

HIPERGLICEMIA NA INTOXICAÇÃO ESCORPIÔNICA EXPERIMENTAL EM CÃO*

LINEU FREIRE-MAIA, MARCELO CARVALHO FERREIRA e
CARLOS GOMES DA SILVA

Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, Minas Gerais

(Com 3 figuras no texto)

Dentre as diversas ações do veneno de escorpião, uma das mais interessantes, é, sem dúvida, a produção de hiperglicemia e glicosúria, que se observam tanto no homem, picado acidentalmente, como em animais de laboratório, pela intoxicação experimental.

O primeiro autor a abordar êsse problema foi LLNNEI (1914), o qual relata um acidente por picada de escorpião com glicosúria tardia, isto é, 4 dias após a intoxicação.

FRETZ (1925, cit. in MAGALHÃES, 1946) publica três observações de acidentes por picada de escorpião, em que apareceu uma glicosúria transitória, tanto mais pronunciada quanto mais grave o quadro clínico. Êstes dados foram confirmados logo após por GRAHAM (1925, cit. in MAGALHÃES, 1946).

MAGALHÃES (1931), pela primeira vez no Brasil, relata um caso de acidente pela picada de *Tityus serrulatus*, em que foi observada glicosúria, durante a fase de envenenamento, a qual desapareceu dois dias após, com a cura; segundo o A. esta glicosúria é, positivamente, de origem nervosa.

WATERMAN (1938) registra glicosúria intensa em 50% dos acidentados em Trinidad, assim como hiperglicemia, ambas passageiras. Apesar de não citar experiências, admite que a hiperglicemia possa ser devida à aceleração da glicogenólise hepática em virtude da estimulação simpática; além dessa ação principal, haveria outra secundária sobre o pâncreas, diminuindo temporariamente o suprimento de insulina o que impediria a metabolização da glicose.

Alguns meses depois, MAGALHÃES & TUPINAMBÁ (1938), em Nota Prévia, relatam hiperglicemia em coelhos durante a fase aguda da intoxicação experimental pelo veneno de escorpião; à hiperglicemia

* Recebido para publicação a 11 de fevereiro de 1959.

Trabalho do Laboratório de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais (Catedrático: Prof. Octavio de Magalhães) e do Centro de Estudos do Instituto Oswaldo Cruz em Belo Horizonte.

se seguia, às vezes, uma hipoglicemia, nos casos de intoxicação benigna. Em 1940 publicam, detalhadamente, o resultado de suas pesquisas e concluem que a hiperglicemia é de natureza nervosa central, principalmente pela lesão do centro glicorregulador de Claude Bernard no bulbo; afirmam, textualmente que a “excitação tóxica bulbar desce provavelmente pela medula e age pelos nervos esplâncnicos”. Este achado vem confirmar a segunda lei geral da intoxicação escorpionica formulada por MAGALHÃES (1928), segundo a qual a ação do veneno se faz sobre o sistema nervoso central, principalmente sobre o neurovegetativo. A suprarenalectomia bilateral prévia não impediu, nas mãos dos Autores, o aparecimento de hiperglicemia fortíssima.

Finalmente, ANGUIANO, BEYER & ALCARAZ (1956) após experiências realizadas em gatos, chegam à conclusão de que o veneno age não somente sobre os centros glicorreguladores do bulbo mas, também, sobre aqueles situados no hipotálamo posterior e que a resposta à excitação central é mediada através da secreção da medula das glândulas supra-renais; portanto, a supra-renalectomia bilateral, antes da injeção do veneno, impede a resposta hiperglicêmica.

A finalidade do presente trabalho, que nos foi sugerido pelo professor Octavio de Magalhães, é re-estudar o papel das glândulas supra-renais na produção de hiperglicemia, durante a fase aguda da intoxicação escorpionica.

Agradecemos ao Professor OCTAVIO DE MAGALHÃES, o estímulo e a orientação constantes e a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Usamos em nossas experiências 16 cães de ambos os sexos, distribuídos em dois lotes A e B, constituído cada um de 8 cães, de peso variando entre 7,7 e 13,2 kg no lote A e entre 4,3 e 13,0 kg no lote B. Não houve preocupação esmerada em relação ao tempo de jejum dos animais, razão pela qual se verificou tempo médio de jejum de 20 horas.

A anestesia foi feita pelo Nembutal sódico Abbott, em solução álcool-aquosa preparada por nós e injetada na base de 0,03 g por quilo de peso, em uma das veias safenas externas.

O veneno usado foi extraído de vesículas de *Tityus bahiensis*, as quais foram tomadas de escorpiões recentemente mortos ou ainda vivos. Na preparação do veneno, maceramos as vesículas em gral, diluímos o produto em um volume aproximado de 5 ml de água destilada e deixamos decantar as partículas das cápsulas das vesículas. Filtramos o sobrenadante em fina camada de algodão previamente umedecida. Novamente colocamos água destilada no gral para nova diluição, fazendo-se a seguir novo filtrado que se juntava ao primeiro, de tal forma a obter-se um volume de 10 a 15 ml de solução.

As doses usadas foram de duas vesículas por quilo de peso, correspondentes a 0,001546 g de veneno em média, de acordo com os tra-

balhos de MAGALHÃES (1928) em animais de laboratório. Assim, conseguíamos uma intoxicação pelo veneno satisfatória para os nossos trabalhos. Dois cães foram deixados à prova da capacidade letal da dose empregada, ao término das experiências, morrendo aos 25 e 54 minutos respectivamente, após a injeção da peçonha, sendo que do total dos animais utilizados, somente um morreu sem se concluírem os trabalhos. Os demais foram sacrificados por injeção endovenosa de clorofórmio.

As dosagens de glicose foram feitas pelo método de FOLIN e WU em sangue total fluoretado (0,025 g de fluoreto de sódio por ml de sangue). Foi introduzida uma modificação sugerida por FIORENTINO & GIANNETTASIO (1940) com a finalidade de estabilizar a coloração azul obtida após a adição da solução fosfo-molíbdica. A intensidade da coloração foi determinada por processo fotocolorimétrico. Os resultados serão dados em miligramas de glicose por cem mililitros de sangue (mg%).

A ordem dos trabalhos foi, regra geral, a seguinte:

- 1) Anestesia.
- 2) Intervalo de 40 minutos, em média, nos animais do lote A (cães "contrôle"). Cirurgia naqueles do lote B (cães supra-renalectomizados).
- 3) Intervalo de 10 minutos após a cirurgia (lote B).
- 4) Dosagem de glicose sanguínea.
- 5) Injeção do veneno em uma das veias jugulares externas.
- 6) Dosagem de glicose sanguínea em tempos marcados de 5, 10 e 20 minutos.

As dosagens de glicose foram feitas em sangue colhido em uma das veias jugulares externas, expostas cirurgicamente.

A via de acesso usada para a supra-renalectomia bilateral, feita nos animais do lote B, foi abdominal transversa larga, aproximadamente ao nível das últimas costelas. As supra-renais eram dissecadas, ligados os seus pedículos e logo após extirpadas.

Realizamos, também, para controle pessoal, experiências em um cão que foi deixado em repouso durante 2 horas após a supra-renalectomia bilateral. Os resultados das dosagens não serão computados, entretanto, nos resultados finais.

RESULTADOS

Os resultados das experiências estão resumidos na Tabela I (cães do lote A) e na Tabela II (cães do lote B).

A análise da Tabela I nos mostra um aumento da glicemia 5 minutos após a injeção do veneno em 7 cães, sendo que o efeito hiperglicêmico máximo foi obtido, em média, aos 10 minutos. A glicemia média inicial foi de $84,30 \text{ mg}\% \pm 9$ e a glicemia média aos 10 minutos foi

Os gráficos das figs. 1 e 2 nos mostram as curvas de variação da glicemia nos cães do lote A e B, respectivamente, e o gráfico da fig. 3 nos mostra as curvas médias da glicemia nos cães de ambos os lotes.

O cão usado com a finalidade de testar a resposta hiperglicêmica após 2 horas de repouso pesava 7,5 kg. As dosagens de glicose forneceram os seguintes resultados: 1) Antes da anestesia: 86,95 mg %; 2) Duas horas após a supra-renalectomia: 77,00 mg %; 3) Após a injeção do veneno (mesma dose empregada para os cães dos lotes A e B): 114,00 mg % aos 5 minutos, 159,10 mg % aos 10 minutos e 148,00 mg % aos 20 minutos. Portanto, a injeção do veneno produziu um aumento de 82,10 mg de glicose aos 10 minutos, apesar de o cão ter permanecido em repouso durante duas horas.

GLICEMIA

mg %

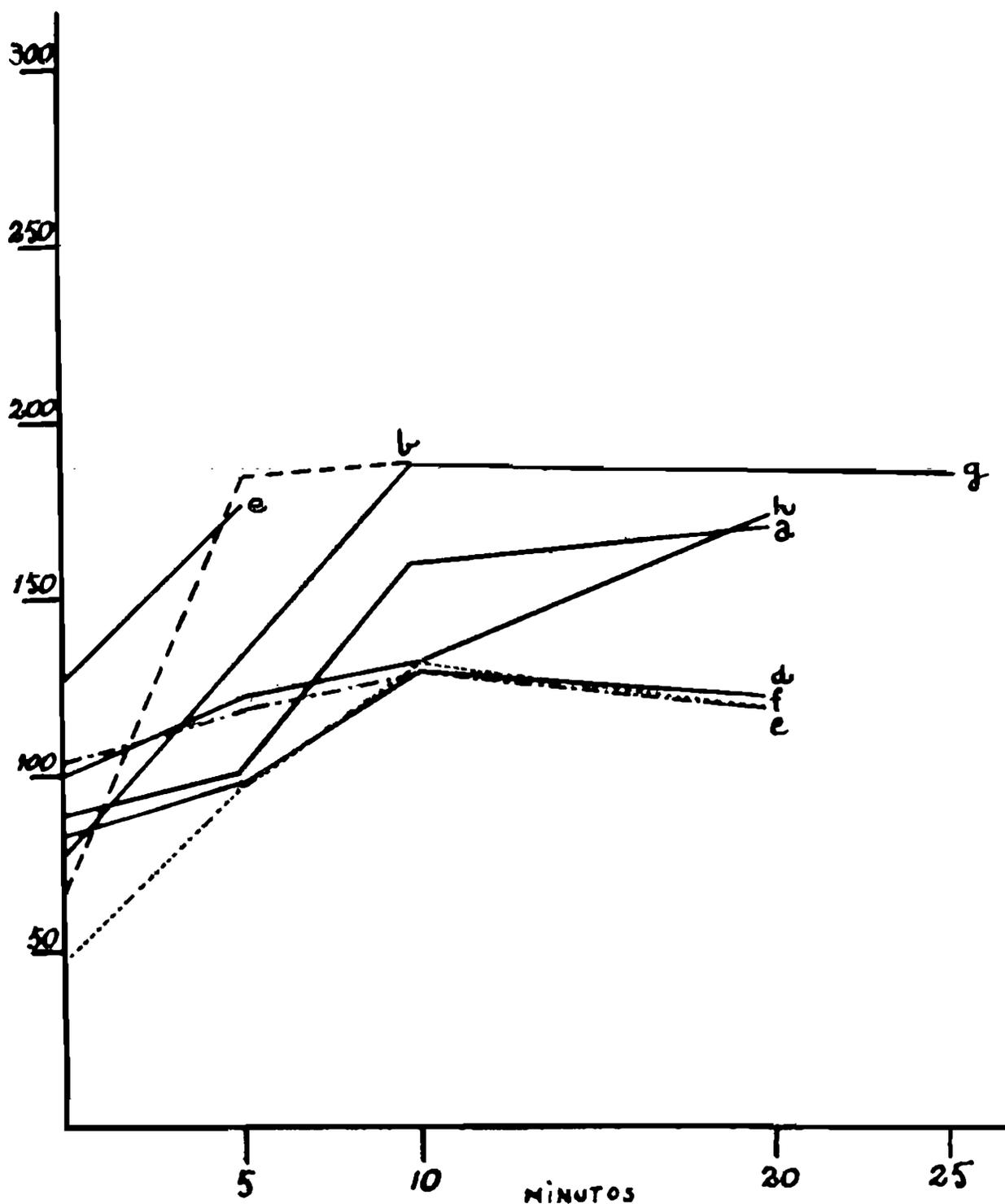


Fig. 1 — Curvas da variação da glicemia em cães com supra-renais.

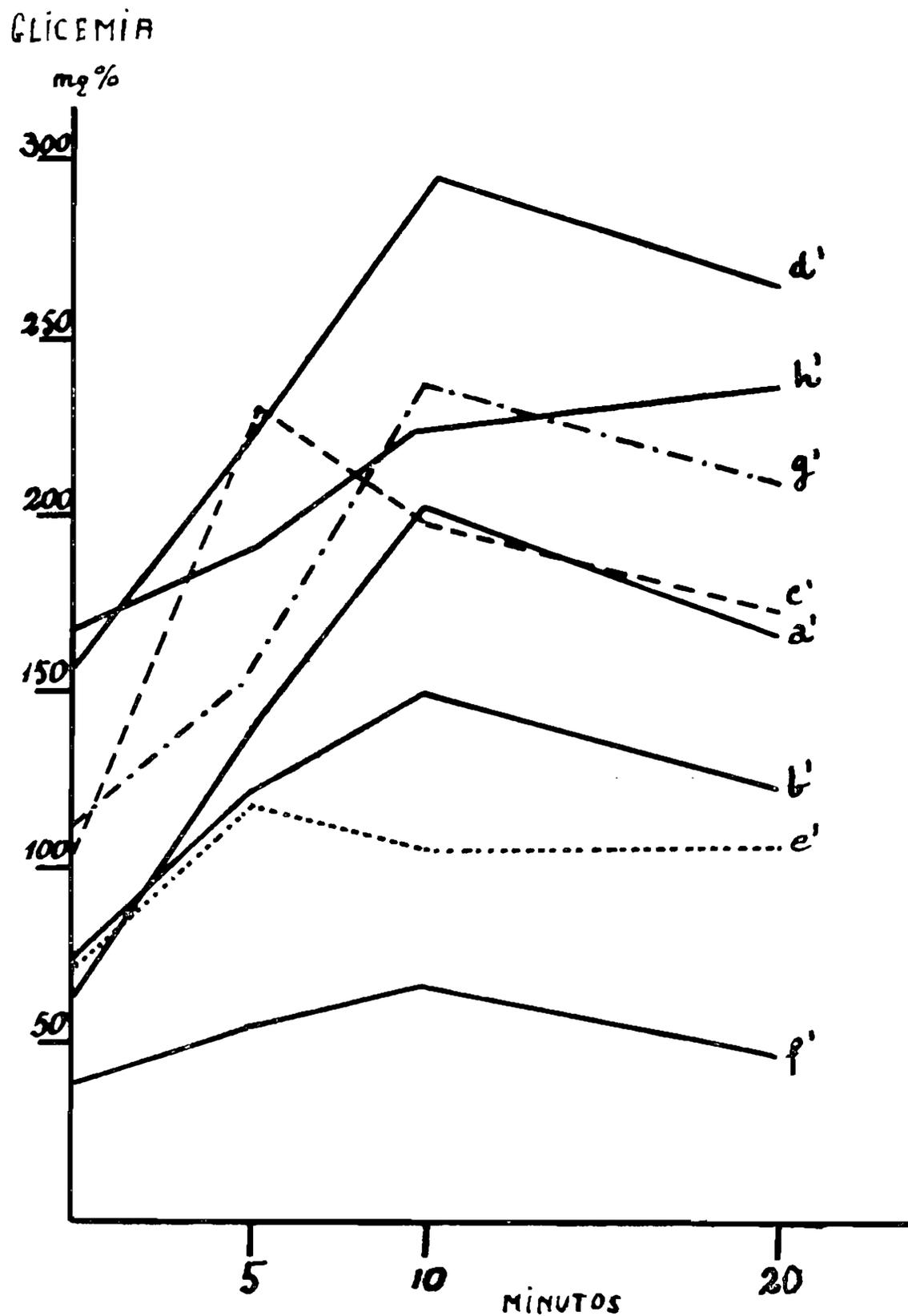


Fig. 2 — Curvas da variação da glicemia em cães sem supra-renais.

DISCUSSÃO

Em virtude dos trabalhos clássicos de CANNON e sua escola, sabe-se que, nos casos de excitação do sistema neurosimpático, a secreção aumentada de adrenalina pela medula da supra-renal é o fator mais importante na liberação da glicose pelo fígado. Ora, há muito foi estabelecido que o veneno do escorpião, agindo sobre estruturas nervosas centrais, produz hiperglicemia através da liberação de adrenalina. Era de supor, portanto, que a adrenalina liberada se originasse da medula da supra-renal, razão por que ANGUIANO e cols. (1956) se

surpreenderam com a afirmativa de MAGALHÃES & TUPINAMBÁ (1940) de que obtiveram hiperglicemia na intoxicação escorpiônica em coelhos, mesmo com a supra-renalectomia prévia. Aliás, STEWART & ROGOFF (cit.

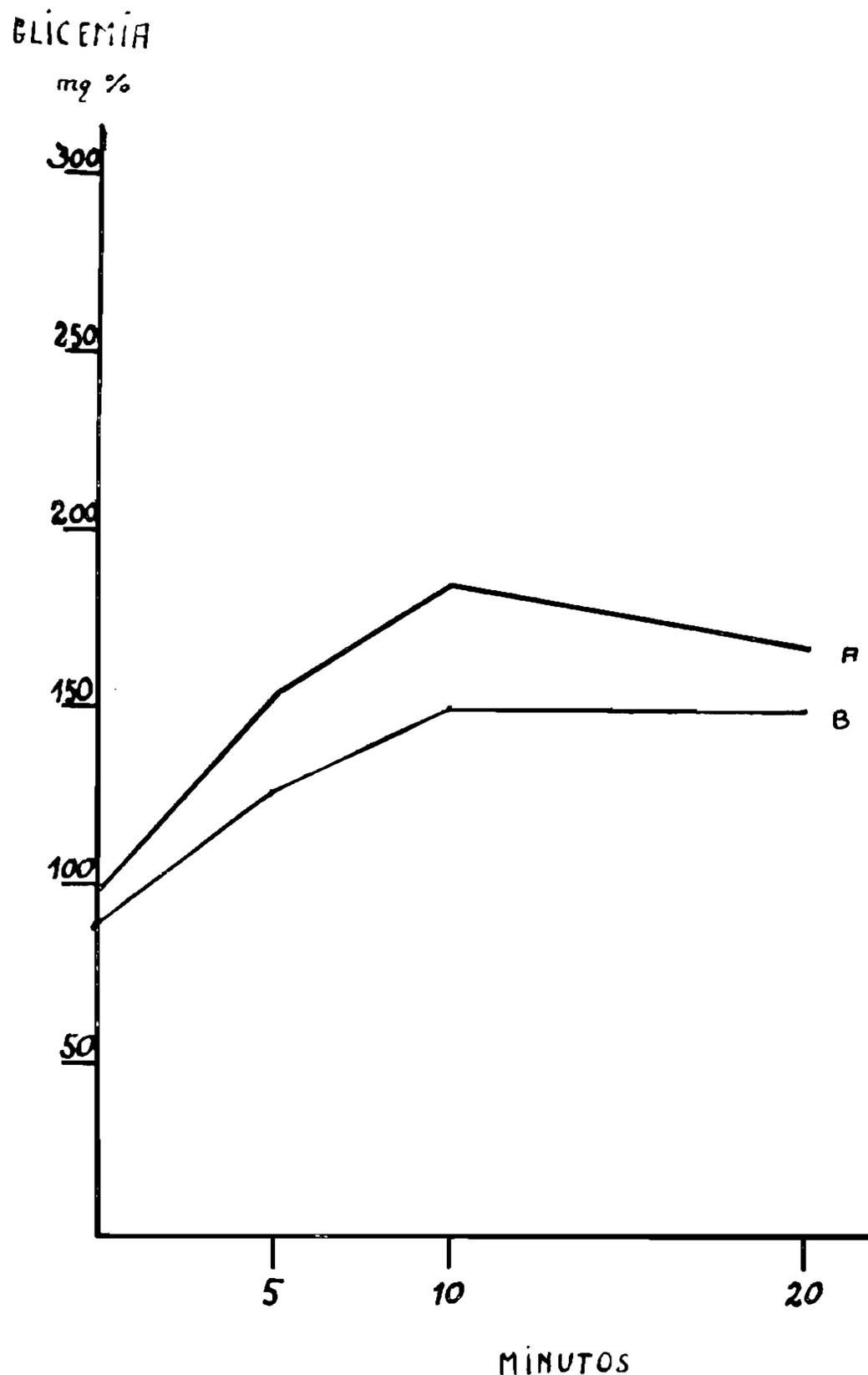


Fig. 3 — Curva média da glicemia em cães sem supra-renais (A) e com supra-renais (B).

in MAGALHÃES, 1946), de um lado e WERTHEIMER & BATHER (cit. *in* MAGALHÃES, 1946) de outro, em pesquisas anteriores, já haviam demonstrado glicosúria bulbar em animais, não obstante a extirpação prévia das glândulas supra-renais.

Uma possível explicação para esta hiperglicemia poderia ser baseada no fato de que a supra-renalectomia bilateral, apesar de produzir fatalmente a morte em cães e gatos, após alguns dias, não tem esta ação drástica em coelhos, pois estes, contrariamente àqueles po-

dem sobreviver definitivamente, em virtude da existência das glândulas supra-renais acessórias, em 20% ou mais dos casos.

Examinando os resultados de nossas pesquisas, podemos concluir que, provavelmente, esta não é a explicação correta, pois obtivemos 8 respostas hiperglicêmicas nos 8 cães submetidos à cirurgia prévia e, como vimos, não há supra-renais acessórias nesta espécie. Alias, já em 1954, RAMOS & CORRADO, trabalhando também em cães, chegaram à conclusão de que a extirpação bilateral das supra-renais não impede a hiperpirose provocada pelo veneno. Agora, nossos dados mostram que não impede, também, a hiperglicemia.

Qual seria, então, o mecanismo de produção de hiperglicemia nos cães supra-renalectomizados?

Segundo HOUSSAY e cols. (1954), em condições agudas o organismo regula o nível de sua glicemia através de duas vias:

1.^a) Via vago-insulínica, que aumenta a secreção de insulina no pâncreas e provoca hipoglicemia.

2.^a) Via simpático-adrenalino-hepática, que aumenta a secreção de adrenalina e nor-adrenalina, as quais, acelerando a glicogenólise no fígado, elevam a glicemia.

A excitação dos centros nervosos produz hiperglicemia, porque a ação simpática é quase sempre predominante. Esta excitação desce pelo nervo grande esplâncnico, indo liberar adrenalina da medula supra-renal e simpática diretamente no fígado. Portanto, a suprarenalectomia bilateral não impede que o estímulo chegue até o fígado e produza hiperglicemia. Poder-se-ia objetar, entretanto, que a simpática liberada pelos nervos hepáticos consiste, principalmente, de nor-adrenalina e que esta é, segundo LUNDHOLM (1950), 13 vezes menos efetiva na produção de hiperglicemia do que a adrenalina. Isto não impede, todavia, que o estímulo direto dos nervos hepáticos após supra-renalectomia, produza hiperglicemia, conforme salienta EVANS (1952).

De qualquer maneira, se admitimos que a medula da supra-renal desempenha um papel na produção da hiperglicemia, é evidente que sua extirpação deve reduzir este aumento.

O aumento médio da glicemia, 10 minutos após a injeção do veneno, foi de 85,45 mg nos cães supra-renalectomizados e de 64,22 mg nos cães não operados. Portanto, o aumento foi menos pronunciado nos cães com supra-renais intactas.

A análise estatística, entretanto, evidenciou que estas diferenças não são significativas, pois o erro-padrão da diferença das médias foi de ± 16 para os dois dados.

Portanto, a hiperglicemia média obtida 10 minutos após a injeção do veneno, nos animais operados (lote B) foi semelhante à obtida nos intactos, o que demonstra que, no caso presente, o papel desempenhado pela medula da supra-renal não é tão importante como querem ANGUIANO e cols. (1954).

Concluindo, podemos dizer que a hiperglicemia obtida nos cães supra-renalectomizados se deve, provavelmente, à liberação de adrenalina e nor-adrenalina, não somente pelos nervos hepáticos, como também por tôdas as terminações pós-ganglionares do sistema simpático, em virtude da excitação de estruturas nervosas centrais provocada pelo veneno; haveria, conseqüentemente, uma aceleração da glicogénólise hepática e hiperglicemia.

Pesquisas em curso nos sugerem a possibilidade de que, além desta ação sobre os centros nervosos centrais, o veneno tenha, também, uma ação simpaticomimética.

CONCLUSÕES

1 — Confirmamos neste trabalho, agora em cães, a produção de hiperglicemia durante a fase aguda da intoxicação experimental, provocada pelo veneno de escorpiões da espécie *Tityus bahiensis*. O efeito máximo foi obtido, em média, 10 minutos após a injeção do veneno.

2 — A supra-renalectomia bilateral prévia não aboliu, em nossas mãos, a hiperglicemia. A curva média da glicemia foi semelhante à observada nos cães com glândulas supra-renais, sendo a hiperglicemia máxima registrada, em média, também aos 10 minutos.

3 — A hiperglicemia obtida nos cães supra-renalectomizados (lote B) se deve, provavelmente, à liberação de simpatina (nor-adrenalina e adrenalina), pelos nervos hepáticos e pelas demais terminações pós-ganglionares do sistema simpático, em virtude da excitação central provocada pelo veneno. Pesquisas em curso sugerem uma ação simpático-mimética do veneno, além da ação central.

SUMMARY

The production of hyperglycemia during the acute phase of scorpion poisoning produced by *T. bahiensis* in dogs is confirmed now. The highest degree on average, was reached 10 minutes after the injection of venom.

In our hands, the previous bilateral adrenalectomy did not avoid the hyperglycemia. The average of the blood sugar level has been similar to that observed in dogs with adrenal glands, the highest blood sugar level was also registered after 10 minutes.

The hyperglycemia obtained in adrenalectomized dogs is, probably, due to the liberation of Sympatin (Nor-adrenalin and adrenalin) as a consequence of the central excitation by the poison on the hepatic nerves and other ganglionar terminations of the Sympathetic Nervous System. Our present researches suggest that the venom has adrenergic action besides the central action.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANGUIANO, L.G., BEYER, F.C. & ALCARÁZ, V.M., 1956, Mecanismo fisiológico de la hiperglicemia causada por el veneno de alacrán. *Bol. Inst. Est. Med. Biol.*, 14(4-6): 93-101.
- BERALDO, W. T., 1958, The pressor effect of peptone in the rat. *Brit. J. Pharm. Chem.*, 13(2): 178-183.
- BRITTON, S.W., 1928, Neural and hormonal factors in bodily activity. Prepotency of medulliadrenal influence in emotional hiperglycemia. *Amer. J. Physiol.*, 86(2): 340-352.
- CANNON, W.B., SHOHL, A.T. & WRIGHT, S., 1911. *Amer. J. Physiol.*, 29: 280 — in BRITTON.
- CORI, C.F. & WELCH, A.D., 1941, The adrenal medulla. *J. Amer. Med. Ass.*, 116(23): 2590-2596.
- DRILL, V.A., 1954, *Pharmacology in Medicine*. Mc-Graw-Hill Book Co., Inc., New York.
- EVANS, C.H.L., 1952, *Principles of Human Physiology*, 11th ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
- FIorentino, M. & GIANNETTASIO, G., 1940, Photometric blood sugar determination by Folin-Wu method; new source of error. *J. Labor. Clin. Med.*, 25(8): 866-868.
- GADDUM, J. H. & GOODWIN, L. G., 1947, Experiments on liver sympathin. *J. Physiol.*, 105(4): 357-369.
- GOODMAN, L. S. & GILMAN, A., 1955, *Pharmacological basis of therapeutics*, 2nd ed., McMillan Co., New York.
- HOUSSAY, B.A. *et alii*, 1954, *Fisiologia Humana*, 3.^a ed., Lib. El Ateneo Ed., Buenos Aires.
- LINNELL, R. Mc *et alii*, 1914, Note on a case of death following the sting of a scorpion. *Lancet*, 1: 1608-1609.
- LUNDHOLM, L., 1950, The effect of 1-nor-adrenalin on the oxygen consumption and lactic acid content of the blood in the rabbit. *Acta Physiol. Scand.*, 21: 195-204.
- MAGALHÃES, O., 1928, Contribuição para o conhecimento da intoxicação pelo veneno dos escorpiões. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 21(I): 5-153.
- MAGALHÃES, O., 1931, Escorpionismo. *Rev. Med. Cir. Brasil*, 39(6): 190-194.
- MAGALHÃES, O., 1935, Escorpionismo. III Memória. *An. Fac. Med. Belo Horizonte*, 4(1): 1-84.
- MAGALHÃES, O., 1946, Escorpionismo. IV memória. *Monogr. Inst. Oswaldo Cruz*, 3: 1-220.
- MAGALHÃES, O. & TUPINAMBÁ, A. A., 1938, Escorpionismo (Nota Prévia). *Brasil Méd.*, 52(29): 651-652.
- MAGALHÃES, O. & TUPINAMBÁ, A.A., 1940, Escorpionismo. *Hospital*, 17 (1): 77-95; (2): 317-319.
- RAMOS, A.O. & CORRADO, A.P., 1954, Efeito hiperpiético do veneno de escorpião (*T. serrulatus* e *T. bahiensis*). *An. Fac. Med. Univ. S. Paulo*, 28(2): 81-98.
- REDGATE, E. S. & GELLHORN, E., 1953, Nature of sympathetico-adrenal discharge under conditions of excitation of central autonomic structures. *Amer. J. Physiol.*, 174 (3): 475-480.
- SUTHERLAND, E.W., 1950, The effect of the hyperglycemic factor of the pancreas and of epinephrine on glycogenolysis. *Rec. Prog. Hormone Res.* 5: 441-463.
- WATERMAN, J.A., 1938, Some notes on scorpion poisoning in Trinidad. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 31(6): 607-624.
- WILSON, W.H., 1901, On the venom of scorpions. *Rec. Egypt. Gov. School Med.*, 2: 7-44.
- WILSON, W. H., 1904, The physiological action of scorpion venom. *J. Physiol.*, 31: 48-49.