

Avaliação da Perfusão e Função Miocárdicas em Vítimas de Escorpionismo Utilizando o Gated-SPECT

Assessment of Myocardial Perfusion and Function in Victims of Scorpion Envenomation Using Gated-SPECT

Alexandre Baldini de Figueiredo, Palmira Cupo, Antônio O. Pintya, Fábio Caligaris, José A. Marin-Neto, Sylvia E. Hering, Marcus Vinicius Simões

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O choque cardiogênico e o edema agudo de pulmão são as principais causas de óbito em pacientes com escorpionismo, cujo mecanismo fisiopatológico ainda é controverso.

Objetivos: Investigar a correlação entre os distúrbios da perfusão miocárdica e a função contrátil do ventrículo esquerdo, em vítimas de escorpionismo.

Métodos: Quinze pacientes submeteram-se à cintilografia de perfusão miocárdica sincronizada com ECG (Gated SPECT), dentro de 72 horas e 15 dias após o acidente escorpiônico. As imagens foram analisadas visualmente por escore semi-quantitativo de perfusão (0 = normal, 4 = ausente) e mobilidade (0 = normal, 4 = acinético), utilizando modelo de 17 segmentos. Para cada paciente foram calculados escores somados de perfusão (ESP) e mobilidade (ESM). A fração de ejeção (FEVE) foi calculada por software comercialmente disponível.

Resultados: Na avaliação inicial, 12 dos 15 pacientes apresentaram alterações da contratilidade e da perfusão miocárdica. O ESP foi de $12,5 \pm 7,3$, o ESM de $17,0 \pm 12,8$ e a FEVE de $44,6 \pm 16,0\%$. Houve correlação positiva entre o ESP e o ESM ($r = 0,68$; $p = 0,005$) e negativa entre o ESP e a FEVE ($r = -0,75$; $p = 0,0021$). Os estudos de seguimento mostraram recuperação da contratilidade global (FEVE de $68,9 \pm 9,5$, $p = 0,0002$), segmentar (ESM $2,6 \pm 3,1$, $p = 0,0009$) e da perfusão (ESP $3,7 \pm 3,3$, $p = 0,0003$). A melhora da FEVE correlacionou-se positivamente com a melhora do ESP ($r = 0,72$; $p = 0,0035$).

Conclusões: Alterações perfusionais miocárdicas são comuns no envenenamento escorpiônico e correlacionam-se topograficamente com a disfunção contrátil. A recuperação da contratilidade correlaciona-se com a reversibilidade dos defeitos perfusionais. Estes achados sugerem a participação de alterações perfusionais miocárdicas na fisiopatologia desta forma de insuficiência ventricular aguda. (Arq Bras Cardiol 2010;94(4): 444-451)

Palavras chave: Escorpiões, cintilografia, perfusão, disfunção ventricular, edema pulmonar.

Abstract

Background: Cardiogenic shock and acute pulmonary edema are the major causes of death of patients with scorpion envenomation, whose pathophysiological mechanism remains controversial.

Objective: To investigate the correlation between myocardial perfusion abnormalities and left ventricular contractile function in victims of scorpion envenomation.

Methods: Fifteen patients underwent ECG-gated myocardial perfusion scintigraphy (gated SPECT) within 72 hours of, and 15 days after scorpion envenomation. Images were analyzed by means of a semi-quantitative visual perfusion score (0 = normal, 4 = absent) and motion score (0 = normal, 4 = akinesia), using the 17-segment model. Summed perfusion (SPS) and summed motion (SMS) scores were calculated for each patient. Ejection fraction (LVEF) was calculated by a commercially available software.

Results: At baseline, 12 out of the 15 patients presented abnormal myocardial perfusion and contractility. Mean values of SPS, SMS and LVEF were 12.5 ± 7.3 , 17.0 ± 12.8 , and $44.6 \pm 16.0\%$, respectively. A positive correlation between SPS and SMS ($r = 0.68$; $p = 0.005$) and negative correlation between SPS and LVEF ($r = -0.75$; $p = 0.0021$) were found. The follow-up studies showed recovery of global contractility (LVEF of 68.9 ± 9.5 , $p = 0.0002$), segmental contractility (SMS of 2.6 ± 3.1 , $p = 0.0009$) and perfusion (SPS of 3.7 ± 3.3 , $p = 0.0003$). Improvement of LVEF correlated positively with improvement of SPS ($r = 0.72$; $p = 0.0035$).

Conclusions: Myocardial perfusion abnormalities are common in scorpion envenomation and correlate topographically with the contractile dysfunction. Recovery of contractility correlates with reversibility of perfusion defects. These findings suggest the participation of myocardial perfusion abnormalities in the pathophysiology of this form of acute ventricular failure. (Arq Bras Cardiol 2010;94(4): 418-425)

Key words: Scorpions; radionuclide imaging; perfusion; ventricular dysfunction; pulmonary edema.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marcus Vinicius Simões •

Rua Humaitá 461, apartamento 24 - Santa Cruz - 14020-680 - Ribeirão Preto, SP - Brasil

E-mail: simoesmv@yahoo.com

Artigo recebido em 05/11/08; revisado recebido em 25/06/09; aceito em 09/07/09.

Introdução

Os escorpiões são responsáveis por um dos mais antigos problemas de saúde pública que a humanidade já enfrentou. No Brasil acidentes escorpiônicos são comuns, mesmo levando em conta a subnotificação dos casos leves. Segundo a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), entre janeiro de 1990 e dezembro de 1993, foram notificados 24.826 casos, com 143 óbitos¹.

As manifestações cardiorrespiratórias, particularmente o choque circulatório e o edema agudo de pulmão são as principais causas de óbito após o acidente escorpiônico. Diversos estudos já descreveram alterações eletrocardiográficas, enzimáticas, ecocardiográficas e hemodinâmicas compatíveis com agressão cardíaca, disfunção contrátil e insuficiência ventricular esquerda aguda nesta síndrome clínica²⁻⁹.

Embora o veneno pareça exercer algum efeito direto sobre a fibra miocárdica, a maior parte dos autores concorda que o fator determinante da disfunção cardíaca seja o efeito das altas concentrações de catecolaminas¹⁰. Além da sobrecarga hemodinâmica provocada pelo aumento da pressão arterial e do retorno venoso, é sabido que o excessivo estímulo catecolaminérgico pode provocar dano miocárdico.

Outro possível mecanismo frequentemente aventado como responsável pelas alterações cardíacas no escorpionismo é a isquemia miocárdica. De fato, observa-se que o eletrocardiograma das vítimas de acidentes escorpiônicos graves mostra frequentemente alterações compatíveis com isquemia miocárdica: supra e infradesnivelementos do segmento ST e zonas eletricamente inativas, muitas vezes associados à elevação dos níveis das enzimas cardíacas. A isquemia miocárdica no envenenamento escorpiônico pode ser decorrente do hiperestímulo de receptores alfa-adrenérgicos, que provocaria constrição microvascular na circulação coronariana.

A participação da isquemia miocárdica na fisiopatologia do acidente escorpiônico em humanos foi sugerida em poucos estudos clínicos¹¹⁻¹³. Em relato anterior, demonstramos a presença de graves alterações perfusionais miocárdicas transitórias em vítimas de escorpionismo grave¹⁴. Entretanto, a avaliação da função ventricular e da perfusão miocárdica foram realizadas por métodos de imagens diferentes - Ecocardiograma e SPECT de perfusão miocárdica, respectivamente -, e de forma não simultânea. O objetivo da presente investigação é analisar detalhadamente a correlação topográfica entre alterações da perfusão e da função ventricular esquerda, incluindo o acompanhamento da evolução temporal, mediante análise simultânea desses parâmetros, com imagens de gated-SPECT de perfusão miocárdica.

Métodos

Critérios de Inclusão

Foram prospectivamente considerados para inclusão neste estudo, pacientes de ambos os gêneros, sem limites de idade, previamente hígidos, vítimas de acidentes escorpiônicos clinicamente classificados como moderados ou graves (pela presença de sintomas sistêmicos de hiperatividade simpática ou parassimpática ou manifestações cardiorrespiratórias

que traduzissem ação sistêmica do veneno). O trabalho foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, e as pessoas responsáveis pelos pacientes assinaram termo de consentimento.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que exibiram instabilidade clínica que impossibilitasse seu deslocamento ao Serviço de Medicina Nuclear para realização dos estudos cintilográficos em tempo hábil, gravidez, lactação.

Protocolo de estudo

Todos os pacientes receberam soro antiveneno de escorpião precedido de corticoides e anti-histamínicos endovenosos para prevenir ou minimizar reações de hipersensibilidade imediata (hidrocortisona, polaramine e ranitidina) e tratamento de suporte, incluindo oxigênio sob cateter nasal, diuréticos e agentes inotrópicos naqueles casos em que se julgou necessário. Os seguintes exames eram realizados na admissão e de forma seriada em todos os pacientes incluídos no estudo: hemograma, função renal, eletrólitos, glicemia, CKMB, eletrocardiograma, radiografia de tórax.

Estudo perfusional miocárdico ("Gated Spect")

Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram cintilografia de perfusão miocárdica com administração de ^{99m}Tc-SESTAMIBI em repouso dentro das primeiras 72 horas após o acidente escorpiônico. Os exames foram repetidos entre o período de uma a duas semanas após o início do quadro; e em dois pacientes em que persistiram alterações perfusionais graves (escore somado de perfusão igual ou maior a 8), os estudos foram repetidos mais tardiamente para acompanhamento evolutivo das alterações encontradas.

Todos os estudos foram adquiridos em gama câmara digital DST-Sopha Medical Vision, equipada com dois detectores de campo médio, retangulares, acoplados a colimadores de baixa energia e alta resolução, com janela energética de aceitação de 20% centrada em 140 Kev (fotopico do ^{99m}Tc).

As imagens tomográficas de emissão foram adquiridas 1 hora após a administração endovenosa, em repouso, de 14,8 MBq/kg (0,4mCi/kg) de ^{99m}Tc - SESTAMIBI utilizando-se protocolo de aquisição com ângulo de varredura de 180°, paciente em posição supina, órbita circunferencial tipo "step-and-shoot", da posição oblíqua anterior direita até a oblíqua posterior esquerda, com 32 projeções, 60 segundos por projeção, com matriz 64x64. As imagens foram adquiridas sincronizadas com o ECG (Gated SPECT) para análise da função contrátil global e segmentar do ventrículo esquerdo, utilizando-se aquisição com 8 quadros por ciclo cardíaco, com janela de aceitação de 50% em torno do valor médio do intervalo R-R.

As imagens de perfusão miocárdica foram processadas em computador dedicado utilizando softwares comercialmente disponíveis (Sopha Medical Vision). Após definição manual dos eixos de reorientação espacial e cálculo de cortes tomográficos nos três planos ortogonais, as imagens eram apresentadas para análise. Cada imagem foi analisada por dois observadores

Artigo Original

independentes que avaliaram de forma semiquantitativa (escores de análise visual) a perfusão e a função contrátil dos diversos segmentos miocárdicos, sendo as eventuais discordâncias resolvidas por consenso. Para esta análise, a parede do ventrículo esquerdo foi subdividida em 17 segmentos¹⁵ (Figura 1) atribuindo-se para cada segmento um escore visual semiquantitativo de perfusão (0 = normal, 1 = hipocaptação discreta, 2 = hipocaptação moderada, 3 = hipocaptação severa, 4 = ausência de captação) e de mobilidade (0 = normal, 1 = hipocinesia discreta, 2 = hipocinesia moderada, 3 = hipocinesia intensa e 4 = acinético).

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada automaticamente utilizando-se software "The Cedars-Sinai Quantitative Gated Spect" (QGS)¹⁶.

Análise Estatística

As variáveis são descritas na forma de média e desvio padrão da média.

Para análise da correlação topográfica entre anormalidades de perfusão e mobilidade segmentar foi utilizado o teste de heterogeneidade de distribuição de frequências de qui-quadrado. Para análise de correlação da intensidade dos distúrbios segmentares de perfusão e mobilidade foi utilizado o cálculo do índice kappa de Cohen.

Para teste da significância da diferença entre médias das variáveis obtidas na situação inicial e seguimento, foi utilizado o teste t pareado quando a distribuição amostral das variáveis era normal, ou Wilcoxon em caso contrário.

O teste de Kolmogorov-Smirnoff foi utilizado para testar-se se a distribuição amostral das variáveis era normal.

Foi estabelecido como significativo um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Aspectos clínicos e laboratoriais

Quinze pacientes foram incluídos no estudo ($n = 15$), 9 do sexo masculino, com idade média de $7,6 \pm 4$ anos. A maior parte dos pacientes deu entrada na Unidade de Emergência dentro das primeiras 3 horas após a picada, extremos de 1 a 6,5 horas. Todos os pacientes apresentavam algum sinal de envenenamento além da dor local, sendo os mais frequentes vômitos, diaforese e alterações do nível de consciência. Dos 15 casos, 12 foram clinicamente classificados como graves, sendo que 7 deles evoluíram com edema agudo de pulmão e 6 necessitaram do uso de aminas vasoativas. Algumas características clínicolaboratoriais desta casuística são mostradas na Tabela 1. Seis pacientes exibiram aumento significativo (excedendo duas vezes o limite do normal) dos níveis séricos de CKMB.

Alterações eletrocardiográficas

Todos os pacientes (com exceção do nº 7) apresentaram em algum momento da evolução significativas alterações eletrocardiográficas. As alterações mais frequentemente encontradas, além da taquicardia sinusal, foram as da onda T e do segmento ST (supra e/ou infradesnivelamento). Em 4

casos observou-se também a presença de "zona eletricamente inativa" transitória que desapareceu em poucos dias.

Avaliação da perfusão miocárdica

Dos 15 pacientes incluídos no estudo, 12 (80%) demonstraram alterações significativas da perfusão miocárdica (escore somado de perfusão > 4), todos com acidentes escorpiônicos clinicamente classificados como graves. Apenas

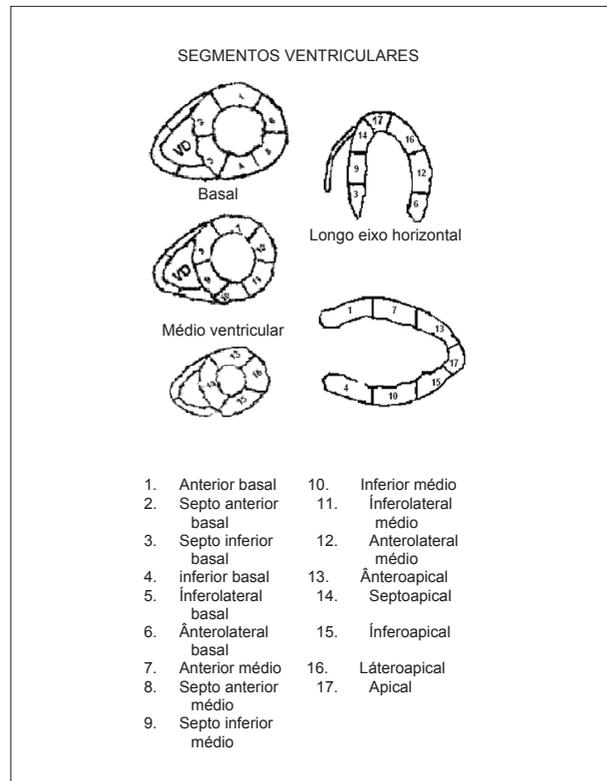


Fig. 1 - Segmentação da parede do ventrículo esquerdo utilizada na análise da perfusão e da contratilidade.

Tabela 1 - Aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes estudados na admissão na Unidade de Emergência

	Média \pm DP	Mínimo	Maximo
Idade (anos)	$7,6 \pm 4,3$	1	15
FC (bpm)	$107 \pm 40,8$	50	175
PA sistólica (mmHg)	$131,9 \pm 22,1$	90	163
PA diastólica (mmHg)	$92,4 \pm 22,1$	50	127
Δt picada/estudo de perfusão (horas)	$30,9 \pm 17,5$	8	68
Glicose (mg/dl)	$301,9 \pm 59,8$	188	400
Potássio (mEq/l)	$3,1 \pm 0,3$	2,75	3,7
CKMB (U/l)	$77,1 \pm 61,8$	11	251
Creatinina (mg/dl)	$0,87 \pm 0,2$	0,7	1,1

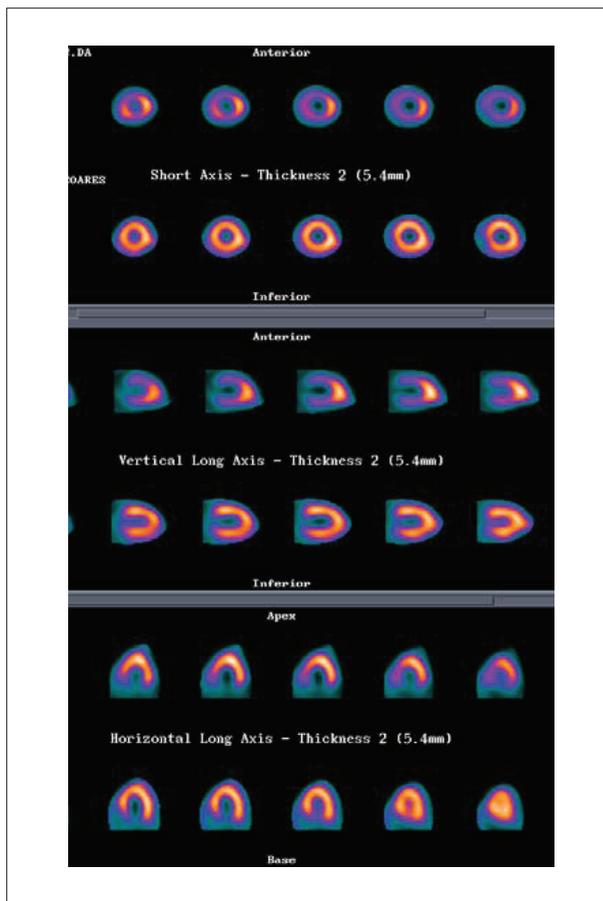


Fig. 2 - Exemplo ilustrativo dos estudos de perfusão miocárdica inicial e de seguimento de paciente com acidente escorpionico grave. Representados cortes tomográficos do eixo curto, eixo longo vertical e eixo longo horizontal, sendo que em cada painel, as imagens alinhadas superiormente referem-se ao estudo inicial e as alinhadas inferiormente ao estudo de seguimento. No estudo da fase inicial, observa-se defeito perfusional grave nas porções basais e médias das paredes anterior, inferior e septal do ventrículo esquerdo. Completa normalização das alterações perfusionais no estudo de seguimento.

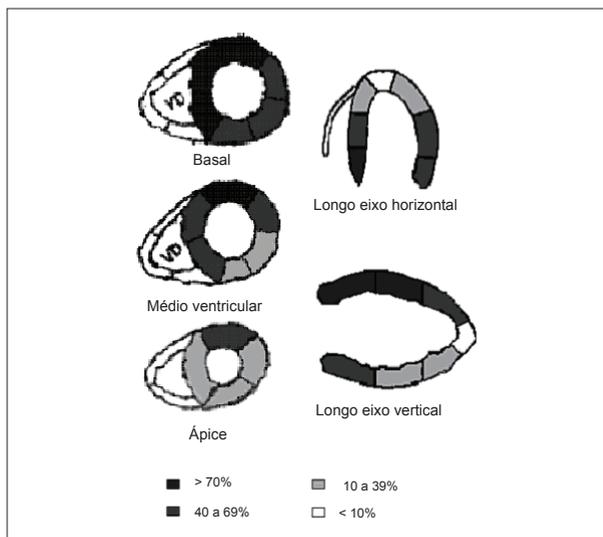


Fig. 3 - Representação gráfica da distribuição da frequência percentual de alterações perfusionais por segmento.

1 paciente com acidente moderado apresentou estudo perfusional normal. O número de segmentos envolvidos por paciente foi de $7,9 \pm 4,2$ e o escore somado de perfusão foi de $12,5 \pm 7,3$.

A distribuição dos defeitos perfusionais não respeitou os limites nem acompanhou a distribuição dos principais territórios de irrigação coronariana (Figura 2). Notou-se elevada frequência de acometimento das porções basais das paredes ventriculares (particularmente paredes anterior e septal), frequência essa que diminuiu progressivamente nas porções médias e principalmente na região apical. A Figura 3 ilustra a distribuição da frequência das alterações perfusionais por segmento miocárdico.

Avaliação da Função Ventricular Esquerda

Observou-se frequentemente a redução da fração de ejeção ventricular esquerda (10 pacientes), com média de $44,6\% \pm 16\%$. Em apenas um paciente não foi possível avaliar a fração de ejeção, por problemas técnicos relacionados à diminuta dimensão da cavidade ventricular.

Em todos os pacientes que apresentaram depressão do desempenho sistólico global do ventrículo esquerdo, esta estava associada a importantes alterações da contratilidade segmentar. De forma semelhante ao que ocorreu com as alterações perfusionais, as porções basais e médias do ventrículo esquerdo foram as que demonstraram maior comprometimento contrátil e a região apical a menos acometida (Figura 4).

Observou-se correlação negativa significativa entre o escore somado de perfusão e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($r = -0,75$ $p = 0,0021$ - análise de correlação de Pearson). Observou-se também correlação positiva entre os escores somados de perfusão e a intensidade das alterações na contratilidade avaliada através do escore somado de mobilidade ($r = 0,68$; $p = 0,0050$ - análise de correlação de Pearson).

Observou-se ainda correlação topográfica significativa entre as alterações perfusionais e de mobilidade. Entre os segmentos em que se detectou alteração perfusional (total de 120) evidenciou-se alteração concomitante da mobilidade em 101. Por outro lado, entre os 135 segmentos que apresentavam perfusão normal 113 exibiam mobilidade também normal. A concordância geral foi de 84% (qui-quadrado = 114.50; $p < 0,0001$).

Observou-se ainda correlação positiva entre a intensidade e extensão do defeito perfusional miocárdico quantificado pelo escore somado de perfusão e os valores de pico de CKMB, $r = 0,61$ $p = 0,0152$. Evidenciou-se também associação significativa entre a ocorrência de alterações eletrocardiográficas e a presença de alterações perfusionais ($p = 0,0440$ teste exato de Fisher). Dos 12 pacientes com alterações perfusionais nos estudos da fase inicial, 8 (67%) apresentaram significativas alterações isquêmicas no eletrocardiograma: supra ou infradesnívelamento do segmento ST de pelo menos 1 mm ou onda Q patológica em pelo menos duas derivações contíguas. Por outro lado, os 3 pacientes que não exibiram anormalidades perfusionais significativas nos estudos de fase inicial apresentaram apenas alterações na morfologia e duração da onda T.

Artigo Original

Avaliação tardia

Evolutivamente, quase todos os pacientes apresentaram significativa melhora do padrão perfusional miocárdico, tendo ocorrido significativa diminuição do escore somado de perfusão ($3,7 \pm 3,3$) em relação ao estudo da fase aguda ($p = 0,0003$, teste t pareado $p = 0,003$, Figura 5).

A melhora perfusional foi acompanhada de recuperação do desempenho sistólico global e segmentar do ventrículo esquerdo. No estudo de acompanhamento observou-se diminuição do escore somado de mobilidade ($2,6 \pm 3,1$, $p = 0,0009$, teste t pareado) e aumento significativo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($68,9 \pm 9,5\%$, $p = 0,0002$, teste t pareado, figura 6) comparativamente ao estudo na fase aguda.

Observou-se correlação positiva entre a recuperação da FEVE e a redução do escore de perfusão ($r = 0,65$, $p = 0,008$, figura 7), mostrando que os pacientes com maior grau de recuperação da função ventricular exibiam concomitante redução das anormalidades de perfusão.

Discussão

Nossos resultados mostram que em pacientes com escorpionismo moderado a grave a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo está intimamente relacionada com distúrbios da perfusão miocárdica. A associação entre as anormalidades de perfusão e função pode ser demonstrada tanto na concordância da distribuição topográfica do acometimento segmentar como na correlação positiva entre os valores individuais da gravidade da anormalidade de perfusão global, estimada pelos escores somados de perfusão, e a intensidade da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, avaliada pela redução da fração de ejeção.

A observação sequencial da evolução das anormalidades de perfusão e função fornece suporte adicional substancial à vinculação entre os distúrbios. A reversão da disfunção ventricular segmentar e global ocorreu de forma paralela à melhora dos distúrbios de perfusão, aspecto demonstrado pela correlação positiva entre a diferença dos escores de perfusão entre a fase aguda e tardia e a melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no mesmo período.

Evidências indiretas apoiando o papel da isquemia miocárdica na gênese da disfunção ventricular sistólica puderam ser encontradas na correlação positiva entre a intensidade das alterações perfusionais na fase aguda do acidente escorpionicó, o nível de elevação das enzimas cardíacas (CKMB) e a intensidade das alterações eletrocardiográficas.

Em conjunto, estes resultados sugerem fortemente que a isquemia miocárdica exerça um papel relevante na fisiopatologia da insuficiência cardíaca aguda transitória associada ao envenenamento escorpionicó.

No presente estudo a avaliação da função ventricular global e segmentar foi realizada através da obtenção de imagens de perfusão miocárdica sincronizadas com ECG, permitindo a avaliação simultânea da perfusão e função miocárdicas, conferindo maior poder de observação da correlação topográfica entre as alterações. No melhor do nosso conhecimento esta é a primeira investigação a aplicar

esse método para estudar a correlação destes parâmetros funcionais em vítimas de escorpionismo. A literatura tem demonstrado repetidamente a acurácia e a reprodutibilidade da quantificação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo Gated SPECT em relação a diversos outros tipos de avaliação (ecocardiograma, ventriculografia radioisotópica, ventriculografia por contraste)¹⁶⁻¹⁸.

A primeira descrição de alteração da perfusão miocárdica após o envenenamento escorpionicó em humanos foi feita por Geron e cols.⁶ que relataram defeitos perfusionais nas porções basais das paredes anterior, septal, inferior e pósterolateral na cintilografia de repouso com ²⁰¹Tl (imagens planares) em

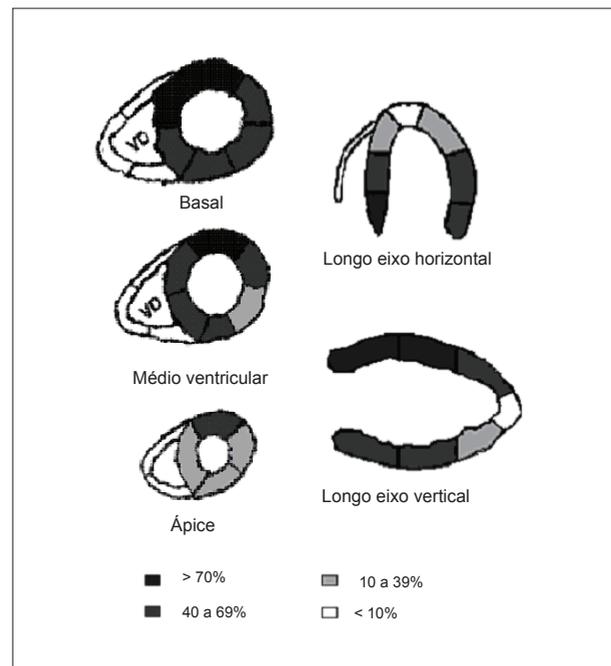


Fig. 4 - Representação gráfica da distribuição da frequência percentual de alterações contráteis por segmento.

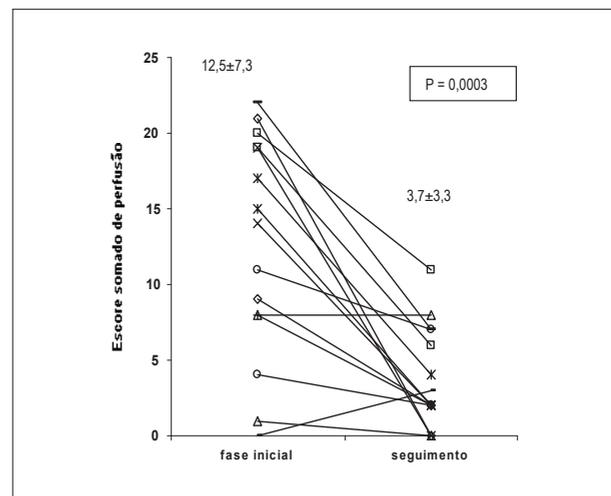


Fig. 5 - Evolução do escore somado de perfusão entre a avaliação realizada na fase inicial e a avaliação de seguimento Teste t pareado ($p = 0,0003$).

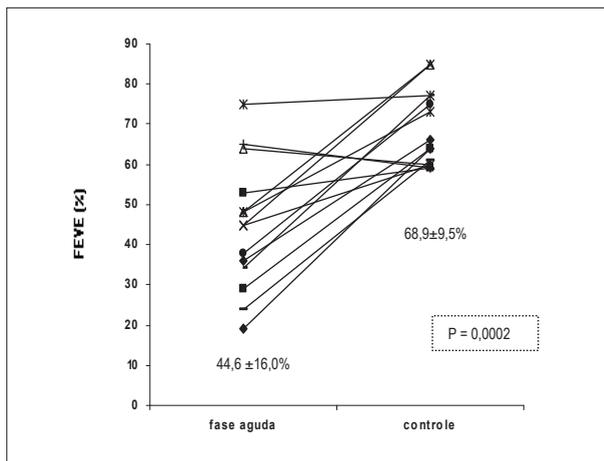


Fig. 6 - Evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre a avaliação realizada na fase inicial e a avaliação de seguimento. Teste t pareado ($p = 0,0002$).

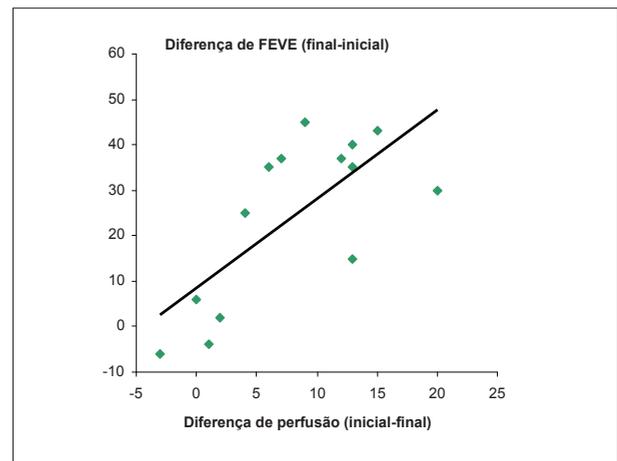


Fig. 7 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre a melhora da perfusão e a melhora da FEVE. Índice de correlação de Pearson ($r = 0,65$; $p = 0,008$).

uma paciente de 14 anos com escorpionismo grave, edema agudo de pulmão com disfunção ventricular.

No estudo de Bahloul e cols.¹³ 6 pacientes com evidências de disfunção ventricular esquerda após acidente escorpiônico foram submetidos à cintilografia de perfusão miocárdica com Tálío-201, 12 a 17 horas após o evento. Em todos os pacientes foram observadas alterações de perfusão miocárdica. Os exames foram repetidos em apenas 2 pacientes após 6 e 15 dias, mostrando recuperação parcial das alterações encontradas.

Os resultados obtidos no presente estudo confirmam algumas das observações iniciais de Bahoul e cols.¹³ e as complementam com outros dados importantes, principalmente no tocante à reversão das anormalidades de perfusão e função em curto prazo após o envenenamento.

Persistência de defeitos de perfusão

Embora a função contrátil global e segmentar do ventrículo esquerdo tenha sido considerada normal nos estudos de seguimento em todos os pacientes, o mesmo não ocorreu com relação à perfusão miocárdica, uma vez que quatro pacientes ainda apresentaram no estudo de seguimento déficits perfusionais considerados significativos (score somado maior do que 4). Os defeitos perfusionais persistentes no estudo de seguimento podem representar alteração funcional residual da microcirculação com redução do fluxo miocárdico em repouso ainda passível de normalização em estudos mais tardios. Por outro lado, é também importante considerar que vários pacientes desta casuística apresentaram elevação significativa dos níveis de enzimas cardíacas traduzindo lesão tissular. Este resultado faz sugerir que os defeitos perfusionais discretos nas imagens de seguimento possam refletir a presença de pequenas ilhas de fibrose miocárdica, insuficientes para provocar comprometimento perceptível da função contrátil global ou segmentar do ventrículo esquerdo, mas, em alguns casos, evidenciadas em um estudo sabidamente sensível como a cintilografia de perfusão. É possível especularmos que tais alterações estruturais inicialmente subclínicas possam cursar

com remodelamento ventricular e comprometimento da função ventricular a longo prazo.

A hipótese de que o acidente escorpiônico possa causar seqüela funcional tardia do ventrículo esquerdo foi originalmente levantada por Sundararaman e cols.¹⁹. Em estudo tipo caso controle realizado na Índia, os autores identificaram a história prévia de envenenamento escorpiônico como fator de risco para desenvolvimento de miocardiopatia dilatada idiopática. Os resultados daquele estudo poderiam sugerir que, apesar da aparente recuperação funcional miocárdica após o acidente escorpiônico, os pacientes persistiriam com algum grau de dano estrutural cardíaco subclínico que, após alguns anos, poderia servir de substrato para sua progressão, remodelamento cardíaco e desenvolvimento de disfunção ventricular sintomática. Dessa forma, o achado de defeitos perfusionais persistentes tardios na nossa casuística poderia servir como reforço indireto dessa hipótese.

Consideramos que o esclarecimento do significado fisiopatológico dos defeitos perfusionais persistentes observados nos estudos de seguimento demandaria a realização de uma nova investigação delineada para esse fim, ou seja, com avaliações seriadas mais tardias da perfusão e função ventricular esquerda.

Mecanismos fisiopatológicos

A análise de nossos resultados evidencia que os distúrbios perfusionais miocárdicos observados nos pacientes com escorpionismo dificilmente seriam explicados por espasmo de ramos coronarianos subepicárdicos. O acometimento preferencial das porções basais e médias do ventrículo esquerdo e a tendência a poupar a região apical não obedece à distribuição dos principais territórios de irrigação dos vasos coronarianos, favorecendo a hipótese de constrição microvascular. De fato, existem vários argumentos fisiopatológicos que reforçam a noção de que o estado hiperadrenérgico, que se constitui um aspecto saliente do quadro escorpiônico, possa causar espasmo microcirculatório e isquemia em diferentes regiões e órgãos.

Artigo Original

Estudos prévios em modelos experimentais demonstraram a correlação entre hiperestímulo adrenérgico e indução de constrição da microcirculação e isquemia em diferentes territórios vasculares²⁰. A indução de isquemia miocárdica pelo estímulo excessivo de catecolaminas pode ocorrer na dependência tanto do intenso aumento do consumo miocárdico de oxigênio (através da importante sobrecarga hemodinâmica ocasionada pela elevação da pressão arterial, taquicardia, aumento da resistência vascular periférica e do retorno venoso), como pela combinação de espasmo coronário e/ou vasoconstrição da microcirculação^{20,21}.

Evidências da indução de espasmo microcirculatório causado pelo hiperestímulo adrenérgico no acidente escorpiônico foram publicados por Zeghal e cols.²² utilizando modelo experimental de envenenamento escorpiônico em ratos anestesiados. Neste estudo, a administração do veneno provocou aumento de 30 a 40 vezes nos níveis plasmáticos de catecolaminas e esteve associado a aumento dose dependente da pressão arterial, das resistências vasculares renal, muscular e periférica total. Estes efeitos foram quase totalmente suprimidos quando as cobaias eram previamente tratadas com fentolamina (bloqueador alfa adrenérgico). Os dados deste estudo mostram no escorpionismo a existência de importante vasoconstrição sistêmica e regional muito provavelmente provocada por hiperestímulo alfa-adrenérgico.

A isquemia miocárdica como mecanismo fisiopatológico parece particularmente relevante quando se considera o quadro clínico do acidente escorpiônico grave. Neste contexto tem chamado a atenção de muitos investigadores, a presença de alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia e lesão miocárdicas e a elevação dos níveis séricos de enzimas indicativas de lesão de fibras cardíacas^{2,3,9}. No presente estudo estas alterações igualmente se consubstanciaram, corroborando as observações anteriores. As alterações eletrocardiográficas foram frequentes em nossa casuística e em alguns casos chegaram a se assemelhar àquelas observadas em casos de infarto agudo do miocárdio. Elevações enzimáticas (CKMB) significativas ocorreram em 8 dos 15 pacientes (valores de ao menos 50 U/l, 2 vezes acima do considerado normal) e outros cinco apresentaram valores limítrofes (entre 25 e 50 U/l).

Os elementos levantados acima apoiam a hipótese de que a disfunção contrátil regional no escorpionismo grave seja causada por espasmo da microcirculação coronariana desencadeado pela excessiva liberação local de catecolaminas a partir das fibras nervosas simpáticas cardíacas que, por sua vez, decorre da ação das neurotoxinas do veneno escorpiônico.

Se as catecolaminas agiriam localmente, produzindo constrição microvascular através da simples estimulação de receptores alfa ao nível das coronárias levando a hipoperfusão, isquemia e "stunning miocárdico" ou se atuariam indiretamente através de complexa interação

neurohormonal da qual participariam outros neuropeptídeos e citocinas conforme foi sugerido por Bahloul e cols.²³ e também por Noura e cols.²⁴ são perguntas ainda sem resposta definitiva. Os dados apresentados neste estudo reforçam fortemente a primeira hipótese como maior determinante de toda a cascata de eventos, embora seja provável que exista participação adjuvante de vários dos demais fatores relacionados acima.

Limitações do presente estudo

Uma das limitações da quantificação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo Gated SPECT que pode ter influenciado os resultados finais da presente investigação diz respeito às dimensões da cavidade ventricular. É sabido que a maioria dos algoritmos tende a subestimar os volumes ventriculares e superestimar os valores de fração de ejeção em corações pequenos. Este fenômeno é decorrente da baixa resolução espacial das imagens cardionucleares que resulta na quase completa obliteração da cavidade ventricular no final da sístole em pacientes com ventrículos de dimensões reduzidas. Como a maioria dos pacientes incluídos no estudo era crianças, isto certamente influenciou na determinação da função contrátil. Assim, os valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo na fase aguda do acidente escorpiônico que em conjunto já se mostravam reduzidos podem estar na verdade superestimados. A análise comparativa da fração de ejeção entre os estudos da fase aguda e de seguimento não é prejudicada por este efeito, uma vez ele ocorre de forma semelhante nos dois estudos.

Os resultados apresentados no presente estudo apoiam a hipótese de que anormalidades da perfusão miocárdica participam da fisiopatogênese da insuficiência cardíaca aguda que frequentemente está presente nos casos de escorpionismo grave.

Agradecimentos

Marcus V. Simões recebe apoio do CNPq (processo PQ Nº309082/2007-2)

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Alexandre Baldini de Figueiredo pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Referências

- Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Manual de diagnóstico de tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2001.
- Hering SE, Jurca M, Vichi F, Azevedo-Marques MM, Cupo P. "Reversible cardiomyopathy" in patients with severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*: evolution of enzymatic, electrocardiographic and echocardiographic alterations. *Ann Trop Paediatr*. 1993;13 (2): 173-82.
- Amaral CFS, Lopes JA, Magalhães RA, Rezende NA. Electrocardiographic, enzymatic and echocardiographic evidence of myocardial damage after *Tityus serrulatus* scorpion poisoning. *Am J Cardiol*. 1991; 67 (7): 655-7.
- Amaral CFS, Rezende NA, Freire-Maia L. Acute pulmonary edema after *Tityus serrulatus* sting in children. *Am J Cardiol*. 1993; 71 (2): 242-5.
- Gueron M, Margulis G, Sofer S. Echocardiographic and radionuclide angiographic observations following scorpion envenomation by *Leiurus quinquestriatus*. *Toxicon*. 1990; 28 (9): 1005-9.
- Geron M, Margulis G, Ilia R, Sofer S. The management of scorpion envenomation 1993 [letter]. *Toxicon*. 1993; 31 (9): 1071-83.
- Karnad DR. Hemodynamic patterns in patients with scorpion envenomation. *Heart*. 1998; 79 (5): 485-9.
- Elatrous S, Nouira S, Besbes-Ouanes L, Bussarsar M, Boukef R, Marghali S, et al. Dobutamine in severe scorpion envenomation. *Chest*. 1999;116 (3): 748-53.
- Cupo P, Hering SE. Cardiac troponin I release after severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*. *Toxicon*. 2002; 40 (6): 823-30.
- Behonick GS, Novak MJ, Nealley EW, Baskin SI. Toxicology update: the cardiotoxicity of the oxidative stress metabolites of catecholamines (aminochromes). *J Appl Toxicol*. 2001; 21 (Suppl 1): S15-22.
- Silveira N P, Moraes-Santos T, Azevedo AD, Freire-Maia L. Effects of *Tityus serrulatus* scorpion venom and one of its purified toxins (toxin γ) on the isolated guinea pig heart. *Comp Biochem Physiol C*. 1991; 98 (2-3): 329-36.
- Margulis G, Sofer S, Zalstein E, Zucker N, Ilia R, Gueron M. Abnormal coronary perfusion in experimental scorpion envenomation. *Toxicon*. 1994; 32 (12): 1675-8.
- Bahloul M, Hamida CB, Chtourou K, Ksibi H, Dammak H, Kallel H, et al. Evidence of myocardial ischaemia in severe scorpion envenomation myocardial perfusion scintigraphy study. *Intensive Care Med*. 2004; 30 (3): 461-7.
- Cupo P, Figueiredo AB, Pazin Filho A, Pintya AO, Tavares Junior GA, Caligaris F, et al. Acute left ventricular dysfunction of severe scorpion envenomation is related to myocardial perfusion disturbance. *Int J Cardiol*. 2007; 116 (1): 98-106.
- Hansen CL, Goldstein RA, Akinboboye DD, Berman DS, Botvinick EH, Churchwell KB, et al. Myocardial perfusion and function: single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol*. 2007; 14 (6): e39-60.
- Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 1995; 36 (11): 2138-47.
- Nichols K, Depuey EG, Rozanski A. Automation of gated tomographic left ventricular fraction. *J Nucl Cardiol*. 1996; 3 (6 Pt 1): 475-82.
- Nichols K, Depuey EG, Rozanski A, Salensky H, Friedman MI. Image enhancement of severely hypoperfused myocardia for computation of tomographic ejection fraction. *J Nucl Med*. 1997; 38 (9): 1411-7.
- Sundararaman T, Olithselvan M, Sethuraman KR, Narayan KA. Scorpion envenomation as a risk factor for development of dilated cardiomyopathy. *J Assoc Physicians India*. 1999; 47 (11): 1047-50.
- Simons M, Downing SE. Coronary vasoconstriction and catecholamine cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1985; 109 (2): 297-304.
- Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol*. 1985; 17 (4): 291-306.
- Zeghal K, Sahnoun Z, Guinot M, Richer C, Giudicelli JF. Characterization and mechanisms of the cardiovascular and haemodynamic alterations induced by scorpion venom in rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 2000; 14 (4): 351-61.
- Bahloul M, Kallel H, Rekik N, Ben Hamida C, Chelly H, Bouaziz M. Cardiovascular dysfunction following severe scorpion envenomation: mechanisms and pathophysiology. *Presse Med*. 2005; 34 (2 Pt 1): 115-20.
- Nouira S, Elatrous S, Besbes L, Boukef R, Devaux C, Aubrey N, et al. Neurohormonal activation in severe scorpion envenomation: correlation with hemodynamics and circulation toxin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005; 208 (2): 111-6.