

**Universidade do Vale do Paraíba
Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento**

Ana Cláudia Paneque Peres

**“Análise das propriedades mecânicas e migração celular em
modelo experimental de injúria pulmonar aguda induzida pelo
veneno de escorpião *Tityus serrulatus*”**

São José dos Campos

2006

Ana Cláudia Paneque Peres

“Análise das propriedades mecânicas e migração celular em modelo experimental de injúria pulmonar aguda induzida pelo veneno de escorpião *Tityus serrulatus*”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, como complementação dos créditos necessários para obtenção do título de Mestrado em Engenharia Biomédica.

Orientador: Prof^o Dr. Luís Vicente Franco de Oliveira

São José dos Campos

2006

P51a

Peres, Ana Cláudia Paneque

Análise das propriedades mecânicas e migração celular em modelo experimental de injúria pulmonar aguda induzida pelo veneno de escorpião *Tityus serrulatus*. / Ana Cláudia Paneque Peres. São José dos Campos: Univap, 2006.

1 Disco laser: Color

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba, 2006.

1. Mecânica Pulmonar 2. *Tityus serrulatus* 3. Injúria pulmonar aguda 4. Venenos I. Oliveira, Luis Vicente Franco de, Orient. II. Título

CDU:615.8

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processo fotocopiadores ou transmissão eletrônica

Assinatura da aluna: *Ana Claudia P. Peres*

Data: *05 | 12 | 2006*

“Análise das propriedades mecânicas e migração celular em modelo experimental de injúria pulmonar aguda induzida pelo veneno de escorpião *Tityus serrulatus*”

Ana Claudia Paneque Peres

Banca Examinadora:

Prof. Dr. LUIS VICENTE FRANCO DE OLIVEIRA (UNIVAP)

Prof.^a. Dra. STELLA ZAMUNER (UNIVAP)

Prof. Dr. FÁBIO KWASNIENSKI (UNIV. MOGI CRUZES)

Prof. Dr. Marcos Tadeu Tavares Pacheco

Diretor do IP&D – UniVap

**À Deus que me fortaleceu em
saúde e espírito, permitindo a
realização deste trabalho.**

Agradecimentos

Ao Professor e Orientador Luís Vicente Franco de Oliveira, pela amizade, paciência, ensinamentos e acima de tudo, pela confiança e incentivo .

Aos meus pais, que torceram por mim nessa caminhada, assim como em todas as outras que percorri, e que sempre serão uma torcida fiel e permanente.

Ao meu namorado Thales, que esteve sempre ao meu lado, e com paciência me incentivou a continuar, principalmente nos momentos de tensão.

À Paula Naomi Nonaka, grande companheira, amiga indispensável na conclusão deste trabalho.

Ao amigo Rodolfo de Paula Vieira que, com paciência e boa vontade, compartilhou seus conhecimentos em histologia.

Aos Professores César Melo Silva e César Amorim pela disposição e paciência.

Aos Professores José Carlos Cogo e Wellington Ribeiro, por me permitirem o uso de seus laboratórios e instrumentos, e por seus ensinamentos.

À Professora Stella Zamuner, pela disposição em compartilhar seus conhecimentos, sempre que solicitada.

Às minhas queridas amigas de laboratório que, juntas, compartilharam os momentos de estudo, descontração, preocupação e as correrias do dia-a-dia.

Às amigas do Laboratório de Fisiologia e Farmacodinâmica pela ajuda, paciência e companhia.

Aos Professores Paulo Barja e Marco Antônio, pelas dúvidas resolvidas.

À Ivone, Valéria e Anderson, funcionários do IP&D, por toda ajuda prestada.

Enfim, agradeço a todos que de alguma maneira, contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

**“Se você tem um ideal, seus erros
produzirão crescimento, seus desafios
produzirão oportunidades e seus medos
produzirão coragem”.**
(Augusto Cury)

“Análise das propriedades mecânicas e migração celular em modelo experimental de injúria pulmonar aguda induzida pelo veneno de escorpião *Tityus serrulatus*”

Resumo

Investigações específicas sobre as repercussões do veneno de *Tityus serrulatus* na mecânica respiratória são escassos. Por isso, faz – se necessário conhecer os efeitos desta possível lesão para que, em eventual acometimento, a intervenção terapêutica seja a mais precoce e eficiente possível. O objetivo deste estudo foi analisar as propriedades mecânicas e migração celular no pulmão, em modelo experimental de injúria pulmonar aguda induzida pelo veneno de escorpião *Tityus serrulatus* (*T.s.*). Foram estudados 24 camundongos *Swiss*, analisados 15 (G15), 30 (G30), 60 (G60), e 180 (G180) minutos após injeção intraperitoneal de solução salina, para o grupo controle, e veneno de escorpião *Tityus serrulatus* ($0,6 \mu\text{g. g}^{-1}$), para os grupos veneno. A dose sub-letal utilizada nos grupos veneno foram determinadas através da DL_{50} obtida previamente. Os parâmetros mecânicos foram coletados através do Método de Oclusão ao Final da Inspiração. A análise estatística foi realizada através do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, teste Kruskal-Wallis ANOVA e o teste de Dunn's para comparações múltiplas, para análise das variâncias. O nível de significância estabelecido foi de 5%. Os valores de elastância estática e dinâmica aumentaram significativamente em todos os grupos de veneno analisados após a aplicação do veneno ($p < 0,05$). Na análise histológica a contagem de células polimorfonucleares apresentou aumento significativo após 15 minutos ($p < 0,05$), retornando a valores basais em G30, G60 e G 180 em vias aéreas. As células linfomononucleares também apresentaram aumento após 15 minutos ($p < 0,05$), retornando aos valores de controle em G30, G60 e G180 em vias aéreas. Assim, conclui-se que o veneno de escorpião *Tityus serrulatus*, apresenta alterações pulmonares a partir de 15 minutos, mantendo o quadro ainda 180 minutos, após a injeção do veneno, e na histologia há aumento da celularidade em 15 minutos, retornando após a valores basais nos demais tempos.

Palavras-chave - mecânica respiratória, propriedades mecânicas do pulmão, *Tityus serrulatus*, veneno.

“Analisis of lung tissue mechanical properties and cellular migration in experimental model of acute pulmonary injury induced by *Tityus serrulatus* scorpion venom”

Abstract

There are very few reports related to specific inquiries on the repercussions of the *Tityus serrulatus* scorpion venom in the respiratory mechanics. It is necessary to study the effects of this kind of lesion, to make possible, the earlier and most effective therapeutic intervention. The aim of this study was to analyze the lungs mechanical properties and cellular migration in an experimental model of acute lung lesion induced by *Tityus serrulatus* scorpion venom. It was studied, 24 *wiss* mice, analyzed 15 (G15), 30 (G30), 60 (G60) and 180 (G180) minutes after intraperitoneal injection of saline (control group) or *Tityus serrulatus* crude venom ($0,6 \mu\text{g.g}^{-1}$). The sub-lethal dose used in venom group, was determined by the LD_{50} previously found. The mechanical parameters were obtained by End Inspiratory Occlusion Method. The statistical analysis was carried through the Kolmogorov-Smirnov test for normality, Kruskal-Wallis ANOVA and Dunn's test, for variance analyses. The significance level was established in 5%. The static and dynamic elastance values increased significantly in all groups after venom inoculation ($p < 0,05$). In histology analysis the polymorphonuclear cell count presented an significant increase after 15 minutes ($p < 0,05$), returning to control values for 30, 60 and 180 minutes in airways. The linfomononuclear cells also presented an increase in 15 minutes, returning to control values for 30, 60 and 180 minutes in airways. In conclusion, the *Tityus serrulatus* scorpion venom presents lung alterations beginning at 15 minutes, still maintaining until 180 minutes, after inoculation of venom, and histology presented increase in cells after 15 minutes, returning to control values in other groups.

Keywords - Respiratory mechanics, properties of lung tissue, *Tityus serrulatus*, venom.

Lista de Figuras

Figura 1 – Escorpião <i>Tityus serrulatus</i>	16
Figura 2 – Lei de Hooke.....	26
Figura 3 – Curva volume-pressão.....	27
Figura 4 – Montagem equipamento X animal.....	41
Figura 5 - Montagem do equipamento.....	41
Figura 6 – Software de aquisição de dados.....	42
Figura 7 – Curvas fluxo e pressão traqueal em relação ao tempo.....	45

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição geográfica das principais espécies do gênero Tityus no Brasil.....	12
Tabela 2 – Parâmetros ventilatórios.....	49
Tabela 3 – Elastâncias estáticas.....	50
Tabela 4 – Elastâncias dinâmicas.....	51

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Médias das elastâncias estáticas dos grupos estudados.....	50
Gráfico 2 – Médias das elastâncias dinâmicas dos grupos estudados.	51
Gráfico 3 – Perfil temporal do influxo de células polimorfonucleares em parede de vias aéreas.....	52
Gráfico 4 – Perfil temporal do influxo de células Linfomononucleares em parede de vias aéreas Células.	53

Lista de Abreviaturas e Símbolos

T.s. – *Tityus serrulatus*

CL – Complacência pulmonar

CPT – Capacidade Pulmonar Total

CRF – Capacidade Residual Funcional

Edyn- Elastância dinâmica do pulmão

Est – Elastância estática do pulmão

i.p. – Intraperitonal

i.v. – Intravenoso

PEEP – Pressão Positiva ao Final da Expiração

Pel – Pressão elástica do pulmão

Pes – Pressão esofageana

Pmáx – Pressão máxima no pulmão

Ptr – Pressão traqueal

Ptr – Pressão traqueal

V – Volume

V' – Fluxo

Sumário

1. Introdução	1
1.1 Objetivos.....	6
1.1.1 Objetivos específicos.....	7
2. Escorpionismo.....	8
2.1 Aspectos epidemiológicos.....	11
2.1.1 Agentes causais.....	11
2.1.2 Distribuição, Morbidade, Mortalidade e Letalidade.....	15
2.1.3 Manifestações Locais.....	16
2.1.4 Manifestações Sistêmicas.....	18
2.2 Tratamento Soroterápico.....	20
2.3 Comprometimentos Respiratórios em Resposta à Indução de Veneno de Escorpião da Classe Tityus serrulatus.....	22
3. Mecânica Respiratória.....	24
3.1 Propriedades Elásticas do Sistema Respiratório.....	25
3.1.1 Propriedades Elásticas do Pulmão.....	29
3.1.2 Propriedades Elásticas da Parede Torácica.....	31
3.1.3 Pressão Esofageana.....	32
3.2 Propriedades Resistivas do Sistema Respiratório das Vias Aéreas.....	33
3.2.1 Resistência Pulmonar.....	33
3.2.2 Resistência da Parede Torácica.....	34
3.3 Viscoelasticidade	35
4. Metodologia.....	36
4.1 Caracterização do Estudo.....	37
4.2 Amostra Experimental.....	37
4.3 Aspectos Éticos e Legais.....	37
4.4 Caracterização dos Grupos Experimentais.....	38
4.5 Veneno	39
4.6 Dose Letal (DL ₅₀).....	39
4.7 Protocolo Experimental.....	39
4.8 Estudo da Mecânica Respiratória pelo Método da Oclusão ao Final da Respiração.....	44

4.8.1	Análise das curvas.....	45
4.9	Análise Estatística.....	47
5.	Resultados.....	48
5.1	Mecânica Respiratória.....	49
5.2	Histologia.....	52
6.	Discussão.....	54
7.	Conclusão.....	62
	Referências Bibliográficas.....	64

1. Introdução

O escorpionismo, em algumas regiões do globo, como o norte africano e o México, constituiu problema médico-sanitário tão importante quanto o ofidismo, ou mesmo mais importante. Com o uso de inseticidas no combate aos escorpiões, o número de acidentes diminuiu, mas não desapareceu (CUPO, HERING; AZEVEDO-MARQUES, 1999).

São notificados anualmente cerca de 8000 acidentes, com uma letalidade variando em torno de 0,51%. Os acidentes por escorpiões são mais frequentes no período de setembro a dezembro. Ocorre uma discreta predominância no sexo masculino e a faixa etária de 25 a 49 anos é a mais acometida. A maioria das picadas atinge os membros, havendo predominância do membro superior, nas mãos e dedos (SECRETARIA DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2003).

Os escorpiões são classificados como animais peçonhentos, pois desenvolveram habilidade de produzir substâncias químicas poderosas e dispositivos de inoculação, sendo capazes de gerar diferentes tipos de reação orgânica no animal no qual as injetaram, geralmente acompanhadas de muita dor (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE JUIZ DE FORA- MG, 2003). Os escorpiões são pouco agressivos e têm hábitos noturnos. Encontram-se em pilhas de madeiras, cercas, sob pedras, cupinzeiros, muros cobertos de plantas, a exemplo das trepadeiras, onde podem ficar escondidos por 2 até 3 meses. A importância do conhecimento dos hábitos de vida desse animal, nos permite criar medidas de controle e conseqüentemente nos prevenirmos de acidentes escorpiônicos (SANTOS, 1999).

No Brasil, três espécies de escorpiões do gênero *Tityus* têm sido responsabilizados por acidentes humanos graves, inclusive casos fatais: *T.serrulatus* (escorpião amarelo) – o mais perigoso da América do Sul - , *T.bahiensis* (escorpião marrom) e *T.stigmurus*. O *T.serrulatus*, que será nossa base de estudos, é encontrado na Região Sudeste, Paraná, sul de Goiás e Bahia (CUPO; AZEVEDO – MARQUES; HERING,1999).

Nos países tropicais e subtropicais, o envenenamento humano por escorpiões é freqüente e acidentes fatais são comumente relatados, especialmente em crianças (FREIRE-MAIA; CAMPOS; AMARAL, 1994). No Brasil, o escorpião *Tityus serrulatus* é a mais importante espécie, que causa maiores acidentes, e induz às mais severas formas de envenenamento. As manifestações clínicas de envenenamento severo incluem náuseas, vômitos, dor, diarreia, arritmias cardíacas e hipertensão arterial seguida de hipotensão e choque. Nos casos mais severos, o edema pulmonar é um achado freqüente e pode ser a causa da morte (AMARAL; REZENDE; FREIRE-MAIA, 1993).

Existem grandes variações do veneno das diferentes espécies de escorpiões. Pode-se observar uma sintomatologia muito parecida nas vítimas que têm sido picadas. O efeito tóxico do veneno dos escorpiões decorre de alguns fatores como: a espécie do escorpião; a capacidade e o estado fisiológico das glândulas de veneno; a dose inoculada; o peso, a idade e o estado de saúde da vítima, sua sensibilidade específica e o local da picada (SANTOS, 1999).

Segundo o Instituto Santa Úrsula de Ribeirão Preto (2003), a quantidade de veneno injetado por um escorpião em uma pessoa pode variar. Isto acontece pois o animal pode ter utilizado o seu ferrão pouco tempo antes do acidente e o estoque de veneno ainda não foi repostado. Pode acontecer mesmo de, apesar da ferroadada, não ser injetado veneno algum. Este fenômeno é conhecido como “ferroadada seca”. A atuação do veneno vai depender da espécie do escorpião envolvido no acidente, à quantidade injetada e a condição física do paciente. A morte por envenenamento escorpiônico ocorre como resultado de falência cardio-respiratória algumas horas após os acidentes. Este período é variável podendo ocorrer entre 1 a 6 horas em média. Mortes tardias também podem ocorrer.

O tratamento consiste no alívio da dor com analgésico sistêmico, como dipirona, na dosagem de 10mg/kg e, se necessário, infiltração local de 2 a 4 ml de anestésico do tipo lidocaína a 2% sem vasoconstritor. Repetir este procedimento mais duas vezes se necessário, com intervalo de uma hora. Caso a dor persista, está indicada a soroterapia específica com soro antiescorpiônico nas doses de 2 a 3 ampolas para os casos moderados e 4 a 6 ampolas para os casos graves. A soroterapia está indicada em crianças menores de sete anos e adultos com dor persistente (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

A literatura relata que as toxinas dos diferentes tipos de escorpiões podem induzir a várias alterações fisiológicas, como distúrbio do ritmo cardíaco, insuficiência cardíaca, choque, hipersecreção pancreática, aborto, arritmias respiratórias e edema pulmonar. As diferenças clínicas observadas são devidas a variações específicas das espécies (MAGALHÃES *et al.*, 1998). O edema pulmonar

é uma manifestação séria e frequentemente fatal na intoxicação por veneno de escorpião *Tityus serrulatus* e em outras espécies encontradas na América Central, Ásia e África. O mecanismo de indução de edema pulmonar pelo veneno de escorpião tem sido motivo de controvérsia. Estudos clínicos e experimentais sugerem o envolvimento de fatores cardiogênicos e não-cardiogênicos na patogenia deste evento (FREIRE-MAIA; MATOS, 2003).

É descrito na literatura o impacto na função respiratória em decorrência de alterações da mecânica respiratória causadas por inflamação aguda ou crônica. Sabe-se que, dentre outras disfunções, o aumento da permeabilidade vascular pulmonar origina edema pulmonar, e que este é causa de alterações da complacência pulmonar, bem como da elastância pulmonar (PETÁK *et al.*, 2002).

Segundo Andrade *et al.* (2004), a injeção da toxina de *Tityus serrulatus* em ratos, sob suporte de ventilação mecânica, induz uma diminuição da complacência pulmonar devido ao edema pulmonar. Quando considerados a mecânica respiratória como objeto de estudo, raros são os trabalhos publicados, principalmente após a indução de lesão pulmonar por veneno de escorpião *Tityus serrulatus*.

Segundo ZIN e GOMES (1999), a interpretação de variáveis ventilatórias mensuráveis tais como volume, fluxo e pressão sob condições, tanto fisiológicas como patológicas, permite avaliar o comportamento mecânico do sistema respiratório e de seus componentes isoladamente, sendo de extrema importância para o conhecimento da fisiologia respiratória.

A ventilação pulmonar envolve a movimentação do sistema respiratório, que requer a realização de um trabalho mecânico para vencer forças de oposição. Estas incluem os componentes elásticos e viscoelásticos do tecido pulmonar e da parede torácica, forças resistivas resultantes do fluxo de ar nas vias aéreas e movimentação dos tecidos da parede torácica, forças plastoelásticas responsáveis pela histerese, forças inerciais (dependentes da massa dos tecidos e dos gases), forças gravitacionais (normalmente incluídas nas medidas de forças elásticas) e forças de distorção da parede torácica (ZIN; ROCCO, 1999).

Segundo Alves Neto (2002), a análise das propriedades mecânicas do sistema respiratório deve ser efetuada rotineiramente em pacientes entubados, ventilados artificialmente ou não. Para isso, métodos de medida da mecânica respiratória têm sido desenvolvidos na tentativa de se compreender a mecânica ventilatória, como o método da expiração relaxada e o da oclusão ao final da inspiração proposto por Bates em 1988, sendo este último, o mais utilizado.

O comportamento das propriedades mecânicas do sistema respiratório gerado pela ação do veneno da espécie de escorpião considerada responsável pelos mais graves acidentes com humanos no Brasil, o *Tityus serrulatus*, apresentam-se pouco esclarecidos. Por isso, faz – se necessário conhecer os efeitos do veneno de *Tityus serrulatus* sobre a mecânica e inflamação pulmonar para que os casos possam ser melhores assistidos e a intervenção terapêutica seja a mais precoce e eficiente possível.

1.1 Objetivos

Analisar as propriedades mecânicas em modelo experimental de lesão pulmonar aguda induzida pelo veneno de escorpião *Tityus serrulatus* (T.s.).

1.1.1 Objetivos Específicos

- Observar o comportamento das propriedades mecânicas elásticas do sistema respiratório em resposta à injúria pulmonar aguda induzida pelo veneno de escorpião *Tityus serrulatus* (T.s.);
- Analisar a histologia dos tecidos pulmonares em modelo experimental de injúria pulmonar aguda induzida pelo veneno de escorpião *Tityus serrulatus* (T.s.);
- Correlacionar os dados obtidos sobre a mecânica do sistema respiratório com a histologia.

2. Escorpionismo

Os animais capazes de produzir substâncias tóxicas são denominados venenosos. Entre eles, aqueles que possuem aparelhos inoculadores especiais levam o termo peçonhento. As peçonhas são produtos de atividade de glândulas cujos canais excretos abrem-se para o exterior ou para a cavidade bucal (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

Os acidentes por animais peçonhentos constituem problemas de saúde pública nos países em desenvolvimento, dada a incidência à gravidade e as seqüelas que causam (BARRAVIERA, 1993). Dentre os acidentes por animais peçonhentos, os escorpiônicos, são considerados importantes em virtude da grande freqüência com que ocorrem e da sua potencial gravidade, principalmente em crianças picadas pelo *Tityus serrulatus* (GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2005).

Os escorpiões não são agressivos para o homem e somente picam quando tocados ou se sentem ameaçados. São praticamente cegos e sentem suas presas através de vibrações do solo e apenas curtas distâncias. Em sua defesa ou para se alimentarem, agarram a vítima com suas pinças, suspendem-na por sobre a cabeça, e num movimento de trás para frente, cravam a cauda em seus corpos. É no último segmento da cauda, o télson, que se localizam as glândulas que secretam veneno (CUPO; AZEVEDO-MARQUES, HERING, 1999).

Conforme a Secretaria de Saúde de Minas Gerais (2003), os acidentes escorpiônicos são menos notificados que os ofídicos. A gravidade do acidente escorpiônico depende de fatores, como a espécie e tamanho do escorpião, a

quantidade de veneno inoculado, a massa corporal do acidentado e a sensibilidade do paciente ao veneno. Influem na evolução o diagnóstico precoce, o tempo decorrido entre a picada e a administração do soro e a manutenção das funções vitais (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE ,2001).

O descobrimento evolutivo da constituição dos venenos escorpionídeos aumentou o interesse dos cientistas, levando bioquímicos, imunologistas, farmacologistas e fisiologistas ao conhecimento em nível molecular dos venenos, incluindo seu mecanismo de ação. Ainda são considerados fontes de neurotoxinas para o estudo do sistema nervoso de vertebrados e invertebrados, sendo utilizados como “ferramenta” na elucidação do mecanismo de ação de receptores e seus receptivos canais iônicos.

Com isso, estes e outros venenos de animais peçonhentos têm potencial para uso experimental no entendimento das doenças mediadas por fenômenos neuroexcitáveis como a epilepsia, a isquemia cerebral anóxica, a doença de Alzheimer, entre outras (SANTOS, 1999).

A toxina escorpiônica é uma mistura complexa de proteínas de baixo peso molecular, associada a pequenas quantidades de aminoácidos e sais, sem atividade hemolítica, proteolítica e fosfolipásica e não consumindo fibrinogênio (CUPO; AZEVEDO-MARQUES,HERING, 2003).

A toxicidade e ações farmacológicas das peçonhas escorpiônicas são inteiramente devidas a neurotoxinas. São elas proteínas básicas de pequeno peso

molecular, desprovidas de atividade enzimática. Constituem-se de uma única cadeia polipeptídica interligada, em sua maioria, por quatro pontes dissulfídicas. Geralmente existem em número superior a três em uma dada peçonha, diferenciando-se pelo peso molecular, pela composição em aminoácidos, pela toxicidade e, pelo menos em alguns casos, pela seletividade de ação em vertebrados, insetos e crustáceos (CUPO; AZEVEDO-MARQUES;HERING, 1999).

Os efeitos descritos para os venenos e toxinas escorpiônicas podem ser explicados pela abertura dos canais de sódio, produzindo despolarização das terminações nervosas pós-ganglionares dos sistemas simpático, parassimpático, com liberação de mediadores químicos como a acetilcolina, catecolaminas e outros. O aumento destes mediadores na circulação parecem ser responsáveis pela maioria dos sinais e sintomas sistêmicos observados nos animais injetados com veneno escorpiônico (FREIRE-MAIA; PINTO; FRANCO, 1974).

2.1 Aspectos Epidemiológicos

2.1.1 Agentes Causais

Os escorpiões pertencem à classe *Arachnida*, ordem *Scorpionidae*. Existem aproximadamente 650 espécies distribuídas pelo mundo, agrupadas em sete famílias, das quais a mais importante é a família *Buthidae*, uma vez que todos os escorpiões perigosos para o homem estão nela reunidos (MAIA, 2005).

No Brasil ocorrem cinco gêneros de *Buthidae*: *Isometrus*, *Ananteris*, *Microtityus*, *Rhopalurus* e *Tityus*, sendo que a este último pertencem as espécies

responsáveis pela grande maioria dos acidentes humanos graves, inclusive casos fatais: *T. serrulatus* – o mais perigoso escorpião da América do Sul -, *T. bahiensis* e *T. stigmurus* (CRUZ, 1999). Neste trabalho utilizamos o veneno de *Tityus serrulatus*.

As principais espécies do gênero *Tityus* responsáveis por acidentes estão relacionadas na tabela abaixo:

NOME CIENTÍFICO	NOMES POPULARES	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA
<i>T. bahiensis</i>	Escorpião marrom	MG, SP, PR, SC, RS, GO, MS
<i>T. cambridgei</i>	Escorpião preto	AP, PA
<i>T. costatus</i>	Escorpião	GO, DF
<i>T. fasciolatus</i>	Escorpião	GO, DF
<i>T. metuendus</i>	Escorpião	AC, AM, PA, RO
<i>T. serrulatus</i>	Escorpião amarelo	BA, MG, ES, RJ, SP, DF, GO, PR
<i>T. silvestris</i>	Escorpião	AC, AM, AP, PA
<i>T. stigmurus</i>	Escorpião	BA, SE, AL, PE, PB, RN, CE, PI

Tabela 1 – Distribuição geográfica das principais espécies do gênero *Tityus* no Brasil

Fonte: Animais Peçonhentos. Secretária de Saúde de Minas Gerais, 2003

A espécie *Tityus serrulatus* é encontrado na Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Espírito Santo, Paraná, Rio de Janeiro, Goiás. Tem sido constatado aumento dos acidentes por *Tityus Serrulatus* onde antes predominavam outras espécies: Bahia, Distrito Federal, periferia e interior da cidade de São Paulo, Minas Gerais e norte do Paraná. Do ponto de vista epidemiológico, esse fato é motivo de preocupação, uma vez que os acidentes provocados por essa espécie são mais graves. Em parte, essa

dispersão tem sido atribuída ao fato do *T.serrulatus* ser partenogênico (CUPO; AZEVEDO-MARQUES, HERING, 1999).

Segundo a Secretaria Municipal de Saúde de Juiz de Fora (2003), o escorpião *Tityus serrulatus* (escorpião amarelo), cujos acidentes, são mais graves que os produzidos por outras espécies de *Tityus* no Brasil, apresenta tronco marrom-escuro, pedipalpos e patas amarelados; a cauda, que também é amarelada, apresenta uma serrilha dorsal nos dois últimos segmentos e uma mancha escura ao lado ventral da vesícula. Essa espécie tem comprimento de 6 a 7 cm.



Figura 1 – Escorpião amarelo (*Tityus serrulatus*)
Fonte: www.Saude.gov.br

O veneno do escorpião *Tityus serrulatus* é uma mistura de peptídios tóxicos e não tóxicos além de serotonina, nucleotídeos, aminoácidos, enzimas (hialuronidase) e lípidos (POSSANI *et al.*, 1984).

A atividade hialuronidásica do veneno de *Tityus serrulatus* favorece a quebra do ácido hialurônico da matriz celular e facilita a difusão da toxina pelos tecidos, pois catalisa a hidrólise de glicosaminoglicanos dos tecidos conectivos (POSSANI *et al.*, 1977; PESSINI *et al.*, 2001).

O veneno que é produzido por glândulas localizadas no télson, tem ação neurotóxica, afetando as transmissões nervosas e causando paralisias. O principal sintoma após uma picada é dor intensa e imediata no local, podendo ocorrer, em casos mais graves, arritmias cardíacas, edema agudo de pulmão e diminuição da temperatura corporal. Outras manifestações comuns no acidente escorpiônico são sudorese profusa, parestesia, tremores, náuseas, vômitos, sialorréia, dor abdominal, taquipnéia e dispnéia, além de elevação dos parâmetros bioquímicos renais como uréia e creatinina (NUNAN *et al.*, 2003).

As neurotoxinas presentes no veneno de *Tityus serrulatus* também podem alterar especificamente a função de canais de sódio, potássio, cloreto e cálcio. O conseqüente desarranjo destes canais leva a liberação maciça de neurotransmissores no sistema nervoso central ou autonômico (SANDOVAL; LEBRUN, 2003; PESSINI *et al.*, 2003).

Estudos bioquímicos experimentais demonstraram que a inoculação do veneno bruto ou de algumas frações purificadas ocasiona dor local e efeitos complexos nos canais de sódio, produzindo despolarização das terminações nervosas pós-ganglionares, com liberação de catecolaminas e acetilcolina. Estes mediadores determinam o aparecimento de manifestações decorrentes da predominância dos efeitos simpáticos e parassimpáticos (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

2.1.2 Distribuição, Morbidade, Mortalidade e Letalidade

Os escorpiões ocorrem em quase todos os ecossistemas terrestres, como desertos, savanas, cerrados, florestas temperadas e tropicais, e zona intertidal. Algumas espécies adaptaram-se a grandes altitudes, acima da linha de neve perene, em cordilheiras como os Alpes, Atlas, Himalaia e nos Andes. A temperatura da hemolinfa nestas espécies pode ser diminuída abaixo do ponto de congelamento sem que ocorra sua cristalização e conseqüente dano aos tecidos do corpo (CRUZ, 1999).

Os acidentes verificados em pesquisa de dados epidemiológicos de 2003-2004 do Instituto Butantan, no Hospital Vital Brasil, somam 7.544, assim distribuídos: 5.880 (78%) na Região Sudeste; 1.171 (15,5%) na Região Nordeste; 246 (3,2%) na Região Centro-Oeste; 209 (2,8%) na Região Sul; e 38 (0,5%) na Região Norte.

A distribuição dos acidentes segundo a faixa etária foi a seguinte: 12% até os quatro anos; 26% dos cinco aos 14 anos; 19% dos 15 aos 24 anos; 30% dos 25 aos 49 anos; e 11% acima dos 50 anos, sendo ambos os sexos atingidos quase na mesma proporção. Os membros superiores e inferiores foram acometidos em 70% dos casos e a cabeça e o tronco em 6%. Foi verificado um total de 72 óbitos, correspondentes a um percentual de 0,95 como média nacional, sendo 37,5% dos óbitos ocorridos nas primeiras 3 horas após o acidente; 22,2% entre a terceira e a sexta hora; e 39,1% após a sexta hora.

Em Ribeirão Preto, na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, a distribuição da gravidade dos acidentes, nas diferentes faixas de idade, tem se mantido constante no decorrer dos anos. Considerando-se o conjunto de todos os pacientes, observa-se que cerca de 97-99% dos casos podem ser considerados leves. Porém, se analisarmos apenas o grupo etário até os sete anos de idade, essa porcentagem cai para 80%, ou seja, de cada 10 crianças vítimas de escorpionismo, duas apresentam quadro moderado ou grave. Também, nesse grupo etário, ocorreram cinco dos sete óbitos nesse hospital (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING,2003).

2.1.3 Manifestações Locais

Segundo a Fundação Nacional de Saúde (2001), com base nas manifestações clínicas, os acidentes podem ser inicialmente classificados como:

- Leves - somente presente a sintomatologia local, sendo a dor referida em praticamente 100% dos casos. Podem ocorrer vômitos ocasionais, taquicardia e agitação discretas, decorrentes da ansiedade e do próprio fenômeno doloroso.
- Moderados - além dos sintomas locais, também estão presentes algumas manifestações sistêmicas, isoladas, não muito intensas, como sudorese, náuseas, vômitos, hipertensão arterial, taquicardia, taquipnéia e agitação.
- Graves - as manifestações sistêmicas tornam-se bastante evidentes e intensas. Vômitos profusos e freqüentes, sudorese generalizada e

abundante, sensação de frio, pele arrepiada, palidez, agitação psicomotora acentuada, podendo estar alterada com sonolência, hipotermia, taqui ou bradicardia, extra-sístolias, hipertensão arterial, taqui e hiperpnéia, tremores e espasmos musculares. Pode haver evolução para choque cardiocirculatório e edema agudo de pulmão, sendo as causas mais freqüentes de óbito no escorpionismo.

A dor é um sintoma presente em todos os casos, variando de intensidade não só com a quantidade de veneno inoculada como com a sensibilidade individual. A dor pode ser discreta, quase imperceptível nos casos leves, restrita apenas ao ponto de inoculação do veneno. Nos casos mais graves, a dor pode ser insuportável, manifestando-se em forma de queimação, ferroadada ou agulhada, irradiando-se para todo o membro atingido, até sua raiz, exacerbando-se à palpação. A dor pode persistir por várias horas e ser acompanhada por hiperestesia ou parestesia, local ou irradiada, que podem perdurar por alguns dias (CUPO, 1999).

O local da picada é às vezes detectado com dificuldade, podendo ser observados edema discreto e hiperemia, acompanhados ou não de sudorese e piloereção local ou em todo o membro atingido. Em alguns casos mais sérios de envenenamento, os sintomas locais, mesmo a dor, podem ser discretos, mascarados pelas graves manifestações sistêmicas, sua real intensidade aparecendo após a melhora clínica (MAIA, 2003).

2.1.4 Manifestações Sistêmicas

Cupo, Azevedo-Marques e Hering definiram que as manifestações sistêmicas caracterizam os acidentes como moderados ou graves. Os pacientes, principalmente as crianças, podem se apresentar com intensa agitação psicomotora, inquietos, com tremores, por vezes generalizados e tão intensos, que dificultam o exame físico, com sudorese abundante, queixando-se de frio e com a pele “arrepiada”. Podem ocorrer cefaléia, lacrimejamento, alterações visuais, eritema e, nos pacientes do sexo masculino, priapismo. Outras vezes o paciente apresenta-se sonolento, torporoso ou já em coma.

Nas manifestações gastrointestinais podem ser observados sialorréia, náuseas, vômitos e fezes diarréicas, às vezes profusos, que podem levar a um quadro de desidratação. A dor abdominal, em cólica, associada ou não à distensão e defesa de parede, pode simular quadro de abdome agudo. As náuseas e principalmente os vômitos, quando abundantes, estão intimamente relacionados com a gravidade do envenenamento (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 1999).

Já nas manifestações respiratórias, a rinorréia, tosse, espirros, presença de estertores pulmonares e sibilos podem estar presentes. A taquipnéia é de instalação rápida, evoluindo com dispnéia, que pode ser agravada pelo aumento de secreção pulmonar. Na fase final do envenenamento, podem ocorrer bradipnéia e outras alterações do ritmo respiratório. Foi relatado através de estudos, que o veneno de escorpião também causa edema pulmonar e falência respiratória (COMELLAS, 2003).

O resultado de um estudo realizado numa área rural na Índia, cujo objetivo era analisar os efeitos clínicos de uma severa picada de escorpião em crianças, identificou a morte de duas crianças por forte edema pulmonar, além de constatar que o soro escorpiônico não preveniu as manifestações cardiovasculares da severa picada de escorpião (BAWASKAR, 2003).

Muitos investigadores consideram que as manifestações cardiovasculares, como o edema pulmonar e choque pulmonar, são secundários aos efeitos vasculares periféricos e miocárdicos do envenenamento escorpiônico (GUERON, 1990). A síndrome da resposta inflamatória sistêmica ao veneno também tem sido postulada como uma explicação para as manifestações cardiovasculares (MAGALHÃES *et al*, 1999).

Em casos mais sérios podem ocorrer também, manifestações neurológicas, tremores, contrações musculares, coma, agitação psicomotora, mioclonias, convulsões e hemiplegias. No ECG podem estar presentes taquicardia ou bradicardia sinusal, extra-sístoles ventriculares, distúrbios de repolarização ventricular com inversão da onda T, em várias derivações, presença de ondas U proeminentes, onda Q e infra ou supradesnivelamento do segmento ST (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

2.2 Tratamento Soroterápico

A terapêutica soroterápica visa neutralizar o mais rápido possível a toxina circulante, combater os sintomas do envenenamento e dar suporte às condições vitais do paciente. Todas as vítimas de picada de escorpião, mesmo que o quadro seja considerado leve, devem ficar em observação hospitalar nas primeiras 4 a 6 horas após o acidente, principalmente as crianças. Nos casos moderados, recomenda-se, pelo menos, 24 a 48 h de observação e, nos casos graves, com instabilidade dos sistemas cardiorrespiratórios, está indicada a internação com monitorização contínua dos sinais vitais (CUPO; AZEVEDO-MARQUES,HERING, 2003).

Após a manutenção dos sinais vitais, o tratamento passa a ser sintomático (alívio da dor) ou específico, com a administração de soro antiescorpiônico, que visa neutralizar o veneno circulante e, com isso, impedir o agravamento das manifestações clínicas (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

A conduta básica consiste no alívio da dor com analgésicos sistêmicos, como dipirona, na dosagem de 10mg/kg e, se necessário, infiltração local de 2 a 4 ml de anestésico do tipo lidocaína a 2% sem vasoconstritor. Repetir este procedimento mais duas vezes se necessário, com intervalo de uma hora. Caso a dor persista, está indicada a soroterapia específica com soro antiescorpiônico nas doses de 2 a 3 ampolas para os casos moderados e 4 a 6 ampolas para os casos graves. A soroterapia está indicada em crianças menores de sete anos e adultos com dor persistente (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

O soro antiescorpiônico (ou antiaracnídeo) está formalmente indicado em todos os casos graves. Nos moderados, tem sido conduta utilizá-lo apenas em crianças abaixo de sete anos, por constituírem grupo de risco. Para os demais, preconizamos, inicialmente, combater a dor e manter o paciente sob observação e, a qualquer sinal de agravamento do quadro, iniciar a soroterapia. É importante ressaltar que a gravidade do quadro já se manifesta dentro da primeira ou da segunda hora após o acidente (AMARAL *et al.*, 1991).

Os soros antivenenos (SAV) são concentrados de imunoglobulinas obtidos por sensibilização de diversos animais, sendo mais utilizados os de origem eqüina. No Brasil, os laboratórios que produzem esses imunoderivados para rede pública são: Instituto Butantan (São Paulo), Fundação Ezequiel Dias (Minas Gerais) e Instituto Vital Brasil (Rio de Janeiro). Para países tropicais, a OMS recomenda que os soros sejam apresentados na forma liofilizada, mais estável e de maior facilidade de armazenamento. No Brasil, entretanto, o soro é somente produzido em apresentação líquida. As ampolas devem ser conservadas em geladeira, à temperatura de 4 a 8 graus centígrados positivos, devendo-se evitar o congelamento, sendo sua validade, em geral, de dois a três anos (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

Através da análise das reações de hipersensibilidade imediata aos SAV, alguns pacientes que tiverem reações sérias podem precisar suspender temporariamente o soro, sendo que o uso de adrenalina, oxigênio e soluções salinas são suficientes para a reversão imediata das manifestações de anafilaxia (CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 1999).

Embora exista controvérsia na literatura sobre o uso de SAV no envenenamento escorpiônico, no Brasil existe um consenso de que a SAV tem um considerável efeito benéfico, com uma evidente melhora da condição geral do paciente após a administração do soro (FREIRE-MAIA; CAMPOS, 1987).

2.3 Comprometimentos Respiratórios em Resposta ao Veneno de Escorpião *Tityus serrulatus*

Segundo Ismael (1995), estudos clínicos das vítimas picadas por escorpiões descrevem diferentes tipos de movimentos respiratórios anormais, tais como taquipnéia, respiração anormal ofegante e falência respiratória. O edema pulmonar é um achado freqüente e muitas vezes fatal e implica no surgimento de um padrão ventilatório restritivo intenso a ponto de produzir insuficiência respiratória aguda. Tal comportamento fisiopatológico sugere uma conseqüente alteração das propriedades mecânicas elásticas e viscoelásticas.

A manifestação mais séria e fatal encontrada nos casos de intoxicação produzida pelo escorpião *Tityus serrulatus* é o edema pulmonar. Questiona-se se sua origem seria apenas cardiogênica, seja por dano miocárdico ou por alterações hemodinâmicas, que levariam a um menor desempenho do VE, ou se estaria associada à liberação de mediadores químicos no pulmão, que condicionaria aumento na permeabilidade vascular (BERTAZZI *et al.*, 2003).

Os casos de edema pulmonar de origem não-cardiogênica estariam relacionados com o aumento da permeabilidade vascular pulmonar que acompanha a ativação da cascata inflamatória (AMARAL; REZENDE, 1997).

De-Matos *et al.* (1997) relatou que o edema pulmonar é secundário à ativação de um processo inflamatório, o qual envolve liberação de fator de ativação plaquetária, de leucotrienos e prostaglandinas, conseqüentemente resultando num aumento da permeabilidade vascular pulmonar. Esta hipótese é sustentada por experimentos nos quais o edema agudo de pulmão era parcialmente prevenido pelo antagonista do fator de ativação plaquetário (PAF), ou por heparina.

Recentemente, Comelas *et al* (2003) consideraram que tanto o fator cardiogênico quanto o não-cardiogênico estão envolvidos na patogênese do edema pulmonar após envenenamento escorpiónico e devem ser colocados em consideração.

Freire-Maia e Azevedo (1991) descreveram que a predominância de fator cardíaco e não cardíaco na patogênese do edema pulmonar irá depender principalmente do tempo decorrido do acidente até a administração do antiveneno, concentração do veneno, e a intensidade da ativação do sistema nervoso simpático.

3. Mecânica Respiratória

3. Mecânica Respiratória

O processo cíclico da respiração envolve trabalho mecânico por parte dos músculos respiratórios. A pressão motriz do sistema respiratório, que em condições normais é aquela gerada pela contração muscular durante a inspiração, precisa vencer forças elásticas e de resistência para conseguir encher os pulmões e movimentar a parede torácica. A interação entre estas diversas forças chama-se mecânica da ventilação (ZIN, 2000).

Com a finalidade de estudos sobre a mecânica ventilatória, dividimos o sistema respiratório em dois componentes: o pulmão e a parede torácica. A parede torácica compreende todas as estruturas que se movem durante o ciclo ventilatório, inclusive a parede abdominal que se move para fora durante a inspiração. A decomposição deste sistema em componentes pulmonar e de parede se faz necessária, pois, possuem propriedades mecânicas diferentes e existe a possibilidade de acometimento isolado, resultando em disfunção do sistema respiratório (ZIN; ROCCO, 1999).

3.1 Propriedades Elásticas do Sistema Respiratório

A elasticidade é uma propriedade da matéria que permite ao corpo retornar à sua forma original após ter sido deformado por uma força sobre ele aplicada. Os tecidos dos pulmões e tórax são constituídos por fibras elásticas, cartilagens, células epiteliais e endoteliais, glândulas, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos que possuem propriedades elásticas que permitem o retorno do sistema ventilatório à

sua forma original após sofrer deformação por uma força aplicada sobre ele (ROMERO *et al.*, 1998).

Esse comportamento segue à Lei de Hooke (figura 2) para corpos perfeitamente elásticos como uma mola, ou seja, ao sofrer a atuação de uma unidade de força, este corpo apresentará uma modificação unitária em seu comprimento. Quando a força for de duas unidades, seu comprimento será modificado em duas unidades e assim sucessivamente, até atingir ou exceder seu limite elástico. Portanto, quanto mais intensa for a pressão gerada pelos músculos inspiratórios, maior será o volume inspirado, considerando que quando cessada a força externa, o tecido retornará à sua posição original (ZIN; ROCCO, 1999).

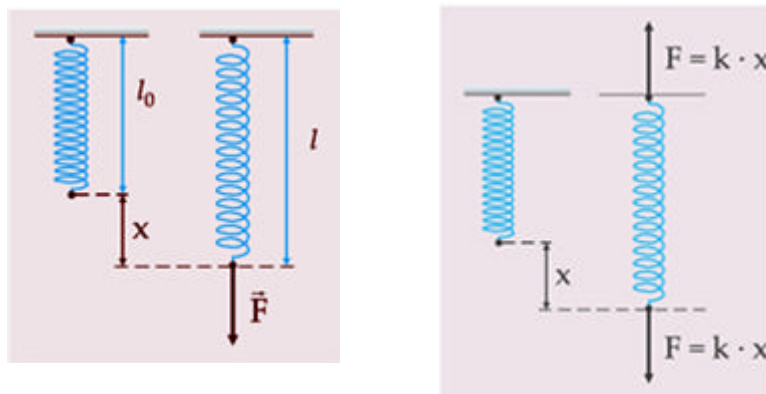


Fig. 2: Lei de Hooke
Fonte: www.fisica-potierj.pro.br

A parede torácica e os pulmões estão associados em série pelas forças dentro do espaço pleural. As forças que tendem a colabar os pulmões são opostas pelas forças que tendem a expandir a caixa torácica até o nível de repouso do sistema respiratório, quando as forças de retração elástica dos pulmões e de expansão da caixa torácica são de igual valor, porém em sentidos opostos, anulando-se portanto, mantendo uma situação de equilíbrio estático. O ponto de

repouso dos pulmões isoladamente é no nível do volume residual (VR) e do sistema respiratório como um todo, isto é, pulmões associados à caixa torácica, é a capacidade residual (CRF) (ZIN, 2000).

Durante o relaxamento dos músculos ventilatórios, a pressão gerada pelo sistema respiratório sob condições estáticas, seja qual for o volume pulmonar, resultará das forças liberadas por seus componentes elásticos (D'ANGELO, 1998).

A relação entre volume e pressão independe da velocidade com que o volume é atingido (fluxo), ou seja, são medidas em condições estáticas. Na figura 3, podemos observar que a inclinação da curva volume-pressão (VP) ou a relação entre a variação de volume gasoso mobilizado (ΔV) e a pressão motriz, diferença entre as pressões na abertura das vias aéreas e no ar ambiente, determina a complacência do sistema respiratório (C_{sr}), sendo esta, o inverso da elastância (E_{sr}). Portanto, $C_{sr} = \Delta V / P_{el_{sr}}$, onde a $P_{el_{sr}}$ representa a pressão elástica do sistema respiratório.

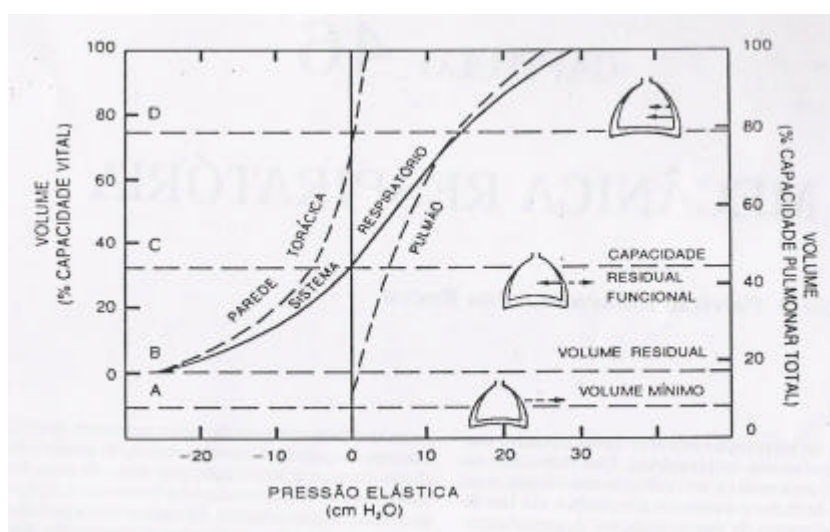


Figura 3 – Curva volume-pressão.

Fonte: WEST, 1996

Uma maior C_{sr} indica uma maior distensibilidade dos tecidos, assim como, a diminuição (maior inclinação da curva VP), representa rigidez ou redução da complacência pulmonar, da parede ou de ambas (ZIN; ROCCO, 1999).

Observa-se também, que a pressão de relaxamento se torna negativa em volume residual, ou seja, a partir da capacidade residual funcional, onde a pressão elástica é igual a zero, mostrando uma tendência da parede torácica em se expandir, maior do que a tendência do pulmão em colapsar (D'ANGELO, 1998).

Em condições normais a pressão de retração elástica ao final da expiração é zero. Neste caso, assim que os músculos inspiratórios se contraem, a pressão alveolar se torna subatmosférica e o ar entra nos pulmões. Quando a respiração ocorre em volumes pulmonares acima do volume corrente, a pressão de retração elástica ao final da expiração é positiva. A pressão de retração elástica presente ao final da expiração é denominada PEEP, auto PEEP, ou PEEP intrínseco (MILIC-EMILI, 1998).

Na presença de pressão expiratória positiva (PEEP), como nos casos de ventilação mecânica, a variação de pressão resultante do aumento do volume é a pressão alveolar (pressão de platô) subtraída da PEEP: $C_{sr} = \text{Volume} / (\text{Palv} - \text{PEEP})$, em L/ cmH₂O (BONASSA, 2000).

Os pacientes com DPOC (doença obstrutiva crônica), sempre apresentam auto-PEEP ou PEEP intrínseco, o que promove uma hiperinsuflação dinâmica com

concomitante aumento no trabalho respiratório e diminuição da função muscular inspiratória. Esses pacientes apresentam um ciclo vicioso: a resistência ao fluxo inspiratório é grande devido à obstrução de vias aéreas, e como resultado da hiperinsuflação, existe um concomitante aumento no trabalho elástico e diminuição da performance dos músculos inspiratórios. Com o aumento da severidade da doença, os músculos inspiratórios tornam-se fadigados. Como resultado, o paciente precisa ser mecanicamente ventilado (MILIC-EMILI, 1998).

A força de distensão dos pulmões é a diferença de pressão entre a pressão alveolar e a pressão pleural (pressão transpulmonar), enquanto a força de distensão da caixa torácica é a pressão pleural a qual todas as estruturas, assim como o coração e os vasos intratorácicos, estão sujeitos (GATTINONI *et al.*, 2004). A pressão motriz do sistema respiratório, que, em condições normais, é aquela gerada pela contração dos músculos inspiratórios, precisa vencer as forças elásticas e resistivas para insuflar os pulmões (ZIN; ROCCO, 1999).

3.1.1 Propriedades Elásticas do Pulmão

A força de retração elástica dos pulmões (P_{el} , L) tende a trazê-lo para seu volume mínimo, ou seja, os pulmões tendem a se retrair e colabar. Existem dois fatores responsáveis pelo comportamento elástico do pulmão. Um deles é representado pelos componentes elásticos do tecido pulmonar (fibras elásticas e colágenas), o outro é a tensão superficial (T) do líquido que recobre a zona de trocas, denominado *surfactante* (ZIN; ROCCO, 1999).

Essa pressão interna, a tensão superficial, pode ser predeterminada pela Lei de Laplace modificada, onde $P = 2T / R$; o número 2 representa uma interface ar-líquido e R, o raio alveolar (ZIN; ROCCO, 1999).

Todas as estruturas do pulmão encontram-se interligadas pela trama de tecido conjuntivo pulmonar, assim, quando há insuflação, todos esses componentes se dilatam, constituindo um fenômeno denominado de interdependência (ZIN; ROCCO, 1995).

A presença do surfactante faz com que a tensão superficial se modifique em função do volume alveolar, contribuindo para o aumento da complacência pulmonar e para a diminuição do trabalho respiratório (ROBATTO, 1998).

A complacência pulmonar (C_L), que avalia a propriedade elástica do pulmão como um todo, é determinada por $C_L = \Delta V / P_{elL}$, sendo P_{elL} , a diferença entre a pressão na abertura das vias aéreas (P_{ao}) e a pressão intrapleural (D'ANGELO, 1998).

A relação volume-pressão é linear até 60 a 70% da CPT, após esse limite o pulmão torna-se cada vez mais rígido, devido à característica de aumento do recuo elástico em altos volumes pulmonares, ressaltando a importância das forças elásticas teciduais que atuam prevenindo a hiperdistensão alveolar. Quando ocorre a desinsuflação pulmonar, e a curva de desinsuflação não coincide com a da insuflação, o fenômeno é conhecido como *histerese pulmonar* (ROBATTO, 1998).

O fenômeno da histerese ocorre em grande parte por contribuição da tensão superficial nos alvéolos. Através de estudo comparativo entre a insuflação pulmonar com ar e com solução salina, pode-se verificar que a histerese deve-se, em quase sua totalidade, à tensão superficial na interface ar-líquido. No caso da solução salina, acaba a interface ar-líquido, desaparecendo a tensão superficial, e assim, a complacência do pulmão sem tensão superficial é maior do que aquele preenchido com ar (ROMERO *et al.*, 1998).

3.1.2 Propriedades Elásticas da Parede Torácica

A parede torácica também exhibe propriedades elásticas próprias. Observa-se que a parede torácica tende sempre à expansão, exceto em volumes pulmonares superiores a cerca de 75% da capacidade vital, quando tende também à retração (ZIN, 1990). A complacência da parede torácica (C_W) é descrita pela relação entre o volume do tórax e a pressão de distensão (P_W), ou seja, a diferença entre as pressões dentro da superfície pleural e fora da superfície corporal (pressão barométrica), $P_W = P_{Pel} - P_{bs}$. Logo, $C_W = \Delta V / P_{Pel,w}$, sendo $P_{Pel,w}$ a pressão elástica da parede torácica (D'ANGELO, 1998).

A determinação da complacência da parede torácica é importante, pois pode ser alterada por diversas afecções, como, por exemplo, cifoescoliose acentuada, anquilose vertebral, obesidade, mamas extremamente volumosas, distúrbios abdominais acompanhados de elevação do diafragma etc. Assim, depreende-se que a complacência do sistema respiratório pode ser alterada, quer por seu componente pulmonar, quer pela modificação da complacência da parede torácica (ZIN; ROCCO, 1999).

Os pulmões deslocam a caixa torácica e a pressão gerada pela interação entre o pulmão e a parede, que pode possuir propriedades elásticas diferentes, é denominada pressão pleural (GATTINONI *et al.*, 2004).

3.1.3 Pressão Esofageana

A variação da pressão esofageana é considerada um índice aceitável da variação de pressão intrapleural, devido ao fato do esôfago se localizar no tórax, entre os pulmões e a parede torácica e ser constituído por fina parede, apresentando pouca resistência à transmissão da pressão intratorácica (ZIN; ROCCO, 1999).

Segundo Baydur *et al.* (1982), a técnica do balão esofageano pode ser considerada uma abordagem adequada para mensurar tal pressão, fornecendo medidas importantes para estudos da mecânica pulmonar. O procedimento ideal para o correto posicionamento do balão no teste de oclusão baseia-se na introdução do mesmo pelo nariz até o estômago, recuando-o gradualmente até atingir um desvio negativo durante a inspiração e depois mais alguns centímetros (humanos adultos aproximadamente 10 cm), mantendo-o no nível alcançado.

A seguir realiza-se então, a interrupção da respiração ao final da expiração. A manobra é repetida diversas vezes para comparação com a pressão traqueal. Uma concordância entre tais pressões reflete em um adequado posicionamento do cateter esofageano, estando apto a fornecer medidas válidas da variação da pressão na superfície pleural.

3.2 Propriedades Resistivas do Sistema Respiratório das Vias Aéreas.

Em condições dinâmicas, de entrada e saída de ar das vias aéreas, além da retração elástica dos pulmões e da parede torácica, há necessidade de que as pressões geradas superem vários fatores. Esses fatores incluem a resistência do atrito dos tecidos do pulmão e da parede torácica e a resistência de atrito das vias aéreas ao fluxo de ar (LEVITZKY, 2004).

A resistência do sistema respiratório imposta ao fluxo aéreo é muito importante na determinação do comportamento mecânico do sistema (BATES, 1988). Ela é representada por $R_{SR} = P_{Res,sr} / V'$, onde $P_{Res,sr}$ é a pressão resistiva do sistema. A R_{SR} é determinada pela resistência das vias aéreas e pela resistência à movimentação dos tecidos pulmonares (R_L) e da parede torácica (R_W) (ZIN; ROCCO, 1999).

3.2.1 Resistência Pulmonar

A resistência pulmonar, constitui-se da resistência das vias aéreas (R_{aw}), relação entre o gradiente de pressão total ao longo das vias aéreas e o fluxo, e resistência tecidual (R_{ti}).

A resistência das vias aéreas depende do fluxo de ar no interior dos pulmões, e pode ser definida como a razão entre o gradiente de pressão necessário para levar o ar do ambiente até os alvéolos e o fluxo aéreo, $R_{aw} = \Delta P_{aw} / V'$ (ZIN, 1990). Existe uma diferença de pressão entre as extremidades. A diferença de pressão depende

da velocidade e padrão do fluxo. A baixas taxas de fluxo, o fluxo é chamado de laminar, onde as linhas de correnteza são paralelas para os lados do tubo. À medida que a taxa de fluxo é aumentada, desenvolve-se falta de firmeza, especialmente nas ramificações. Aqui a separação das linhas de correnteza da parede pode ocorrer com a formação de redemoinhos locais. A taxas ainda mais altas, observa-se desorganização completa da correnteza, isto é turbulência (WEST, 1996).

A resistência tecidual (R_{ti}) é determinada pelas perdas energéticas geradas pela viscosidade (atrito) pertinente à movimentação dos pulmões e depende da velocidade de deslocamento do ar, sendo importante na inspiração e na expiração. Quanto maior a força dissipada para vencer a resistência do atrito nos tecidos durante a expiração, menor será a força elástica disponível para vencer a resistência pulmonar. Em indivíduos normais, a resistência tissular corresponde a 20% da resistência pulmonar, sendo o restante representado pela resistência de vias aéreas (ZIN; ROCCO, 1995).

3.2.2 Resistência da Parede Torácica

A resistência da parede torácica é determinada pelas perdas energéticas geradas pela viscosidade pertinente à movimentação de moléculas que constituem os tecidos da parede torácica. Essa resistência pode contribuir com 30% da resistência total do sistema respiratório. Inversamente à resistência pulmonar, a da parede é maior em baixos fluxos, caindo com a elevação destes (ZIN, 1990).

3.3 Viscoelasticidade

Além de componentes elásticos e resistivos, o sistema respiratório apresenta propriedades viscoelásticas que atuam a nível de tecido pulmonar (Bates *et al*, 1988), e parede torácica (Bates *et al*, 1989). A viscoelasticidade permite o intercâmbio de energia (pressão) entre o componente elástico e o resistivo. Durante uma pausa inspiratória, a energia potencial acumulada nos componentes elásticos pode ser dissipada sob a forma de calor nos componentes resistivos (KOCHI *et al*, 1988). Afinal, a dissipação de energia por parte dos tecidos pulmonares não cessa no mesmo momento em que se interrompe o fluxo (BATES *et al.*, 1988).

As propriedades viscoelásticas permitem que os tecidos, quando subitamente deformados e posteriormente submetidos à deformação constante, apresentem uma redução da tensão (*stress relaxation*) (ROMERO *et al.*, 1998). Esse comportamento é observado tanto no tecido pulmonar como em parede torácica, permitindo o intercâmbio de pressão entre o componente elástico e resistivo (SALDIVA *et al.*, 1992; BATES *et al.*, 1988).

4. Metodologia

4.1 Caracterização do Estudo

Este é um estudo controlado experimental em modelo animal, que visa estudar o comportamento das propriedades mecânicas e a histologia do parênquima pulmonar.

4.2 Amostra Experimental

Foram utilizados 30 camundongos machos da raça *Swiss*, com peso médio de 28 a 30g, fornecidos pelo biotério da Universidade do Vale do Paraíba – UNIVAP – São José dos Campos (SP). Os animais foram acondicionados no biotério de passagem do Laboratório de Fisiologia e Farmacodinâmica do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento (IP&D) da Universidade do Vale do Paraíba e mantidos em ambiente limpo e seco, com luminosidade natural, respeitando o ciclo claro/escuro de 12h, temperatura e umidade relativa do ar adequadas. A ração e a água eram *ad libitum* e monitoramento diário para troca de palha e água.

4.3 Aspectos Éticos e Legais

Previamente, o projeto do estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Vale do Paraíba, tendo sido aprovado sob o número L059/2005/CEP. Foram seguidos os Princípios Éticos na Experimentação Animal, editados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA/Junho de 1991.

4.4 Caracterização dos Grupos Experimentais

Para a realização dos experimentos os animais foram divididos, aleatoriamente, em cinco grupos distintos:

- Grupo Controle (C): seis camundongos, submetidos à injeção intraperitoneal (i.p.) de solução fisiológica isotônica a 0,9% e à ventilação mecânica 1 hora após a aplicação da solução, com a finalidade de posterior comparação entre os parâmetros fisiológicos e patológicos.
- Grupo experimental 15 minutos (G15): seis camundongos, submetidos à injeção intraperitoneal do veneno de *T.s.* e à ventilação mecânica 15 minutos após a aplicação do veneno.
- Grupo experimental 30 minutos (G30): seis camundongos, submetidos à injeção intraperitoneal do veneno de *T.s.* e à ventilação mecânica 30 minutos após a aplicação do veneno.
- Grupo experimental 60 minutos (G60): seis camundongos, submetidos à injeção intraperitoneal do veneno de *T.s.* e à ventilação mecânica 60 minutos após a aplicação do veneno.
- Grupo experimental 180 minutos (G180): seis camundongos, submetidos à injeção intraperitoneal do veneno de *T.s.* e à ventilação mecânica 24 horas após a aplicação do veneno.

4.5 Veneno

O veneno bruto de *T.s.* foi gentilmente cedido pelo Dr. Marcos H. Toyama, da Universidade Estadual Paulista (UNESP), unidade São Vicente – São Paulo.

4.6 Dose Letal (DL₅₀)

Para determinação da dose a ser utilizada (sub-letal) foi realizada uma curva dose-resposta, a fim de se conhecer a DL₅₀ (dose letal responsável por pelo menos 50% das mortes dentro de um grupo) (SILVA *et al.*, 2005).

No cálculo da dose sub-letal DL-50, foram utilizados cinco grupos de seis camundongos *Swiss*, pesando 28-30g, nos quais foram inoculados solução salina para controle e seis doses diferentes do veneno *T.s.* bruto (0.67; 0.83; 1.00; 1.17 e 1.33 µg/g de peso corporal, i.p.) diluídas em 50 µL de solução salina. As mortes foram observadas após uma, três, seis, doze e vinte e quatro horas após a inoculação do veneno.

4.7 Protocolo Experimental

Para a realização do protocolo, após o cálculo da DL50, inicialmente os animais foram pesados em balança de precisão *BEL Engineering, BEL Equipamentos Analíticos Ltda.* Depois deste procedimento foi inoculado nos camundongos do grupo C, na região peritoneal 50µL (i.p.) de solução fisiológica

isotônica a 0,9%. Nos grupos V3, V6, V12 e V24, foi injetada a dose de 0.6 µg/g de peso corporal, i.p., diluído em 50 µL de solução fisiológica isotônica a 0,9%.

Posteriormente, os camundongos de todos os grupos foram mantidos em caixas de polipropileno convencionais com acesso à ração e água *ad libitum*, em ambiente tranqüilo.

Após as horas pré-determinadas para o experimento (15, 30, 60 e 180 minutos), os animais foram novamente sedados e anestesiados conforme o protocolo utilizado anteriormente, sendo posicionados em decúbito dorsal sobre uma mesa cirúrgica, estabilizados através da fixação dos seus membros com fita adesiva. Os animais foram sedados com 0,5 µl de Diazepam *COMPAZ*[®], Laboratório *CRISTÁLIA* Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA, intraperitonal (i.p.). Após a sedação, os camundongos foram novamente pesados em balança de precisão *BEL Engineering, BEL Equipamentos Analíticos Ltda* e posteriormente anestesiados com 0,7µL, (i.p.) de Tiopental Sódico *THIONEMBUTAL*^Ò, Laboratório *ABBOT Laboratórios do Brasil Ltda*.

Em seguida, foi realizada uma traqueostomia para a introdução de uma cânula *BD Angiocath*TM, *BECTON DICKINSON IND. CIRÚRGICAS Ltda.*, com 30mm de comprimento e 1,1 mm de diâmetro interno, sendo fixada à traquéia por meio de fios de seda 3-0 para sutura.

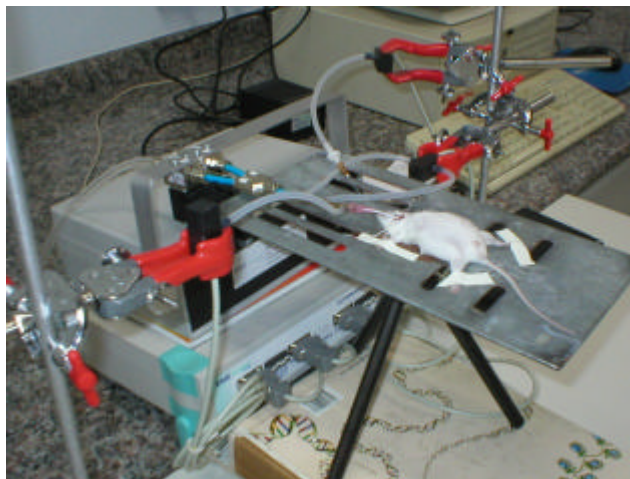


Figura 4 – Montagem equipamento X animal.

A seguir, a cânula traqueal foi conectada a um pneumotacógrafo para pequenos animais, seguindo recomendações de Mortola e Noworaj (1983). O pneumotacógrafo por sua vez foi conectado a um ventilador mecânico modelo *Samay MVR16xp* (Montevideo - Uruguai). Uma das saídas laterais do pneumotacógrafo foi conectada a um transdutor de pressão para mensurar a pressão traqueal (P_{tr}), e as outras duas saídas contralaterais, ligadas a um transdutor diferencial de pressão para mensurar o fluxo das vias aéreas (V'), conforme demonstrado na figura 4.



Figura 5 – Montagem do equipamento.

O processamento dos sinais biológicos foi realizado a partir da conexão dos transdutores para captação de sinais a um condicionador de sinais *EMGsystem do Brasil* com 8 canais de entrada analógica, amplificação de 1000 vezes, banda de frequência de 20 a 500 Hz e conversor análogo-digital de 12 bits de resolução, a uma frequência de 250 Hz, utilizado para o processamento dos sinais através de um microcomputador (figura 5), utilizando o software *Windaq™ 2.81 (DATAQ Instruments, Akron, Ohio, USA)*, conforme demonstrado na figura 6.



Figura 6 – Print – screen do software de aquisição de dados *Windaq™ 2.81*.

O fluxo do ventilador foi gerado através de um cilindro de oxigênio comprimido (*White Martins Praxair INC.*), conectado ao ventilador por uma válvula redutora de fluxo (*Narcosul Ltda*, Porto Alegre, Brasil).

Os condicionadores utilizados para o processamento dos sinais, são equipamentos eletrônicos que modificam o sinal de entrada. Através de um conversor analógico/digital (A/D), é convertido um sinal analógico, aquelas cujas medidas podem assumir uma infinidade de valores, em um dado digital. O sinal digitalizado pode então ser manipulado por programas através de um microcomputador.

A grandeza física a ser medida é convertida em tensão elétrica através de um sensor/transdutor que é então aplicada no conversor A/D que por sua vez converte um sinal analógico de tensão elétrica em uma informação digital. Esse número é proporcional à tensão elétrica na entrada do conversor.

Conhecendo-se a faixa de entrada e a resolução do conversor A/D, pode-se calcular a tensão elétrica na entrada do conversor a partir do valor digitalizado. Como a grandeza de interesse, em geral, não é tensão elétrica, a medida da grandeza não pode ser obtida diretamente, sendo necessário efetuar a conversão do dado digitalizado para o valor da grandeza (EMG SYSTEM DO BRASIL, 2003).

4.8 Estudo da Mecânica Respiratória pelo Método da Oclusão ao Final da Respiração

A mecânica respiratória foi avaliada pelas propriedades elásticas, viscosas e viscoelásticas dos pulmões, analisadas através de parâmetros obtidos pela ventilação mecânica, utilizando-se o método da oclusão ao final da inspiração, descrito por Bates *et al.* (1985).

Após a realização da traqueostomia, os animais foram curarizados com 0,7µl (administrado pela veia peniana) de Brometo de Pancurônio *PANCURON^Ø* Laboratório CRISTÁLIA. Então, a cânula traqueal foi conectada ao pneumotacógrafo, de acordo com os seguintes parâmetros ventilatórios: volume corrente (VC) de 0,2 ml, fluxo aéreo (V') de 1 ml/s e pressão positiva final da expiração (PEEP) de 2 cmH₂O, constantes, seguindo protocolo utilizado por Silveira *et al.* (2004).

O tórax do animal foi aberto a partir de uma incisão abdominal e retirada do músculo diafragma e osso esterno, visando a remoção da parede torácica. Após a estabilização dos parâmetros ventilatórios os pulmões foram submetidos a pausas inspiratórias de 6s, para a realização das medidas da mecânica ventilatória segundo o protocolo de Bates (1985).

O tempo total de coleta foi de um minuto e trinta segundos, suficiente para o registro de dez curvas de pausas inspiratórias.

4.8.1 Análise das curvas

Em um sistema onde a parede torácica se encontra intacta, a pressão traqueal (P_{tr}) representa as pressões dissipadas pelo sistema respiratório e a pressão esofageana (P_{es}) representa a pressão gerada pela parede torácica.

Ao subtrairmos a P_{es} da P_{tr} , obtém-se as pressões de pulmões. No presente estudo, devido ao fato do tórax estar aberto, com a parede torácica removida, a pressão P_{tr} representou os dados de pressão de parênquima pulmonar.

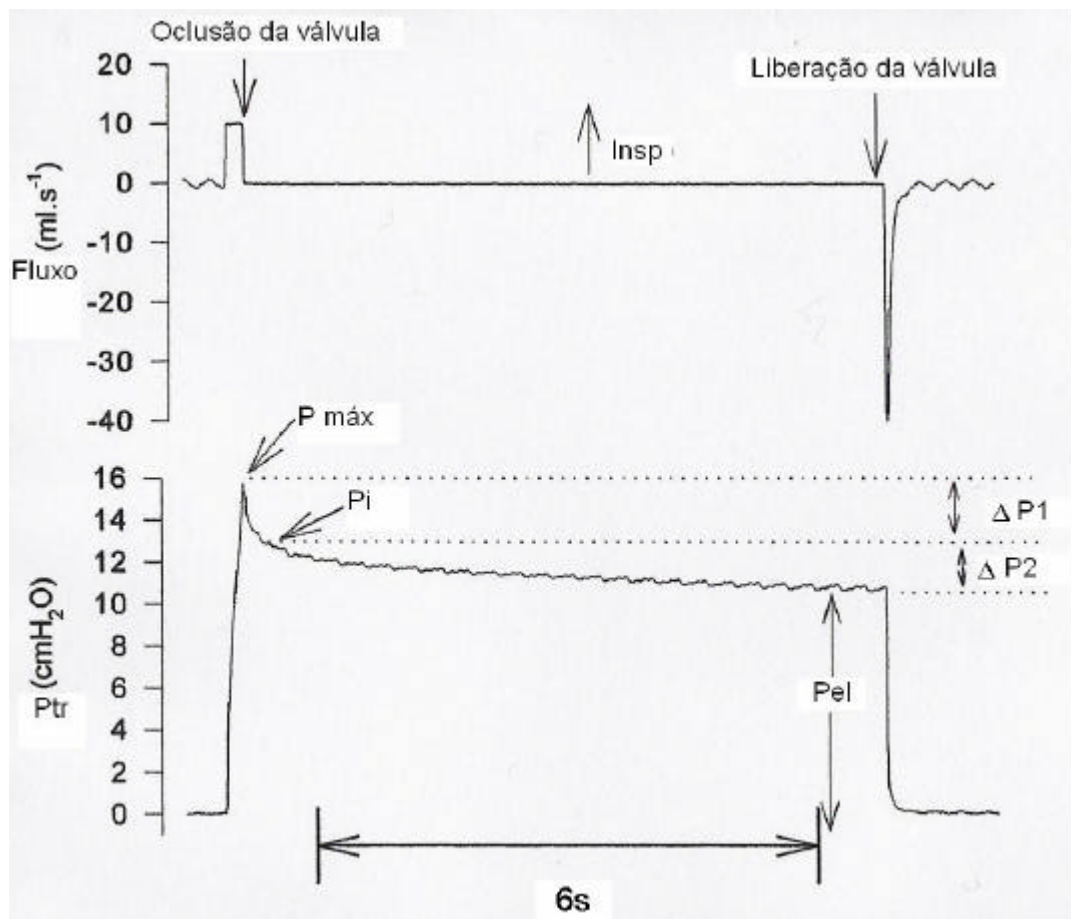


Figura 7 – Curvas fluxo e pressão traqueal em relação ao tempo.

Conforme a figura 7, após a oclusão das vias aéreas ao final da inspiração, ocorre uma queda súbita da pressão traqueal (P_{tr}), partindo do valor máximo ($P_{máx}$)

até um ponto de inflexão (P_i), a partir do qual o decaimento da pressão assume um caráter mais lento até atingir um platô. Essa fase de platô corresponde à pressão de retração elástica dos pulmões (P_{el}). As elastâncias estática (E_{st}) e dinâmica (E_{dyn}) podem, então, ser obtidas dividindo-se P_{el} e P_i , respectivamente, pelo volume corrente.

Para obtenção do P_i , foi utilizada um ajuste não-linear para decaimento exponencial de duas curvas, determinando o tempo de queda rápida e queda lenta, e a partir deste, o valor da pressão no momento da passagem de P_1 para P_2 . Para tal, foi utilizado o software *Microcal Origin 6.0*.

Para obtenção dos parâmetros analisados, foram utilizadas as seguintes fórmulas:

$$E_{st} = \frac{P_{el}}{VC} \qquad E_{dyn} = \frac{P_i}{VC}$$

Segundo Gattinoni *et al.* (2004), quando dividimos a mecânica respiratória em componentes de pulmão e parede torácica, é conveniente utilizar os parâmetros de elastância. Neste estudo, apesar da mecânica ter sido discutida anteriormente como complacência, foram utilizados os valores de elastância como parâmetro de comparação.

4.9 Análise Estatística

Para realização da análise estatística, primeiramente foi aplicado teste de normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov) e de homogeneidade das variâncias (teste da média de Levene). Então os dados foram avaliados através do método de Barlett, a fim de verificar se os desvios-padrão eram semelhantes. Nos casos positivos foi utilizado o teste one-way ANOVA e o teste Tukey-Kramer para comparações múltiplas, para os dados paramétricos.

Se negativo, os dados eram considerados não paramétricos, sendo então utilizados o teste Kruskal-Wallis ANOVA e o teste de Dunn's para comparações múltiplas. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

Os cálculos e gráficos foram realizados pelo software *Newinstat 2.0* e *Microcal Origin 6.0*.

5. Resultados

5.1 Mecânica Respiratória

Para a realização da análise das propriedades mecânicas pulmonares neste estudo foram utilizados os seguintes parâmetros ventilatórios.

Tabela 2 – PARÂMETROS VENTILATÓRIOS.

N=30	Fluxo (ml/s)	Volume (ml)	PEEP (cmH₂O)
Controle	1,33 ± 0,23	0,20 ± 0,01	2,00 ± 0,08
G15	1,33 ± 0,17	0,20 ± 0,01	2,00 ± 0,12
G30	1,33 ± 0,05	0,20 ± 0,00	2,00 ± 0,06
G60	1,33 ± 0,00	0,20 ± 0,00	2,00 ± 0,00
G180	1,33 ± 0,00	0,20 ± 0,00	2,00 ± 0,00

Nota: Médias e desvios-padrão dos parâmetros de ventilação.

A análise de variância de fluxo, volume e PEEP, tanto entre animais como entre grupos, não foi superior a 10% e 30%, respectivamente.

Após a aplicação do veneno, os valores de elastância estática e dinâmica aumentaram significativamente em todos os grupos do estudo (G15, G30, G60 e G180). Em relação aos valores do grupo controle, observamos diferenças significativas quando comparamos com os grupos G15, G30, G60 e G180, conforme demonstrados nas tabela 3 e 4 e gráficos 1 e 2.

Tabela 3 – ELASTÂNCIAS ESTÁTICAS.

N=30	Controle	G15	G30	G60	G180
Média	40,48	47,13	50,98	52,60	48,20
DP	2,44	2,88	1,87	1,06	3,31

Nota: valores médios e desvio padrão.

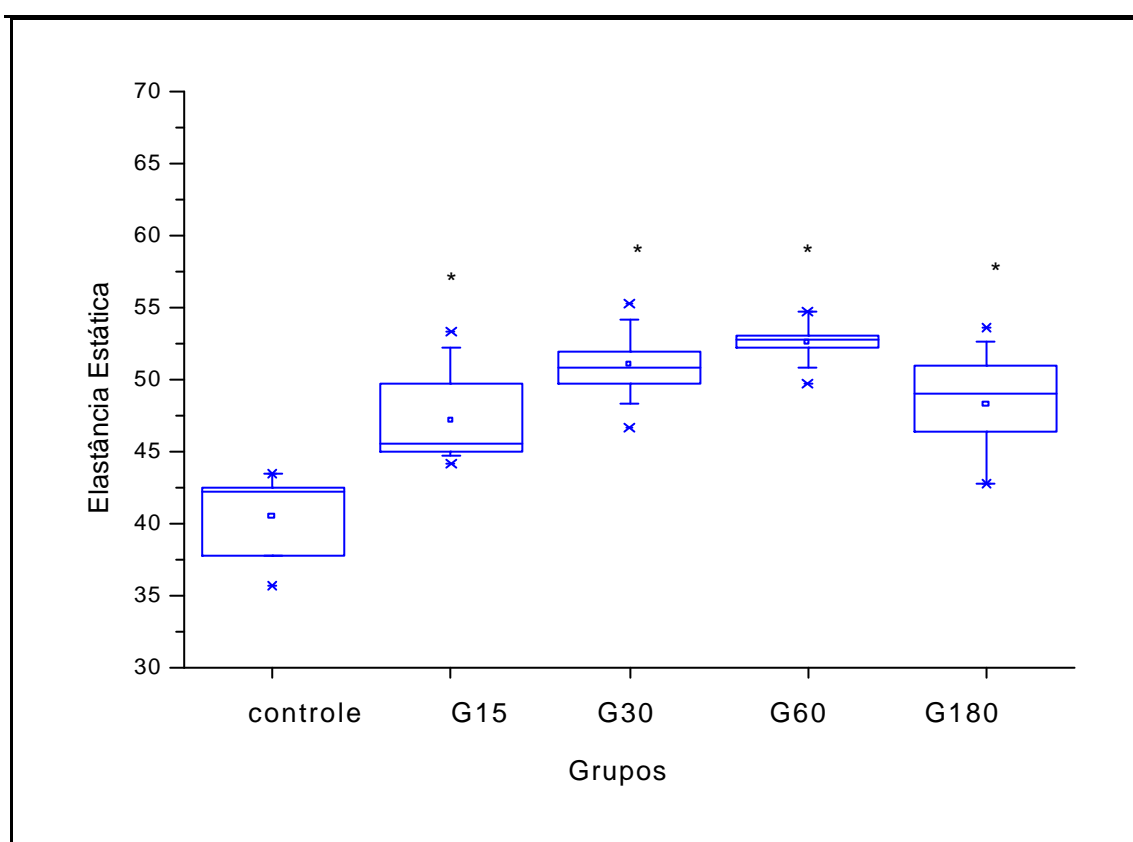
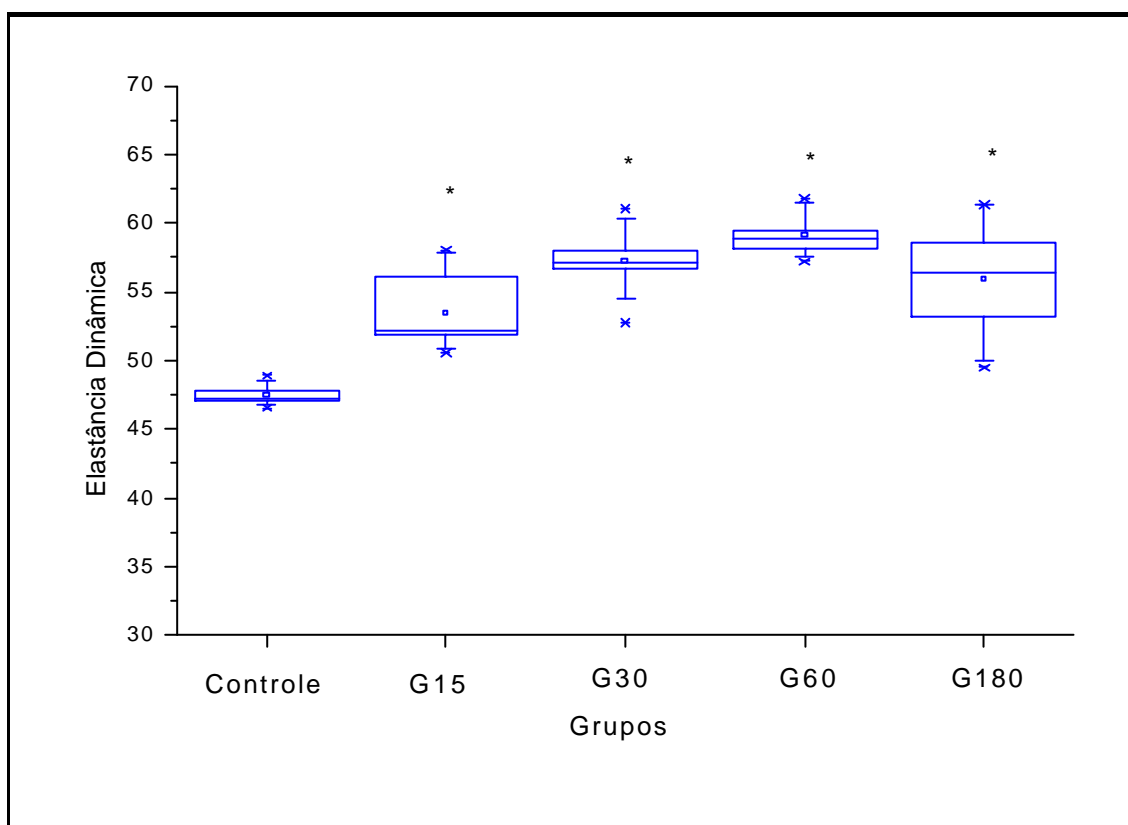


Tabela 4 – ELASTÂNCIAS DINÂMICAS.

N=30	Controle	G15	G30	G60	G180
Média	47,43	53,47	57,21	59,01	55,92
DP	0,63	2,55	1,66	1,18	3,53

Nota: valores médios e desvio padrão.

**Gráfico 2 –** Valores médios das elastâncias dinâmicas.

Nota: * $p < 0,001$ para todos os grupos em relação ao grupo controle

5.2 Histologia

No estudo histológico foi realizada a análise quantitativa. Na análise quantitativa, a contagem de células polimorfonucleares em parede de vias aéreas, apresentou aumento significativo após 15 minutos ($p < 0,05$), mantendo-se no grupo G30, G60 e G180 (gráfico 3).

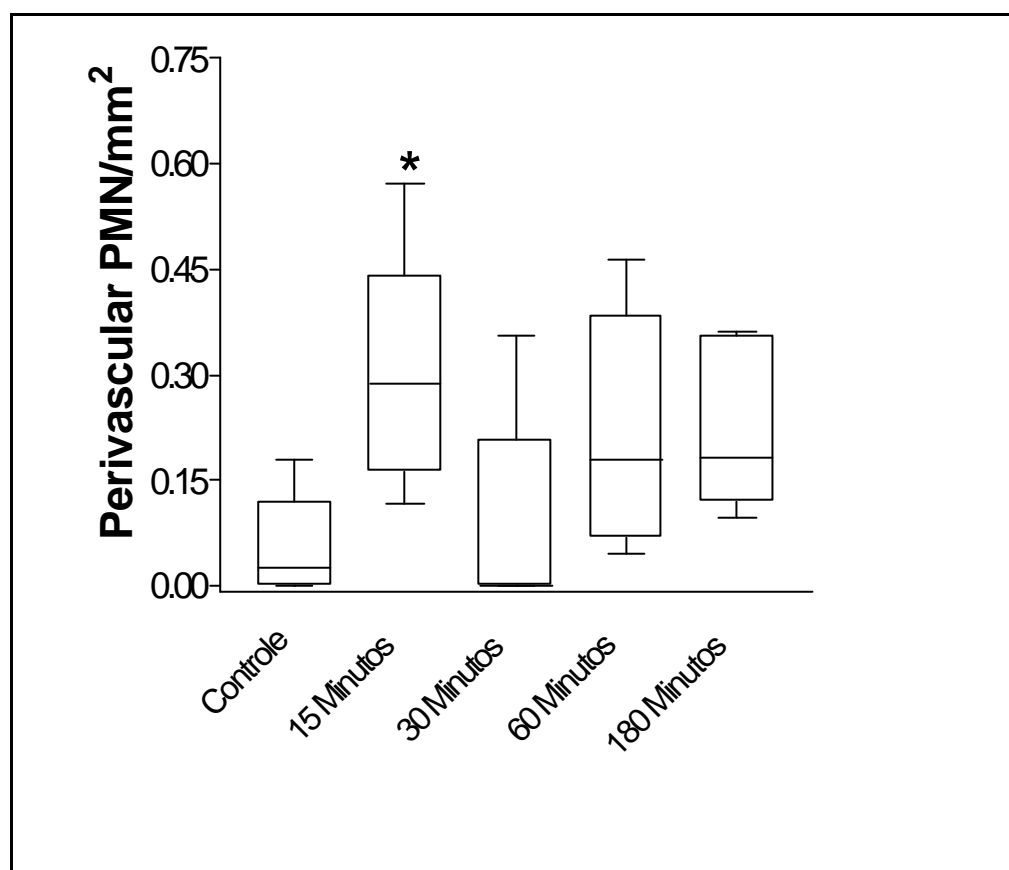


Gráfico 3 – Perfil temporal do influxo de células polimorfonucleares em parede de vias aéreas. Os animais receberam injeção i.p. de $0,6 \mu\text{g.g}^{-1}$ do veneno de *Tityus serrulatus*, e os animais controle receberam salina. Decorridos os tempos experimentais indicados acima, foi realizado estudo histológico da análise quantitativa de polimorfonucleares. **Nota:** * $p < 0,001$ em relação ao grupo controle

A contagem de células linfomononucleares apresentou um aumento no grupo G15, mantendo-se nos grupos G30, G60 e G180 (gráfico 4).

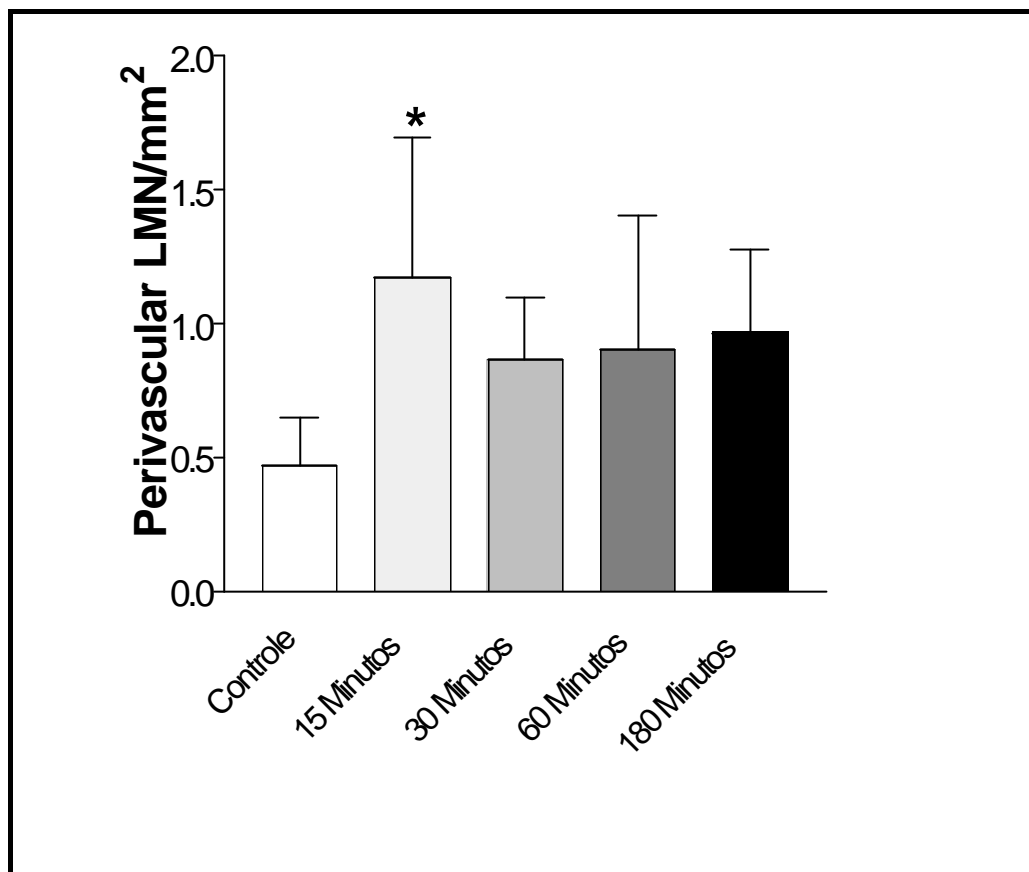


Gráfico 4 – Perfil temporal do influxo de células linfomononucleares em parede de vias aéreas. Os animais receberam injeção i.p. de $0,6 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ do veneno de *Tityus serrulatus*, e os animais controle receberam salina. Decorridos os tempos experimentais indicados acima, foi realizado estudo histológico da análise quantitativa de linfomononucleares. **Nota:** $*p < 0,001$ em relação ao grupo controle

6. Discussão

Diversas manifestações observadas em pacientes envenenados por *Tityus serrulatus* são explicadas pela capacidade das neurotoxinas do veneno de alterar os canais de sódio nas terminações nervosas, induzindo a despolarização das membranas axonais, e conseqüentemente liberando neuromediadores que estimularão vários órgãos, incluindo o pulmão, o coração e o tecido vascular (DEMATOS, 2001).

O veneno de escorpião *Tityus serrulatus* apresenta uma característica farmacológica peculiar, como rápida absorção pelo local de inoculação, rápida distribuição no sangue e tecidos, na fase de distribuição o tempo de meia vida é de 7.8 minutos, e 63.12 minutos para a fase de eliminação. Foram observadas que o veneno atinge após 15 minutos os rins e o fígado; após 30 minutos os pulmões, o coração e o baço. Após 2 horas o veneno diminui rapidamente nestes órgãos, mantendo-se numa quantidade igual àquela encontrada após 8 horas (Peñafiel, 1996 apud CUNHA-MELO; ANDRADE, 2000). A picada de escorpião produz injúria tecidual que pode induzir uma resposta inflamatória sistêmica com subseqüente liberação de citocinas (D'SUZE *et al.*, 2003).

Pacientes com severo envenenamento escorpiônico podem também desenvolver a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, e conseqüentemente causando choque, disfunção cardíaca e edema pulmonar (AMARAL *et al.*, 1993).

Os achados clínicos nestes pacientes são muito similares àqueles encontrados nos pacientes com sepse, nos quais os níveis plasmáticos de

mediadores proinflamatórios (TNF, IL-1, IL-6, PAF e eicosanoides) estão alterados (SIMONS; HOYT, 1994 *apud* MAGALHÃES *et al.*, 1999).

Segundo Pessini *et al.* (2003), o veneno de *Tityus serrulatus* pode induzir efeitos sistêmicos, como febre, insuficiência cardíaca, arritmia respiratória e choque, bem como uma reação inflamatória caracterizada por edema agudo pulmonar, elevados níveis de proteína C reativa, IL-6, IL-1a, TNF- α e severa neutrofilia relacionada à leucocitose.

Estudos de Magalhães *et al.* (1999) descrevem que há um crescimento nos níveis plasmáticos de citocinas em pacientes com envenenamento escorpiônico por *Tityus serrulatus*. Os níveis de IL-1 aumentaram em todos os pacientes, enquanto que o aumento nos níveis de IL-6, IFN- γ e GM-CSF foram registrados apenas nos pacientes com severo envenenamento.

Alguns estudos têm demonstrado um aumento da concentração de IL-6 no lavado broncoalveolar de pacientes com infecção pulmonar. A IL-6 é produzida por monócitos, macrófagos, linfócitos e fibroblastos e estimula a proliferação de células T, a ativação do mecanismo natural de morte celular e citotoxicidade (SCHUTTE *et al.*, 1996).

A habilidade do veneno de *Tityus serrulatus* em induzir o recrutamento de leucócitos foi avaliada como indicador de ativação e da geração dos fatores quimiotáticos do sistema complemento. Esta ativação pode explicar algumas manifestações clínicas causadas pela picada do escorpião *Tityus serrulatus*. O

aumento da permeabilidade vascular causa o edema agudo pulmonar e as alterações cardíacas que são as principais responsáveis pela letalidade do envenenamento escorpiônico (BERTAZZI *et al.*, 2005).

A leucocitose é um achado comum no envenenamento escorpiônico, assim como o aumento na concentração de algumas enzimas como, creatinoquinase (CK), lactato desidrogenase (DL), amilase (AMS) e aspartato aminotransferase (AST). Vale ressaltar que altos níveis de de CK na circulação é uma conseqüência de dano miocárdico (HONG *et al.*, 1986).

Experimentos de Hering *et al.* (1993), relataram em um estudo com 12 pacientes picados por *Tityus serrulatus*, que mostraram um perfil clínico de envenenamento agudo, com desenvolvimento de miocardiopatia. Destes pacientes, sete apresentaram edema agudo pulmonar. Também foram observadas alterações na glicose sanguínea e nos níveis plasmáticos de amilase, creatinoquinase e lactato desoxihidrogenase.

O estímulo que inicia a liberação de citocinas é variado, embora a injúria dos tecidos como, pulmão, coração, intestino e fígado, a hemorragia e a inflamação já tenham sido considerados poderosos responsáveis pela iniciação desta resposta. Febre, leucocitose, circulação hiperdinâmica e falência de múltiplos órgãos são achados associados com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), comum após traumas e sepse (SIMONS; HOYT, 1994).

A sepse originada de uma bacteremia ou de uma endotoxemia é causa primária da síndrome do desconforto respiratório agudo por induzir uma atividade intensa de mediadores endógenos, seguida de ativação de leucócitos, inflamação intravascular e falência cardiopulmonar (AYALA *et al.*, 2002)

Embora a injúria pulmonar aguda apresente várias causas, o desordenamento fisiológico por ela causado, invariavelmente se manifesta com redução da complacência pulmonar e expansão da histerese na curva pressão-volume (BATES; ALLEN, 2004).

Existem duas vias de desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo descritas, a via pulmonar e a via extrapulmonar (Pelosi *et al.*, 2003). Segundo o autor a injúria pulmonar provocada por ação direta, leva a uma ativação de macrófagos alveolares e neutrófilos e da cascata inflamatória, gerando uma inflamação intrapulmonar.

No presente estudo tratamos da síndrome do desconforto respiratório agudo de origem extrapulmonar. No pulmão, o primeiro foco a sofrer danos são as células do endotélio vascular, com conseqüente aumento da permeabilidade vascular, congestão na microcirculação, edema intersticial e diminuição relativa dos espaços intra-alveolares (ROCCO; ZIN, 2005).

Neste estudo a histologia foi baseada na inflamação perivascular, através da contagem de células polimorfonucleares e linfomononucleares. Observamos um aumento significativo de células polimorfonucleares após 15 minutos da

administração do veneno de *Tityus serrulatus*, o que pode evidenciar uma inflamação aguda. A partir dos 30 minutos notamos uma significativa queda na contagem de células, retornando aos valores basais, mantendo-se esse quadro ainda em 180 minutos.

Na contagem de células linfomononucleares, o pico de inflamação também ocorreu 15 minutos após a administração do veneno e nos tempos seguintes 30,60 e 180 minutos os valores tornaram-se basais.

Para Rocco *et al.*, 2001, a lesão pulmonar aguda é caracterizada por uma fase exudativa precoce e uma fase proliferativa tardia. Na fase exudativa os alvéolos contém fluido proteináceo, células vermelhas do sangue, neutrófilos e macrófagos, podendo-se observar a presença de microatelectasias, encolhimento de células endoteliais, assim como focos de destruição destas células. A fase proliferativa, caracterizada pela hiperplasia de células epiteliais do tipo II e acúmulo de fibroblastos e numerosos monócitos no interstício, resulta da evolução da fase exudativa após aproximadamente 1 a 2 semanas.

É descrito na literatura, o impacto na função respiratória em decorrência de alterações da mecânica respiratória causadas por inflamação aguda ou crônica. O aumento da permeabilidade vascular pulmonar origina edema, causando alterações da complacência pulmonar, e conseqüentemente da elastância pulmonar (PETÁK *et al.*, 2002).

Nosso estudo analisou as propriedades mecânicas, nos 180 minutos após a inoculação do veneno de *T. s.*, em quatro tempos diferentes (15, 30, 60 e 180). Foi observado um aumento progressivo da elastância estática após 15, 30 e 60 minutos da administração do veneno, logo após registrando uma queda em 180 minutos, entretanto ainda manteve-se significativamente acima dos valores de controle.

Na análise da elastância dinâmica, evidenciamos um aumento progressivo nos grupos G15, G30, G60. Porém, assim como na elastância estática, após 180 minutos ocorreu uma queda, porém os valores se mantiveram maiores que os do controle.

Podemos considerar, a partir desses dados, que os valores das elastâncias estática e dinâmica aumentaram em todos os grupos, o que nos possibilita afirmar que as complacências estática e dinâmica diminuíram após a inoculação do veneno do escorpião *Tityus serrulatus*.

As alterações observadas na mecânica pulmonar foram dependentes do tempo. As variações nas propriedades elásticas foram correlacionadas com a severidade da inflamação pulmonar, observada pela análise histopatológica.

Estudos mais específicos sobre as repercussões pulmonares do veneno de *T.s.* são necessários, a fim de se estabelecer se o processo de provocação da injúria aguda se encontra na paralisia muscular e mionecrose sistêmica, levando à fatores desencadeantes causadores de uma inflamação, ou se há uma ação direta dos

fatores tóxicos do veneno sobre o tecido pulmonar levando a alterações morfoestruturais e de propriedades mecânica.

Novas investigações sobre o efeito do veneno de *T.s.*, nos pulmões, assim como no sistema respiratório como um todo, permitiriam uma intervenção clínica mais eficiente na prevenção do quadro de insuficiência respiratória aguda.

7. Conclusão

O veneno de escorpião *Tityus serrulatus* provocou alterações da mecânica respiratória e da histologia pulmonar.

As propriedades mecânicas elásticas estáticas e dinâmicas pulmonares apresentaram alteração após a inoculação do veneno *Tityus serrulatus* em modelo experimental de injúria aguda pulmonar;

A análise histopatológica pulmonar em modelo experimental de injúria aguda pulmonar induzida pelo veneno de *Tityus serrulatus* em camundongos apresentou um aumento de celularidade após quinze minutos de sua inoculação caracterizando um processo inflamatório;

Podemos concluir que o veneno de *T.s.* provoca alterações no tecido pulmonar, mas o mecanismo exato de ação deste, não pôde ser esclarecido.

Referências Bibliográficas

ALVES NETO, O. **Mecânica respiratória e morfometria pulmonar e ratos normais anestesiados com cetamina**. 2002. 157f. Dissertação (Doutorado em Ciências da Saúde). Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2002.

AMARAL, C. F. S.; LOPES, J. A.; MAGALHÃES, R. A.; REZENDE, N. A. Electrocardiographic, enzymatic and echocardiographic evidence of myocardial damage after *Tityus serrulatus* scorpion poisoning. **Amer. J. Cardiol.**, v. 67, p. 655-657, 1991.

AMARAL, C. F. S.; RESENDE, N. A.; FREIRE-MAIA, L. Acute pulmonary edema after *Tityus serrulatus* scorpion sting in children. **Am. J. Cardiol.** v. 71, p. 242-245, 1993.

AMARAL, C. F. S.; RESENDE, N. A. Both cardiogenic and noncardiogenic factors are involved in the pathogenesis of pulmonary oedema after scorpion poisoning. **Toxicon**, v. 35, p. 997-998, 1997.

ANDRADE, M. V.; CARAMEZ, M. P. R.; ABREU, E. M. N. N.; DOLNIKOFF, M.; OMAR, E. D.; VELASCO, I. T.; CUNHA-MELO, J. R. Lung compliance, plasma electrolyte levels and acid-base balance are affected by scorpion envenomation in anesthetized rats under mechanical ventilation. **Comparative Biochemistry and Physiology**. v. 138, p. 97-104, 2004.

AYALA, A.; CHUNG, C. S.; LOMAS, J. L.; SONG G. Y.; DOUGHTY, L. A.; GREGORY, S. H. Shock-induced neutrophil mediated priming for acute lung injury in mice: divergent effects of TLR-4 and TLR-4/FasL deficiency. **Am. J. Pathol.**, v. 161, n. 6, p. 2283-2294, 2002.

BATES, J. H. T; ALLEN, G. Dynamic mechanical consequences of deep inflation in mice depend on type and degree of lung injury. **J. Appl. Physiol.**, v.96, p.293-300, 2004.

BATES, J. H. T.; ABE, T.; ROMERO, P. V.; SATO, J. Measurement of alveolar pressure in closed-chest dogs during flow interruption. **Journal of Applied Physiology**. v. 67, n. 1, p. 488-492, 1989.

BATES, J. T. H.; LUDWIG, M. S.; SLY, P. D.; BROWN, K.; MARTIN, J. G.; FREDBERG, J. J. Interrupter resistance elucidated by alveolar pressure measurement in open-chest normal dogs. **Journal of Applied Physiology**. v. 65, n. 1, p. 408-414, 1988.

BATES, J. T. H.; DECRAMER, D.; CHARTRAND, D.; ZIN, W. A.; BODDERNER, A.; MILIC-EMILI, J. Volume-time profile during relaxed expiration in the normal dog. **Journal of Applied Physiology**. V.59, n. 3, p. 732-737, 1985.

BAWASKAR, H. S.; BAWASKAR, P. H. Clinical profile of severe scorpion envenomation in children at rural setting. **Indian Pediatr.**, v. 40, n. 11, p. 1072-1075, 2003.

BAYDUR, A.; BEHRAKIS, P. K.; ZIN, W. A.; JAEGER, M.; MILIC-EMILI, J. A Simple method for assessing the validity of the Esophageal Ballon Technique. **American Review of Respiratory Disease**. v. 126, p. 788-791, 1982.

BERTAZZI, D. T.; ASSIS-PANDOCHI, A. I.; AZZOLINI, A. E.C. S.; TALHAFERRO, V. L.; LAZARRINI, M.; ARANTES, E. C. Effect of Tityus Serrulatus scorpion venom and its major toxin, TsTx-I, on the system in vivo. **Toxicon**, v. 41, n. 4, p. 501-508, 2003.

BONASSA, J. Princípios Básicos dos Ventiladores Artificiais. In: CARVALHO, C.R.R. **Ventilação Mecânica**. v. 8, n. 5, p. 69-124, 2000.

COMELLAS, A. P.; PESCE, L. M.; AZZAM, Z.; SALDÍAS, F. J.; SZNAJDER, J. I. Scorpion venom decreases lung liquid clearance in rats. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 167, n. 8, p. 1064-1067, 2003.

CRUZ, E. F. S. Biologia dos Escorpiões. In: BARRAVIERA, B. **Venenos, aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos**. Rio de Janeiro: EPUB (Editora de Public. Biomédicas), cap. 10, p.135-148, 1999.

CUNHA-MELO, J. R.; ANDRADE, M. V. M. *Tityus serrulatus* scorpion venom and its toxins as tools for physiological studies. **Ciência e Cultura Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science**. v. 52, n. 6, p. 377-385, 2000.

CUPO, P.; AZEVEDO-MARQUES, M.; HERING, S.E. Escorpionismo. In: BARRAVIERA, B. **Venenos, aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos**. Rio de Janeiro: EPUB (Editora de Public. Biomédicas), cap. 22, p. 299-313, 1999.

CUPO, P.; AZEVEDO-MARQUES, M.; HERING, S.E. Acidentes por Animais Peçonhentos: Escorpiões e Aranhas. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 36, p. 490-497, 2003.

D'ANGELO, E. Statics of the respiratory system. p. 9-19. In: MILIC-EMILI, J.; LUCANGELO, U.; PESENTI, A.; ZIN, W. A. **Basics of respiratory mechanics and artificial ventilation**. Milão: Springer, 1998.

DE – MATOS, I.M.; ROCHA, O. A.; LEITE, R.; FREIRE-MAIA, L. Lung oedema induced by *Tityus serrulatus* scorpion venos in the rat. **Comp. Biochem. Physiol.**, p. 143-148, 1997.

DE – MATOS, I.M.; TALVANI, A.; ROCHA, O. O. A.; FREIRE-MAIA, L.; TEIXEIRA, M. M. Evidence for a role of mast cells in the lung edema induced by *Tityus Serrulatus* venom in rats. **Toxicon**, v. 39, n.6, p. 863-867, 2001.

D'SUZE, G.; MONCADA, S.; GONZALEZ, C.; SEVICIK, C.; AGUILAR, V.; ALAGON, A. Relationship between plasmatic levels of various cytokines, tumor necrosis factor, enzymes, glucose and venom concentration following *Tityus* scorpion sting. **Toxicon**, v.41, p. 367-375, 2003.

FREIRE-MAIA, L.; PINTO, G. I.; FRANCO, I. Mechanism of the cardiovascular effects producer by purified scorpion toxin in the rat. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** v. 188, p. 207-213, 1974.

FREIRE-MAIA, L.; CAMPOS, J. A. On the treatment of the cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. **Toxicon**. V. 25, p. 125-130, 1987.

FREIRE-MAIA, L.; CAMPOS, J. A.; AMARAL, C. F. S. Approaches to the treatment of scorpion envenoming. **Toxicon**. V. 32, p. 1009-1014, 1994.

FREIRE-MAIA, L.; MATOS, M. Heparin or a PAF antagonist (BR – 52021) prevents the acute pulmonary edema induced by *Tityus serrulatus* scorpion venom in the rat. **Toxicon**, v.31, p. 1207-1210, 2003.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (FUNASA) – **Manual de Diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. 2^aed, Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001. 120p.

GATTINONI, L.; CHIUMELLO, D.; CARLESSO, E.; VALENZA, F. Bench-to-bedside review: Chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. **Critical Care**. v.8, n.5, p. 350:355, 2004.

GUERON, M.; SOFER, S. Vasodilators and Calcium Blocking Agents as Treatment of the Cardiovascular Manifestations of Scorpion Envenomation. **Toxicon**. v. 32, p.1027-1029, 1990.

GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA / MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Vigilância em Saúde**. 6. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2005.

HERING, E. S.; JURCA, M.; VICHI, F. L.; AZEVEDO-MARQUES, M. M.; CUPO, P. Reversible cardiomyopathy in patients with severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*: evolution of enzymatic, electrocardiographic and echocardiographic alterations. **Ann. Trop. Paediatr.**, v.13, p. 173-182, 1993.

HONG, R. A.; LICHT, J. D.; WEI, J. Y.; HELLER, G. V.; BLNSTEIN, A. S.; PASTERNAK, R. C. Elevated CK-MB with normal total creatine kinase in suspected

myocardial infarction: associated clinical findings and early prognosis. **Am. Heart J.**, v. 3, p. 1041-1047, 1986.

INSTITUTO BUTANTAN. Aranhas e escorpiões. Série Didática 4. São Paulo, SP s/d. Disponível em <http: www.butantan.gov.br/materialdidatico/numero4/numero4.htm> Acesso em 10.06.2006.

ISMAEL, M. The scorpion envenoming syndrome. **Toxicon**. v. 33, n.7, p. 825-858, 1995.

KOCHI, T.; OKUBO, S.; ZIN, W. A.; MILIC-EMILI, J. Flow and volume dependence of pulmonary mechanics in anesthetized cats. **Journal of Applied Physiology**.v. 64, n. 1, p. 441-450, 1988.

LEVITZKY, M. G. Mecânica da Respiração. In: **Fisiologia Pulmonar**. 6.ed. São Paulo: : Manole, 2004, cap. 2, p. 11-53.

MAGALHÃES, M. M.; VIANA, G.; ARANTES, R. M. E.; SANTOS, T. M.; CUNHA-MELO, R.R. The mouse as na experimental model for *Tityus serrulatus* scorpion envenoming. **Acta Cir. Bras**. V. 13, n. 4, p.205-000, 1998.

MAGALHÃES, M. M.; PEREIRA, M. E. S.; AMARAL, C. F. S.; REZENDE, N. A.; CAMPOLINA, D.; BUCARETCHI, F.; GAZZINELLI, T.; CUNHA-MELO, J. R. Serum levels of cytokines in patients envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. **Toxicon**, v. 37, p. 1155-1164, 1999.

MAIA, P. V. Acidentes com animais peçonhentos. Disponível em: <http://www.botunet.com.br/cevap>, acesso em 05.05.2005.

MILIC-EMILI, J. Respiratory mechanics in COPD. In: **Applied Physiology in Respiratory Mechanics**. Milão: Springer, cap.9, p.95-106, 1998.

MORTOLA, J. P.; NOWORAJ, A. Two-sidearm tracheal cannula for respiratory airflow measurements in small animals. **Journal of Applied Physiology**. v.55, n. 1, p. 250-253, 1983.

NUNAN, E. A.; MORAES, M. F. D.; CARDOSO, V. N.; MORAES-SANTOS, T. Age effects on the pharmacokinetics of *Tityus serrulatus* scorpion venom in rats. *Life Sciences*, v. 73, p. 319-325, 2003.

PELOSI, P.; D'ONOFRIO, D.; CHIUMELLO, D.; PAILO, S.; CHIARA, G.; CAPELOZZI, V. L.; BARBAS, C. S. V.; CHIARANDA, M.; GATTINONI, L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. **European Respiratory Journal**. v. 22, suppl. 22, p. 48-56, 2003.

PESSINI, A. C.; TAKAO, T. T.; CAVALHEIRO, E. C.; VICHNEWSKI, W.; SAMPAIO, S. V.; GIGLIO, J. R.; ARANTES, E. C. A hyaluronidase from *Tityus serrulatus* scorpion venom: isolation, characterization and inhibition by flavonoids. **Toxicon**, v. 39, p. 1495-1504, 2001.

PESSINI, A. C.; SOUZA, A. M.; FACCILOLO, L. H.; GREGÓRIO, Z. M. O.; ARANTES, E. C. Time course of acute-phase response induced by *Tityus serrulatus* venom and TsTX-I in mice. **International Immunopharmacology**, v. 3, p. 765-774, 2003.

PETÁK, F.; HABRE, W.; HANTOS, Z.; SLY, P., D.; MOREL, D. R. Effects of pulmonary vascular pressures and flow on airway and parenchymal mechanics in isolated rat lungs. **J. Appl. Physiol.**, v. 92, n. 1, p. 169-178, 2002.

POSSANI, L. D.; ALAGÓN, A. C.; FLETCHER JR., P. L.; ERICKSON, B. W. Purification and properties of mammalian toxins from the Brazilian Scorpion *Tityus serrulatus* Lutz and Mello. **Arch. Biochem. Biophys**. v. 180, p. 394-403, 1977.

POSSANI, L. D.; MARTIN, B. M.; MOCHA-MORALES, J.; SVENDESEN, I. Purification and Chemical Characterization of the major toxins from the venom of the

Brazilian Scorpion *Tityus serrulatus* Lutz and Mello. **Calrsberg. Res. Commun.** V. 46, p. 195-205, 1984.

ROBATTO, F. M. Lung tissue mechanics. In: MILIC-EMILI, J. **Applied Physiology in Respiratory Mechanics.** Milão: Springer, 1998. . p. 50-56.

ROCCO, P. R. M.; NEGRI, E. M.; KURTZ, P. M.; VASCONCELLOS, F. P.; SILVA, G. H.; CAPELOZZI, V. L.; ROMERO, P. V.; ZIN, W. S. Lung tissue mechanics and extracellular matrix remodeling in acute lung injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.** v. 164, p.1067-1071, 2001.

ROCCO, P. R. M.; ZIN, W. A. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? **Curr. Opin. Crit. Care**, v. 11, n. 1, p. 7-10, 2005.

ROMERO, P. V.; CAÑETE, C.; LOPEZ AGUILAR, J.; ROMERO, F. J. Elasticity, viscosity and plasticity in lung parenchyma. p. 57-72. In: MILIC-EMILI, J. **Applied Physiology in Respiratory Mechanics.** Milão: Springer, 1998.

SALDIVA, P. H. N.; ZIN, W. A.; SANTOS, R. L. B.; EIDELMAN, D. H.; MILIC-EMILI, J. Alveolar pressure measurement in open-chest rats. **Journal of Applied Physiology.** v. 72, n. 1, p. 302-306, 1992.

SANDOVAL, M. R. L.; LEBRUN, I. TSII toxin isolated from *Tityus serrulatus* scorpion venom: behavioral, eletroencephalographic, and histopathological studies. **Brain Research Bulletin**, v.62, p.165-172, 2003.

SANTOS, W. F. Venenos Escorpionídeos: Bioquímica e Farmacologia. In: BARRAVIERA, B. **Venenos, aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos.** Rio de Janeiro: EPUB (Editora de Public. Biomédicas),1999.cap. 16, p.233-241.

SCHUTTE, H.; LOHMEYER, J.; ROSSEAU, S.; ZIEGLER, S.; SIEBERT, C.; KIELISCH, H.; PRALLE, H.; GRIMMINGER, F.; MORR, H.; SEEGER, W. Bronchoalveolar and systemic cytokine profiles in patients with ARDS, severe pneumonia and cardiogenic pulmonary oedema. **European Respiratory Journal**. V.9, p. 1858-1867, 1996.

SECRETARIA DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2003. Animais peçonhentos. Disponível em: www.saude.mg.gov.br/animais_peconhentos.htm. Acesso em: 20 mar. 2006.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE JUIZ DE FORA- MG, 2003. Escorpião. Disponível em: www.fusoes.com.br/~smsjf/escorpiao.htm. Acesso em 10 jul. 2006.

SILVA, T. F.; CASAIS-E-SILVA; LIRA-DA-SILVA, R. Avaliação da DL₅₀ e edema pulmonar induzido pelo veneno de *Tityus serrulatus* (Scorpiones; Buthidae) proceñet da Bahia, Brasil. **Biota Neotropica**, v.5, n.1, 2005.

SILVEIRA, K. S. O.; BOECHEM, N. T.; NASCIMENTO, S. M.; MURAKAMI, Y. L. B.; BARBOZA, A. P. B.; MELO, P. A.; CASTRO, P.; MORAES, V. L. G.; ROCCO, P. R. M.; ZIN, W. A. Pulmonary mechanics and lung histology in acute lung injury induced by Bothrops jararaca venom. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 139, p. 167-177, 2004.

WEST, J. B. Mecânica da Respiração. **Fisiologia Respiratória**. 6ª edição. São Paulo: Manole, 1996, cap. 7, p.83-108.

ZIN, W. A. Métodos e técnicas para monitorização das propriedades elásticas e resistivas dos pulmões e da parede torácica na insuficiência respiratória aguda. **Jornal de Pneumologia**, v.16, n.2, p.91-96, 1990.

ZIN, W. A.; ROCCO, P. R. M. Mecânica Respiratória Normal. In: AULER JR, J. O. C.; AMARAL, R. V. G. **Assistência Ventilatória Mecânica**. São Paulo: Atheneu, 1995, cap.1, p.3-39.

ZIN, W. A.; GOMES, R. F. M. Mechanical models of the respiratory system: linear models. In: MILIC-EMILI, J.; LUCANGELO, U.; PESENTI, A.; ZIN, W. A. **Basics of respiratory mechanics and artificial ventilation**. Milão: Springer, 1999. p.87-94.

ZIN, W. A.; ROCCO, P. R. M. Movimentos respiratórios e Mecânica Respiratória. In: AIRES, M.M. **Fisiologia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999, cap.44-45, p.503-525.

ZIN, W. A. Fisiologia do Sistema Respiratório. In: BETHLEM, N. **Pneumologia**. 4ª edição. São Paulo: Atheneu, 2000, cap. 2, p. 39-54.