

ENSAIO DE DROGAS MIOATIVAS NO DUODENO E NO ÍLEO TERMINAL DA PREÁ – *Cavia aperea aperea* – ERXLEBEN – 1777 (RODENTIA)

José Roberto de OLIVEIRA E SILVA*

- RESUMO: Em doze preás (*Cavia aperea aperea*) provenientes da zona rural do município de São José dos Campos, alimentadas exclusivamente com o capim utilizado na alimentação do gado vacum nesta região do Vale do Paraíba (tipo Imperial, Anapiê e Braquiara), testou-se no duodeno e no íleo terminal destes roedores, usando-se a técnica de perfusão do órgão isolado, *drogas mioativas*. Os animais utilizados nas experiências, no momento da sua utilização, encontravam-se em jejum de 8 horas, de 24 horas ou com alimentação *ad libitum*. Em três preás, 15 dias antes da experimentação foi feita prévia sensibilização, utilizando como antígeno a albumina.
- UNITERMOS: Roedores; drogas; íleo.

Introdução

Dos animais utilizados habitualmente nas experiências de laboratório, os roedores ocupam praticamente um dos primeiros lugares. Entre esses mamíferos, o rato, a cobaia, o hamster e o coelho são os de uso rotineiro.

Quanto a outros roedores, viriam a seguir as preás (*Cavia aperea aperea*), que, embora restritamente, serviram para investigação em imunologia (Von Ubisch & Amaral,¹⁹ Souto & Von Ubisch¹⁸). Citam-se, ainda, as pesquisas de Cavalcanti et al.⁴ relacionadas com a cromatografia, para evidenciação de aminoácidos das proteínas da musculatura uterina da preá, assim como os trabalhos sobre *Leptospirose icterohemorrhagiae*, de Castro et al.,³ e, posteriormente, os estudos experimentais de lepra, de Miranda et al.¹¹

Em relação à Biologia em geral da preá, reduzidos são os dados encontrados em literatura especializada, merecendo especial referência os apresentados por Mattos,⁹ Goeldi⁷ e Castle & Wright.²

* Departamento de Ciências Fisiológicas – Faculdade de Odontologia – UNESP – 12245-000 – São José dos Campos – SP.

Em relação à taxionomia dos roedores, é digno de ser mencionado o notável trabalho de Moojen.¹²

Afora os trabalhos acima citados, apenas eventualmente as preás foram objeto de estudo no atinente à sua biologia e menos ainda no que diz respeito ao seu *comportamento frente aos fármacos*. Constatada a escassez de dados bibliográficos sobre preás e tratando-se de *animal silvestre*, pareceu-nos interessante pesquisá-lo em sua biologia e em seu comportamento quando submetido à ação de drogas, especialmente aquelas que possam despertar interesse clínico. O estudo da preá como animal de experimentação iniciou-se em nosso Laboratório a partir de 1969 e se concretizou nos trabalhos que se seguem: Oliveira e Silva & Dellias,¹³ que, após várias tentativas, conseguiram obter a reprodução de preás em cativeiro. Porém, ao constatarem a morte de inúmeros filhotes, resolveram idealizar um biotério junto ao seu *habitat*, a fim de propiciar às preás, nesse novo ambiente, condições para procriação e sobrevivência dos filhotes, o que foi conseguido.

Com o intuito de fornecer alguns dados a mais sobre a biologia das preás, Mello et al.¹⁰ apresentaram um estudo do tempo de coagulação, da fórmula leucocitária e do teor de hemoglobina, usando técnicas rotineiras de laboratório.

Por ser a reprodução em cativeiro um dos pontos primordiais na utilização de animais silvestres em experiências de laboratório, Dellias & Oliveira e Silva⁵ mostraram a influência da alimentação sobre o aumento do peso, estabelecendo, ainda, comparação com os animais alimentados somente com capim.

Prosseguindo na mesma linha de pesquisa, Oliveira e Silva & Dellias¹⁴ realizaram ensaios de drogas mioativas no íleo terminal da preá. Posteriormente, Oliveira e Silva¹⁵ desenvolveu trabalho experimental sobre a toxicidade da N-(pirrolidino-metil) tetraciclina em preás, após testar a referida droga em diferentes doses e em diversos lotes de animais em faixas etárias diversas, concluindo ser de 10 mg/kg da droga a "dose de segurança", quando em administração única por via intraperitoneal.

Mais recentemente, Oliveira e Silva¹⁶ apresenta dados relativos aos efeitos da N-(pirrolidino-metil) tetraciclina, sobre o germe dentário do incisivo superior e sobre o sangue da preá.

Material e métodos

Foram utilizados doze preás de ambos os sexos, de idades e pesos diversos, variando-se a dose e o estado de alimentação do animal.

As preás foram mantidas no biotério da Faculdade de Odontologia do Campus de São José dos Campos, em um cercado de 1,5 X 6,0 metros onde existia água corrente, e foram alimentadas exclusivamente com o capim utilizado na alimentação do gado vacum nesta região do Vale do Paraíba (tipo Imperial, Anapiê e Braquiara).

Após um período de adaptação de cerca de 90 dias ao novo ambiente, onde se obtiveram cinco reproduções, iniciou-se a parte experimental.

A técnica utilizada para a perfusão do duodeno e do íleo terminal foi aquela proposta por Trendelenburg, sendo posteriormente modificada por Bulbring et al.¹ Esta preparação apresenta grande sensibilidade (especialmente o íleo terminal) aos estimulantes da musculatura lisa.

As drogas ensaiadas foram:

- a) Acetilcolina 100 mg/ml
- b) Adrenalina 100 mg/ml
- c) Atropina 10 mg/ml
- d) Prostigmina 2 mg/ml
- e) Histamina 2 mg/ml e a 10 mg/ml
- f) Fenergan 1 mg/ml

O líquido de perfusão utilizado foi o Tyrode (recentemente preparado).

Quadro 1 - Condições dos animais no momento da experimentação

Animal	Sexo	Peso	Estado de Alimentação
1	M	200 g	jejum de 24 horas
2	M	250 g	jejum de 24 horas
3	M	240 g	jejum de 8 horas
4	F	220 g	jejum de 8 horas
5	F	215 g	normal
6	M	90 g	normal
7	M	80 g	normal
8	F	85 g	jejum de 24 horas
9	F	92 g	jejum de 8 horas
10	F	245 g	jejum de 24 horas
11	F	250 g	jejum de 24 horas
12	M	255 g	normal

Normal - alimentação *ad libitum*

Das doze preás utilizadas, oito eram adultas (com cerca de 90 dias de vida e com peso corporal oscilando entre 185 e 256 g, Dellias & Oliveira e Silva⁶ e quatro jovens (filhotes).

Nos animais de números 1, 2, 3, 4, 5, 10 e 12, testamos as drogas no duodeno e no íleo terminal, e, nos demais, apenas no íleo terminal.

Resultados

Tabela 1 - Acetilcolina - íleo terminal - contrações em milímetros

Animal	1 mg	2 mg	4 mg	8 mg	10 mg
1	20	35	45	50	55
2	25	30	40	45	60
3	15	20	25	30	40
4	15	30	35	40	45
5	5	10	15	15	15
6	5	5	15	10	10
7	5	5	10	10	12
8	5	10	15	15	25
9	5	5	15	15	20

Tabela 2 - Prostigmina (0,002 mg) + acetilcolina - íleo terminal - contrações em milímetros

Acetilcolina					
Animal	1 mg	2 mg	4 mg	8 mg	10 mg
1	30	40	45	60	65
2	30	40	60	65	67
3	20	20	30	40	50
4	20	35	40	50	52
5	10	15	25	30	40
6	15	15	25	30	38
7	10	10	20	30	35
8	20	30	40	45	51
9	15	15	20	25	30

Tabela 3 - Atropina (0,01 mg) + acetilcolina - íleo terminal - contrações em milímetros

Acetilcolina					
Animal	1 mg	2 mg	4 mg	8 mg	10 mg
1	10	15	15	15	15
2	20	20	20	20	20
3	10	15	15	15	15
4	5	10	10	10	5
5	1	5	5	5	5
6	2	5	5	5	5
7	1	5	10	10	10
8	5	5	10	10	10
9	5	5	10	10	10

Tabela 4 - Histamina - íleo terminal - contrações em milímetros

Histamina					
Animal	0,002 mg	0,004 mg	0,008 mg	0,016 mg	0,020 mg
1	40	45	50	50	55
2	14	45	50	60	65
3	30	35	40	45	50
4	20	30	40	45	45
5	10	15	25	25	30
6	10	20	25	25	25
7	15	20	25	25	30
8	20	25	30	30	30
9	20	20	25	25	25

Tabela 5 - Fenergan (0,001 mg) + histamina - íleo terminal - contrações em milímetros

Animal	Histamina				
	0,002 mg	0,004 mg	0,008 mg	0,016 mg	0,020 mg
1	5	10	10	-	-
2	5	10	10	-	-
3	-	-	-	-	-
4	5	10	10	-	-
5	5	5	5	-	-
6	-	-	-	10	10
7	-	-	-	10	10
8	-	-	-	5	5
9	-	-	-	10	10

Tabela 6 - Acetilcolina - lavagem (3 vezes) - adrenalina - íleo terminal - relaxamento muscular em milímetros

Animal	Acetilcolina - Adrenalina				
	1 mg	2 mg	4 mg	8 mg	10 mg
1	-5	-10	-10	-	-
2	-5	-10	-15	-	-
3	-5	-10	-15	-	-
4	-5	-10	-15	-	-
5	-5	-5	-5	-	-
6	-	-	-	-10	-15
7	-	-	-	-5	-10
8	-	-	-	-10	-15
9	-	-	-	-5	-10

Tabela 7 - Animais sensibilizados - íleo terminal - contrações em milímetros

Histamina					
Animal	0,01 mg	0,02 mg	0,04 mg	0,08 mg	0,10 mg
10	50	54	62	68	74
11	60	62	66	70	75
12	20	32	38	40	42

Tabela 8 - Fenegan (0,001 mg) + Histamina - animais sensibilizados - íleo terminal - contrações em milímetros

Histamina					
Animal	0,01 mg	0,02 mg	0,04 mg	0,08 mg	0,10 mg
10	10	16	18	18	18
11	10	12	14	14	16
12	2	2	3	4	4

Discussão

Baseando-se nos resultados obtidos em relação ao íleo terminal e ao duodeno da preá, pudemos constatar que, em sete preás que se encontravam em diversos estados em relação à alimentação, a ação das drogas no duodeno foi praticamente nula, apresentando uma reduzida sensibilidade, o que confirma que este segmento do intestino delgado é classicamente utilizado para o coelho (*Oryctolagus cuniculus*) e não é utilizado para a cobaia (*Cavia porcellus*), o que igualmente aconteceu em relação às preás (*Cavia aperea aperea*).

Em relação ao íleo terminal, as respostas à ação das drogas mioativas (à semelhança da cobaia) foram muito significativas, demonstrando uma intensa sensibilidade em função do estado da alimentação, da idade e da prévia sensibilização do animal.

Pudemos ainda constatar que o íleo terminal da preá apresenta um diâmetro menor em relação ao da cobaia (*Cavia porcellus*), apresentando um peristaltismo praticamente constante, mesmo na vigência das drogas espasmódicas (Ach e histamina), e, ainda, um pequeno peristaltismo no caso das drogas antiespasmódicas (atropina).

Como uma variante da técnica clássica conhecida, passamos a linha "tipo Cordonet" lateralmente nas extremidades do íleo em dois pontos para as fixações, respectivamente, na alça de vidro em L dentro da câmara interna de perfusão e na alavanca inscritora, e não no sentido diametral do órgão, com a finalidade de permitir mais facilmente a passagem da solução nutritiva do Tyrode pelo interior do órgão, propiciando respostas mais significativas.

Em três preás adultas, respectivamente no momento da experimentação em jejum de 24 horas, as de números 10 e 11, e em alimentação *ad libitum* a de número 12, foram previamente sensibilizadas (injetadas com 1 ml s.c. e 1 ml i.p. de solução de albumina-clara de ovo a 2%, em fenol a 0,5%, 15 dias antes da experiência).

Sabe-se que a albumina age como antígeno, propiciando a liberação da histamina endógena.

Em relação às drogas testadas no íleo terminal, sabe-se que:

a) *Acetilcolina*: Todos os compostos dessa classe são capazes de produzir aumentos do tono, na amplitude de contrações, e na atividade peristáltica do estômago e intestinos, assim como de aumentar a atividade secretora do trato gastrintestinal.

b) *Prostigmina*: Aumenta a atividade motora dos intestinos delgado e grosso; o colo é particularmente estimulado. A atonia é suprimida ou evitada; as ondas propulsoras aumentam em amplitude e frequência, promovendo-se, desta forma, o peristaltismo.

A atropina inibe, mas não abole completamente, os efeitos intestinais da prostigmina.

c) *Atropina*: Os alcalóides da beladona apresentam um efeito marcante sobre a motilidade do trato gastrintestinal, já que os nervos parassimpáticos suprem quase que exclusivamente o controle nervoso extrínseco do intestino; os impulsos dos nervos simpáticos têm pouca participação na regulação fisiológica do tono e da motilidade. A atropina suprime ou evita a excessiva atividade motora do trato gastrintestinal induzida por agentes parassimpatomiméticos ou substâncias anti-ch E. Em doses moderadas, os alcalóides não bloqueiam outros estimulantes que agem diretamente, como a histamina e a vasopressina, que não atuam sobre os receptores de Ach. Entretanto, as respostas às substâncias que agem através dos plexos intramurais, tais como a nicotina e a 5-HT, são inibidas.

d) *Adrenalina*: Os efeitos da adrenalina nos músculos lisos de diferentes órgãos e sistemas dependem do tipo de receptor adrenérgico existente no músculo, sendo qualitativamente similares aos efeitos de impulsos nervosos adrenérgicos. O músculo liso gastrintestinal geralmente é relaxado pela adrenalina. O tônus intestinal, a frequência e a amplitude das contrações espontâneas são reduzidas.

e) *Histamina*: Estimula ou, mais raramente, relaxa vários músculos lisos. Há larga margem de variações nas reações dos diferentes tecidos, espécies ou mesmo indivíduos. As reações da musculatura intestinal variam também com a espécie e a região,

porém, o efeito clássico é a contração, a resposta contrátil do íleo terminal da cobaia constitui o fundamento para a biodeterminação da histamina. A ação direta sobre o músculo liso é, em geral, responsável pela maioria desses efeitos. Contudo, um componente indireto envolvendo a estimulação de elementos neurais já foi denunciado em preparações intestinais isoladas (Paton & Vane¹⁷), tendo-se feito referência também a uma contribuição reflexa à broncoconstrição. O afluxo de potássio do músculo liso, em resposta à histamina, pode aumentar substancialmente a concentração de potássio plasmático (MacMillan & Vane⁸).

f) *Fenergan*: Os medicamentos bloqueadores H₁ inibem eficazmente a maioria das respostas dos músculos lisos à histamina. No domínio do trato gastrointestinal, os estudos mais profundos têm sido orientados sobre o íleo da cobaia *in vitro*, uma preparação que ilustra a natureza eminentemente competitiva do antagonismo, bem como seu elevado grau de especificidade. Idêntico antagonismo é prontamente demonstrado *in vivo* e em outras regiões do trato gastrointestinal.

Conclusões

A seqüência das drogas testadas, as respostas e os resultados numéricos obtidos foram:

- *Acetilcolina* - Aumento do tono, da amplitude das contrações e na atividade peristáltica (Tabela 1).

- *Prostigmina* mais *acetilcolina* - Efeito potencializador da prostigmina (droga anticolinesterásica), ocorrendo um aumento das amplitudes das contrações da acetilcolina (Tabela 2).

- *Atropina* mais *acetilcolina* - Redução das contrações (bloqueio competitivo da atropina em relação à acetilcolina) (Tabela 3).

- *Histamina* - Contração íleo terminal (Tabela 4).

- *Fenergan* mais *histamina* - Redução acentuada das contrações (bloqueio competitivo) (Tabela 5).

- *Acetilcolina* - Lavagem por três vezes - Adrenalina - contração pela acetilcolina - normal - relaxamento muscular pela adrenalina (Tabela 6).

- *Histamina* - Animais previamente sensibilizados (injetados com 1 ml s.c. e 1 ml i.p. de solução de albumina-clara de ovo a 2%, em fenol a 0,5%, 15 dias antes da experiência) - liberação de histamina endógena - aumento da contração do íleo terminal, do tono e da amplitude das contrações (Tabela 7).

- *Fenergan* mais *histamina* - Animais previamente sensibilizados - redução das contrações do íleo terminal (Tabela 8).

- O duodeno das preás utilizadas para testar as drogas mioativas não apresentou resposta, com resultados praticamente nulos.

– O valor numérico das contrações obtidas com as drogas estimulantes do peristaltismo intestinal (acetilcolina, prostigmina e histamina) foi bastante significativo quando os animais permaneciam em jejum absoluto de pelo menos 24 horas antes da experiência, e diminuía nos animais em jejum de 8 horas e com alimentação *ad libitum*.

– Os resultados obtidos foram mais significativos nos animais considerados adultos (com cerca de 90 dias de vida e com peso corporal oscilando entre 185 e 256 g).

– A prévia sensibilização dos animais, 15 dias antes da experimentação com albumina (antígeno), propiciou respostas bem mais significativas do íleo terminal a histamina exógena.

Agradecimentos

A Ivoneide Ramos Leandro, secretária do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia do Campus de São José dos Campos, pela colaboração na execução deste trabalho no microcomputador.

OLIVEIRA E SILVA, J. R. de. Active muscle drugs in duoden and in terminal ileum of prea *Cavia aperea aperea* – ERXLEBEN – 1777 (RODENTIA). *Rev. Odontol. UNESP, São Paulo*, v. 22, n. 1, p. 73-83, 1993.

- **ABSTRACT:** *In twelve cavies (Cavia aperea aperea), proceeding from the rural zone of São José dos Campos Municipal District, fed exclusively with the grass used in cattle alimentation from this region of the Paraíba Valley (Imperial, Anapiê, and Braquiara type), in duoden and in terminal ileum of them, using the isolate organ perfusion technique, active muscle drugs had been tested. The experimental animals used at the moment they were being used, were in a 8-hours, 24-hours fasting or with, ad libitum alimentation. In three cavies, 15 days before the beginning of the experiment, using albumin as an antigen, a previous sensibilization was done.*
- **KEYWORDS:** *Rodentia; drugs; ileum.*

Referências bibliográficas

1. BULBRING, E., CREMA, A., SAXBY, O. B. A method for recording peristalsis in isolated intestine. *Br. J. Pharmacol.*, v. 13, p. 440, 1958.
2. CASTLE, W. E., WRIGHT, S. Studies of inheritance in Guinea pigs and rats. *Carnegie Inst. Washington Publ.*, v. 241, p. 192-3, 1916.
3. CASTRO, A. F. P., SANTA ROSA, C. A., TROISE, C. Preás (*Cavia aperea aperea*, Linch) Rodentia – Cavidae – como reservatório de leptospira em São Paulo. *Arq. Inst. Biol.*, v. 28, p. 219-22, 1961.

4. CAVALCANTI et al. Cromatografia sobre papel de aminoácidos das proteínas da musculatura uterina (*Cavia aperea aperea* – Rodentia) em biotério, utilizando ração balanceada. Análise de curvas ponderais. *An. Fac. Med. Univ. Recife*, v. 19, n. 2, p. 297-301, 1959.
5. DELLIAS, P. M., OLIVEIRA e SILVA, J. R. Reprodução de preás (*Cavia aperea aperea* – Rodentia) em biotério, utilizando ração balanceada. Análise de curvas ponderais – *Rev. Fac. Odont. São José dos Campos*, v. 3, n. 2, p. 113-8, 1974.
6. DELLIAS, P. M., OLIVEIRA e SILVA, J. R. Ensaio de drogas mioativas no íleo terminal da preá – *Cavia* (Rodentia) – Erxleben, 1777. *Rev. Fac. Odontol. São José dos Campos*, v. 4, n. 2, p. 67-72, 1975.
7. GOELDI, E. A. *Os mamíferos do Brasil*. Rio de Janeiro: Liv. Clássica de Alves, 1893.
8. MacMILLAN, W. H., VANE, J. R. The effects of histamine on the plasma potassium. Levels of cats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 118, p. 182-92, 1956.
9. MATTOS, J. *História Natural*. Porto: Liv. Universal Magalhães e Monz Ed., 1880, v. 2, p. 56-61.
10. MELLO, J. B., DELLIAS, P. M., OLIVEIRA e SILVA, J. R. Dados hematológicos da *Cavia aperea aperea* (Rodentia) – Erxleben, 1777. *Rev. Fac. Odontol. São José dos Campos*, v. 3, p. 15-8, 1974.
11. MIRANDA, R. N. et al. Adaptação de um roedor silvestre (Cavidae) para experimentação em leprologia. *Publ. Cent. Estud. Leprol.* v. 7, p. 8-9, 1967.
12. MOOJEN, J. *Os roedores do Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Livro, 1952. p. 121-3.
13. OLIVEIRA e SILVA, J. R., DELLIAS, P. M. Contribuição para o conhecimento da biologia da preá (*Cavia aperea aperea*). *Cienc. Cult.* v. 21, p. 75-6, 1969.
14. OLIVEIRA e SILVA, J. R., DELLIAS, P. M. Ensaio de drogas no íleo terminal da preá – *Cavia* (Rodentia) – Erxleben, 1777. *Rev. Fac. Odontol. São José dos Campos*, v. 4, p. 67-72, 1975.
15. OLIVEIRA e SILVA, J. R. Toxicidade da N (Pirrolidino-metil) tetraciclina para a preá – *Cavia aperea aperea* (Rodentia) Erxleben – 1777 – *Nota Prévia* – *Rev. Fac. Odontol. São José dos Campos*, v. 5, p. 121-2, 1976.
16. OLIVEIRA e SILVA, J. R. Efeitos da N (Pirrolidino-metil) tetraciclina sobre o germe dentário do incisivo superior e sobre o sangue da preá (*Cavia aperea aperea*), Erxleben, 1777 (Rodentia). *Rev. Fac. Odontol. São José dos Campos*, v. 15/16, p. 115-22, 1986/87.
17. PATON, W. D. M., VANE, J. R. An analysis of the responses of the isolated stomach to electrical stimulation and to drugs. *J. Physiol. (Lond)*, v. 165, p. 10-46, 1963.
18. SOUTO, A. B., Von UBISCH, G. Comportamento da cobaia (*Cavia porcellus*, L) e do preá (*Cavia rufescens*, Lund) em relação aos antígenos tetânicos. *Mem. Inst. Butantã*, v. 12, p. 313-48, 1938.
19. Von UBISCH, G., AMARAL, J. P. Diferença de capacidade de imunização da cobaia (*Cavia porcellus*, L) e do preá (*Cavia rufescens*, Lund) contra a anatoxina diftérica. *Mem. Inst. Butantã*, v. 10, p. 179-89, 1935.

Recebido em 30.9.1992.