30, p. 765-7, 1992.
- GUERON, M. et al. The Management of Scorpion Envenomation. **Toxicon**, v. 31, p. 1071-83, 1993.
- HERING, S. E. et al. Acidente Escorpiónico (AE) Grave em Adulto: Miocardite Grave, Reversível, Simulando Infarto Agudo do Miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 55, supl. B, p. B72, 1990.
- HERING, S. E. et al. "Reversible Cardiomyopathy" in patients with Severe Scorpion Envenoming by Tityus serrulatus: evolution of enzymatic, electrocardiographic and echocardiographic alterations. **Ann. Trop. Paediatr.**, v. 13, p. 173-82, 1993.
- ISMAIL, M. The Scorpion Envenoming Syndrome – Review Article. **Toxicon**,

- v. 33, p.825-58, 1995.
- KARNAD, D. R. et al. Captopril for correcting diuretic induced hypotension in pulmonary oedema after scorpion sting. **Br. Med. J.**, v. 298, p. 1430-31, 1989.
- KEENE, B. W., RUSH, J. E. Terapia da insuficiência cardíaca. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1992. v.2, cap. 73, p. 987-1025.
- KRISHNA MURTHY, K. R. The scorpion envenoming syndrome: a different perspective. The physiological basis of the role of insulin in scorpion envenoming. **J. Venom. Anim. Toxins**, v. 6, p.4-51, 2000.
- KUMAR, E. B. et al. Scorpion Venom Cardiomyopathy. **Am. Heart J**, v. 123, p. 725-29, 1992.
- MACHADO, J. C., SILVEIRA FILHO, J. F. Indução de Pancreatite Hemorrágica Aguda no cão por Veneno Escorpiónico de T. serrulatus. **Mem. Inst. Butantan**, v. 40/41, p. 1-9, 1976/77.
- MAGALHÃES, M. M. et al. Serum Levels of cytokines in patients envenomed by Tityus serrulatus Scorpion Sting. **Toxicon**, v. 37, p. 1155-64, 1999.
- MARGULIS, G. et al. Abnormal Coronary Perfusion in Experimental Scorpion Envenomation. **Toxicon**, v.32, p. 1675-78, 1994.
- MASSONE, F. Anestesia local. In: **Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. p.34-49.
- MATOS, I. M. et al. Effects of tachykinin NK1 or PAF receptor blockade on the lung injury induced by scorpion venom in rats. **Eur. J. Pharmacol.** , v. 376, p. 293-300, 1999.
- MATOS, I. M. et al. Evidence for a Role of Mast cells in the lung edema induced by Tityus serrulatus Venom in the Rats. **Toxicon**, v.39, p. 863-67, 2001.

- Mc. CURINING, D. M., POFFENBARGER, E. M. **Small animal physical diagnosis and clinical procedures**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991. p. 222.
- MOUNT, M. E. Toxicologia. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1992. v.1, cap. 55, p. 478-506.
- NOVAES, G. et al. Induction of Acute and Chronic Pancreatitis with the use of the toxin of the Scorpion Tityus serrulatus: experimental model in rats. **Arq. Gastroenterol.**, v.35, p. 216-222, 1998.
- O'BRIEN, P. J. Deficiencies of myocardial troponin - T and creatine kinase MB isoenzyme in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy. **Am. J. Vet. Resesach**, v.58, p. 11-16, 1997.
- REDDY, C. R. R. M. et al. Pathology of Scorpion Venom Poisoning. **J. Trop. Med. Hyg.**, v. 75, p. 98-100, 1972.
- RENNER, I. G. et al. Effects of Scorpion and Rattlesnake Venoms on the Canine Pancreas following Pancreaticoduodenal Arterial Injections. **Toxicon**, v.21, p. 405-420, 1983.
- REZENDE, N. A., CHAVÉZ-OLORTEGUI, C., AMARAL, C. F. S. Is the severity of Tityus serrulatus scorpion envenoming related to plasma venom concentrations? **Toxicon**, v. 34, p. 820-3, 1996.
- SANTHANAKRISHNAN, B. R., GAJALAKSHMI, B. S. pathogenesis of cardiovascular complications in children following scorpion envenoming. **Ann. Trop. Paediatr.**, v. 6, p. 117-21, 1986.
- SÃO PAULO . Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (SSESP) – Acidentes por escorpiões: clínica e tratamento. In: **Manual de Vigilância epidemiológica: acidentes por animais peçonhentos: identificação, diagnóstico e tratamento**. São Paulo, 1993. p.39-42.
- SOFER, S., GUERON, M. Vasodilators and Hypertensive Encephalopathy following Scorpion Envenomation in Children. **Chest**, v. 97, p. 118-120,

1990.

- SOFER, S.; SHAHAK, E.; SLONIM, A.; GUERON, M. Myocardial Injury without heart failure following envenomation by the scorpion Leiurus quinquestriatus in children. **Toxicon**, v. 29, p. 382-385, 1991.
- STREINER, D. L., NORMAN, G. R. **Biostatistics - The bare essentials**. Mosby - Year Book, St. Louis, 1994. 260p.
- TEIXEIRA JR, A. L. et al. Evidence for a Direct Action of Tityus serrulatus Scorpion Venom on the Cardiac Muscle. **Toxicon**, v.39, p. 703-709, 2001.
- TILLEY, L. P. **Essentials of Canine and Feline Electrocardiography**. 3.ed Philadelphia: Lea & Fegiber, 1992. 470 p.
- THOMAS, W. P. et al. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. **J. Vet. Intern. Med.**, v.7, p.247-52, 1993.
- TOPPA, N. H. et al. Effect of Tityus serrulatus Scorpion Toxin on Serum Gastrin Levels in Anaesthetized Rat. **Toxicon**, v. 36, p. 1833-42, 1998.
- TRONCON, L. E. A. et al. Inhibition of Gastric Emptying and Intestinal Transit in Anaesthetized Rats by a Tityus serrulatus Scorpion Toxin. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.33, p. 1053-58, 2000.
- WOLF, R., CAMACHO, A. A., SOUZA, R. C. A.. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.52, p.610-615, 2000.
- YAROM, R., BRAUN, K. Cardiovascular Effects of Scorpion Venom, Morphological Changes in the Myocardium. **Toxicon**, v. 8, p. 41-46, 1970.
- YAROM, R., BRAUN, K. Ca^{2+} Changes in the Myocardium following Scorpion Venom Injections. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 2, p. 177-79, 1971.
- YUGANDHAR, B., RADHA KRISHNA MURTHY, K., SATTAR, S. A. Insulin

administration in severe scorpion envenoming. J. Venom. Anim. Toxins,
v.5, p. 200-219, 1999.

❖ Anexos

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	39,0	38,2	38,0	38,1
2	37,0	38,0	37,5	38,0
3	39,2	39,3	38,5	38,7
4	38,2	38,0	38,1	38,4
5	38,4	38,4	38,9	38,4
6	39,2	38,7	39,4	39,1

Anexo 01: valores de temperatura corpórea (°C) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	38,2	38,1	38,8	39,2
2	39,0	37,9	38,1	38,4
3	38,9	39,0	39,0	38,5
4	38,6	39,0	38,4	38,9
5	39,3	38,9	38,9	39,1
6	38,5	38,9	39,0	39,1

Anexo 02: valores de temperatura corpórea (°C) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	122	139	128	114
2	118	145	159	134
3	96	73	92	100
4	107	91	121	82
5	80	108	76	93
6	104	124	118	135

Anexo 03: valores da frequência cardíaca (bpm) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	91	63	94	98
2	86	96	75	87
3	112	77	98	107
4	80	104	123	114
5	105	98	136	113
6	114	79	104	110

Anexo 04: valores da frequência cardíaca (bpm) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	32	24	20	20
2	20	20	20	20
3	140	32	20	140
4	48	35	20	20
5	16	28	20	24
6	20	24	24	24

Anexo 05: valores da frequência respiratória (mrpm) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	60	28	56	80
2	72	24	12	24
3	32	20	32	24
4	160	100	36	40
5	20	24	32	32
6	20	20	20	28

Anexo 06: valores da frequência respiratória (mrpm) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	6860	7350	6780	6030
2	5460	6700	5890	5760
3	6120	7760	6110	4820
4	5620	6540	5970	5110
5	5410	6270	5710	5220
6	4950	5060	4920	4500

Anexo 07: valores da contagem de hemácias ($\text{hem} \times 10^3/\text{mL}$) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	5310	5230	4900	4630
2	6450	5910	5830	5330
3	4570	4810	4060	4330
4	5780	5770	5380	5290
5	4320	4380	4590	4820
6	5020	4960	4650	4780

Anexo 08: valores da contagem de hemácias ($\text{hem} \times 10^3/\text{mL}$) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	37	48	43	41
2	44	45	42	39
3	42	54	43	35
4	41	49	43	37
5	39	45	40	37
6	35	38	33	32

Anexo 09: porcentagem do hematócrito (%) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	34	34	30	33
2	43	40	39	39
3	34	36	31	33
4	41	40	38	38
5	34	34	37	38
6	38	38	36	37

Anexo 10: porcentagem do hematócrito (%) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	6,2	7,8	7,2	6,2
2	7,8	8,9	8,2	7,4
3	8,0	10,6	8,4	7,4
4	7,4	8,2	7,4	7,4
5	6,6	7,2	7,6	6,4
6	6,2	6,5	6,2	5,7

Anexo 11: valores da dosagem de proteína plasmática (g/dL) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	6,6	6,2	5,8	6,0
2	7,2	6,8	6,6	6,4
3	8,8	9,0	8,4	8,2
4	7,0	7,6	7,2	7,2
5	5,6	5,6	6,2	6,6
6	6,4	6,6	6,8	6,2

Anexo 12: valores da dosagem de proteína plasmática (g/dL) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	8019	16788	5800	7600
2	17400	39000	16200	8600
3	12300	23400	17800	10600
4	14500	30200	33861	11900
5	10900	20400	10100	10700
6	16200	30099	14059	16700

Anexo 13: valores da contagem do número de leucócitos (leuc/mL) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	11100	16900	13600	15490
2	11400	12500	10900	11100
3	18100	24100	25100	20100
4	6600	8100	9930	8600
5	19700	20300	21827	18019
6	14800	13800	12300	13200

Anexo 14: valores da contagem do número de leucócitos (leuc/mL) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	4811	12087	2262	3420
2	11484	34320	13770	3096
3	7134	20124	13350	7632
4	10150	27784	29120	8806
5	8284	16524	7474	7918
6	13932	26186	18090	14195

Anexo 15: valores absolutos de neutrófilos segmentados (%) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	7215	12675	10064	11927
2	6042	8500	7630	6660
3	6697	11568	15311	12060
4	3762	4374	7248	4730
5	18124	17458	16370	13153
6	12728	11178	9471	9636

Anexo 16: valores absolutos de neutrófilos segmentados (%) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	2405	3693	2958	2736
2	2784	1560	648	2236
3	5043	1404	4272	2756
4	3335	906	2370	1904
5	1526	1836	1818	1926
6	486	300	562	835

Anexo 17: valores absolutos de linfócitos (%) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	2886	2873	2448	2168
2	2622	750	654	1665
3	10679	12050	8534	10050
4	2046	2754	1986	2236
5	1379	1421	3928	3783
6	1480	1656	1968	1584

Anexo 18: valores absolutos de linfócitos (%) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	114	159	73	72
2	88	543	200	73
3	71	108	72	310
4	50	304	108	84
5	65	135	76	69
6	98	143	81	82

Anexo 19: valores séricos da isoenzima miocárdio específica CK-MB (U/L) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	124	101	122	91
2	96	139	118	91
3	45	66	71	67
4	65	79	54	60
5	124	59	67	87
6	83	84	72	88

Anexo 20: valores séricos da isoenzima miocárdio específica CK-MB (U/L) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0	1	1	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	1	1	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0

Anexo 21: demonstração das alterações encontradas nos animais de G1 (0,25 mg/kg) ao exame radiográfico de tórax durante os quatro momentos de observação (1=opacificação intersticial difusa). Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0

Anexo 22: demonstração das alterações encontradas nos animais de G2 (0,4 mg/animal) ao exame radiográfico de tórax durante os quatro momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	2,8	2,7	2,7	2,6
2	2,8	3,0	2,9	3,0
3	2,6	2,4	2,4	2,3
4	2,8	2,7	2,9	2,9
5	3,3	3,3	3,3	3,3
6	3,0	2,9	3,0	2,9

Anexo 23: valores do diâmetro ventricular diastólico esquerdo (cm) nos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	3,1	3,0	2,9	3,0
2	3,1	3,1	3,0	3,0
3	2,9	3,1	3,0	3,0
4	3,5	3,3	3,4	3,4
5	2,6	2,6	2,8	2,7
6	3,0	2,8	3,1	3,1

Anexo 24: valores do diâmetro ventricular diastólico esquerdo (cm) nos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	1,7	1,8	1,6	1,5
2	2,1	1,9	1,8	1,9
3	1,5	1,4	1,3	1,4
4	1,7	1,5	1,5	1,7
5	2,2	2,0	2,1	2,1
6	2,0	1,8	2,0	1,9

Anexo 25: valores do diâmetro ventricular sistólico esquerdo (cm) nos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	2,0	2,1	2,0	2,0
2	2,0	2,0	2,0	2,0
3	1,7	1,9	2,0	1,7
4	2,4	2,1	2,2	2,3
5	1,7	1,8	1,6	1,8
6	1,9	1,8	2,1	2,0

Anexo 26: valores do diâmetro ventricular sistólico esquerdo (cm) nos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	39	33	40	42
2	31	36	37	36
3	42	41	45	39
4	39	44	37	41
5	33	39	36	36
6	33	37	33	34

Anexo 27: valores de fração de encurtamento ventricular esquerdo - DD (%) nos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	35	30	31	31
2	34	35	32	34
3	41	38	33	43
4	31	36	35	32
5	34	35	42	33
6	36	35	32	35

Anexo 28: valores de fração de encurtamento ventricular esquerdo - DD (%) nos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos estudados. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	76	75	79	80
2	67	74	76	74
3	80	80	84	77
4	77	80	86	79
5	70	77	74	74
6	70	76	70	71

Anexo 29: valores de fração de ejeção (%) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	73	65	68	68
2	71	73	69	72
3	79	76	70	81
4	67	74	72	69
5	72	73	81	70
6	74	73	68	74

Anexo 30: valores de fração de ejeção (%) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0,04	0,04	0,04	0,04
2	0,05	0,04	0,04	0,04
3	0,04	0,04	0,04	0,04
4	0,04	0,04	0,04	0,04
5	0,04	0,04	0,04	0,04
6	0,04	0,04	0,04	0,04

Anexo 31: valores de duração da onda P (s) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0,04	0,05	0,04	0,04
2	0,04	0,04	0,04	0,04
3	0,04	0,04	0,04	0,04
4	0,04	0,04	0,04	0,04
5	0,05	0,04	0,04	0,04
6	0,04	0,04	0,04	0,04

Anexo 32: valores de duração da onda P (s) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0,2	0,4	0,3	0,3
2	0,15	0,2	0,2	0,15
3	0,15	0,2	0,2	0,15
4	0,15	0,15	0,15	0,15
5	0,15	0,2	0,2	0,2
6	0,2	0,2	0,15	0,2

Anexo 33: valores de amplitude da onda P (mV) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0,15	0,2	0,2	0,15
2	0,2	0,2	0,2	0,2
3	0,2	0,2	0,2	0,2
4	0,15	0,15	0,2	0,15
5	0,15	0,15	0,15	0,15
6	0,15	0,15	0,15	0,15

Anexo 34: valores de amplitude da onda P (mV) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0,10	0,12	0,10	0,10
2	0,10	0,08	0,08	0,08
3	0,10	0,09	0,09	0,09
4	0,09	0,08	0,07	0,09
5	0,10	0,10	0,09	0,09
6	0,09	0,09	0,10	0,08

Anexo 35: valores de duração do intervalo PR (s) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0,10	0,10	0,09	0,09
2	0,08	0,08	0,08	0,08
3	0,11	0,10	0,09	0,09
4	0,10	0,09	0,10	0,09
5	0,08	0,09	0,09	0,08
6	0,08	0,10	0,09	0,09

Anexo 36: valores de duração do intervalo PR (s) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0,04	0,05	0,05	0,04
2	0,05	0,06	0,05	0,06
3	0,06	0,06	0,06	0,06
4	0,06	0,05	0,05	0,05
5	0,05	0,06	0,05	0,06
6	0,05	0,05	0,05	0,06

Anexo 37: valores de duração do intervalo QRS (s) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0,05	0,05	0,06	0,05
2	0,05	0,05	0,05	0,05
3	0,05	0,05	0,06	0,05
4	0,05	0,06	0,06	0,06
5	0,05	0,05	0,05	0,05
6	0,05	0,05	0,05	0,05

Anexo 38: valores de duração do intervalo QRS (s) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	1,0	1,4	1,4	1,2
2	0,3	1,2	0,6	0,3
3	1,1	1,3	1,0	0,9
4	0,4	0,5	0,5	0,5
5	0,8	1,1	0,8	0,8
6	1,0	1,0	1,0	0,8

Anexo 39: valores de amplitude de onda R (mV) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	1,1	1,2	1,3	1,2
2	1,1	1,0	1,1	1,0
3	1,6	1,5	1,5	1,5
4	0,5	0,5	0,5	0,5
5	0,6	0,5	0,5	0,5
6	0,8	0,8	0,8	0,8

Anexo 40: valores de amplitude de onda R (mV) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0	1	1	1
2	0	1	0	1
3	0	1	1	0
4	0	1	0	0
5	0	0	1	0
6	0	2	2	0

Anexo 41: demonstração das alterações em morfologia de onda T observadas nos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos estudados (1= inversão de polaridade, 2= manutenção da polaridade com aumento da amplitude para mais que 25% da onda R, 3= inversão da polaridade com aumento da amplitude para mais que 25% da onda R). Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0	1	1	1
2	0	3	3	1
3	0	2	2	0
4	0	0	0	1
5	0	1	0	1
6	0	0	0	0

Anexo 42: demonstração das alterações em morfologia de onda T observadas nos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos estudados (1= inversão de polaridade, 2= manutenção da polaridade com aumento da amplitude para mais que 25% da onda R, 3= inversão da polaridade com aumento da amplitude para mais que 25% da onda R). Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0,16	0,19	0,23	0,19
2	0,22	0,22	0,21	0,21
3	0,21	0,23	0,22	0,20
4	0,19	0,19	0,21	0,21
5	0,20	0,20	0,22	0,19
6	0,20	0,20	0,20	0,17

Anexo 43: valores de duração do intervalo QT (s) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	0,21	0,24	0,22	0,22
2	0,23	0,20	0,21	0,21
3	0,22	0,23	0,22	0,19
4	0,21	0,20	0,20	0,19
5	0,20	0,20	0,18	0,20
6	0,21	0,21	0,19	0,20

Anexo 44: valores de duração do intervalo QT (s) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	140	161	120	137
2	147	130	136	115
3	151	152	148	151
4	133	113	141	181
5	120	157	166	117
6	122	181	171	177

Anexo 45: valores de pressão arterial sistólica (mmHg) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	154	139	154	152
2	135	147	147	159
3	151	117	152	150
4	127	113	126	136
5	174	162	164	179
6	168	158	123	177

Anexo 46: valores de pressão arterial sistólica (mmHg) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 1	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	105	116	89	83
2	99	80	85	80
3	102	80	95	91
4	86	80	105	96
5	99	103	113	91
6	90	127	114	125

Anexo 47: valores de pressão arterial diastólica (mmHg) dos animais de G1 (0,25 mg/kg) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.

GRUPO 2	T0 (pré-envenenamento)	T2 (06 h pós-envenenamento)	T3 (24 h pós-envenenamento)	T4 (72 h pós-envenenamento)
1	99	99	95	94
2	88	91	96	95
3	105	65	97	95
4	75	80	92	82
5	108	106	115	119
6	113	120	100	111

Anexo 48: valores de pressão arterial diastólica (mmHg) dos animais de G2 (0,4 mg/animal) durante os momentos de observação. Botucatu, SP. 2003.