

Fisiopatologia e tratamento dos efeitos cardiovasculares e pulmonares no envenenamento por escorpião

Pathophysiology and treatment of cardiovascular and pulmonary effects in scorpion poisoning

Luísa Lazarino Campos^{1*}, Flavyus Luciano Cardoso², Adebald Andrade Filho²

RESUMO

Contexto: Acidentes escorpiônicos são um problema de saúde pública no Brasil. Dentre os 125.000 casos notificados em 2017, as complicações cardiorrespiratórias desencadeadas pelo envenenamento, em especial o choque cardiogênico e o edema agudo de pulmão, foram as principais causas de óbito. **Objetivo:** Caracterizar a fisiopatologia das alterações cardíacas e pulmonares, abordar métodos diagnósticos e descrever tratamentos que tenham impacto na resolução dos sintomas e diminuição na taxa de mortalidade. **Método:** Foi realizada revisão da literatura nos bancos de dados PubMed e Scielo, com inclusão de artigos publicados em inglês ou português que abordassem as alterações cardiopulmonares dos casos graves de escorpionismo e seu manejo. **Resultado:** As alterações cardíacas são atribuídas ao aumento de catecolaminas circulantes, bem como à ação direta das toxinas nas células do sistema cardiovascular. Novas pesquisas demonstram ação do veneno, também, no sistema nervoso central. O método diagnóstico de maior sensibilidade e especificidade para diagnóstico da disfunção cardíaca é a ecocardiografia. O mecanismo do edema pulmonar é atribuído às alterações cardíacas e ao aumento da permeabilidade dos capilares pulmonares. O tratamento em ambos os casos baseia-se no uso do soro antiescorpiônico, que deve ser aplicado por via intravenosa precocemente, tratamento sintomático e medidas de suporte. **Conclusão:** O escorpionismo grave é marcado por alterações cardíacas e pulmonares potencialmente reversíveis. O tratamento se baseia no uso do soro antiescorpiônico e em medidas de suporte. Atualmente foi demonstrado um melhor desfecho dos paciente em estado grave com o uso da dobutamina e/ou prazosina, controle pressórico e ventilação mecânica, quando necessária.

Palavras-chave: Picadas de Escorpião; Venenos de Escorpião; Choque Cardiogênico; Edema Pulmonar.

¹ Faculdade de medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Medicina - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

² Hospital João XXIII, Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Minas Gerais (CIATox-MG) - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

Instituição:

Faculdade de medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Medicina - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

* Autor Correspondente:

Luísa Lazarino Campos

E-mail: llazarino@gmail.com

Recebido em: 30/10/2018.

Aprovado em: 12/03/2020.

ABSTRACT

Context: Scorpion sting represents a public health problem in Brazil. Between the 1250,00 cases notified in 2017 the main causes of death related to scorpion envenomation included cardiorespiratory complications, especially cardiogenic shock and acute pulmonary edema.

Objective: The aim of this review was to characterize the pathophysiology of cardiac and pulmonary changes, to approach available diagnostic methods and to describe possible useful therapeutics that have some impact in resolving symptoms and reducing mortality. **Methods:** A literature review was conducted through PubMed and Scielo online data-bases, including articles published in English or Portuguese that addressed the cardio-pulmonary alterations of severe cases of scorpionism and its management. **Results:** Cardiac changes are attributed to the increase in circulating catecholamines levels as also to the direct effect of toxins in cells that compose the cardiovascular system. New researches demonstrates the action of the scorpion venom on the central nervous system. Echocardiography was the most sensitive and specific diagnostic method to diagnose cardiac dysfunction. The mechanism of pulmonary edema is attributed to cardiac changes and increased permeability of the pulmonary capillaries. The therapeutic in both cases is based on the use of antivenom, which should be given intravenously as soon as possible, symptomatic and supportive measures. **Conclusion:** The severe cases of scorpionism are marked by potentially reversible cardiac and pulmonary symptoms. The supportive treatment established relies on intensive care, including use of dobutamine and/or prazosin, blood pressure control and mechanical ventilation, when indicated.

Keywords: Pulmonary Edema; Scorpion Stings; Scorpion Venoms; Shock; Cardiogenic.

INTRODUÇÃO

Acidentes envolvendo escorpião são os acidentes com animais peçonhentos mais frequentes no Brasil.¹ Os casos se distribuem ao longo de todo o território nacional, apesar de haver maior incidência nas regiões nordeste e sudeste do país.^{1,2} Foram realizadas, no ano de 2016, 91.647 notificações junto ao Sistema de Informação de Notificação de Agravos (SINAN). No ano de 2017 este número aumentou para 125.156 notificações, o que representou o crescimento de 36,5% de casos notificados em um ano. Em 2016 morreram 13 pessoas a cada 10.000 acidentes envolvendo escorpião e, em 2017, a mortalidade foi de 14 pessoas para a mesma proporção de casos.²

A gravidade do quadro clínico desencadeado pelo envenenamento varia com a espécie do escorpião, a quantidade de veneno inoculada e a idade do paciente.^{3,4,5} Dados do Ministério da Saúde mostram que dos 409.021 acidentes escorpiônicos notificados no país entre 2012 e 2016 cerca de 62% ocorreram na faixa etária entre 20 e 64 anos enquanto apenas 12% envolveram crianças entre um e nove anos. No entanto, ao se observar a taxa de mortalidade

devido ao envenenamento escorpiônico, no mesmo período, 39% ocorreram entre um e nove anos.²

Apesar da maioria dos pacientes picados por escorpião apresentarem apenas sintomas locais, crianças possuem um risco aumentado para o desenvolvimento de sinais de gravidade.^{3,4,5} Os quadros mais graves evoluem com alterações cardiorrespiratórias que culminam com instabilidade hemodinâmica, podendo resultar no óbito do paciente. O atendimento precoce e o manejo eficiente modificam a sobrevida nestes casos.^{4,5,6} Para tanto, é necessário entender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas alterações sistêmicas desencadeadas pelas toxinas presentes no veneno, a fim de se estabelecer o uso dos medicamentos e terapias mais efetivos na condução destes casos.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica no qual a busca ocorreu nos bancos de dados PubMed/Medline e Scielo, tendo sido utilizados os descritores “scorpion, treatment, intensive care” e excluído os descritores “cancer, tumor”. Os artigos selecionados incluíram estudos

experimentais ou observacionais conduzidos em crianças ou adultos, sendo em sua maioria publicações compreendidas no período entre 2013 e 2017. Foi necessária a inclusão de artigos anteriores ao período estipulado devido às informações complementares imprescindíveis à esta revisão, ausentes em estudos mais recentes. Foram excluídos os artigos publicados em idiomas que não fossem português, inglês ou espanhol, além de relatos de caso, editoriais e aqueles que não abordam diretamente a fisiopatologia ou o manejo de acidentes escorpiônicos de casos classificados como graves.

REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR

O veneno liberado pelo escorpião contém diversos componentes, como as neurotoxinas, responsáveis por provocar a síndrome do envenenamento. Elas agem nos canais de sódio e potássio causando liberação massiva de neurotransmissores, como catecolaminas e acetilcolina.⁷ Outros mediadores como interleucinas, óxido nítrico e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) também estão envolvidos na sintomatologia desencadeada.⁷

A ação do veneno é capaz de interferir indiretamente em diversas funções do sistema nervoso autônomo, levando à liberação de mediadores vasoativos e desencadeando os principais sintomas cardiorrespiratórios iniciais, como taquicardia. El-Deek et al. demonstrou que crianças admitidas por picada de escorpião apresentavam alta concentração sérica de adrenalina, noradrenalina, enzima conversora de angiotensina (ECA) e aldosterona. Tal fato fica evidente quando se administra antagonistas dos receptores de acetilcolina e de receptores adrenérgicos antes da administração do veneno do escorpião e os sintomas e sinais não são observados.⁸ Esse mecanismo fisiopatológico também explica um dos motivos pelos quais os sintomas desenvolvidos após a picada por escorpião tendem a ser mais intensos em crianças, uma vez que nelas a barreira hematoencefálica ainda se encontra em desenvolvimento, facilitando a penetração e ação das toxinas.⁹

A disfunção cardíaca que se estabelece precocemente é, em parte, justificada por alterações vasculares. As catecolaminas levam à vasoconstrição, o que aumenta a pressão dos vasos capilares e, conseqüentemente, eleva-se a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, dificultando seu esvaziamento e predispondo à precipitação do edema agudo de pulmão juntamente com o aumento da pós-carga no ventrículo direito. Devido a essas alterações há um efeito inotrópico positivo sobre o músculo cardíaco aumentando a demanda por oxigênio.¹⁰

As mudanças visualizadas mais tardiamente no sistema cardiovascular, conhecida como fase miocárdica, não são inteiramente dependentes da liberação de neurotransmissores.^{6,10} Outros mecanismos já estabelecidos são a ação direta do veneno nos canais de sódio das células miocárdicas que leva à intensa despolarização e a vasoconstrição das artérias coronárias devido à ação de citocinas ou catecolaminas, o que desencadeia isquemia miocárdica secundária à hipóxia.^{6,10} Nesse momento, nota-se alteração na contratilidade cardíaca e diminuição do débito cardíaco levando ao choque cardiogênico.¹⁰

Foi observado que no momento da admissão hospitalar não há diferença significativa dos níveis séricos de adrenalina ou noradrenalina entre crianças hipertensas e hipotensas. No entanto, 24 horas após é possível notar importante elevação de ambos os marcadores naquelas crianças com maiores níveis pressóricos. Nos casos de hipertensão, há um aumento de adrenalina, noradrenalina e estimulação da renina. A hipotensão é atribuída ao efeito de depressão colinérgica, estimulação de cininas, prostaglandinas e vasodilatação exagerada por estimulação de β_2 e óxido nítrico, levando à hipovolemia secundária à perda de fluidos. Nesses pacientes, nos quais há um importante declínio na concentração de adrenalina e noradrenalina após 24h, existe uma maior incidência de miocardite e edema pulmonar.⁸

Fukuhara e Bahloul citam a participação de mediadores pró-inflamatórios como as citocinas. Elas seriam responsáveis por mediar quase todas as fases do processo inflamatório que pode potencializar a disfunção miocárdica. Fukuhara realizou um estudo com 23 pacientes que haviam sofrido acidente com o *Tityus serrulatus* e encontrou boa correlação com a gravidade do caso e a concentração sérica de Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), TNF α , Interleucina-1 β (IL-1 β) e Interleucina-10 (IL-10).¹¹ Na pesquisa conduzida por M. Bahloul, com análise de 685 casos que deram entrada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) após acidente com escorpião foi observada a associação entre a presença de síndrome da resposta inflamatória sistêmica e desenvolvimento de insuficiência cardíaca, falência respiratória e edema agudo de pulmão.¹² Estes resultados sugerem que parte das manifestações sistêmicas desencadeadas no envenenamento podem ser mediadas pela liberação de citocinas.

Segundo Miranda CH existe uma grande similaridade entre a cardiopatia encontrada nesses casos e a cardiopatia de Takotsubo. As semelhanças foram observadas ao se comparar ressonâncias magnéticas cardíacas de pacientes com estresse cardíaco induzido pelo veneno escorpiônico com a de pacientes com cardiopatia de Takotsubo. Era sabido que as patologias são desencadeadas pelo aumento súbito de catecolaminas que leva a uma disfunção reversível de ambos os ventrículos. Agora, através de achados radiológicos similares em ambos os casos, com maior acometimento apical e mediano do ventrículo esquerdo com importante edema cardíaco difuso, reforça-se a teoria de que os quadros partilham de mecanismos fisiopatológicos semelhantes.¹³

INDICADORES DA DISFUNÇÃO CARDÍACA

Alguns estudos tentam estabelecer critérios prognósticos fazendo uso de exames laboratoriais e de imagem. Isso poderia guiar o médico na decisão do uso da terapia específica e suportiva de acordo com a gravidade de cada caso.

Osnaia-Romero, no ano de 2016, mostrou a maior prevalência de hipocalemia em casos classificados como moderados ou graves. Esses mesmos pacientes apresentaram aumento no intervalo QT, que predispõe a arritmias, e sugere que há risco de haver falência cardíaca mesmo na ausência de instabilidade hemodinâmica.^{6,14}

Çağlar, em um estudo retrospectivo com amostra de 41 pacientes, verificou que a trombocitose pareceu ser marcador de gravidade, mais sensível e específico que a glicemia e a leucocitose. O autor justifica que o veneno escorpiônico desencadeia a liberação de IL-6, trombopoietina, IL-1 e interleucina-4 (IL-4) que são responsáveis por induzir uma

trombocitose reativa. Nesse mesmo estudo foi constatada relação entre o aumento na contagem de plaquetas com a diminuição da fração de ejeção.³

A ecocardiografia é um bom método para avaliar diversos parâmetros cardíacos e vem sendo utilizada como método diagnóstico para documentar a miocardite em caso de envenenamento por escorpião. As alterações ecocardiográficas mais esperadas são a hipocinesia global de ventrículo esquerdo (VE), regurgitação mitral e diminuição da fração de ejeção. Sofer et al, demonstrou em uma pesquisa envolvendo 93 crianças picadas pelo *Leirus quinquestriatus* a importância da ecocardiografia realizada logo à admissão. Esse procedimento identificou 19 pacientes que desenvolveram falência cardíaca mais precocemente que a medida sérica de Troponina T. É importante ressaltar que nenhuma das crianças com ecocardiograma normal desenvolveu disfunção cardíaca ou deterioração hemodinâmica tanto nessa pesquisa quanto no estudo realizado por Sagarad SV.^{15,16} De acordo com esses autores a identificação de alterações ao exame é capaz de acelerar a introdução de terapia cardíaca específica, o que contribui para um desfecho favorável. No entanto, muitas vezes o uso da ecocardiografia é limitado por não estar disponível em todos os locais de atendimento médico.

Diversos estudos buscam demonstrar o uso de marcadores que se correlacionam com a disfunção cardíaca. É o caso da troponina cardíaca I (cTnI), que pode estar elevada em condições não isquêmicas.^{15,16} No entanto, as evidências disponíveis até o momento mostram resultados divergentes. Sagarad SV conduziu uma pesquisa na Índia com 84 pacientes vítimas de acidente escorpionico na qual 60 destes apresentaram alterações ecocardiográficas à admissão em conjunto com valores de cTnI acima de 0,11 µg/L. O autor concluiu que a cTnI mostrou 100% de sensibilidade e especificidade no diagnóstico de miocardite comparada com a ecocardiografia¹⁵. Sofer S conduziu um estudo com 98 pacientes no qual 93 deles foram submetidos à ecocardiografia à admissão após picada por escorpião e concluiu que a cTnI demonstrou baixa correlação com alterações cardíacas, não sendo recomendada sua utilização como fator preditivo à admissão.¹⁶

Em um estudo prospectivo publicado em 2013, realizado com 30 pacientes, Sagarad SV notou boa correlação entre a medida sérica de N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) e a disfunção de VE diagnosticada por ecocardiografia. Naqueles que apresentavam fração de ejeção (FE) <30% a média do NT-proBNP era de 15200 pg/ml enquanto aqueles que apresentavam FE entre 30 e 50% apresentavam média de 3668,5 pg/ml.¹⁷ Já na pesquisa realizada por Sofer S a NT-proBNP apresentou baixa especificidade e sensibilidade.¹⁶

O uso precoce de ecocardiografia juntamente com cTnI, avaliação clínica e novos biomarcadores, como NT-proBNP, podem ser úteis na redução do número de casos fatais. No entanto, ainda não podem ser os únicos parâmetros usados na definição da conduta médica.¹⁷

TRATAMENTO SUPORTIVO DAS ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES

Os tratamentos propostos atualmente pelo Ministério da Saúde se baseiam em medidas suportivas e no uso da soroterapia específica. Nos últimos anos houve um enfoque no estabelecimento de tratamentos sintomáticos a serem empregados tendo-se em vista os mecanismos fisiopatológicos do envenenamento. A indicação de tratamentos adequados

para o controle de alterações cardiovasculares ocorre de acordo com o estado clínico do paciente.

Em casos graves de envenenamento o tratamento intensivo proposto para outras situações que desencadeiam insuficiência cardíaca aguda e choque cardiogênico parece ser adequado. A terapêutica inclui o emprego da ventilação mecânica, uso de vasodilatadores e inotrópicos.

Alguns casos evoluem com crises hipertensivas, sendo esses mais susceptíveis à apresentação de alterações vasculares tardias e choque cardiogênico.¹⁰ A maioria dos pacientes evolui espontaneamente para níveis pressóricos normais, não sendo necessária nenhuma intervenção imediata.¹⁰ O tratamento é recomendado naqueles casos em que o paciente já apresenta histórico de hipertensão arterial crônica ou no qual há o aparecimento de edema agudo de pulmão.¹⁰ Até o presente momento já foram testadas a hidralazina, óxido nítrico, nifedipina, clonidina e prazosina para manejo pressórico nos acidentes graves após picada de escorpião.¹⁰ A nifedipina pode levar à queda abrupta da pressão arterial determinando hipofluxo sanguíneo em órgãos nobres, portanto, não é recomendada para tratamento de crises hipertensivas.¹⁸ Apesar de efetiva a hidralazina é um vasodilatador com um efeito anti-hipertensivo prolongado e imprevisível capaz de aumentar a frequência cardíaca e o risco de infarto do miocárdio, por isso deve ser evitada no cenário de emergência.¹⁸ O captopril, que além de levar à queda da pressão arterial, impede a degradação da bradicinina, que desempenha um importante papel no desenvolvimento do edema agudo de pulmão, não sendo recomendado nesse contexto. A clonidina, um agonista α_2 -adrenérgico, leva à diminuição da pressão arterial periférica e da frequência cardíaca, efeitos benéficos no contexto do envenenamento escorpionico. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar a sua efetividade nesse contexto.¹⁹ O controle dos níveis pressóricos elevados relacionados ao envenenamento por escorpião deve seguir os cuidados relacionados ao tratamento de emergência hipertensiva por outras causas. Não há um medicamento de escolha, mas deve-se levar em consideração que os efeitos do veneno sobre o sistema nervoso autônomo são lábeis, principalmente após a neutralização das toxinas circulantes pelo soro antiescorpionico. Portanto, nesse cenário, é uma boa prática lançar mão de medicamentos hipotensores tituláveis e de meia vida curta a fim de evitar complicações iatrogênicas.

A revisão literária realizada por Rodrigo e Ganathasan em 2017 mostra o impacto do uso da prazosina no tratamento dos casos graves. Esse medicamento é um antagonista α_1 capaz de mediar a hiperatividade autonômica desencadeada pela picada por escorpião. Ele promove uma redução na pré-carga e na pós-carga do ventrículo esquerdo, sem aumento na frequência cardíaca. Os pacientes submetidos ao tratamento com este medicamento apresentaram menor tempo de permanência hospitalar e menor taxa de mortalidade.²⁰ De acordo com Bahloul M, a prazosina apresenta início de ação rápido, é um medicamento relativamente barato e disponível, não há relatos de anafilaxia e possui grande efetividade. Uma ressalva deve ser feita em relação aos pacientes hipotensos, casos em que ainda não foram realizados estudos para verificar o efeito da droga. O autor atribui ao uso da prazosina no escorpionismo uma redução de 22% na taxa de mortalidade.²¹

Pandi K realizou um estudo comparando o efeito da prazosina associada ao veneno antiescorpionico e o seu

uso sem essa associação. Os pacientes que receberam a primeira terapia tiveram resolução mais rápida dos sintomas autonômicos, menor deterioração do estado geral e requereram menor dose de prazosina quando comparados ao grupo controle.²²

A dobutamina é muito utilizada no manejo da insuficiência cardíaca aguda. Ela promove melhora nos parâmetros hemodinâmicos e pode reduzir a mortalidade em casos graves de envenenamento.¹⁰ Não foram encontrados estudos atuais que indicassem sua eficácia.¹⁰ No entanto, Elatrous S em 1999 realizou um estudo de coorte com 19 pacientes no qual todos apresentavam edema agudo de pulmão e, dez deles, choque cardiogênico. Foi observado que a infusão contínua de $17 \pm 7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de dobutamina levou à normalização da pressão arterial, além de aumento na fração de ejeção e uma melhora na perfusão tecidual. Esse efeito foi associado à redução na pré-carga de ventrículo esquerdo e ventrículo direito e diminuição na pressão de enchimento.²³

Existem na literatura estudos que abordaram a participação de mecanismos pró-inflamatórios na fisiopatologia do envenenamento por escorpião. Decorrente deste fato foi postulado que o uso de esteróides poderia melhorar o desfecho nos casos de envenenamento grave. Apesar disso, dois estudos de Bahloul M em 2013 e 2014 concluíram que a administração de hemissuccinato de hidrocortisona intravenoso não altera o prognóstico de crianças com envenenamento grave.^{24,25} O estudo de Bahloul M de 2013 é um estudo caso-controle com 184 crianças admitidas na UTI no qual metade recebeu infusão de hidrocortisona e o grupo controle não recebeu esteróide. Não foi constatada nenhuma diferença na mortalidade, no uso de ventilação mecânica ou no tempo de permanência na UTI entre os dois grupos.²⁴ O outro estudo de Bahloul et al. realizado em 2014 é um caso-controle retrospectivo que analisou o uso de esteróides em 84 adultos admitidos na UTI após contato com escorpião. Não houve benefícios no uso desses medicamentos.²⁵

FISIOPATOLOGIA DAS ALTERAÇÕES PULMONARES

O edema agudo de pulmão é uma das complicações respiratórias possíveis nos casos graves de envenenamento podendo evoluir para falência respiratória. Esse quadro possui maior incidência nos acidentes envolvendo crianças, que costumam evoluir com maior gravidade.⁵

Diversos mecanismos induzidos pelo veneno do escorpião parecem estar relacionados ao edema pulmonar. Bahloul M e Pucca MB apontam como causas fisiopatológicas para as alterações pulmonares o aumento da permeabilidade dos capilares e as alterações cardiovasculares desencadeadas pelo envenenamento.^{6,21,26}

Poucos estudos abordam causas não cardiogênicas para o edema agudo de pulmão. Em 2013, Bahloul M descreveu que a alteração era um resultado da ação de citocinas no leito dos capilares pulmonares, aumentando sua permeabilidade e levando a um extravasamento de plasma para o espaço alveolar.²⁰ No entanto, Smith WS demonstra, em um estudo com 12 pacientes, que o aumento da permeabilidade vascular é resultado da falência de ventrículo esquerdo com consequente elevação da pressão intravascular que ocasionaria lesões no endotélio permitindo o extravasamento de líquido.^{21,27}

Outros elementos não relacionados às alterações cardíacas são abordados por Pucca MB. O autor ressalta a

relação existente entre o aumento de quininas e a presença de alterações respiratórias e o papel que fatores como leucotrienos e prostaglandinas podem desempenhar na alteração da permeabilidade vascular pulmonar.²⁶ Um estudo experimental em ratos demonstrou que a administração de aprotinina, um inibidor da síntese de quinina, como pré-tratamento diminuiu a incidência de edema agudo de pulmão após o contato com veneno escorpiônico.²⁶ Pucca MB ainda sugere a participação de células mononucleares e polimorfonucleares devido ao aumento de sua infiltração perivascular em ratos que apresentavam edema pulmonar induzido pelo veneno escorpiônico.²⁶

Os mecanismos cardiogênicos envolvidos no edema pulmonar são bem estabelecidos através da ecocardiografia, cintilografia, eletrocardiografia e estudos histológicos. Bahloul et al. apontam que a maioria das complicações respiratórias podem ser resultado de disfunção cardíaca. O edema agudo de pulmão nesses casos é atribuído ao aumento da pressão hidrostática dos capilares pulmonares devido ao aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo.²¹

As alterações miocárdicas se devem a três mecanismos já abordados anteriormente: ao aumento das catecolaminas circulantes devido à estimulação de terminações nervosas, ao efeito direto das toxinas escorpiônicas nas células cardíacas e às alterações desencadeadas na circulação coronariana levando à isquemia do miocárdio.

Há também um aumento na liberação de IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α , ocasionado pela presença das toxinas Ts1 e TsTX-I no veneno escorpiônico. Essas citocinas podem estar diretamente relacionadas com o edema agudo de pulmão, mas atuam, principalmente, na depressão da função miocárdica que leva a alterações pulmonares.²⁶

DIAGNÓSTICO DO EDEMA AGUDO DE PULMÃO

O diagnóstico do edema pulmonar pode ser realizado através de sinais e sintomas clínicos, como a presença de taquipneia, tosse, esforço inspiratório, hipoxemia e a presença de crepitações à ausculta, em associação com alterações nos exames de imagem.⁶ O achado sugestivo na radiografia de tórax é a presença de infiltrado alveolar em um ou em ambos os pulmões. No entanto, o método padrão utilizado para confirmar a suspeita clínica é a medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia.^{24,26}

Em alguns casos é difícil realizar o diagnóstico dessa condição, como na presença de doenças pulmonares prévias ou na ausência de ecocardiograma. Tendo isso em vista Bahloul M. buscou meios quantitativos que possam ajudar na elucidação do quadro. O autor cita a boa sensibilidade e especificidade do peptídeo natriurético para detectar disfunção ventricular esquerda e edema agudo de pulmão.²³ Outros marcadores, como aumento da hemoglobina e concentração plasmática de proteínas, mostraram forte correlação com a presença dessa condição. Foi estabelecido que a concentração protéica maior que 70 g/l possui forte valor preditivo positivo para apontar a presença de edema agudo de pulmão.²³ Essa correlação pode ser explicada, pois no edema pulmonar de origem cardíaca há um extravasamento de grande quantidade de fluido hiposmótico resultando na diminuição de volume plasmático e com consequente aumento da concentração de hemoglobina e proteínas circulantes no sangue.

TRATAMENTO SUPORTIVO DAS ALTERAÇÕES PULMONARES

Oxigenação e suporte ventilatório invasivo ou não invasivo melhoram o estado clínico do paciente com falência respiratória aguda secundária ao edema pulmonar. Outras opções de tratamento incluem o uso de vasodilatadores, inotrópicos, diuréticos e soro antiescorpiônico.²⁴ A terapêutica a ser adotada em pacientes com hipotensão e edema agudo de pulmão ainda não se encontra bem estabelecida.

O objetivo inicial é manter a saturação de oxigênio acima de 92%, que pode ser atingido com o uso de máscara de oxigênio ou com pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP). Abroug F, em seu artigo de revisão publicado em 2015, relata o papel do uso de ventilação não invasiva por capacete na melhora da oxigenação após 2 horas de seu início em três crianças.¹⁰

A intubação traqueal e a ventilação mecânica com aplicação de pressão positiva no final da expiração está indicada quando não se obtiver o resultado esperado com métodos não invasivos, quando houver comprometimento neurológico ou em casos associados ao choque cardiogênico.^{10,24} De acordo com Bahloul M a ventilação mecânica diminui a pressão nos capilares pulmonares, prevenindo a formação do edema, e reduz a pressão venosa central, o que leva ao aumento na circulação da linfa pulmonar favorecendo a remoção do fluido intersticial e a resolução do quadro pulmonar. O uso de nitrato intravenoso e de diuréticos também deve ser considerado.

Bahloul et al. recomenda o uso da dobutamina quando houver evidências da presença de edema agudo de pulmão. O emprego dessa medicação ocorre devido ao mecanismo cardiogênico das alterações pulmonares e sua eficácia é justificada por Elatrous et al. em 1999, em estudo envolvendo 19 pacientes com edema agudo de pulmão devido à picada por escorpião, no qual o uso da dobutamina melhorou a função cardíaca, ocasionou aumento na pressão arterial sistêmica média e levou à redução na pressão de oclusão da artéria pulmonar.^{23,24}

USO DO SORO ANTIESCORPIÔNICO

A administração de soro antiescorpiônico é mandatório para casos moderados em crianças menores de sete anos ou adultos com comorbidades cardiovasculares e para todos os pacientes classificados como casos graves. A dose de soro recomendada varia com a gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente e a quantidade de veneno inoculada.⁶ Para cada 30 a 50 decilitros de veneno inoculado deverão ser administrados de cinco mililitros, em quadros moderados, até 20 mililitros, em quadros mais graves, de soro antiescorpiônico para que as toxinas possam ser neutralizadas.¹²

Uma pesquisa conduzida por Pandi et al. em 2014, com 50 crianças que deram entrada no serviço de emergência com história e sintomas de envenenamento pelo escorpião *Mesobuthus tamulus*, tentou verificar a eficácia do uso do soro. As crianças foram randomizadas em dois grupos. O primeiro grupo, A, incluiu aquelas que receberam prazosina mais soro antiescorpiônico e o segundo grupo, B, incluiu as que receberam apenas prazosina. As crianças do grupo A tiveram menor proporção de deterioração clínica grave e menos disfunção miocárdica quando comparadas com o grupo B. Além disso, 92% dos pacientes do grupo A apresentaram

resolução completa do sintomas simpáticos após 10 horas de instituição do tratamento em comparação com 40% dos pacientes do grupo B. Nos exames laboratoriais foi constatada uma queda nos níveis de CPK total e CPK-MB com o uso do tratamento combinado. Nesse estudo não foram observados efeitos adversos significativos com o uso do soro.²²

Os resultados obtidos por Pandi foram mediante a administração intravenosa do soro em até 8 horas do acidente. Anteriormente foi postulado que não haveriam benefícios na administração tardia do soro uma vez que todo o veneno inoculado já teria atingido os sítios de ação não se encontrando disponível para ser neutralizado. No entanto, Pandi demonstrou benefícios na administração da terapia combinada mesmo quando já havia se passado mais de oito horas do momento da picada. Isso se deve a fato de que, além de sua principal ação em neutralizar as toxinas circulantes, os anticorpos presentes no soro são capazes de criar um gradiente de concentração entre o plasma e os tecidos onde as toxinas se encontram ligadas, liberando-as e facilitando sua excreção. São necessários mais esclarecimentos a respeito da eficácia do soro antiescorpiônico para extrapolar os resultados obtidos por Pandi et al. para outras espécies de escorpião.²² No entanto, grande parte dos autores nacionais e internacionais utiliza a soroterapia e admite sua eficácia. O maior tempo de circulação do veneno permite maior ligação nos tecidos-alvo, podendo piorar o prognóstico desses casos. Portanto, é possível considerar a administração precoce do soro antiescorpiônico como fator que impacta diretamente na sua eficácia.⁴

A maioria dos soros fabricados atualmente são fragmentos de imunoglobulinas heterólogas purificadas com maior proporção da fração neutralizadora visando diminuir o risco do aparecimento de efeitos adversos, como anafilaxia ou reação ao soro.¹² No Brasil o soro é produzido rotineiramente utilizando-se equinos. Apesar de sua efetividade, a produção do soro heterólogo encontra alguns obstáculos como o custo da criação dos animais, a dificuldade na obtenção de maior quantidade de veneno e a produção em larga escala de anticorpos neutralizadores. Tendo em vista os pontos citados e visando um menor risco de efeitos colaterais, pesquisas que buscam desenvolver soro com anticorpos humanos recombinantes vêm ganhando espaço. Atualmente a melhor alternativa descoberta para formulação do soro homólogo foi o Serrumab, um fragmento de anticorpo monoclonal, que mostrou ser capaz de neutralizar as toxinas presentes no veneno escorpiônico. No entanto, sua produção em larga escala ainda não é realidade no país.²⁶

CONCLUSÃO

Escorpionismo grave é uma emergência médica, especialmente, para as crianças abaixo de quatro anos. Potenciais complicações fatais incluem disfunção cardíaca com consequente choque cardiogênico e edema agudo de pulmão, podendo culminar em falência respiratória.

Existe boa correlação da gravidade da disfunção cardíaca com o ecocardiograma. Até o presente momento ainda não se chegou ao consenso sobre a sensibilidade e especificidade de exames laboratoriais, como cTnI, trombocitose e NT-proBNP, para uso como exames preditores de gravidade no acidente escorpiônico.

Atualmente pesquisadores buscam medicamentos que possam influenciar diretamente na fisiopatologia das alterações cardíacas a fim de serem utilizados como tratamento

complementar à soroterapia e às medidas de suporte. Os estudos que avaliam a ação de medicamentos no controle de crises hipertensivas nos casos graves de escorpionismo foram realizados há mais de 20 anos. As drogas neles utilizadas já não são consideradas adequadas para controle pressórico em situações de emergência. Entender a fisiopatologia das complicações cardiorrespiratórias envolvidas nos casos de acidentes escorpiônicos graves é de grande importância para a escolha do medicamento adequado para o controle pressórico.

A prazosina e a dobutamina apresentam impacto na redução da mortalidade e na melhora dos padrões hemodinâmicos. No entanto, o primeiro medicamento teve seu efeito avaliado apenas em pacientes normotensos ou hipertensos. Apesar de marcadores inflamatórios serem liberados com o veneno escorpiônico, não foi observado nenhum benefício associado ao uso de esteróides como tratamento. Estudos experimentais demonstram ação central do veneno e seu papel no desencadeamento de sintomas cardiopulmonares, e sugerem que o uso de drogas que atuem nessa via podem reduzir a gravidade da sintomatologia desencadeada após a picada do escorpião.

Os estudos disponíveis indicam origem multifatorial para o edema pulmonar. A maior parte das evidências apontam para uma causa cardiogênica. Contudo, existem pesquisas que demonstram a participação de citocinas, quininas e leucotrienos aumentando a permeabilidade dos capilares pulmonares, o que resultaria no desencadeamento ou à intensificação do quadro pulmonar. Como terapia complementar é importante manter a saturação de oxigênio suficiente, seja por meio de estratégias invasivas ou não invasivas. No contexto de escorpionismo grave, diante do diagnóstico do edema pulmonar, está indicado o uso da dobutamina.

O uso do soro antiescorpiônico demonstra benefícios na resolução do sintomas simpáticos desencadeados pela toxina e deve ser aplicado por via intravenosa o mais precocemente possível, desde que indicado conforme a classificação do acidente. Acredita-se na maior efetividade do soro quando esse é aplicado mais próximo ao momento da picada pelo escorpião, mas parece existir algum benefício com sua administração tardia. No entanto, tal benefício precisa ser comprovado em estudos consistentes para sustentar a administração do soro nesses casos.

REFERÊNCIAS

- Chippaux JP. Epidemiology of envenomations by terrestrial venomous animals in Brazil based on case reporting: from obvious facts to contingencies. *J. Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2015; 21: 1-17.
- Dourado F. Aracnidismo. 2017. 39 slides. Palestra do Ministério da Saúde em Reunião Técnica para Capacitação de Médicos e Enfermeiros para o Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos, realizada em 03 e 04 de abril de 2018 em Belo Horizonte-MG.
- Çağlar A, Köse H, Babayigit A, Öner T, Duman M. Predictive Factors for Determining the Clinical Severity of Pediatric Scorpion Envenomation Cases in Southeastern Turkey. *Wilderness Environ Med*. 2015; 26(4): 451-458.
- Guerra CMN, Carvalho LFA, Colosimo EA, Freire HBM. Análise de variáveis relacionadas à evolução letal do escorpionismo em crianças e adolescentes no estado de Minas Gerais no período de 2001 a 2005. *J. Pediatr*. 2008; 84(6): 509-515.
- Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na prática clínica. 2ª ed. Belo Horizonte: Folium; 2017
- Bucarechi F, Fernandes LCR, Fernandes CB, Branco MM, Prado CM, Vieira RJ, et al. Clinical consequences of *Tityus babilensis* and *Tityus serrulatus* scorpion stings in the region of Campinas, southeastern Brazil. *Toxicon* 2014; 89: 17-25.
- Cupo P. Clinical update on scorpion envenoming. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48(6): 642-649.
- El-Deek SE, Sayed AA, Nassar AY, Mohey-Eldeen ZM, Eldeeb HM, Meki AM. Role of some vasoactive mediators in scorpion envenomed children: Possible relation to envenoming outcome. *Toxicon*. 2017; 127: 77-84.
- Silva FC, Guidine PA, Machado NL, Xavier CH, De Menezes RC, Moraes-Santos T, et al. The role of dorsomedial hypothalamus ionotropic glutamate receptors in the hypertensive and tachycardic responses evoked by Tityustoxin intracerebroventricular injection. *Neurotoxicology*. 2015; 47: 54-61.
- Abroug F, Souheil E, Ouanes I, Dachraoui F, Fekih-Hassen M, Besbes LO. Scorpion-related cardiomyopathy: Clinical characteristics, pathophysiology, and treatment. *Clin Toxicol*. 2015; 53(6): 511-8.
- Fukuhara YD, Reis ML, Dellalibera-Joviliano R, Cunha FQ, Donadi EA. Increased plasma levels of IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-alpha in patients moderately or severely envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon* 2003;41:49-55.
- Bahloul M, Chabchoub I, Chaari A, Chtara K, Kallel H, et al. Scorpion envenomation among children: clinical manifestations and outcome (analysis of 685 cases). *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83:1084-92.
- Miranda CH, Braggion-Santos MF, Schmidt A, Pazin-Filho A, Cupo P. The first description of cardiac magnetic resonance findings in a severe scorpion envenomation: Is it a stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy like?. *Am J Emerg Med*. 2015; 33.
- Osnaya-Romero N, Acosta-Saavedra LC, Goytia-Acevedo RC, Lares-Asseff I, Basurto-Celaya G, Pérez-Guillé G, et al. Serum level of scorpion toxins, electrolytes and electrocardiogram alterations in Mexican children envenomed by scorpion sting. *Toxicon*. 2016; 122: 103-108.
- Sagarad SV, Thakur BS, Reddy SS, Balasubramanya K, Joshi RM, Kerure SB. Elevated Cardiac Troponin (cTnI) Levels Correlate with the Clinical and Echocardiographic Evidences of Severe Myocarditis in Scorpion Sting Envenomation. *J Clin Diagn Res*. 2012; 6(8):1369-1371.
- Sofer S, Zucker N, Bilenko N, et al. The importance of early bed side echocardiography in children with scorpion envenomation. *Toxicon*. 2013;68:1-8.
- Sagarad SV, Thakur BS, Reddy S, Balasubramanya K, Joshi R, Kerure SB. NT-proBNP in Myocarditis after a Scorpion Sting Envenomation. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7 1: 118-21.
- Varon J, Marik PE. Clinical review: The management of hypertensive crises. *Crit Care*. 2003; 7(5): 374-384.
- Chippaux JP. Emerging options for the management of scorpion stings. *Drug Des Devel Ther*. 2012; 6:165-173.

20. Rodrigo C, Gnanathanan A. Management of scorpion envenoming: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Syst Rev*. 2017; 6: 74.
21. Bahloul M, Chaari A, Dammak H, Samet M, Chtara K, Chelly HE, et al. Pulmonary edema following scorpion envenomation: mechanisms, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2013; 162 (2):86-91.
22. Pandi K, Krishnamurthy S, Srinivasaraghavan R, Mahadevan S. Efficacy of scorpion antivenom plus prazosin versus prazosin alone for *Mesobuthus tamulus* scorpion sting envenomation in children: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2014;99(6):575–80.
23. Elatrous S, Nouira S, Besbes-Ouanes L, Boussarsar M, Boukef R, Marghli S, Abroug F. Dobutamine in severe scorpion envenomation: effects on standard hemodynamics, right ventricular performance, and tissue oxygenation. *Chest*. 1999; 116: 748 – 753.
24. Bahloul M, Chaari A, Ammar R, Allala R, Dammak H, Turki O, et al. Severe scorpion envenomation among children: does hydrocortisone improve outcome? A case-control study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013; 107(6): 349–355.
25. Bahloul M, Chaari A, Dammak H, Ben Algia N, Medhioub F, Ben Hamida C, et al. Impact of Hydrocortisone Hemisuccinate Use on Outcome of Severe Scorpion-Envenomed Adult Patients. *Am J Ther*. 2014; 21 (6): 181-188.
26. Pucca MB, Cerni FA, Junior EL, Bordon KD, Amorim FG, Cordeiro FA, et al. *Tityus serrulatus* venom--A lethal cocktail. *Toxicon*. 2015; 108: 272-84.
27. Smith WS, Matthay MA. Evidence for a hydrostatic mechanism in human neurogenic pulmonary edema. *Chest* 1997;111:1326–33.