

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

Juliana Sartorelo Carneiro Bittencourt Almeida

**O PAPEL DA ULTRASSONOGRAFIA PULMONAR E  
CARDÍACA À BEIRA LEITO (POCUS) E DE  
BIOMARCADORES NA AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE DO  
ACIDENTE ESCORPIÔNICO**

Belo Horizonte  
2022

Juliana Sartorelo Carneiro Bittencourt Almeida

**O papel da ultrassonografia pulmonar e cardíaca à beira leito (POCUS)  
e de biomarcadores na avaliação de gravidade do acidente  
escorpiônico**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior

Coorientadores: Prof<sup>a</sup> Dra. Cecilia Gómez Ravetti e Prof. Dr. Marcus Vinícius Melo Andrade

Belo Horizonte

2022

Almeida, Juliana Sartorelo Carneiro Bittencourt.  
AL447p O papel da Ultrassonografia Pulmonar e Cardíaca à beira leito (POCUS) e de Biomarcadores na avaliação de gravidade do Acidente Escorpiónico [recursos eletrônicos]. / Juliana Sartorelo Carneiro Bittencourt Almeida. - - Belo Horizonte: 2022.

94f.: il. Formato:

PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Vandack Alencar Nobre Júnior.

Coorientador (a): Cecilia Gómez Ravetti; Marcus Vinícius Melo

Andrade. Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Picadas de Escorpião. 2. Venenos de Escorpião. 3. Ecocardiografia. 4. Testes Imediatos. 5. Insuficiência Cardíaca. 6. Miocardite. 7. Biomarcadores. 8. Dissertação Acadêmica. I. Nobre Júnior, Vandack Alencar. II. Ravetti, Cecilia Gómez. III. Andrade, Marcus Vinícius Melo. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WX 162



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL  
**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**

Às 14:00 horas do dia 11 de novembro de 2022, defesa híbrida na sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 409ª defesa de dissertação de JULIANA SARTORELO CARNEIRO BITTENCOURT, número de registro 2020718620, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE. A presidência da sessão coube ao professor VANDACK ALENCAR NOBRE JUNIOR, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: PROF. FABIO BUCARETCHI (FCM/UNICAMP), PROFA. MARCELA PRETO ZAMPERLINI (USP), PROFA. CECILIA GÓMEZ RAVETTI – COORIENTADORA (UFMG), PROF. VANDACK ALENCAR NOBRE JÚNIOR - ORIENTADOR (UFMG). Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: *"O papel da ultrassonografia pulmonar e cardíaca à beira leito (POCUS) e de biomarcadores na avaliação de gravidade do acidente escorpiônico"*. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar APROVADA a DISSERTAÇÃO DE MESTRADO. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 11 de novembro de 2022.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por Fábio Bucarechi, Usuário Externo, em 11/11/2022, às 17:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Vandack Alencar Nobre Junior, Professor do Magistério Superior, em 16/11/2022, às 13:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Marcela Preto Zamperlini, Usuário Externo, em 18/11/2022, às 14:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Cecília Gomez Ravetti, Professora do Magistério Superior, em 18/11/2022, às 15:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 1884738 e o código CRC 57F36BEA.

## Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao Adebald, antes de tudo um grande amigo e incentivador, que sempre teve certeza de minha vocação (até mesmo quando eu tive dúvidas) e da importância da pesquisa para o trabalho que fazemos no cotidiano.

Agradeço ao Vandack, meu orientador pela gentileza constante, pela parceria, por ser esse ser humano tão digno e humano no lidar diário com seus orientandos. Aos meus coorientadores Cecília e Marcus Vinícius pela disponibilidade, pelas boas ideias e presença.

Aos queridos amigos do CIATOX-MG, minha segunda família, em especial Camila, Guta, Patrícia, Stefania, Marina, Rafa, Felipe, Carol e Natália, pelo cuidado e ajuda na coleta dos dados, pela parceria, por terem acreditado e participado desse projeto apesar das dificuldades.

Aos residentes de Medicina de Emergência do Hospital das Clínicas e do João XXIII, pela disponibilidade sempre em aprendermos juntos e por terem sido parte indispensável na elaboração dessa pesquisa.

Aos meus pacientes e seus familiares, que tornaram possível essa caminhada, pela confiança em mim depositada, apesar dos momentos de medo e fragilidade.

À minha família, pela paciência na ausência, pela tolerância na angústia, pela espera, pelo afeto e pelo amor incondicional.

Agradeço enfim por ter tido a oportunidade de me formar e de agora estar me pós-graduando em uma Universidade pública, gratuita e de qualidade e de trabalhar no SUS, sinônimo de acesso a saúde para todos e de trabalho com empenho, dedicação e esperança em dias melhores. Afinal, investir em educação e pesquisa é antes de tudo, um ato político.

A maior riqueza do  
homem é a sua  
incompletude.

Nesse ponto sou abastado.

Palavras que me aceitam como sou - eu não aceito.

Não agüento ser apenas um sujeito que abre  
portas, que puxa válvulas, que olha o relógio,  
que compra pão às 6 horas da  
tarde, que vai lá fora, que aponta  
lápiz, que vê a uva etc. etc.

Perdoai

Mas eu preciso ser Outros.

Eu penso renovar o homem usando borboletas.

Manoel de Barros BARROS, M. Retrato Do Artista Quando Coisa. Rio  
de Janeiro: Editora Record, 1998

## Resumo

**Introdução:** Acidentes por escorpião representam um problema de saúde pública, sobretudo nas regiões tropicais. No hospital João XXIII, em Belo Horizonte, Minas Gerais, são atendidos em média 1.500 casos por ano, sendo cerca de 3% deles considerados graves. A identificação precoce do risco de complicações pode impactar favoravelmente no prognóstico do escorpionismo, porém faltam ferramentas objetivas para a definição desse risco. **Objetivos:** Este trabalho visa investigar a utilidade do PoCUS pulmonar e cardíaco e de alguns biomarcadores séricos como ferramentas para caracterização da gravidade no escorpionismo, definida pela necessidade de internação em unidade de cuidados intensivos (UTI). **Material e métodos:** Estudo transversal, de observação, que incluiu pacientes com até 19 anos de idade, atendidos em hospital de referência, no período de dezembro de 2020 a maio de 2022, com escorpionismo moderado a grave. Os sujeitos da pesquisa foram submetidos a exames laboratoriais, e de imagem, além de ultrassonografia cardíaca e pulmonar à beira-leito (PoCUS). Foi separada pelo menos uma alíquota de plasma e/ou soro de cada participante, para posterior dosagem de biomarcadores cardíacos e inflamatórios. **Resultados:** Quarenta e nove pacientes foram incluídos no estudo realizado ao longo de 18 meses. Quanto à classificação clínica, 83,7% (41) dos acidentes foram classificados como graves. As manifestações clínicas mais frequentes foram vômitos (90,2%) e taquipneia (74%). Houve necessidade de internação em UTI em 54,9% (28) dos casos. Algum grau de disfunção de ventrículo esquerdo foi identificado em 13 pacientes (26,5%). Congestão pulmonar ao POCUS foi verificada em 10 pacientes (20,4%). Houve associação entre disfunção de VE e congestão pulmonar ao POCUS com necessidade de internação em UTI (OR 15 [IC 95% 1,759-127,913],  $p=0,013$  e OR 9,474 [IC 95% 1,093- 82,089]  $p=0,041$ ), respectivamente. Os níveis séricos de troponina I ( $p=0,016$ ) e galectina 3 ( $p=0,037$ ) mostraram-se significativamente mais elevados em pacientes admitidos na UTI. **Discussão e conclusão:** O POCUS alterado mostrou-se associado à necessidade de internação em UTI, podendo se tornar ferramenta objetiva de encaminhamentos dos casos para este setor. Troponina I e galectina 3 séricas também se mostraram capazes de identificar esses pacientes. **Palavras-chave:** Picada de escorpião, *Tityus serrulatus*, ecocardiografia, ultrassom a beira-leito, insuficiência cardíaca, miocardite, biomarcadores

## Abstract

**Introduction:** Scorpion envenomation represent a world public health problem, especially in tropical regions. At João XXIII hospital, in Belo Horizonte, Minas Gerais, an average of 1,500 cases of scorpionism are treated per year, with about 3% of them considered severe. The early identification of the risk of complications can have a favorable impact on the prognosis of the victims, but objective tools are lacking to define this risk. **Objectives:** This study aims to investigate the role of cardiac and pulmonary ultrasound and serum biomarkers as tools for characterizing the severity, defined by the need for admission to an intensive care unit (ICU), in cases of scorpionism. **Material and methods:** Cross-sectional observational study, which included patients under 19 years of age, treated at a reference hospital, from December 2020 to May 2022, with a report of a scorpion sting moderate or severe. All research subjects underwent laboratory tests, simple chest radiography and electrocardiogram, in addition to bedside cardiac and pulmonary ultrasound (POCUS). At least one aliquot of plasma was separated from each participant for later measurement of cardiac and inflammatory biomarkers. **Results:** Forty-nine patients were included in the study during 18 months. Regarding the clinical classification, 83,7% (41) were classified as. The most frequent clinical manifestations were vomiting (90.2%) and tachypnea (74.5%). 54.9% of cases (28 patients) were admitted in ICU. Some degree of left ventricular dysfunction was identified in 13 patients (26.5%). In addition, pulmonary congestion on was observed in 10 patients (20.4%). There was an association between LV dysfunction and pulmonary congestion on POCUS with the need for ICU admission (OR 15 (95% CI 1.759- 127.913,  $p=0.013$ ) and OR 9.474 (95% CI 1.093-82.089  $p=0.041$ ), respectively). Serum levels of troponin I ( $p=0.016$ ) and galectin 3 ( $p=0.037$ ) were significantly higher in patients admitted to the ICU. **Discussion and conclusion:** Pulmonary and cardiac POCUS victims of scorpion stings were shown to be associated with the need for ICU admission, and can become a useful tool for the objective selection of case referrals to this sector. Serum troponin I and galectin 3 were also able to identify these patients.

**KEY WORDS:** Scorpion sting, heart failure, Ultrasonography, bedside echocardiography, point-of-care, Biomarkers

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <i>Tityus serrulatus</i> com filhotes .....	18
Figura 2. <i>Tityus serrulatus</i> – serrilha no quarto segmento caudal .....	20
Figura 3. Mapa de distribuição geográfica do <i>T. serrulatus</i> no Brasil.....	20
Figura 4. Desenho esquemático da fisiopatologia do edema agudo de pulmão no escorpionismo grave baseado no estudo de Bahloul e colaboradores .....	26
Figura 5. Mecanismos envolvidos no edema pulmonar desencadeado pelo veneno escorpiônico segundo Deshpande e colaboradores .....	27
Figura 6. Artefatos de imagem encontrados no Ultrassom Pulmonar .....	35
Figura 7. Edema Pulmonar Unilateral evidenciado em Rx de tórax .....	36
Figura 8. Janelas de insonação do tórax na avaliação pulmonar via POCUS segundo o Protocolo BLUE .....	44

## Artigo Original

Figura 1. Organograma: População estudada .....	55
---	----

## **LISTA DE TABELAS, QUADROS e GRÁFICOS**

Tabela 1. Notificação de acidentes escorpiônicos em MG de 2016 a 2021 ....	17
Tabela 2. Escorpionismo em MG – número de óbitos entre 2016 e 2021 .....	17
Tabela 3. Escorpionismo em MG – Taxa de letalidade (%) por faixa etária entre 2016 e 2021 .....	17
Quadro 1. Classificação do acidente escorpiônico quanto à gravidade e manifestações clínicas .....	22
Quadro 2. Tratamento soroterápico em acidentes escorpiônicos de acordo com a classificação clínica do caso .....	22
Tabela 4. Qui-quadrado POCUS x ECO convencional .....	70
Tabela 5. Características das variáveis em relação presença / ausência de Disfunção de VE no POCUS .....	72
Tabela 6. Associação entre Biomarcadores circulantes e Disfunção de VE no POCUS .....	72

### **Artigo Original**

Tabela 1. Principais características, sintomas e alterações laboratoriais dos pacientes em relação à internação em UTI .....	56
Tabela 2. Relação entre POCUS, biomarcadores circulantes e internação em UTI .....	57
Gráfico 1. Curva ROC Troponina .....	57
Gráfico 2. Curva ROC Galectina .....	57

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BLUE	Bedside Lung Ultrassound in Emergency
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CIAToxMG	Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Minas Gerais
CPK	Creatinofosfoquinase
CPK- MB	Creatine Kinase-Myocardial Band
CTI	Centro de Terapia Intensiva
EAP	Edema Agudo de Pulmão
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
FE	Fração de Ejeção
HC- UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HJXXIII	Hospital João XXIII
IC	Insuficiência Cardíaca
IFN	Interferon
IL	Interleucina
JSA	Juliana Sartorelo Almeida
LDH	Lactato Hidrogenase
MS	Ministério da Saúde
NO	Oxido Nítrico
PAF	Fator Ativador de Plaquetas
PCR	Parada Cardiorrespiratória
POCUS	Point-of-Care Ultrassound
SAA	Soro Antiaracnídeo
SAE	Soro antiescorpiônico
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
REDCAP	Research Electronic Data Capture
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNI	Troponina
<i>T. serrulatus</i>	<i>Tityus Serrulatus</i>
TTE	Transtorácico
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TALE	Termo de Assentimento Livre Esclarecido
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
USG	Ultrassonografia
VE	Ventrículo Esquerdo
VM	Ventilação Mecânica

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	15
2.1 Tityus serrulatus – O escorpião amarelo.....	18
2.2 Classificação do acidente escorpiônico e tratamento .....	20
2.3 Fisiopatogenia das manifestações clínicas .....	23
2.4 Biomarcadores e acidente escorpiônico .....	27
2.5 Biomarcadores potencialmente úteis no estudo do escorpionismo .....	29
2.6 Importância da avaliação da função cardíaca por imagem no escorpionismo .....	30
2.7 O uso do Ultrassom pulmonar e cardíaco a beira leito (POCUS) no Acidente escorpiônico .....	31
3. JUSTIFICATIVA .....	37
4. OBJETIVOS .....	39
5. MATERIAL E MÉTODOS .....	40
5.1 Local e população estudada .....	41
5.2 Protocolos clínicos .....	41
5.3 Dosagem de biomarcadores .....	42
5.4 Protocolo do exame POCUS .....	43
5.5 Análise estatística .....	45
5.6 Aspectos éticos .....	46
6. RESULTADOS .....	47
6.1 Artigo Original .....	48
7. RESULTADOS ADICIONAIS .....	71
7.1 Comparação entre Ecocardiograma Realizado pelo ecocardiografistas e POCUS Cardíaco .....	72
7.2 Análise das variáveis estudadas em relação à presença de Disfunção de Ventrículo Esquerdo no POCUS .....	72
8. PERSPECTIVAS .....	73
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	74
10. APÊNDICES .....	79
11. ANEXOS .....	89

## 1 INTRODUÇÃO

O acidente escorpiônico figura entre os maiores problemas de saúde pública na prática pediátrica na maioria dos países tropicais e subtropicais, incluído o Brasil<sup>1</sup>. Cerca de 1,2 milhão de picadas são registradas anualmente em todo o mundo (a taxa média de envenenamento no mundo é 20 por 100.000 habitantes) resultando em 3.250 mortes<sup>2</sup>. No Brasil, a maioria dos acidentes ocorre na região sudeste, especificamente nos Estados de Minas Gerais e São Paulo<sup>3</sup>. A espécie *Tityus serrulatus* é a principal causadora dos acidentes e está entre as três mais peçonhentas do mundo<sup>2</sup>.

O espectro clínico associado ao acidente varia desde sintomas locais até sintomas sistêmicos graves<sup>4,5</sup>. A principal causa de morbimortalidade é a disfunção cardíaca, associada ou não à congestão pulmonar, sendo que a maioria dos acidentes graves ocorre em menores de 10 anos<sup>1,3,4</sup>. Acredita-se que essas repercussões sejam causadas pela descarga catecolaminérgica provocada pelo veneno, cardiotoxicidade direta e produção de citocinas inflamatórias<sup>1,2</sup>.

Freire-Maia e colaboradores publicaram em 1995 estudo retrospectivo realizado com 3.866 pacientes internados no Hospital João XXIII, em Belo Horizonte, entre 1972 e 1987<sup>6</sup>. Destes, 73% eram adultos e 27% eram crianças com idade inferior a 14 anos<sup>6</sup>. Cento e sessenta e oito crianças gravemente envenenadas foram tratadas na Unidade de Terapia Intensiva. Este foi o primeiro grupo de pacientes picados por escorpião tratados em Unidade de Terapia Intensiva no Brasil<sup>6</sup>. A mortalidade foi de 1% entre as crianças e 0,28% para a população total do estudo<sup>6</sup>.

Em estudo publicado em 2008, Guerra e colaboradores descreveram 14.406 acidentes escorpiônicos notificados no Estado de Minas Gerais, em crianças e adolescentes, no período de 2001 a 2005<sup>3</sup>. O estudo evidenciou aumento das notificações de casos ao longo dos anos. A faixa etária em que mais ocorreram acidentes foi a de 5 a 9 anos e a maioria dos casos foi classificada como leve (60%)<sup>3</sup>. A letalidade média foi de 0,7%. O atraso de cada uma hora até o primeiro atendimento representou aumento de 9% na razão de chance de evolução para óbito, que foi 46 vezes maior no grupo grave do que nos grupos moderado e leve<sup>3</sup>. Para cada ano a menos na idade do paciente houve um aumento de 13% na razão de chance de

evolução para óbito<sup>3</sup>. Outros fatores associados ao óbito foram presença de hipotensão e insuficiência respiratória à admissão<sup>3</sup>.

Estudos recentes sobre o tema no Brasil foram realizados também em Ribeirão Preto, por Cupo e colaboradores entre 2003 e 2007<sup>1,7</sup>. Os autores descreveram o papel do ecocardiograma, assim como a utilidade de enzimas como troponina e peptídeo natriurético cerebral (BNP) no acompanhamento do escorpionismo. Em suas conclusões, alterações em exames laboratoriais, eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma fariam a favor de uma lesão miocárdica aguda sem associação com doença coronariana<sup>7</sup>. O tamanho amostral desses estudos variou entre 8 e 12 pacientes. Já em Israel um estudo prospectivo publicado por Sofer e colaboradores, em 2013, incluindo 98 casos de escorpionismo, correlacionou as alterações ecocardiográficas e enzimas cardíacas ao prognóstico<sup>8</sup>. A ecocardiografia à beira do leito estava alterada em 19 deles, e apresentou 100% de sensibilidade e especificidade; discriminando a função cardíaca normal, disfunção e subsequente deterioração hemodinâmica em pacientes pediátricos picados por escorpião<sup>8</sup>.

A ultrassonografia é atualmente considerada uma ferramenta muito útil no manejo de pacientes em choque, falência ou disfunção de múltiplos órgãos<sup>9</sup>. O POCUS (*point-of-care ultrasound*) é um exame focado, que, em combinação com exame clínico, ECG, resultados de exames de sangue e radiografia simples de tórax pode otimizar o diagnóstico clínico de uma série de condições cardíacas e pulmonares agudas<sup>10</sup>. Como a congestão pulmonar é um achado muitas vezes relatado no escorpionismo grave<sup>6</sup>, o PoCUS pulmonar pode ser uma ferramenta de detecção precoce das alterações compatíveis com a gravidade do quadro, permitindo o acompanhamento desses pacientes.

Em relação aos biomarcadores cardíacos e inflamatórios e seu papel no entendimento da fisiopatogênese do envenenamento escorpiônico, assim como da avaliação clínica dos pacientes, ainda há muito a ser estudado. As inúmeras toxinas que compõem o veneno atuam desregulando canais iônicos da membrana celular causando diversos efeitos deletérios em humanos<sup>11</sup>. A ativação do eixo imunológico neuroendócrino estimula a liberação de citocinas que podem se correlacionar com a gravidade do envenenamento, levando a efeitos clínicos importantes, como a disfunção cardíaca, edema pulmonar e choque<sup>11,12</sup>.

Em acidentes com o *T. serrulatus*, níveis aumentados de IL-1beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa e IL-10 associam-se positivamente com a gravidade do envenenamento<sup>13</sup>. Esses resultados sugerem que a fisiopatologia das manifestações clínicas pode ser mediada, pelo menos em parte, pela ação direta de citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$ , IL-1b, IL-6 e IL-8) ou indiretamente por outros mediadores liberados por estas citocinas. Por outro lado, IL-10 pode regular negativamente a liberação de mediadores pró-inflamatórios, conseqüentemente reduzindo a intensidade da manifestação patológica, especialmente em intoxicações moderadas e graves<sup>13</sup>.

Alguns biomarcadores cardíacos, estudados em pacientes com patologias cardíacas agudas podem também ter espaço no entendimento da gênese da disfunção cardíaca no escorpionismo. Galectina-3 e ST2 são biomarcadores cardíacos presentes em pacientes com insuficiência cardíaca aguda<sup>14</sup>, mas ainda não estudados no escorpionismo grave e que pretendemos explorar nesta pesquisa.

Diante do exposto, o objetivo desse trabalho foi avaliar o papel da ultrassonografia à beira leito (POCUS) pulmonar e cardíaco, assim como de biomarcadores cardíacos e inflamatórios circulantes e sua associação como preditores de maior gravidade no escorpionismo por *T. serrulatus*.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

Existem 1.753 espécies de escorpião descritas no mundo, as quais habitualmente vivem em regiões quentes e úmidas. Desse total, cerca de 50 espécies são peçonhentas, e a metade produz venenos potencialmente letais para seres humanos<sup>5</sup>. Pode-se citar aqueles do gênero *Androctonus* e *Buthus* no norte da África, *Lerius* no Oriente Médio, *Parabuthus* no Sul da África, *Centruroides* na América do Norte e Central, *Mesobuthus* na Ásia e *Tityus* na América do Sul<sup>15</sup>.

O acidente escorpiônico é uma condição endêmica no Oriente médio, América do Sul, Índia e África<sup>15</sup>. Para cada óbito associado à picada de serpente, existem em torno de 10 relacionados à picada de escorpião<sup>16</sup>. No Brasil a prevalência de acidentes por escorpião é alta, sendo que a região de Minas Gerais, e especificamente a cidade de Belo Horizonte e região metropolitana são responsáveis por uma grande parcela dos acidentes<sup>17</sup>. Foram notificados no país, através do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) em 2021, 149.677 acidentes; em 2020 foram 157.029 acidentes, com um total de 366 óbitos<sup>17</sup>. Em Minas Gerais, neste mesmo ano, foram notificados 32.752 acidentes (21% do total notificado no Brasil) e 46 óbitos atribuídos à picada por escorpião<sup>17</sup>. A letalidade média nacional do acidente escorpiônico está em torno de 0,23%<sup>17</sup>. Nas tabelas 1, 2 e 3 estão destacados o número de acidentes e a letalidade em Minas Gerais nos últimos anos.

O maior número de notificações no país é proveniente dos Estados de Minas Gerais e São Paulo, que juntos somam em torno de 50% do total<sup>17</sup>. No Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Minas Gerais (CIAToxMG) são atendidos cerca de 1.500 casos por ano, a maioria classificado como acidente leve, e cerca de 3% graves<sup>19</sup>. Em 2020 no CiatoxMG foram atendidos 1.717 casos de escorpionismo, sendo 942 atendimentos presenciais e 775 atendimentos por telemedicina<sup>19</sup>. Já em 2021 foram atendidos 1.541 casos no serviço, sendo 765 presenciais e 766 por telemedicina<sup>19</sup>. A maioria dos acidentes ocorreu em menores de 20 anos, com uma concentração de acidentes e maior letalidade em crianças entre 1 e 4 anos<sup>19</sup>.

A espécie *Tityus serrulatus* (Figura 1) é responsável por 90% dos acidentes no Estado de Minas Gerais, sendo o acidente causado por esta espécie mais grave do que o causado por outras espécies desse gênero no Brasil<sup>20</sup>. Seu veneno é potente, e é

causa de elevada morbimortalidade, mesmo em crianças hígdas, principalmente nas menores de seis anos de idade, malnutridas ou portadoras de alguma cardiopatia prévia<sup>20</sup>.

**Tabela 1 - Notificações de acidentes escorpiónicos em Minas Gerais de 2016 a 2021**

Ano	Nº de notificações
2016	21.395
2017	28.164
2018	35.557
2019	35.455
2020	36.450
2021	32.752

Fonte: Ministério da Saúde <sup>17</sup>

**Tabela 2 - Escorpionismo em Minas Gerais – Número de Óbitos 2016 a 2021**

Faixa etária	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
<1 ano	1	0	0	1	2	2	4
1-4	12	9	14	5	7	5	52
5-9	4	5	3	5	3	9	29
10-14	3	2	1	4	5	3	18
15-19	1	1	0	0	7	1	10
20-34	5	3	2	3	10	7	30
35-49	4	1	1	5	5	5	21
50-64	2	0	2	1	2	10	17
65-79	1	2	0	0	1	2	6
80 e +	1	1	0	1	2	2	5
Total	34	24	23	25	44	46	192

Fonte: Ministério da Saúde <sup>17</sup>

**Tabela 3 - Escorpionismo em Minas Gerais – Taxa de Letalidade (%) por faixa etária de 2016 a 2021**

Fx etária	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
<1ano	0,3	0,0	0,0	0,2	0,5	0,4	0,2
1-4	1,4	0,8	1,0	0,4	0,5	0,4	0,7
5-9	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2	0,5	0,3
10-14	0,2	0,1	0,0	0,2	0,2	0,1	0,2
15-19	0,1	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,1
20-34	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0
35-49	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0
50-64	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
65-79	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
80 e +	0,2	0,2	0,0	0,1	0,2	0,3	0,2
Total	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Fonte: Ministério da Saúde <sup>17</sup>



Figura 1. *Tityus serrulatus* com filhotes - Fonte: Arquivo CIAToxMG

## 2.1 *Tityus serrulatus* – o escorpião amarelo

*Tityus serrulatus* Lutz e Mello, 1922 (Scorpiones, Buthidae) é a espécie mais relevante no Brasil do ponto de vista médico<sup>2</sup>. Ele vem se disseminando rapidamente e causa mais de 90.000 casos de envenenamento anualmente<sup>18,2</sup>. Seu nome se dá pela presença de uma região serrilhada que pode estar presente no terceiro e quarto segmentos caudais, como pode ser observado na figura 2.

Originalmente, a espécie era restrita ao Estado de Minas Gerais, no entanto, devido à sua alta adaptabilidade a ambientes urbanos e rápida proliferação, existem atualmente registros desse escorpião em todas as demais regiões brasileiras<sup>20</sup>. Sua distribuição geográfica está descrita na figura 3.

Os escorpiões são animais carnívoros e alimentam-se principalmente de insetos. Têm hábitos noturnos, escondem-se durante o dia em locais escuros e úmidos podendo ser encontrados dentro de casas, junto ao lixo doméstico, rodapés, porões e sótãos<sup>21</sup>. Podem chegar às residências através das galerias de esgotos. *Tityus serrulatus* é vivíparo (*ie*, o embrião se desenvolve dentro do corpo materno), vive de três a cinco anos e pode se reproduzir por partenogênese. Além disso, é capaz de produzir descendentes ao longo de todo o ano<sup>21</sup>. Por esse motivo, a distribuição dos acidentes ao longo do ano não respeita regras sazonais e mantém-se estável durante todos os

meses. Uma das hipóteses para tal comportamento é de que como a espécie tornou-se urbana e associou-se ao ser humano adaptando-se para sobreviver, isso torna a oferta de água e alimentos estável durante o ano, possibilitando a reprodução e a dispersão dos indivíduos<sup>2</sup>.

Apesar das medidas de contenção implementadas no país, nenhum sucesso significativo foi observado no controle desta espécie<sup>2</sup>. Uma das estratégias utilizadas é a eliminação das espécies das quais ele se alimenta, em ambientes de altas infestações (baratas, grilos, etc)<sup>22</sup>, porém como é um animal muito resistente à privação de alimentos, essa medida torna-se pouco efetiva no curto e no médio prazo.

Pesquisa realizada por Pimenta RJG e colaboradores<sup>2</sup>, monitorou a longevidade e a capacidade de reprodução de *T. serrulatus* sob condições de privação de alimentos e/ou água. Animais privados de alimento resistiram até 400 dias, com 50% de mortalidade (sobrevivência média) sendo observada após 140 dias<sup>2</sup>. A sobrevivência nos outros grupos experimentais foi muito menor. Animais privados de água ou privados de água e alimento apresentaram um tempo médio de sobrevivência de 15 dias, enquanto o tempo máximo de sobrevivência foi de 87 dias e 36 dias, respectivamente<sup>2</sup>. A reprodução ocorreu ao longo do ano para os animais em privação de alimentos; estes foram capazes de dar à luz após até 209 dias de privação alimentar<sup>2</sup>.

Diante do exposto, acredita-se que a recente dispersão geográfica de *Tityus serrulatus* se relacione a vários fatores. Um alto potencial reprodutivo, e uma capacidade partenogenética distinta o que facilita a colonização da espécie, a tolerância a uma ampla gama de temperaturas<sup>2</sup>. Além disso, sua expansão foi influenciada pelo crescimento desordenado das cidades brasileiras com a criação de micro habitats propícios para a espécie<sup>18, 22</sup>. Finalizando, sua excepcional capacidade de sobreviver à privação de alimentos e água, pode contribuir à resistência necessária para sobreviver a deslocamentos extensos, mesmo quando os recursos são limitados. Portanto, as estratégias de controle para a espécie devem incluir medidas complementares, como a introdução de predadores tais como galinhas, gambás e sapos, e a gestão global do habitat preferido da espécie<sup>2, 18, 20, 22</sup>.



Figura 2. *T. serrulatus* - Serrilha no quarto segmento caudal. Fonte: arquivo próprio



Figura 3. Mapa de distribuição geográfica do *T. serrulatus* no Brasil

## 2.2 Classificação do acidente escorpiónico e tratamento

A definição de caso suspeito para acidente escorpiónico no Brasil, de acordo com o Guia de Vigilância Epidemiológica seria o paciente com evidências clínicas compatíveis com envenenamento, com ou sem a identificação do animal causador do acidente<sup>23</sup>. Portanto, para efeito de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento,

considera-se como acidente escorpiônico todo paciente com evidências clínicas para tal, independente da apresentação do animal no momento do atendimento clínico.

Na maioria dos casos a principal manifestação clínica da picada de escorpião é dor<sup>24</sup>. Esta, costuma ser intensa, com irradiação, piloereção e sudorese local. Como mais de 90% dos acidentes são classificados como leves, essa é a manifestação predominante<sup>24</sup>.

Se há manifestações sistêmicas associadas à picada, o acidente será classificado em moderado ou grave, de acordo com o espectro de gravidade das alterações. As manifestações sistêmicas geralmente ocorrem precocemente, na primeira hora do acidente<sup>24</sup>. Podem ocorrer manifestações gastrointestinais, respiratórias, cardíacas e neurológicas, conforme especificados no quadro 1.

O manejo do paciente é baseado no tratamento das manifestações locais com analgésicos e na administração de soro antiescorpiônico (SAE) ou antiaracnídeo (o SAA contém fração de antiveneno para *T. serrulatus*) na presença de alterações sistêmicas<sup>23,24</sup>. A classificação do acidente norteia a quantidade de soro antiveneno a ser administrada. No CIAToxMG a rotina é aplicar duas ampolas de soro antiveneno em menores de três anos assintomáticos, atendidos com até 2 horas do acidente, devido à alta letalidade nessa faixa etária<sup>24</sup>. As orientações relativas ao número de ampolas estão descritas no quadro 2 (figura 5).

Além da soroterapia antiveneno, nos casos em que o paciente apresenta disfunção de órgãos e sistemas associada ao escorpionismo, há indicação de acompanhamento em leito de terapia intensiva e é necessário avaliar a necessidade de inotrópicos, aminas vasoativas, antiarrítmicos, diuréticos e outras medidas tais como proteção de vias aéreas e acompanhamento neurológico<sup>4,24</sup>.

O prognóstico se relaciona principalmente ao diagnóstico precoce, ao tempo entre o acidente e o atendimento, intervalo entre acidente e tratamento soroterápico, idade do paciente, comorbidades e quantidade de veneno inoculado<sup>20,22,24</sup>. Casos leves devem ser observados por seis a 12 horas, sendo o maior tempo de observação reservado para crianças abaixo de 11 anos e adultos com comorbidades<sup>4,24</sup>. Em caso de necessidade de soroterapia antiveneno a observação deve ser de no mínimo 24 horas

pós-soro, para identificação e tratamento de possíveis complicações<sup>24</sup>.

**Quadro 1. Classificação do acidente escorpiônico quanto à gravidade.**

Classificação	Manifestações clínicas
Leve	Dor local intensa, piloereção, sudorese local. Taquicardia, náuseas e hipertensão podem estar presentes associadas ao quadro algico.
Moderado	Além dos sintomas referidos nos casos leves, podem estar presentes: Vômitos, sudorese, sialorreia, agitação, taquipneia e taquicardia. *Inclui também crianças <3 anos, assintomáticas com até 2 horas do acidente.
Grave	Sintomas referidos nos casos moderados associados a manifestações sistêmicas tais como: Vômitos incoercíveis, sudorese profusa, palidez, oscilações do sensório, convulsões, taqui ou bradicardia associadas a hipoperfusão periférica, disfunção cardíaca, arritmias, congestão pulmonar e choque

Fonte: Adaptado de Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos.<sup>4</sup>

\*Protocolo adotado no CIAtoxMG

**Quadro 2. Tratamento soroterápico em acidentes escorpiônicos de acordo com a classificação clínica do caso.**

Classificação do acidente	Tratamento específico
Leve	-
Moderado	2 a 3 ampolas de SAE ou SAA, por via endovenosa.
Grave	4 a 6 ampolas de SAE ou SAA, por via endovenosa.

SAE: Soro antiescorpiônico. SAA: Soro antiaracnídico (Phoneutria, Loxosceles e Tityus). Fonte: Adaptado de Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos<sup>4</sup>

### 2.3 Fisiopatogenia das manifestações clínicas

A picada de escorpião leva a um espectro clínico que varia desde sintomas locais leves até sintomas sistêmicos graves<sup>24</sup>. O tipo do escorpião, quantidade de veneno inoculado, o número de picadas e a profundidade da inoculação do veneno, além da idade e do estado de saúde basal do paciente picado determinam a gravidade do acidente<sup>20,24</sup>.

O veneno do escorpião é hidrossolúvel, antigênico e heterogêneo<sup>25</sup>. Contém inúmeras toxinas e outros componentes. Entre elas há neurotoxinas, cardiotoxinas, nefrotoxinas, toxinas hemolíticas, fosfodiesterase, fosfolipase, hialuronidase e glicosaminoglicanos, histamina, serotonina, triptofanos, além de substâncias que estimulam a produção de citocinas<sup>25,26</sup>. Cada uma dessas substâncias pode ser predominante no veneno do escorpião dependendo da espécie envolvida no acidente<sup>26</sup>. As neurotoxinas são os componentes mais importantes do veneno, sendo que estes polipeptídeos de baixo peso molecular causam repercussões importantes na atividade adrenérgica e colinérgica, além de efeitos sobre os canais de sódio, potássio e cálcio de diversas células<sup>25,26</sup>.

A toxina escorpiônica age nos canais iônicos provocando ativação repetida de neurônios simpáticos e parassimpáticos, gerando uma tempestade catecolaminérgica, o que leva às principais manifestações clínicas do escorpionismo, tais como taquiarritmias, edema agudo de pulmão, convulsões e choque<sup>27</sup>. Ocorre também a liberação de vários mediadores inflamatórios (citocinas, TNF, prostaglandinas, etc) levando a uma síndrome semelhante à resposta inflamatória sistêmica<sup>27</sup>. A fisiopatologia da disfunção cardíaca neste conjunto clínico ainda é controversa e tem sido principalmente atribuída à descarga adrenérgica desencadeada pelo veneno e a um possível efeito tóxico direto nas fibras cardíacas<sup>4,26</sup>. A ação de citocinas também pode estar envolvida, uma vez que seus níveis estão elevados em pacientes com envenenamento escorpiônico grave. A lesão cardíaca mediada por catecolaminas parece ser multifatorial e pode ser atribuída à hipóxia relativa que ocorre devido ao aumento da frequência cardíaca, espasmo coronariano e vasoconstrição da microcirculação<sup>28,29</sup>. Há também efeitos tóxicos sobre as células do miocárdio provocadas pelo aumento da concentração de cálcio intracelular<sup>28,29</sup>.

A cardiotoxicidade do veneno induz à miocardite com disfunção ventricular esquerda, provocando alterações clínicas e laboratoriais tais como insuficiência cardíaca, arritmias, edema agudo de pulmão e elevação de enzimas cardíacas<sup>29</sup>. Essas alterações podem ser evidenciadas tanto em exames laboratoriais quanto utilizando-se técnicas propedêuticas de imagem. Os biomarcadores de doença cardiovascular mais estudados no escorpionismo são a troponina e o BNP, porém outros biomarcadores associados à função cardiovascular podem estar alterados<sup>27,28,29</sup>.

Em 1991, Amaral e colaboradores publicaram um dos primeiros estudos brasileiros que mostrou que pacientes com manifestações sistêmicas após a picada do *Tityus serrulatus* podiam apresentar depressão reversível da função sistólica do ventrículo esquerdo e insuficiência mitral, quando avaliados por meio da ecocardiografia seriada<sup>30</sup>. Nesse estudo, cuja amostra foi de cinco crianças com acidente escorpiônico grave, a ecocardiografia foi mais sensível do que eletrocardiograma ou a creatinofosfoquinase sérica na avaliação do comprometimento miocárdico após a picada do escorpião<sup>30</sup>. Os autores concluíram que exames ecocardiográficos devem ser realizados em pacientes com escorpionismo grave, porque a detecção de alteração na função sistólica do ventrículo esquerdo pode resultar em melhor manejo e redução na mortalidade<sup>30</sup>.

Como mencionado, a patogênese da depressão da função sistólica ventricular ainda não é totalmente conhecida e parece ser multifatorial<sup>1,30</sup>. Estudos histológicos demonstram a presença alterações degenerativas, necrose focal, edema intersticial e hiper celularidade envolvendo principalmente os músculos papilares e o subendocárdio<sup>31</sup>.

Em um outro estudo pioneiro sobre a gênese do edema agudo de pulmão, em 1993, Amaral, e colaboradores, avaliaram seis crianças que haviam evoluído com tal alteração<sup>33</sup>. Os autores propuseram que o edema pulmonar e a insuficiência ventricular esquerda aguda eram resultantes da liberação maciça de catecolaminas e do dano direto induzido pelo veneno<sup>33</sup>. O edema foi relacionado também ao aumento da permeabilidade vascular pulmonar produzida por substâncias vasoativas liberadas pelo veneno<sup>33</sup>. Sugeriram ainda que tanto fatores cardiogênicos quanto não cardiogênicos poderiam atuar na patogênese da doença pulmonar. Curiosamente, um dos pacientes do estudo citado apresentou edema pulmonar bilateral na ausência de

disfunção sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo, avaliada por meio do exame ecocardiográfico-Doppler<sup>33</sup>.

Os dados radiológicos desta série de seis pacientes mostraram predominantemente edema pulmonar unilateral na maioria dos pacientes, associado à redução da função sistólica do ventrículo esquerdo<sup>32</sup>. Edema pulmonar unilateral secundário à insuficiência cardíaca esquerda raramente ocorre na ausência de lesão pulmonar. Portanto, a predominância unilateral do edema pulmonar, assim como a sua distribuição irregular e periférica, poderia ser explicada por um aumento simultâneo e localizado da permeabilidade da vascularização pulmonar induzida pelo veneno do escorpião<sup>32</sup>. O exame patológico dos pulmões de um paciente evidenciou alterações macroscópicas e microscópicas compatíveis com edema agudo de pulmão não cardiogênico<sup>32</sup>.

Ainda em relação ao edema agudo pulmonar associado ao envenenamento escorpiônico, Bahloul e colaboradores, em 2011 investigaram novamente sua fisiopatologia<sup>34</sup>. Segundo os autores, a natureza cardiogênica do edema pulmonar está bem estabelecida hemodinâmica, ecocardiográfica, cintilográfica, eletrocardiográfica e em estudos histológicos<sup>31,32,33</sup>. Para eles, a patogênese do edema pulmonar associado ao dano cardíaco seria explicada por duas hipóteses principais: a primeira hipótese atribui o edema ao aumento da circulação catecolaminérgica secundária a um efeito estimulador direto do veneno nas suprarrenais e nas terminações nervosas simpáticas. A segunda hipótese coloca como responsável, o efeito direto do veneno no miocárdio levando à “miocardite escorpiônica”<sup>36,37</sup>.

Parece plausível supor que o veneno afete a membrana da célula miocárdica diretamente, alterando sua permeabilidade, bem como suas propriedades, com de fluxo e deslocamento anormal de eletrólitos, causando danos funcionais<sup>35,36</sup>. Ainda segundo Bahloul e colaboradores, os efeitos cronotrópicos do veneno do *T. serrulatus* são dependentes da liberação de neurotransmissores, mas os efeitos inotrópicos não<sup>37</sup>. O aumento independente de neurotransmissores na contratilidade parece ser uma ação direta do veneno sobre os cardiomiócitos<sup>36</sup>. Por fim, a disfunção miocárdica pode ser devido à isquemia miocárdica<sup>36,37</sup>. A contribuição da circulação coronária anormal para a patogênese da doença miocárdica após o envenenamento por

escorpião não está clara, porém pode estar relacionada a um efeito vasoconstritor direto de diferentes toxinas nas artérias coronárias e sobre o endotélio<sup>36,37</sup>. O efeito hiperdinâmico causado pela taquicardia e arritmias também teria contribuição, levando a uma diminuição do fluxo sanguíneo coronariano durante a diástole<sup>36</sup>. Finalmente, altos níveis de citocinas (IL-1 alfa, IL-6, IL-10, TNF-alfa e IL1-beta) também estariam envolvidos, isso levaria à lesão microvascular ou a resposta vasoespástica nas artérias coronárias e poderia explicar a hipoperfusão miocárdica<sup>36</sup>. A patogênese descrita está resumida na figura 4.

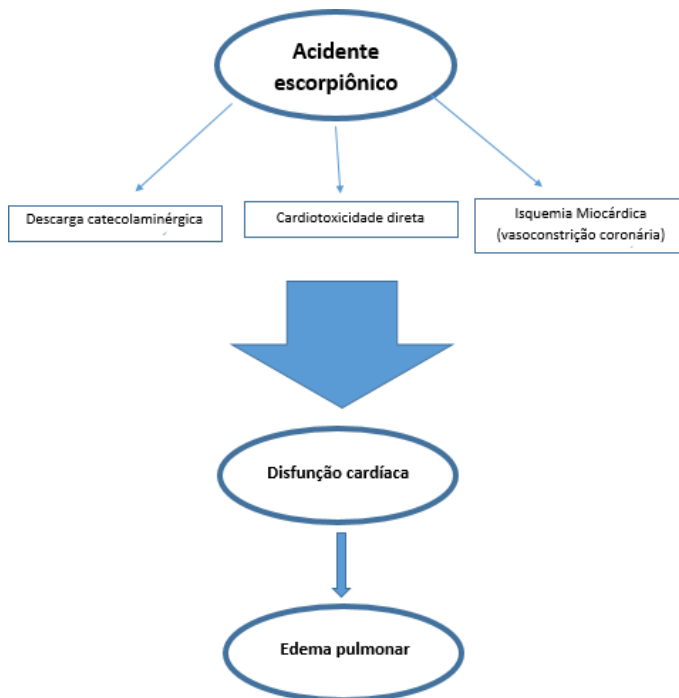


Figura 4. Desenho esquemático fisiopatologia do edema pulmonar no Escorpionismo Grave baseado em estudo de Bahloul e colaboradores<sup>36</sup>

Contradizendo algumas das conclusões do artigo de Bahloul e colaboradores, em 2012, Deshpande e colaboradores<sup>38</sup>, publicaram um artigo no qual propunham outras bases fisiopatológicas na explicação das manifestações clínicas observadas no escorpionismo grave. Segundo os autores o dano endotelial produz lesão pulmonar e inflamação, portanto, não só o componente cardiogênico seria responsável pelo edema pulmonar<sup>38</sup>. Além de mediadores inflamatórios existiriam outros fatores não cardiogênicos responsáveis pelo edema pulmonar após o envenenamento. Nos trabalhos publicados por este grupo, o edema pulmonar induzido por veneno de escorpião é explicado pelo envolvimento de via NO-guanilato ciclase-cGMP mediada por cinina, ativando canais de cloreto para aumentar o volume do líquido

intersticial<sup>38,39,40,41</sup>. Além disso, o envolvimento de cininas, prostaglandinas, PAF e histamina também foi relatado<sup>39</sup>. Para os autores, o edema pulmonar pode ser multifatorial (cardiogênico ou não cardiogênico). Fatores cardiogênicos envolvem alterações hemodinâmicas, enquanto fatores não cardiogênicos envolvem ação direta do veneno através de suas toxinas, mediadores inflamatórios (aumentando a permeabilidade capilar), resistência à insulina levando a metabolismo celular alterado, isquemia, lesão tecidual, diminuição na síntese de surfactante, etc<sup>38,39,40</sup>. A figura 5 abaixo esquematiza a teoria do grupo.

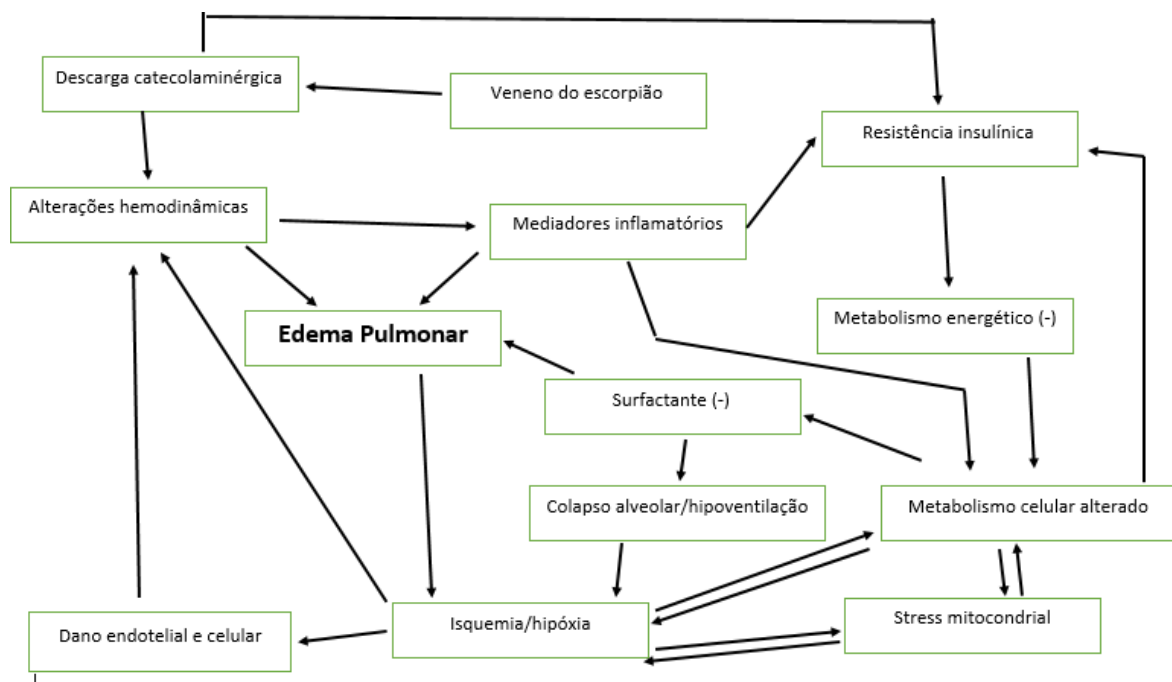


Figura 5. Mecanismo envolvido no edema pulmonar desencadeado pelo veneno escorpião segundo Deshpande e colaboradores.<sup>38</sup>

\* (-) significa queda

## 2.4 Biomarcadores e acidente escorpiãoico

Como mencionado, o veneno do escorpião é composto por inúmeras toxinas, principalmente de peptídeos e neurotoxinas, que atuam desequilibrando canais iônicos da membrana celular<sup>11,26</sup>. Tais toxinas podem causar dor, desregulação do sistema cardiovascular e sistema nervoso autonômico, vômitos, dor abdominal, estimulação do sistema nervoso periférico, excitação neuromuscular, entre outros efeitos deletérios em humanos<sup>11</sup>.

A ativação maciça do sistema imunológico parece também participar da patogênese do envenenamento por *T. serrulatus*<sup>11,42</sup>. Os níveis plasmáticos de óxido nítrico (NO) e citocinas – como interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8 e interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) produzidas por células imunes – são aumentados em pacientes que apresentam envenenamento moderado ou grave por esta espécie, e podem se correlacionar com a gravidade do envenenamento<sup>42</sup>. Resultados obtidos na análise de diversas séries de casos de escorpionismo indicam que a ativação maciça do sistema imunológico tem importante papel adjuvante na patogênese do escorpionismo grave, incluindo acidentes causados por *T. serrulatus*, sendo detectada elevação dos níveis plasmáticos de óxido nítrico (NO) e citocinas como interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8 e interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (13, 42, 44-46). Em relação aos biomarcadores inflamatórios o veneno de escorpião pode estimular o eixo imunológico neuroendócrino por sua capacidade de liberar catecolaminas, corticosteróides, bradicinina e prostaglandinas que induzem a liberação de anticorpos e citocinas mediadoras<sup>42</sup>. As citocinas podem ser responsáveis por várias manifestações inflamatórias observadas, como síndrome do desconforto respiratório agudo, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e falência de múltiplos órgãos<sup>42,43</sup>.

O equilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias no envenenamento determina o grau e extensão da inflamação que pode levar a efeitos clínicos importantes, como disfunção cardíaca, edema pulmonar e choque<sup>13, 42</sup>. Em consonância com esses achados, altos níveis de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 foram relatados após envenenamento por escorpião<sup>43,44,45,46</sup>.

A respeito do comportamento de marcadores de lesão miocárdica e interleucinas no escorpionismo grave, em estudo realizado no Alto Egito e publicado em 2003 por Abdel-Raheem A.M. e colaboradores<sup>44</sup>, 41 crianças foram internadas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, por envenenamento por escorpião e comparadas com 15 crianças aparentemente saudáveis de mesma idade<sup>44</sup>. Os pacientes envenenados apresentaram valores médios significativamente maiores de CK, CK-MB, LDH e IL-8 na admissão em comparação ao grupo controle. Troponina não foi detectável nos soros do grupo controle, bem como pacientes de envenenamento leve<sup>44</sup>. Os valores médios de CK, cTnl, CK-MB, LDH e IL-8 foram significativamente maiores nos casos graves enquanto apenas IL-8 e CK-MB foram significativamente maiores nos casos

moderados em comparação aos casos leves<sup>44</sup>. Dentre os indivíduos não sobreviventes, apenas a média de cTnI apresentou valores estatisticamente significativos. O estudo concluiu que a cTnI é um marcador específico para o diagnóstico de lesão miocárdica no envenenamento por escorpião, e que tanto a cTnI quanto a IL-8 podem ser úteis para prever o resultado fatal no envenenamento por escorpião <sup>44</sup>. Além disso, a IL-8 pode estar envolvida na patogênese da lesão miocárdica do envenenamento<sup>44</sup>.

## **2.5 Biomarcadores potencialmente úteis no estudo do escorpionismo**

Além dos biomarcadores cardíacos e inflamatórios citados acima, outros marcadores podem ter papel importante na gênese das alterações cardíacas agudas e, por este motivo, trazer novas perspectivas e informações úteis para o entendimento da fisiopatologia do acidente.

A galectina-3 é um derivado do macrófago, membro da família das lectinas e é encontrada em uma ampla variedade de superfícies de células e tecidos<sup>47</sup>. Sua função parece estar relacionada à cascata inflamatória após lesão cardíaca, bem como em vias que regulam a contratilidade cardíaca<sup>47,48,49,50</sup>. A galectina-3 é um biomarcador com papel importante no desenvolvimento e na regulação da fibrose e remodelamento cardíaco; em pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca (IC) aguda, o nível sanguíneo de galectina-3 mostrou ser preditivo de mortalidade no curto prazo<sup>48</sup>. Clinicamente, a galectina-3 foi avaliada pela primeira vez em indivíduos do estudo PRIDE<sup>48</sup>. Pacientes com IC apresentaram níveis mais elevados desse marcador comparados com aqueles sem IC<sup>48</sup>

Uma metanálise realizada em 2019 sobre o papel da galectina-3 em paciente com IC aguda, analisou 18 estudos e concluiu que níveis séricos elevados dessa molécula se associam a pior prognóstico na IC aguda<sup>49</sup>.

Os níveis sanguíneos de ST-2 solúvel (sST2), outro biomarcador que vem sendo estudado em doenças cardíacas, também podem prever mortalidade em IC de início recente<sup>51</sup>. Pesquisadores examinaram a capacidade preditiva de níveis de sST-2 complementares a outros fatores de risco tradicionais e níveis de NT-proBNP em

pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação de ST. Esse marcador mostrou ter papel adicional ao dos fatores de risco tradicionais de IC para determinar o prognóstico, além de um papel importante no remodelamento cardíaco<sup>51,52</sup>. Acredita-se que o sST-2 tenha função imunomoduladora como marcador de superfície celular de linfócitos T helper do tipo 2. O ST2 foi inicialmente descrito no contexto de proliferação celular, estados inflamatórios e doenças autoimunes<sup>51</sup>.

Comparado a outros biomarcadores, como peptídeos natriuréticos, as vantagens de sST2 incluem que sua concentração não é afetada pela idade, ou índice de massa corporal. Por fim, sST2 representa um candidato válido a ser adicionado aos peptídeos natriuréticos no que concerne à predição prognóstica em pacientes com IC<sup>52</sup>.

## **2.6 Importância da avaliação da função cardíaca por imagem no escorpionismo**

É inegável a importância da avaliação da função cardíaca em pacientes picados por escorpião. Em um estudo prospectivo israelense descrito por Sofer e colaboradores, incluindo 98 casos de escorpionismo identificou-se que a ecocardiografia à beira do leito apresentou 100% de sensibilidade e especificidade; discriminando a função cardíaca normal, disfunção e subsequente deterioração hemodinâmica em pacientes pediátricos picados por escorpião<sup>8</sup>. Dos 98 pacientes, 19 apresentavam alterações ecocardiográficas à admissão, nenhum dos pacientes com ecocardiograma normal à chegada apresentou evidências clínicas ou ecocardiográficas de disfunção cardíaca no seguimento, embora elevação de troponina T e BNP tenha sido comum entre os participantes<sup>8</sup>.

Em estudo observacional prospectivo com 50 pacientes realizado na Índia, por Kumar e colaboradores, que teve como objetivo identificar complicações cardiovasculares de picadas de escorpião em crianças com seguimento de seis meses, alterações eletrocardiográficas foram observadas em 76% dos casos e evidências ecocardiográficas de miocardite em 42%<sup>53</sup>. O ecocardiograma revelou diminuição da fração de ejeção (FE), insuficiência mitral transitória e déficit de contratilidade segmentar<sup>53</sup>. A FE média aumentou de 16% no dia 1 para 47,9% e 59% nos dias 5 e 14, respectivamente, o que foi estatisticamente significativo<sup>53</sup>. No final do primeiro mês, todos os sobreviventes tinham FE normal e nenhuma disfunção cardíaca residual foi observada após seis meses<sup>53</sup>.

No Brasil, Cupo e colaboradores descreveram o papel do ecocardiograma, assim como a participação de enzimas como troponina e BNP no acompanhamento no escorpionismo<sup>7,28,55</sup>. Segundo os autores há elevação de troponina em cerca de 20% dos pacientes picados por escorpião<sup>28</sup>. As alterações de BNP, troponina e ecocardiográficas se assemelham aos achados em pacientes com infarto agudo do miocárdio, porém a reversão rápida da função cardíaca e a normalização dos exames laboratoriais, ECG e ecocardiograma falam a favor de uma lesão miocárdica aguda sem associação com doença coronariana<sup>55</sup>. O tamanho amostral desses estudos variou entre 8 e 12 pacientes.

Ainda que haja bastante informação na literatura mundial acerca do uso da avaliação cardíaca por imagem e de marcadores de estresse miocárdico em pacientes de escorpionismo, esse tema foi pouco investigado no Brasil. Nesse sentido, há poucas pesquisas específicas envolvendo a espécie mais prevalente no país, *Tityus serrulatus*, e não se sabe até que ponto os achados associados a outras espécies refletem o que ocorre em nosso meio. Nota-se também que até o momento a correlação entre os marcadores séricos de disfunção cardíaca e exames de imagem não está bem estabelecida, apesar de haver estudos em outros países compreendendo escorpiões e seus efeitos cardiotoxicos.

## **2.7 O uso da ultrassonografia pulmonar e cardíaca à beira leito (POCUS) no acidente escorpiônico**

A ultrassonografia (USG) é uma modalidade diagnóstica que há vários anos tem auxiliado o diagnóstico e procedimentos em emergências, sendo que recentemente ganhou mais atenção na sua modalidade “à beira-leito” (do inglês, point-of-care ultrasound ou POCUS), a qual tem como foco aspectos do atendimento do paciente grave. O POCUS é especialmente útil durante a estabilização inicial e na reanimação cardiopulmonar, para auxílio na elucidação diagnóstica de pacientes com doença aguda grave, para guiar procedimentos invasivos e para monitorar a evolução do paciente com exames seriados. O uso dessa ferramenta traz ganhos importantes em rapidez diagnóstica e início do tratamento correto, além de aumento da segurança para o paciente com redução de complicações e ganho na presteza na realização de procedimentos<sup>56,57</sup>.

A avaliação cardíaca e do estado hemodinâmico do paciente pode trazer informações importantes e guiar o tipo de tratamento a ser iniciado, em especial resposta à fluidoterapia e necessidade de drogas inotrópicas em pacientes com estado de hipoperfusão e choque, utilizando-se medidas como a FE de ventrículo esquerdo e a variação de diâmetro de veia cava<sup>58</sup>.

A USG ainda pode ser utilizada para realizar o diagnóstico diferencial de dispneia, queixa muito comum no atendimento de urgência. Protocolos como o BLUE<sup>59</sup>(Bedside Lung Ultrasonographic Exam - USG Pulmonar Beira-leito), de maneira rápida, avaliam a presença de derrame pleural, líquido no interstício pulmonar e pneumotórax, e juntamente com a história clínica do paciente podem auxiliar em diagnósticos como o de edema agudo pulmonar (EAP) e pneumonia<sup>59,60</sup>.

A avaliação cardíaca com o POCUS (ECO focado) preenche uma lacuna entre o exame físico e ecocardiograma transtorácico (ETT) feito pelo serviço de ecocardiografia, permitindo tomada de decisão clínica mais rápida e redução da demanda ou adiamento da necessidade de acionamento do serviço especializado. Sinais físicos de função sistólica do VE prejudicada muitas vezes manifestam-se apenas quando há doença avançada. O ECO focado pode identificar evidência de declínio da função cardíaca em pacientes assintomáticos, o que permite o início precoce do tratamento e vigilância mais atenta, limitando assim o desenvolvimento de complicações associadas à insuficiência cardíaca aguda<sup>56</sup>.

O POCUS é um exame focado, que, em combinação com exame clínico, ECG, resultados de exames de sangue e radiografia simples de tórax pode otimizar o diagnóstico clínico de uma série de condições cardíacas agudas<sup>56</sup>. Com experiência e aumento do número de casos, as habilidades do operador para obtenção de imagens e definição do diagnóstico tendem a melhorar, e ao longo do tempo, ajudam a fornecer bons dados clínicos para permitir intervenção e gestão de diferentes condições clínicas, otimizar a alta sem necessidade de esperar pelo ETT formal, bem como ajudar a descartar rapidamente várias condições cardíacas<sup>58</sup>. A realização de POCUS tem sido defendida como uma ferramenta complementar importante no exame físico, aplicável como instrumento de triagem também na unidade de emergência<sup>57,58</sup>.

Um estudo realizado em 2020 por Jesper Weile e colaboradores<sup>57</sup>, com 403 pacientes adultos, admitidos no departamento de emergência com queixas gerais, teve como objetivo investigar as mudanças no manejo do paciente induzidas por PoCUS como uma emenda ao exame físico<sup>57</sup>. Secundariamente, o estudo teve como objetivo investigar se o nível de triagem, doenças conhecidas ou apresentações clínicas específicas foram preditores de relevância, utilizando-se a USG como ferramenta de detecção<sup>57</sup>. O estudo concluiu que 1 em cada 6 pacientes teve mudanças estatisticamente significativas no manejo devido ao PoCUS<sup>57</sup>. O PoCUS confirmou o diagnóstico inicial do médico de um em cada dez pacientes e foi potencialmente benéfico para o médico em 27% de todos os casos<sup>57</sup>.

A acurácia da avaliação cardíaca subjetiva através do ECO focado através da técnica de eyeballing já foi tema de estudo em diversas pesquisas, que provam que tal técnica é confiável na avaliação da função cardíaca<sup>58,59,60,61</sup>. Em estudo publicado na Revista Chest, em 2009, Melamed e colaboradores<sup>58</sup> analisaram a concordância do resultado de exames ecocardiográficos realizados por quatro intensivistas após treinamento de seis horas com aqueles realizados por ecocardiografistas. Em 44 pacientes avaliados de maneira subjetiva, os intensivistas foram capazes de diferenciar a função ventricular esquerda normal da alterada em 86% dos casos, com valor preditivo positivo de 89% e negativo de 85%, ( $p < 0,001$ ). Randazzo e colaboradores<sup>59</sup> (2003), realizaram treinamento de quatro médicos emergencistas enfatizando avaliação subjetiva de função de VE e estimativa de volemia através da VCI. Os autores demonstraram elevada concordância na diferenciação de função de VE normal da função reduzida nos exames realizados pelos emergencistas em treinamento e pelos ecocardiografistas (92%). De forma semelhante, Bustam e colaboradores<sup>60</sup> (2013) demonstraram que 10 médicos residentes do setor de emergência avaliaram a função de VE de forma subjetiva com elevada concordância em relação ao ecocardiografista (93%,  $\kappa$ : 0,79,  $n=100$ ). Em relação a pacientes pediátricos, Spurney e colaboradores<sup>61</sup> (2005) avaliaram a concordância da função subjetiva de VE realizada por pediatras e demonstraram uma boa correlação com os exames realizados por ecocardiografistas (96%).

Uma série de estudos descreveu a utilidade do USG pulmonar na população pediátrica, desde a taquipneia transitória do recém-nascido até a síndrome do

desconforto respiratório, de bronquiolite a complicações pulmonares pós-cirurgia cardíaca e atelectasia induzida por anestesia<sup>65,66,67</sup>. Dado o pequeno tamanho do tórax de uma criança, uma sonda linear permite a melhor visualização dos pulmões na maioria dos casos, independentemente da profundidade do alvo principal do exame<sup>64</sup>. Considerando sua maior radiosensibilidade, as crianças podem especialmente beneficiar de uma técnica não ionizante como o ultrassom, principalmente em doenças crônicas ou durante a permanência na unidade de terapia intensiva, onde a dose de radiação cumulativa pode atingir níveis elevados<sup>65,66,67</sup>.

A interpretação das imagens do PoCUS pulmonar se faz através do entendimento dos artefatos gerados pela propagação das ondas ultrassônicas no pulmão aerado até o encontro com a pleura<sup>63</sup>. Diante de um parênquima aerado, existem algumas linhas horizontais hiperecóticas que surgem em intervalos regulares da linha pleural: as linhas A (figura 6)<sup>64</sup>. Quando combinado com o deslizamento do pulmão, esses artefatos de reverberação representam um sinal de conteúdo de ar. Quando a relação ar/liquido se altera e a densidade pulmonar aumenta devido à presença no pulmão de exsudato, transudato, colágeno, sangue etc, a incompatibilidade acústica entre o pulmão e os tecidos circundantes é reduzida e o feixe de ultrassom pode ser parcialmente refletido em zonas mais profundas e repetidamente<sup>63,64</sup>. Este fenômeno cria alguns artefatos de reverberação vertical conhecidos como linhas B (figura 8)<sup>63</sup>. As linhas B são definidas como artefatos discretos de reverberação hiperecótica vertical semelhantes a laser que surgem da linha pleural, estendem-se até a parte inferior da tela e se movem de forma síncrona com o deslizamento do pulmão<sup>63</sup>. Múltiplas linhas B são consideradas o sinal ultrassonográfico de síndrome intersticial pulmonar, e seu número aumenta juntamente com a diminuição do conteúdo de ar e aumento da densidade da pressão pulmonar<sup>63,64</sup>.

As linhas B devido ao edema pulmonar cardiogênico são geralmente bilaterais, começam a aparecer em zonas dependentes e geralmente de forma simétrica<sup>64</sup>. Essa característica chama a atenção diante de um paciente picado por escorpião, já que edema agudo de pulmão unilateral (figura 7) e assimétrico já foi descrito diversas vezes na literatura em contexto de envenenamento pelo animal<sup>32,33</sup>. Como não há consenso sobre a origem fisiopatológica da congestão pulmonar associada ao escorpionismo grave, o PoCUS pulmonar pode ter um papel importante nessa

discussão. Algumas características que diferenciam a congestão pulmonar de origem cardiogênica daquelas multifatoriais podem ser identificadas através do exame ultrassonográfico pulmonar<sup>64</sup>.

Até o presente momento não encontramos em revisão da literatura estudos que tenham investigado a potencial utilidade do PoCUS pulmonar e cardíaco para avaliação de gravidade e guia de tratamento em pacientes com escorpionismo grave. Além disso, a realização de associação entre os achados da ultrassonografia pulmonar com a ecocardiografia e mediadores inflamatórios pode trazer informações importantes sobre a fisiopatologia do edema pulmonar, se cardiogênico ou não cardiogênico, ou até mesmo multifatorial, tema ainda hoje controverso na literatura<sup>32,33,36</sup>. Estas informações podem auxiliar na condução clínica dos casos moderados e grave, como por exemplo relacionados a administração de volume e drogas vasoativas.

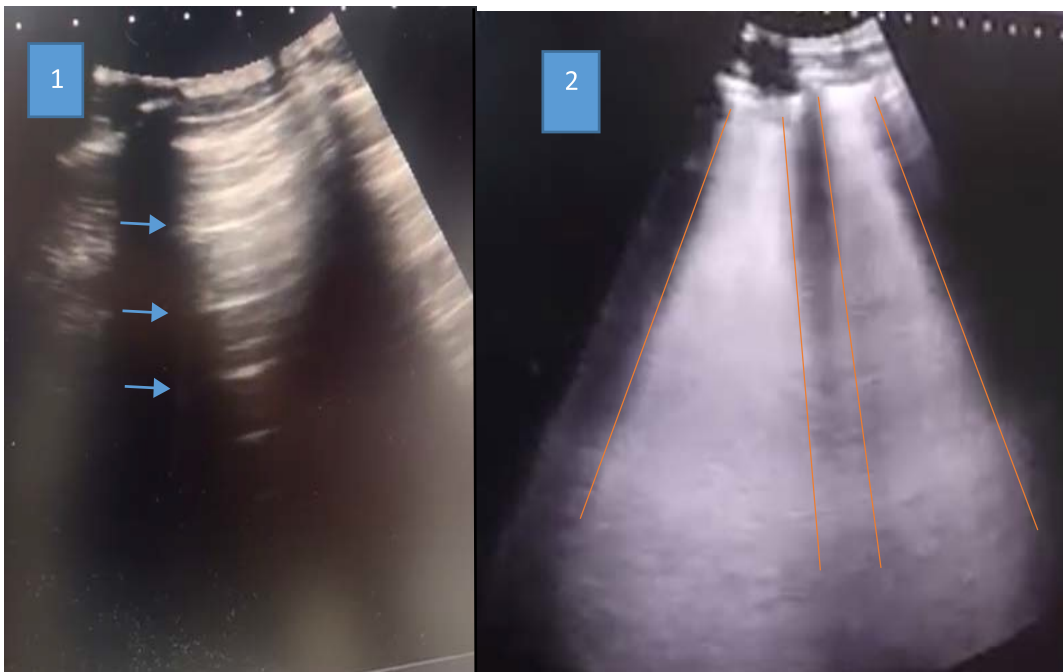
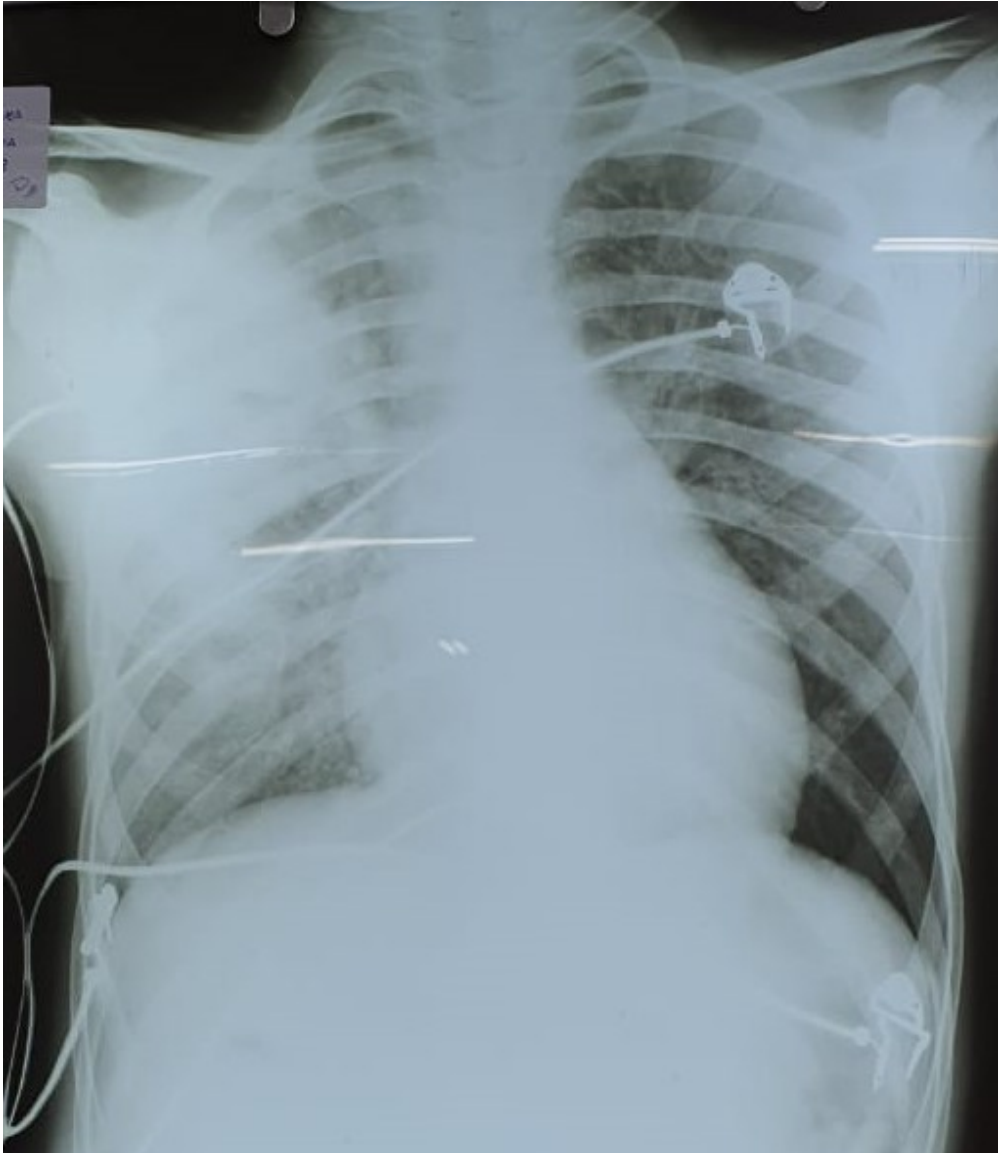


Figura 6. 1) Linhas A; 2) Linhas B Coalescentes. Fonte: Arquivo próprio

Figura 7. Edema agudo de Pulmão Unilateral. Fonte: Arquivo próprio



### 3 JUSTIFICATIVA

Este estudo se justifica pelos seguintes argumentos:

- O número elevado de acidentes envolvendo escorpiões e a morbimortalidade associada a eles no Brasil, e especificamente em Minas Gerais, sobretudo em pacientes com idade abaixo de 19 anos.
- A necessidade de ferramentas que facilitem a identificação de sinais precoces de comprometimento sistêmico e auxiliem na caracterização mais objetiva da gravidade, visando direcionar o tratamento específico e precoce, além de otimizar medidas de suporte a fim de melhorar o prognóstico do paciente.
- Complicações cardíacas representam as principais causas de agravamento e óbito no escorpionismo, o que torna o ecocardiograma focado potencialmente útil no reconhecimento precoce desses quadros.
- O ecocardiograma focado e a ultrassonografia pulmonar são métodos não invasivos e de fácil acesso em hospitais terciários, além de sua utilização ter um caráter inovador nos casos de escorpionismo, já que até hoje não foi relatado o uso dessas ferramentas no acompanhamento desses pacientes.
- A identificação precoce, utilizando o ecocardiograma focado e o PoCUS pulmonar, de pacientes picados por escorpião que evoluirão com quadro grave pode reduzir o tempo de internação, minimizar sequelas e reduzir a mortalidade associada à picada.
- Como até hoje não existe consenso sobre o papel de exames laboratoriais, ECG e biomarcadores cardíacos e inflamatórios na avaliação do prognóstico dos pacientes picados por escorpião, esse trabalho visa acrescentar mais elementos nessa discussão.
- Estudos realizados por pesquisadores do nosso grupo em modelos animais de edema pulmonar induzido por toxina de escorpião, têm fornecido uma visão para a compreensão da fisiopatologia do edema pulmonar induzido por veneno de escorpião<sup>28,33</sup>. O aumento do nível de citocinas pulmonares observado durante o

edema pode ser responsável pela exacerbação e manutenção da resposta inflamatória ao veneno de escorpião nos pulmões, contribuindo para a elevada mortalidade nestes casos. Um melhor entendimento dos mediadores inflamatórios envolvidos e suas vias de sinalização ativadas pode contribuir para indicar futuras drogas, inclusive algumas já disponíveis no mercado, que inibam vias específicas de sinalização envolvidas na liberação destas citocinas como alternativas úteis no tratamento do edema pulmonar induzido pela toxina do escorpião.

## 4 OBJETIVOS

### 4. a Objetivo Geral

Avaliar o papel da ultrassonografia cardíaca (ecocardiograma focado) e pulmonar associados à dosagem de biomarcadores sanguíneos na caracterização da gravidade em pacientes picados por escorpião.

### 4.b Objetivos específicos

- Descrever a casuística no escorpionismo moderado e grave, atendidos no CiatoxMG ao longo de 18 meses.
- Avaliar a associação dos achados de ultrassonografia cardíaca e pulmonar com a classificação de gravidade (clínica e laboratorial) dos sujeitos da pesquisa incluídos no estudo.
- Avaliar associação dos níveis circulantes de NT-proBNP, troponina, galectina 3 e sST2 com a classificação de gravidade dos sujeitos da pesquisa.
- Avaliar os níveis circulantes de outros biomarcadores cardíacos, além de citocinas e quimiocinas circulantes com a gravidade dos pacientes e com os achados ultrassonográficos.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Local e população de estudo

Trata-se estudo transversal, de observação, realizado no Hospital João XXIII, referência do Estado de Minas Gerais para o atendimento de urgência e emergência e que possui um Centro de Informação e Assistência toxicológica (CIAToxMG) que atende casos de intoxicações e envenenamento provenientes da capital, assim como de todo o Estado de Minas Gerais.

Todos os sujeitos da pesquisa picados por escorpião atendidos no Hospital João XXIII entre dezembro de 2020 e maio de 2022 foram considerados para potencial elegibilidade.

#### *Critérios de inclusão*

- Idade entre 0 e 19 anos
  
- Confirmação do acidente mediante a apresentação do animal (por foto ou trazido para identificação), informação de ter visto o animal no momento do acidente ou pela apresentação clínica típica, definida consensualmente pela equipe assistente como acidente escorpiônico.

#### *Critérios de exclusão*

- Casos classificados como leves
  
- Pacientes admitidos no Hospital João XXIII mais de 24 horas após o acidente

Os acidentes foram classificados pela equipe assistente conforme a gravidade, de acordo com os critérios do quadro 3.

### 5.2 Protocolo clínico – variáveis estudadas

A coleta de dados foi feita utilizando-se questionário especialmente desenvolvido para

o estudo. Os dados foram coletados e lançados *online* utilizando-se a plataforma Research Electronic Data Capture (Redcap; Vanderbilt University). Todos os sujeitos da pesquisa foram submetidos aos seguintes procedimentos:

*Procedimentos de rotina no atendimento do CIAToxMG:*

- ECG e radiografia simples de tórax nos primeiros 60 minutos após admissão
- Exames de sangue colhidos à admissão: hemograma, coagulograma, glicemia, lactato, troponina, sódio, potássio, amilase, gasometria venosa, creatinoquinase (CK), ureia e creatinina.

Adicionalmente, em alguns casos foi realizado ecodopplercardiograma pelo serviço de ecocardiografia da instituição, ao longo das primeiras 24 horas pós-admissão hospitalar, conforme indicação da equipe assistente.

*Procedimentos específicos do projeto:*

- POCUS pulmonar e cardíaco nas primeiras 24 horas pós-admissão hospitalar
- Amostras de soro foram coletadas à inclusão no estudo e armazenadas para posterior dosagem dos biomarcadores (sST2, troponina I, NT-proBNP e Galectina 3, além de outros marcadores cardíacos e um painel de citocinas e quimiocinas, conforme detalhamento a seguir).

As variáveis estudadas foram: sexo, idade, data de admissão, naturalidade, local da picada, tempo decorrido entre picada e início dos sintomas, tempo decorrido entre a picada e o atendimento, tempo decorrido entre admissão e aplicação do soro antiescorpiônico, reação ao soro antiescorpiônico, sintomas apresentados (assintomático, dor, vômitos, sudorese, taquicardia, bradicardia, hipertensão, hipotensão, agitação, torpor, convulsão, arritmia, taquipneia, edema agudo de pulmão, choque, outros). Também foram coletadas informações relacionadas aos exames propedêuticos descritos acima, tratamento empregado, tempo de internação e desfecho.

O acompanhamento clínico dos sujeitos da pesquisa foi realizado desde a admissão e quantas vezes foram necessárias de acordo com o aparecimento de intercorrências e complicações, até a alta hospitalar. Todos os dados clínicos, assim como os laboratoriais, eletrocardiográficos, ultrassonográficos e de biomarcadores adicionais foram documentados em prontuário, assim como registrados em arquivos próprios do estudo para posterior análise estatística dos resultados.

#### Desfecho principal

O desfecho principal do estudo, para o qual foi feita estratificação durante a análise, foi necessidade de internação em UTI. A indicação de transferência para a UTI foi feita pela equipe assistente especializada no atendimento de toxicologia, com base na classificação clínica apresentada no quadro 1. Esta decisão foi tomada à chegada dos pacientes no hospital ou durante as primeiras horas de observação.

A administração de soroterapia antiveneno e a instituição de medidas suportivas também ficou a cargo da equipe assistente, seguindo as orientações do Ministério da Saúde associadas ao protocolo empregado no CIAToxMG (Conforme quadro 2).

### **5.3 Dosagem de biomarcadores**

Foi coletada amostra de 5 ml de sangue de todos os participantes à admissão, com separação de três a cinco alíquotas de 0,25 ml de soro e/ou plasma, as quais foram armazenadas em freezer -80°C no Laboratório de Multiusuários da Faculdade de Medicina da UFMG para posterior dosagem de biomarcadores, citocinas e quimiocinas pré-determinadas para este estudo, conforme apresentado a seguir. As dosagens foram realizadas no laboratório Prof. Lineu Freire Maia, localizado na sala 290 da mesma instituição.

Para as dosagens foram utilizados 25 ul de soro e/ou plasma, com utilização dos seguintes painéis pré-configurados:

- Imunoensaios ProcartaPlex multiplex, baseados na técnica de ELISA em sanduíche, usando dois anticorpos altamente específicos que se ligam a diferentes epítomos de uma proteína para quantificar todos os alvos proteicos simultaneamente usando um

instrumento Luminex, com kits Invitrogen: Procartaplex Human Cardiac Remodeling Panel 8plex EPX080-15819-901 e ProcartaPlex Human Panel Cardiac Disease 9-Plex EPX090-15809-9019 que incluem as seguintes moléculas:

- Plex8: Galectina-3 [38], IL-33 [25], IL-33R (ST2) [35], IP-10 (CXCL10) [22], LAP [29], Osteopontina (OPN) [67], PTX3 [37], TREM-1 [14]
- Plex9: Big ET-1, Cardiotrofina-1 (CTF-1), CKMB, FABP-3, GDF-15, LDH-B, Mioglobina, NTproBNP, Troponina I (TNI).

#### **5.4 Protocolo do exame de POCUS**

Os exames foram realizados pela pesquisadora ou por um entre 5 residentes de Medicina de Emergência do Hospital das Clínicas de Minas Gerais. Quando realizado pelos residentes, o exame era supervisionado a distância em tempo real pela pesquisadora citada, a qual teve acesso às imagens de todos os exames. Todos os exames foram gravados, para avaliação e validação posterior dos resultados por um ecocardiografista não participante da equipe de pesquisa e que não tinha conhecimento da classificação clínica dos pacientes.

Os residentes do Programa de Emergência do Hospital das Clínicas da UFMG foram treinados durante os dois primeiros anos de residência para realização de exames de POCUS, por instrutores qualificados e, por isso, têm domínio da técnica. A pesquisadora responsável pelo acompanhamento e seleção das imagens tem experiência de seis anos na execução do POCUS, vários cursos de capacitação e mais de 200 exames realizados até o início da pesquisa.

Para a realização dos exames, os pacientes foram colocados em posição supina com cabeceira elevada. Foram utilizados os transdutores setorial para avaliação cardíaca e convexo ou linear para avaliação pulmonar, com profundidade entre 4 e 10 centímetros de acordo com a altura e peso dos pacientes. O aparelho de ultrassonografia utilizado foi o TOSHIBA Nemio MX (SSA-590A) e os exames tiveram uma duração média de 7 minutos para avaliação pulmonar e cardíaca dos sujeitos da pesquisa.

### *Avaliação pulmonar*

Para a avaliação pulmonar cada hemitórax foi explorado em quatro áreas, seguindo o protocolo BLUE<sup>59</sup>. As janelas 1, 2, 5 e 6 denotam as áreas superior anterior e inferior anterior do tórax, respectivamente. As janelas 3, 4, 7 e 8 denotam as áreas superiores do tórax lateral e lateral basal, respectivamente. A linha axilar anterior é o ponto de referência para a separação entre as regiões anteriores (1,2, 5 e 6) e laterais (3, 4, 7 e 8). Figura 8.

Os setores pulmonares descritos acima foram classificados de acordo com a presença de linhas A, linhas B ou linhas B coalescentes.

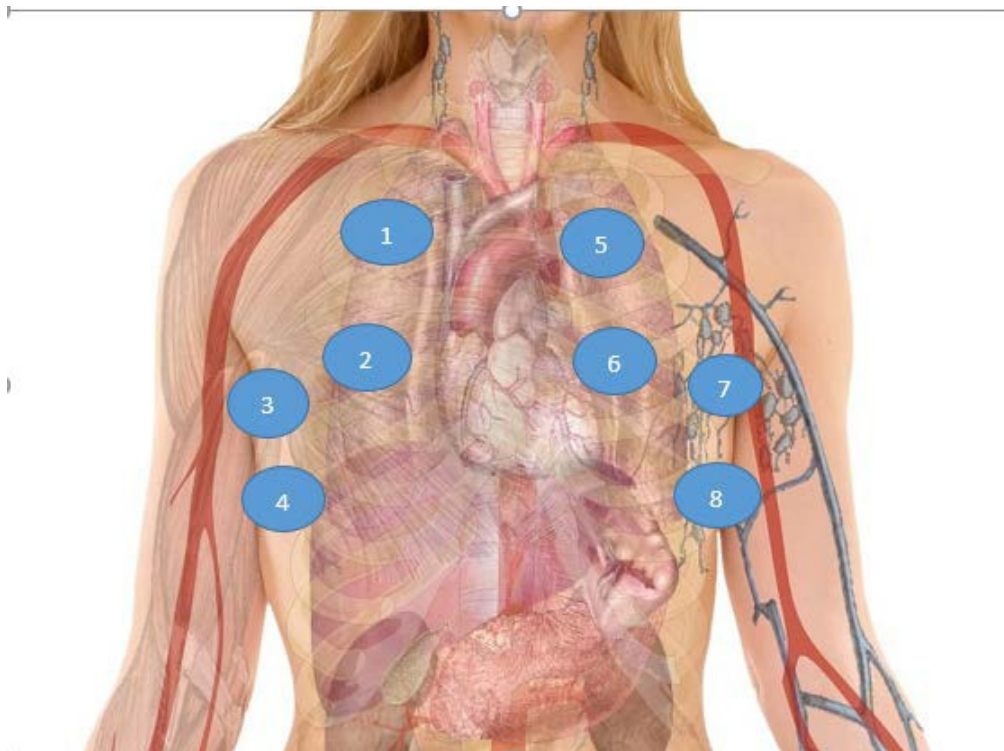


Figura 8. Janelas de insonação do tórax na avaliação pelo POCUS Pulmonar. Fonte: Editada com base em Lichtenstein DA<sup>60</sup>

### *Avaliação cardíaca*

A avaliação da função miocárdica foi qualitativa, utilizando-se as janelas paraesternal eixo-longo, paraesternal eixo-curto e apical 4 câmaras. A disfunção cardíaca, quando encontrada foi classificada em leve, moderada ou grave através da técnica de “eyeballing”. Nesta técnica, o examinador utiliza duas janelas cardíacas para reunir as melhores informações possíveis, e classifica a contratilidade conforme descrito, sendo importante já ter observado um coração com contratilidade normal como parâmetro de comparação.

Como já foi dito anteriormente, a avaliação subjetiva da função cardíaca já foi avaliada em diversos estudos, sendo uma estratégia com acurácia comprovada. Randazzo e colaboradores (2003), Bustam e colaboradores (2013), Melamed e colaboradores (2009) e em pacientes pediátricos, Spurney e colaboradores (2005) avaliaram a concordância da função subjetiva de VE realizada por médicos não ecocardiografistas demonstraram uma boa correlação em relação aos exames realizados por ecocardiografistas (entre 86 e 96%)<sup>58, 59, 60, 61</sup>.

## **5.5 Análise Estatística**

Inicialmente, realizou-se análise descritiva dos dados, com avaliação de tendência central e dispersão para variáveis contínuas e de proporções para as variáveis categóricas / binárias. Para avaliação da tendência central e dispersão foi utilizado mediana / Q1-Q3, devido a distribuição não paramétrica dos dados. Para avaliação de normalidade, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov.

As análises comparativas foram realizadas utilizando-se teste qui-quadrado ou de Fisher, para proporções, ou teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas.

Para comparação dos grupos segundo a necessidade de internação em UTI foi realizado teste de regressão logística univariada para determinação da OR para as variáveis PoCUS pulmonar, ecocardiograma focado e a associação de alteração ultrassonográfica pulmonar e/ou cardíaca.

Curva ROC com medida de área sob a curva foi utilizada para definição da acurácia

dos biomarcadores galectina e troponina para definição de gravidade.

Os valores de P menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos, bicaudal. O pacote estatístico IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp, 2020 foi utilizado para todas as análises necessárias.

## **5.6 Aspectos éticos**

Este trabalho foi submetido e aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital João XXIII e da Universidade Federal de Minas Gerais conforme a portaria 466, e está inscrito na Plataforma Brasil, CAAE: 40930820.8.0000.5149.

Os sujeitos da pesquisa foram convidados a participar do estudo mediante leitura e assinatura de Termo de Consentimento Livre Esclarecido (anexo 2). Como a população de estudo foi constituída de crianças e adolescentes, considerada população vulnerável, foram levados em consideração os cuidados necessários com relação ao TCLE e ao TALE e outros aspectos éticos envolvidos descritos na portaria 466. O termo de biorrepositório foi também incluído nos documentos da pesquisa devido à utilização de amostras de soro e plasma dos pacientes para dosagem de biomarcadores.

## **6 RESULTADOS**

Os resultados desse trabalho serão apresentados no formato de Artigo Original, sendo este o produto principal do estudo, que está sendo preparado para posterior publicação em revista científica.

Artigo original

## **Uso do PoCUS point-of-care e de biomarcadores na avaliação de gravidade em pacientes picados por escorpião**

### **Autores:**

Juliana Sartorelo C. B. Almeida, MD<sup>1</sup>; Cecilia Gomez Ravetti<sup>2,3</sup>, Rafael Castro<sup>2</sup>, Paula Vassallo<sup>2,3</sup>, Adebald de Andrade Filho<sup>1</sup>, Pedro Pimenta<sup>2</sup>, Marcus Vinícius de Melo Andrade<sup>2,3</sup>, Vandack Nobre, PhD<sup>2,3</sup>

### **Afiliações:**

- 1 Departamento de Toxicologia do Hospital João XXIII, Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Minas Gerais (CIAToxMG), Belo Horizonte;
- 2 Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
- 3 Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva (NIIMI)

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não existir conflitos de interesse.

**Agradecimentos:** Às equipes de assistência e administrativo do Setor de Toxicologia do Hospital João XXIII, aos técnicos de laboratório do mesmo hospital, aos residentes de Medicina de Emergência do Hospital das Clínicas da UFMG e do Hospital João XXIII, às equipes de pediatria e de terapia intensiva pediátrica que acompanharam e contribuíram para esse estudo.

### **Autor correspondente:**

Juliana Sartorelo Carneiro Bittencourt Almeida

Endereço: Hospital João XXIII - Av. P. Alfredo Balena, 400 - Santa Efigênia, 30130-100 - Belo Horizonte (MG), Brasil. Tel: +55(31) 988065563. [jsartorelo@gmail.com](mailto:jsartorelo@gmail.com)

## Resumo

**Introdução:** Acidentes por escorpião representam um problema de saúde pública, sobretudo nas regiões tropicais. No hospital João XXIII, em Belo Horizonte, Minas Gerais, são atendidos em média 1.500 casos por ano, sendo cerca de 3% deles considerados graves. A identificação precoce do risco de complicações pode impactar favoravelmente no prognóstico do escorpionismo, porém faltam ferramentas objetivas para a definição desse risco. **Objetivos:** Este trabalho visa investigar a utilidade do PoCUS pulmonar e cardíaco e de alguns biomarcadores séricos como ferramentas para caracterização da gravidade no escorpionismo, definida pela necessidade de internação em unidade de cuidados intensivos (UTI). **Material e métodos:** Estudo transversal, de observação, que incluiu pacientes com até 19 anos de idade, atendidos em hospital de referência, no período de dezembro de 2020 a maio de 2022, com escorpionismo moderado a grave. Os sujeitos da pesquisa foram submetidos a exames laboratoriais, e de imagem, além de ultrassonografia cardíaca e pulmonar à beira-leito (PoCUS). Foi separada pelo menos uma alíquota de plasma e/ou soro de cada participante, para posterior dosagem de biomarcadores cardíacos e inflamatórios. **Resultados:** Quarenta e nove pacientes foram incluídos no estudo realizado ao longo de 18 meses. Quanto à classificação clínica, 83,7% (41) dos acidentes foram classificados como graves. As manifestações clínicas mais frequentes foram vômitos (90,2%) e taquipneia (74%). Houve necessidade de internação em UTI em 54,9% (28) dos casos. Algum grau de disfunção de ventrículo esquerdo foi identificado em 13 pacientes (26,5%). Congestão pulmonar ao POCUS foi verificada em 10 pacientes (20,4%). Houve associação entre disfunção de VE e congestão pulmonar ao POCUS com necessidade de internação em UTI (OR 15 [IC 95% 1,759-127,913],  $p=0,013$  e OR 9,474 [IC 95% 1,093- 82,089]  $p=0,041$ ), respectivamente. Os níveis séricos de troponina I ( $p=0,016$ ) e galectina 3 ( $p=0,037$ ) mostraram-se significativamente mais elevados em pacientes admitidos na UTI. **Discussão e conclusão:** O POCUS alterado mostrou-se associado à necessidade de internação em UTI, podendo se tornar ferramenta objetiva de encaminhamentos dos casos para este setor. Troponina I e galectina 3 séricas também se mostraram capazes de identificar esses pacientes. **Palavras-chave:** Picada de escorpião, *Tityus serrulatus*, ecocardiografia, ultrassom a beira-leito, insuficiência cardíaca, miocardite, biomarcadores.

## Introdução

Cerca de 1,2 milhão de picadas por escorpião são registradas anualmente em todo o mundo resultando em 3.250 mortes<sup>1</sup>. No Brasil a prevalência de acidentes por escorpião é alta, e a letalidade média nacional está em torno de 0,23%<sup>2</sup>. O escorpião da espécie *Tityus serrulatus* é o mais relevante no Brasil do ponto de vista médico e considerado o terceiro escorpião mais peçonhento do mundo, com mais de 90.000 casos de envenenamento anualmente<sup>3</sup>.

Seu veneno é hidrossolúvel, antigênico e contém inúmeras toxinas sendo que as neurotoxinas causam repercussões importantes na atividade adrenérgica e colinérgica e efeitos sobre os canais de sódio, potássio e cálcio de diversas células<sup>2,4</sup>. Os principais efeitos lesivos do veneno escorpiônico ocorrem sobre o sistema cardiovascular, levando à miocardite, predisposição arritmias cardíacas, choque cardiogênico, edema agudo de pulmão e falências orgânicas associadas a essas repercussões<sup>1,2,3,4</sup>. O acometimento cardiovascular, incluindo o edema agudo de pulmão, é o responsável pelos óbitos associados à picada de no mundo<sup>5,6</sup>.

A classificação da gravidade no Brasil, sugerida pelo Ministério da Saúde<sup>7</sup>, é feita baseada nas manifestações clínicas. Deste modo classificam-se como leves, pacientes que apresentam apenas dor no local da picada e, às vezes, parestesias; os acidentes moderados caracterizam-se por dor intensa no local da picada e manifestações sistêmicas do tipo sudorese discreta, náuseas, vômitos ocasionais, taquicardia, taquipneia e hipertensão leve; já em casos graves além dos sinais e sintomas já mencionados, podem ocorrer uma ou mais manifestações como sudorese profusa, vômitos incoercíveis, salivação excessiva, alternância de agitação com prostração, bradicardia, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, choque, convulsões e coma<sup>7</sup>. Essa classificação baseada exclusivamente em manifestações clínicas incorre no risco de interpretações subjetivas além de serem necessárias avaliações dinâmicas e seriadas em pacientes com critérios de gravidade, pois além da possibilidade de sobreposição e variação na intensidade entre os sintomas, os mesmos podem manifestar-se de forma súbita e resultar em agravamento rápido do quadro.

O uso de ferramentas mais objetivas e reprodutíveis para classificação de gravidade no escorpionismo poderia auxiliar na definição da conduta, incluindo a decisão sobre transferência para unidade de cuidados intensivos (UTI), além permitir a homogeneização de populações incluídas em estudos sobre o tema. Dentre essas ferramentas, a ultrassonografia e os biomarcadores circulantes surgem como potenciais candidatos. Em um estudo prospectivo israelense descrito por Sofer S e colaboradores<sup>8</sup>, incluindo 98 pacientes picados por escorpião identificou-se que a ecocardiografia à beira do leito apresentou 100% de sensibilidade e especificidade para discriminação de pacientes com função cardíaca normal ou não, sendo capaz de prever subsequente deterioração hemodinâmica em pacientes pediátricos com escorpionismo. Outros estudos mostraram a importância da identificação de acometimento cardíaco e/ou pulmonar precoce na condução e no prognóstico dos pacientes picados por escorpião. Apesar dos resultados promissores obtidos em alguns estudos, a literatura envolvendo acidentes com o *Tityus serrulatus* é escassa<sup>2,9</sup>, e não se sabe até que ponto os achados associados a outras espécies refletem o que ocorre em nosso meio.

Em relação aos biomarcadores, alguns estudos mostram a importância da troponina como marcador de gravidade<sup>2,9</sup> porém há aqueles que questionam a associação desta molécula com a ocorrência de disfunção cardíaca no escorpionismo<sup>8</sup>. O BNP e o NT-proBNP também têm sido descritos como ferramentas úteis, embora haja dúvida sobre a sua utilidade na determinação da disfunção cardíaca aguda. Outros biomarcadores cardíacos, como galectina 3<sup>9</sup> e sST2<sup>10</sup> podem ser úteis na avaliação de acometimento cardíaco no escorpionismo, mas não foram estudados nesse contexto.

Diante do exposto, o objetivo desse estudo foi avaliar o papel do POCUS associados à dosagem de biomarcadores cardíacos circulantes como ferramentas para definição de gravidade em pacientes picados por escorpião.

## **Material e métodos**

### **Desenho do estudo e população**

Estudo transversal, observacional, realizado no Hospital João XXIII (HJ-XXIII), Belo

Horizonte, Brasil. O HJ-XXIII é referência para o atendimento vítimas de intoxicações e envenenamento, através do Centro de Informação e Assistência toxicológica de Minas Gerais (CIATox – MG) e atende cerca de 1500 picada de escorpião por ano sendo em torno de 3% com sinais de gravidade.

Foram incluídos no estudo casos de escorpionismo atendidos no CIAToxMG entre dezembro de 2020 e maio de 2022, classificados à admissão como casos moderados ou graves, entre 0 e 19 anos. A amostragem foi consecutiva, e pacientes admitidos mais de 24 horas após o acidente foram excluídos da pesquisa.

### **Coleta de dados**

Os dados foram coletados em questionário online utilizando-se a plataforma *Research Electronic Data Capture* (REDCAP 12.4.0, Vanderbilt University, Nashville, EUA). Variáveis epidemiológicas e demográficas (sexo, data de nascimento, data de admissão, naturalidade), assim como dados relacionados ao acidente e às manifestações clínicas foram obtidos de todos os pacientes incluídos no estudo, com destaque para o local da picada, tempo decorrido entre picada e início dos sintomas, tempo decorrido entre a picada e o atendimento, tempo decorrido entre admissão e aplicação do soro antiescorpiônico, reação ao soro antiescorpiônico, sintomas apresentados (assintomático, dor, vômitos, sudorese, taquicardia, bradicardia, hipertensão, hipotensão, agitação, torpor, convulsão, arritmia, taquipneia, edema agudo de pulmão, choque, outros).

A definição de gravidade foi feita pela equipe assistente responsável pelo atendimento e não foi influenciada pelos pesquisadores. Os pesquisadores responsáveis pela pesquisa eram acionados pela equipe da toxicologia através de um grupo de mensagens online criado com esse objetivo, assim que casos de escorpionismo moderado/grave fossem admitidos no hospital.

Pacientes que apresentassem vômitos, sudorese, agitação e taquicardia, ou menores de três anos com até duas horas do acidente (protocolo do CIAToxMG) eram classificados como moderados; pacientes que apresentassem alterações cardiovasculares ou respiratórias associadas aos sintomas descritos previamente

eram classificados como graves, sendo que aqueles que apresentassem repercussões sistêmicas graves ou risco de desenvolvê-las eram encaminhados UTI após estabilização e soroterapia antiveneno. Também foram encaminhados *a priori* para a UTI pacientes provenientes do interior do estado de Minas gerais, transferidos por transporte aéreo. Todos os participantes receberam tratamento com soroterapia antiveneno e medidas suportivas necessárias, à critério da equipe assistente.

### **Avaliação ultrassonográfica e dosagem de biomarcadores**

Todos os participantes da pesquisa foram submetidos eletrocardiografia de 12 derivações e à radiografia simples de tórax, ao longo da primeira hora de atendimento, conforme protocolo institucional. Os exames ultrassonográficos foram realizados pela pesquisadora principal (habilitada e com 6 anos de prática em POCUS) ou por um entre 5 residentes de Medicina de Emergência do Hospital das Clínicas de Minas Gerais, habilitados para o procedimento após 2 anos de treinamento em POCUS durante a residência. Quando realizado pelos residentes era supervisionado a distância em tempo real pela pesquisadora citada, a qual teve acesso às imagens de todos os exames. O aparelho utilizado para os exames foi um TOSHIBA Nemio MX (SSA-590A). Os exames foram gravados e validados por dois ecocardiografistas que não tinham conhecimento da condição clínica dos pacientes (gravidade) e não eram participantes da equipe de pesquisa.

A presença de disfunção de ventrículo esquerdo foi definida como presente e/ou ausente, e nos casos positivos, classificada como leve, moderada ou grave. Em relação aos pulmões foram avaliados quatro quadrantes de cada lado, com pesquisa da presença de padrão A, padrão B (visualização de 3 ou mais linhas B no quadrante avaliado), consolidação e de derrame pleural, conforme o protocolo *Bedside Lung Ultrasound in Emergency* (BLUE)<sup>11</sup>. Alguns pacientes foram submetidos à ecocardiograma bidimensional com Doppler, realizado pela equipe de cardiologia da instituição.

### **Avaliação laboratorial e biomarcadores**

Exames hematológicos gerais e bioquímicos foram realizados na primeira hora e

conforme demanda, conforme protocolo institucional. Uma amostra de sangue de 5 ml foi coletada de todos os participantes à inclusão no estudo, com separação de duas ou mais alíquotas de soro, e armazenadas a -80 graus para posterior dosagem dos biomarcadores cardíacos através de kits Invitrogen: Procartaplex Human Cardiac Remodeling Panel 8plex EPX080-15819-901 e ProcartaPlex Human Panel Cardiac Disease 9-Plex EPX090-15809-9019 que incluem as seguintes moléculas: Plex8: Galectina-3 [38], IL-33 [25], IL-33R (ST2) [35], IP-10 (CXCL10) [22], LAP [29], Osteopontina (OPN) [67], PTX3 [37], TREM-1 [14]; Plex9: Big ET-1, Cardiotrofina-1 (CTF- 1), CKMB, FABP-3, GDF-15, LDH-B, Mioglobina, NTproBNP, Troponina I (TNI).

### **Análise estatística**

Inicialmente, realizou-se análise descritiva dos dados, com avaliação de tendência central e dispersão para variáveis contínuas e de proporções para as variáveis categóricas / binárias. Para avaliação da tendência central e dispersão foi utilizado mediana / Q1-Q3, devido a distribuição não paramétrica. Para avaliação de normalidade, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov.

As análises comparativas foram realizadas utilizando-se teste qui-quadrado ou de Fisher, para proporções, ou teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas.

Para comparação dos grupos segundo a necessidade de internação em UTI foi realizado teste de regressão logística univariada para determinação da OR para as variáveis ultrassonografia pulmonar, ecocardiograma focado e a associação de alteração ultrassonografica pulmonar e/ou cardíaca.

Curva ROC com medida de área sob a curva foi utilizada para definição da acurácia dos biomarcadores galectina e troponina para definição de gravidade.

Os valores de P menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos, bicaudal. O pacote estatístico SPSS foi utilizado para todas as análises necessárias.

## Resultados

Ao longo dos 18 meses de estudo, 1117 pacientes foram atendidos presencialmente no CIAToxMG, dos quais 56 pacientes foram avaliados para elegibilidade, por apresentarem formas moderadas ou graves de escorpionismo. Destes, sete pacientes (12,5%) foram excluídos do estudo; por idade acima 19 anos (dois pacientes), não terem realizado POCUS nas primeiras 24h após admissão (dois pacientes) ou por terem sido admitidos após 24 horas da picada por escorpião (três pacientes), conforme demonstrado na figura 1. Houve predomínio do sexo feminino (51%), com mediana de idade de 3,6 (2,3 – 5,3) anos. As principais características dos 49 pacientes incluídos no estudo estão apresentadas na tabela 1.

### ENTRA FIGURA 1

Cerca de 98% dos acidentes ocorreram no domicílio, sendo as mãos os locais mais acometidos pelas picadas. Em 3 pacientes (5%) houve relato de mais de uma picada, e 6 pacientes (11,8%) apresentaram reação de hipersensibilidade associada à soroterapia antiveneno, sendo todas leves descritas como *rash* cutâneo ou pápulas e tratadas com anti-histamínicos.

Nove acidentes foram classificados como moderados (8, 16,3%), e o restante como graves (41, 83,7%), sendo que do total, 28 pacientes foram encaminhados para a UTI, 96% deles (27 pacientes) com a forma grave. Com relação às manifestações clínicas, os sintomas mais frequentes foram vômitos (90,2%), taquipneia (74,5%) e dor no local da picada (64,7%). As principais manifestações clínicas que motivaram transferência para UTI foram hipotensão ( $p=0,001$ ), choque ( $p<0,001$ ), taquipneia ( $p=0,025$ ) e queda da saturação periférica de oxigênio ( $p= 0,015$ ), como pode ser observado na tabela 2. Vinte nove pacientes (56%) apresentaram alteração no eletrocardiograma, predominando a taquicardia sinusal e o infradesnivelamento do segmento ST (27% e 21%, respectivamente). As alterações laboratoriais mais frequentemente encontradas foram elevação de CK total (40, 80,0%), hiperglicemia (39, 78,0%), acidose metabólica (37, 74,0%), elevação de lactato (35, 70,0%), leucocitose (33, 66,0%), hipocalcemia (24, 48,0%) e elevação de amilase (22, 44,0%). Amilase e creatinina séricas se mostraram significativamente mais elevadas ( $p=0,007$  e

$p=0,04$ ) em pacientes encaminhados para a UTI (tabela 1).

A mediana de tempo entre o acidente e a admissão no hospital de origem foi de 60 minutos (30-90), sendo que 11 (21%) pacientes tiveram sua admissão inicial no João XXIII, e o restante foi admitido via transferência do hospital de origem. Todos os participantes receberam soro antiveneno, com mediana de 30 (10-62,5) minutos após a admissão, sendo que em 51% dos casos a soroterapia foi administrada no hospital onde este estudo se realizou. O intervalo de tempo entre o acidente e a admissão, assim como o intervalo entre o acidente e a administração da soroterapia antiveneno não se correlacionaram com necessidade de internação em UTI ( $p=0,071$  e  $p=0,138$ , respectivamente). Todas as transferências para UTI ocorreram nas primeiras 24 horas de admissão hospitalar.

## **ENTRA TABELA 1**

### **Avaliação ultrassonográfica e biomarcadores**

A mediana de tempo entre admissão hospitalar e realização do POCUS foi de 240 (105-408) minutos. Algum grau de disfunção de ventrículo esquerdo foi identificado em 13 pacientes (26,5%), sendo grave na maior parte dos casos (9 pacientes, 69%). Além disso a presença de padrão B ao PoCUS pulmonar (mais de 3 linhas B em pelo menos uma janela avaliada) foi verificado em 10 (20,4%) pacientes, o que pode ter sido subestimado, já que 12% dos pacientes tinham recebido pelo menos uma dose de furosemida intravenosa antes do exame. Disfunção de VE (OR= 15 [IC95%: 1,759-127,913],  $p=0,013$ ) e congestão pulmonar ao POCUS (OR 9,474 [IC 1,093- 82,089],  $p=0,041$ ) associaram-se à necessidade de admissão na UTI (tabela 2). Quando avaliados em conjunto, ou seja, presença de pelo menos uma dessas alterações ao POCUS, também houve associação com a necessidade de admissão em UTI, com OR 8,233 (IC 1,604-42,249),  $p=0,012$ . Quando se avalia a acurácia da ferramenta, o POCUS cardíaco teve sensibilidade de 43% e especificidade de 95%, com um valor preditivo positivo (VPP) de 92,3% e uma razão de verossimilhança (LR+) de 8,82. O POCUS Pulmonar também mostrou especificidade de 95%, com sensibilidade de 32%, VPP de 90%, com LR+ de 6,42. Quando avaliados em conjunto, POCUS cardíaco e pulmonar mostraram sensibilidade de 46%, especificidade de 90,5%, com

um VPP de 86,6% e LR+ de 4,88.

Em relação aos biomarcadores testados, troponina e galectina3 medidas no soro mostraram-se significativamente mais elevadas em pacientes admitidos na UTI ( $p=0,016$  e  $p=0,037$ ). Os demais marcadores avaliados, inclusive NT-proBNP, não mostraram significância estatística nesse aspecto (tabela 2).

## **ENTRA TABELA 2 E GRÁFICOS 1 E 2**

A acurácia desses dois biomarcadores para identificação de pacientes encaminhados para a UTI foi avaliada mediante o cálculo da área sob a curva ROC (figuras 2 e 3). Os resultados mostraram que troponina I (AUC: 0,707 [IC95%: 0,554- 0,860],  $p= 0,017$ ) e a galectina-3 (AUC: 0,680 [IC95% 0,528-0,833],  $p=0,037$ ) possuem acurácia moderada para identificar os pacientes com indicação de internação em UTI.

A mediana de internação hospitalar foi 36 horas (24-84), sendo que entre os pacientes internados em UTI a mediana de permanência foi de 72 horas (48-138). Todos os pacientes com alteração da função cardíaca inicial tiveram recuperação completa da função cardíaca no exame de controle realizado antes da alta hospitalar. Com relação ao uso de medicamentos e complicações associadas ao acidente, destaca-se que houve uso de inotrópicos em 15 pacientes (29,4%) e de diuréticos de alça em 14 (27,5%). Ventilação mecânica foi necessária em oito casos (15,7%), 2 (4,1%) pacientes intercorreram com Parada Cardiorrespiratória e houve 1 óbito (1,96%) no período.

## **Discussão**

Neste estudo incluindo 49 pacientes clinicamente classificados como forma moderada ou grave de escorpionismo, alterações da função de VE e padrão B na ultrassonografia à beira leito (POCUS) associaram-se de forma significativa à indicação de internação na UTI feita pela equipe assistente. Os exames ultrassonográficos mostraram especificidade elevada, ou seja, foram capazes de identificar corretamente os indivíduos que não tinham sinais de gravidade que

motivassem a internação em UTI. O valor preditivo positivo dos testes evidenciou que pacientes com caracterizados como graves clinicamente têm grande chance de demandar admissão em UTI, partindo da hipótese de que alterações no POCUS pulmonar ou cardíaco marcam risco elevado de complicações. Os níveis circulantes de troponina I e galectina-3 mostraram-se mais elevados em pacientes com indicação clínica de internação em UTI, com acurácia moderada.

Determinar critérios objetivos de gravidade no acidente escorpionicó é uma tarefa complexa, tendo em vista a rápida deterioração do paciente e a necessidade da realização precoce da soroterapia antiveneno, que interfere diretamente no prognóstico do paciente<sup>12,13</sup>. Os recursos que atualmente auxiliam na decisão de internação em CTI, necessidade de administração do soro antiveneno e que podem sinalizar possíveis complicações e desfechos negativos são limitados e sujeitos a vieses. Casos com gravidade evidente, como hipotensão, choque, alteração do sensório, disfunção respiratória ou arritmias têm indicação clara de transferência para a UTI; contudo, pacientes sem esses achados podem evoluir com gravidade de forma rápida, e a disponibilidade de ferramentas que possam identificar este subgrupo é altamente desejável. A utilidade no sentido oposto, ou seja, de afastar a possibilidade de evolução para formas graves (predição negativa) pode representar um desafio ainda maior à luz dos nossos resultados.

Atualmente, o que define a necessidade de uso de antiveneno é o quadro clínico inicial do paciente<sup>2,7</sup>. Na literatura, há publicações em que os autores buscaram desenvolver escores para determinação de gravidade no escorpionismo no Brasil e no mundo, mas a grande maioria se baseia em critérios exclusivamente clínicos<sup>14,15,16,17</sup>. Um dos desafios é o de que as manifestações clínicas diferem entre as várias espécies de escorpiões envolvidos em acidentes no mundo, o que torna mais desafiador a generalização dos critérios<sup>18,19</sup>. Os escores pediátricos de mortalidade no paciente crítico como o PRISM (Pediatric Risk of Mortality score) e o PIM (Pediatric Index of Mortality) evidenciam que a instabilidade fisiológica é um fator chave na previsão de resultados em pacientes críticos<sup>20</sup>. As ferramentas de previsão são fundamentais para controlar a gravidade da doença em estudos e avaliações de qualidade<sup>20</sup>. Embora a mortalidade seja o resultado de interesse, ferramentas de previsão de morbidade têm sido desenvolvidas, tanto para resultados

clínicos, como para tempo de permanência e necessidade de procedimentos invasivos<sup>20</sup>. Contudo, o uso dessas ferramentas no escorpionismo não foi validada.

No melhor do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que testa a ultrassonografia *point-of-care* na avaliação inicial do paciente picado por escorpião. Nesse exame, alterações presentes na avaliação cardíaca ou pulmonar associaram-se com a necessidade de internação em UTI. A ultrassonografia a beira-leito é de fácil execução após um período relativamente curto de treinamento e é capaz de identificar sinais de congestão pulmonar e falência cardíaca precocemente<sup>21,22</sup>. O domínio da técnica de realização do PoCUS cardíaco possibilita a identificação qualitativa de disfunção ventricular, com resultados bastante semelhantes ao ecocardiograma realizado pelo ecocardiografista<sup>22,23</sup>, e tem como vantagem a disponibilidade imediata. O “padrão B” no POCUS Pulmonar é definido pela presença de 3 ou mais linhas B em alguma janela de insonação<sup>11</sup>, e pode ser interpretado como presença de líquido no interstício pulmonar. No presente trabalho, a mediana de intervalo de tempo entre a admissão do paciente e realização do POCUS foi cerca de quatro vezes menor (240 minutos) do que o tempo para realização do Ecocardiograma realizado pelo ecocardiografista da equipe da instituição que foi realizado em 31 (63%) pacientes do estudo, sob demanda da equipe assistente.

A fisiopatogenia do edema agudo de pulmão no escorpionismo ainda é um tema controverso, e apesar da participação da disfunção cardíaca ser indiscutível, vários estudos atribuem o edema a um aumento na permeabilidade capilar<sup>24,25</sup>. Avaliações histopatológicas em paciente analisado por Amaral e colaboradores<sup>26</sup> mostraram características da síndrome de desconforto respiratório e uma marcada infiltração de leucócitos polimorfonucleares<sup>26</sup>. O exame de microscopia eletrônica revelou alterações compatíveis com lesão pulmonar aguda e aumento da permeabilidade vascular pulmonar<sup>26</sup>. Em estudo realizado por Bouaziz e colaboradores<sup>27</sup> que avaliou fatores associados ao edema pulmonar no paciente picado por escorpião, distúrbios respiratórios foram observados em pacientes sem evidências de edema agudo de pulmão ou dano miocárdico após envenenamento por escorpião; curiosamente, oitenta e cinco pacientes foram excluídos do estudo por terem estertores pulmonares à ausculta, porém radiografia de tórax normal<sup>27</sup>.

Alguns estudos<sup>28,29</sup> evidenciam que a radiografia de tórax pode não identificar ou aumento moderado da líquido pulmonar extravascular, uma vez que os sinais radiológicos de edema pulmonar geralmente estão presentes apenas quando o líquido pulmonar extravascular está aumentado em pelo menos 35%<sup>28,29</sup>.

As linhas B devido ao edema pulmonar cardiogênico são geralmente bilaterais, começam a aparecer em zonas dependentes e geralmente de forma simétrica<sup>30</sup>. Essa característica chama a atenção diante de um paciente picado por escorpião, já que edema agudo de pulmão unilateral e assimétrico é descrito na literatura em contexto de envenenamento pelo animal<sup>4,31</sup>. Como não há consenso sobre a origem fisiopatológica da congestão pulmonar associada ao escorpionismo grave, e a radiografia de tórax parece ter limitações na investigação da congestão pulmonar; o PoCUS pulmonar pode ter um papel importante nessa discussão.

Em estudo realizado por Laurent Zieleskiewicz e colaboradores<sup>32</sup>, comparando a abordagem inicial em sala de emergência de adultos admitidos com disfunção respiratória e/ou cardíaca aguda com e sem o recurso do POCUS, observou-se que o grupo POCUS exigiu menos investigação suplementar do que o grupo controle, a taxa de triagem de pacientes para admissão na UTI foi de 55% no grupo POCUS e 72% no grupo controle. Os pacientes do grupo POCUS também receberam menos ventilação mecânica invasiva ( $p=0,02$ ) e vasopressores ( $p<0,001$ ) que os pacientes do grupo controle. As taxas de mortalidade intra-hospitalar foram de 17% no grupo POCUS e 35% no grupo controle ( $p=0,007$ ).

O uso de POCUS em pediatria é recente e estudos na área, principalmente em relação à avaliação cardíaca, ainda são escassos, até porque o acometimento cardíaco agudo é relativamente raro em crianças. Um estudo publicado em 2021, por Hamad A<sup>33</sup> e colaboradores<sup>25</sup> que compreendia 10 crianças com insuficiência cardíaca aguda evidenciou que o tempo para início do manejo terapêutico com agentes vasoativos ou diuréticos, mostrou ser significativamente reduzido quando a ferramenta foi utilizada no Departamento de Emergência, em comparação com a UTI. Segundo o estudo, o POCUS foi importante para agilizar diagnóstico e manejo e foi realizado antes do ecocardiograma realizado pelo ecocardiografista. O POCUS pulmonar em pediatria está mais consolidado e é considerado importante na investigação de diversas

doenças; em artigo publicado em 2020, Musolino AM e colaboradores<sup>34</sup> descreveram uma série de casos de pacientes pediátricos que apresentavam desconforto respiratório diagnosticados com sucesso com disfunção cardíaca após avaliações POCUS.

O papel de biomarcadores circulantes na caracterização de gravidade em casos de escorpionismo também é um campo a ser explorado. A troponina, que neste trabalho teve associação com necessidade de admissão em terapia intensiva, é um biomarcador cuja importância no acidente escorpiônico já está bem estabelecida<sup>35, 36,37 38</sup>, apesar de sua correlação com a presença de disfunção cardíaca ainda ser um tema controverso<sup>8,38</sup>. Neste estudo, o NT-proBNP não mostrou correlação com a necessidade de internação em UTI, assim como CK-MB, LDH, mioglobina e outros marcadores descritos na tabela 2. Um estudo realizado na Índia por Prasad R e colaboradores<sup>38</sup> com 40 pacientes, comparando alteração ecocardiográfica e biomarcadores cardíacos como marcadores de disfunção miocárdica evidenciou que a sensibilidade e especificidade, da troponina cardíaca I (cTnI) considerando a ecocardiografia como padrão ouro foram 100, 68% respectivamente, superiores em relação à CK-MB e BNP.

Como destaque, além da troponina, a galectina-3, um derivado do macrófago, membro da família das lectinas cuja função parece estar relacionada à cascata inflamatória após lesão cardíaca, também se associou à necessidade de internação em CTI<sup>39</sup>. Até o momento não encontramos estudos que contemplem a galectina-3 entre os marcadores de lesão cardíaca no escorpionismo. Podemos estar diante de um novo marcador útil na determinação de disfunção cardíaca e de gravidade do acidente.

Este estudo teve diversas limitações. Primeiro, o número de pacientes incluídos foi pequeno, ainda que tenha correspondido à quase totalidade de casos de escorpionismo da faixa etária elegível, atendidas no serviço ao longo do período do estudo. Segundo, muitos participantes foram inicialmente atendidos em outro serviço, de modo que a abordagem feita nesses locais nos primeiros minutos pós-acidente pode ter interferido nas avaliações realizadas. Terceiro, os critérios para internação na UTI são definidos pela equipe assistencial e não foram padronizados para a

pesquisa, isso pode inclusive ter influenciado no fato do intervalo entre acidente e admissão e acidente e administração do soro antiveneno não terem tido associação com necessidade de internação em UTI. Por fim, a avaliação ultrassonográfica foi feita por mais de um examinador, com potencial heterogeneidade na interpretação dos achados. Esse problema foi parcialmente sanado com a revisão das imagens em tempo real por um dos pesquisadores com experiência em POCUS e pelo fato de que 31 (63,2%) pacientes realizaram ecocardiograma convencional e os achados foram coincidentes com o da ultrassonografia *point-of-care*.

## **CONCLUSÃO**

O estudo evidenciou que o POCUS pulmonar e cardíaco no escorpionismo associa-se à necessidade de internação em UTI, tornando-o uma potencial ferramenta para a seleção objetiva de encaminhamentos dos casos para este setor. Troponina I e galectina 3 séricas também se mostraram capazes de identificar esses pacientes.

O acesso progressivo ao equipamento de ultrassom à beira-leito no departamento de emergência e na UTI associado a estratégias de treinamento da equipe é uma realidade que pode ajudar a identificar sinais de gravidade precocemente, otimizar o tratamento e melhorar desfechos em acidentes escorpiônicos.

## Referências bibliográficas:

1. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Scorpion sting: update. *J Assoc Physicians India*. 2012 Jan;60:46-55. PMID: 22715546.
2. Cupo P. Clinical update on scorpion envenoming. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; 48(6):642-649.
3. Pimenta RJG, Brandão-Dias PFP, Leal HG, Carmo AOd, Oliveira-Mendes BBRd, Chavez- Olortegui C, et al. (2019) Selected to survive and kill: *Tityus serrulatus*, the Brazilian yellow scorpion. *PLoS ONE* 14(4): e0214075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214075>
4. Guerra CM, Carvalho LF, Colosimo EA, Freire HB. Analysis of variables related to fatal outcomes of scorpion envenomation in children and adolescents in the state of Minas Gerais, Brazil, from 2001 to 2005. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(6):509- 515.
5. Freire-Maia L, Campos JA, Amaral CF. Approaches to the treatment of scorpion envenoming. *Toxicon*. 1994 Sep;32(9):1009-14. doi: 10.1016/0041- 0101(94)90382-4. PMID: 7801334.
6. Sofer S, Zucker N, Bilenko N, Levitas A, Zalstein E, Amichay D, Cohen-Lahav M, Bernstein T. The importance of early bedside echocardiography in children with scorpion envenomation. *Toxicon*. 2013 Jun;68:1-8. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.02.016. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23499925.
7. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Guia de vigilância em saúde* Brasília: MS; 2001.
8. Bucarechi F, Fernandes LC, Fernandes CB, Branco MM, Prado CC, Vieira RJ, De Capitani EM, Hyslop S. Clinical consequences of *Tityus bahiensis* and *Tityus serrulatus* scorpion stings in the region of Campinas, southeastern Brazil. *Toxicon*. 2014 Oct;89:17-25. doi: 10.1016/j.toxicon.2014.06.022. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25011046.
9. R.R. van Kimmenade, J.L. Januzzi Jr., P.T. Ellinor, U.C. Sharma, J.A. Bakker, A.F. Low, A. Martinez, H.J. Crijns, C.A. MacRae, P.P. Menheere, Y.M. Pinto, Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure, *J. Am. Coll. Cardiol.* 48 (2006) 1217–1224.
10. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1832(12):2442-50. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.12.014. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23313577.
11. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015 Jun;147(6):1659-1670. doi: 10.1378/chest.14-1313. PMID: 26033127.
12. Venancio EJ, Portaro FC, Kuniyoshi AK, Carvalho DC, Piddé-Queiroz G, Tambourgi DV. Enzymatic properties of venoms from Brazilian scorpions of *Tityus* genus and the neutralisation potential of therapeutical antivenoms. *Toxicon*. 2013 Jul;69:180-90. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.02.012. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23506858.
13. De Rezende NA, Dias MB, Campolina D, Chavez-Olortegui C, Diniz CR, Amaral CF. Efficacy of antivenom therapy for neutralizing circulating venom antigens in patients stung by *Tityus serrulatus* scorpions. *Am J Trop Med Hyg*. 1995 Mar;52(3):277-80. doi: 10.4269/ajtmh.1995.52.277. PMID: 7694971
14. Prasad R, Mishra OP, Pandey N, Singh TB. Scorpion sting envenomation in children: factors affecting the outcome. *Indian J Pediatr*. 2011 May;78(5):544-8. doi: 10.1007/s12098-010-0265-0. Epub 2010 Oct 13. PMID: 20938813.

15. Noura S, Boukef R, Nciri N, Haguiga H, Elatrous S, Besbes L, Letaief M, Abroug F. A clinical score predicting the need for hospitalization in scorpion envenomation. *Am J Emerg Med*. 2007 May;25(4):414-9. doi: 10.1016/j.ajem.2006.08.021. PMID: 17499659.
16. Rebahi H, Ba-M'hamed S, Still ME, Mouaffak Y, Younous S, Bennis M. Clinical features and prognosis of severe scorpion envenomation in children. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e14687. doi: 10.1111/ped.14687. Epub 2021 Nov 9. PMID: 33682212.
17. Baseer KA, Naser MAA. Predictors for Mortality in Children with Scorpion Envenomation Admitted to Pediatric Intensive Care Unit, Qena Governorate, Egypt. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Oct;101(4):941-945. doi: 10.4269/ajtmh.19-0319. PMID: 31407657; PMCID: PMC6779185.
18. Bosnak M, Levent Yilmaz H, Ece A, Yildizdas D, Yolbas I, Kocamaz H, Kaplan M, Bosnak V. Severe scorpion envenomation in children: Management in pediatric intensive care unit. *Hum Exp Toxicol*. 2009 Nov;28(11):721-8. doi: 10.1177/0960327109350667. Epub 2009 Oct 7. PMID: 19812121.
19. Çelik E, Çağlar A, Çelik SF. Clinical Effects and Predictive Factors Affecting the Clinical Severity of Scorpion Envenomations in Western Turkey. *J Trop Pediatr*. 2021 Jul 2;67(3).
20. Heneghan JÁ; Spaeder MC; Pollack MM, Prediction of Short-Term Outcomes During Critical Illness in Children. In: Zimmerman, Jerry J, and Alexandre T.Rotta. *Fuhrman & Zimmerman's Pediatric Critical Care E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2021, p 82-88.
21. Pontet J, Yic C, Díaz-Gómez JL, Rodriguez P, Sviridenko I, Méndez D, Noveri S, Soca A, Cancela M. Impact of an ultrasound-driven diagnostic protocol at early intensive-care stay: a randomized-controlled trial. *Ultrasound J*. 2019 Sep 30;11(1):24. doi: 10.1186/s13089-019-0139-2. PMID: 31595353; PMCID: PMC6783485.
22. Levy JA, Noble VE. Bedside ultrasound in pediatric emergency medicine. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1404-12. doi: 10.1542/peds.2007-1816. PMID: 18450883.
23. Gudmundsson P, Rydberg E, Winter R, Willenheimer R. Visually estimated left ventricular ejection fraction by echocardiography is closely correlated with formal quantitative methods. *Int J Cardiol*. 2005 May 25;101(2):209-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.03.027. PMID: 15882665.
24. Reis MB, Zoccal KF, Gardinassi LG, Faccioli LH. Scorpion envenomation and inflammation: Beyond neurotoxic effects. *Toxicon*. 2019 Sep;167:174-179. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.06.219. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31228480.
25. Feola A, Perrone MA, Piscopo A, Casella F, Della Pietra B, Di Mizio G. Autopsy Findings in Case of Fatal Scorpion Sting: A Systematic Review of the Literature. *Healthcare (Basel)*. 2020 Sep 6;8(3):325. doi: 10.3390/healthcare8030325. PMID: 32899951; PMCID: PMC7551928.
26. Amaral CF, Barbosa AJ, Leite VH, Tafuri WL, de Rezende NA. Scorpion sting-induced pulmonary oedema: evidence of increased alveolocapillary membrane permeability. *Toxicon*. 1994 Aug;32(8):999-1003. doi: 10.1016/0041-0101(94)90378-6. PMID: 7985204.
27. Bouaziz M, Bahloul M, Hergafi L, Kallel H, Chaari L, Hamida CB, Chaari A, Chelly H, Rekik N. Factors associated with pulmonary edema in severe scorpion sting patients-a multivariate analysis of 428 cases. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(3):293-300. doi: 10.1080/15563650600584501. PMID: 16749548.
28. Sivak ED, Richmond BJ, O'Donovan PB, Borkowski GP. Value of extravascular lung water measurement vs. portable chest x-ray in the management of pulmonary

- edema. *Crit Care Med* 1983; 11:498–501.
29. Laggner A, Kleinberger G, Haller J, Lenz K, Sommer G, Druml W. Bedside estimation of extravascular lung water in critically ill patients: comparison of the chest radiograph and the thermal dye technique. *Intensive Care Med* 1984; 10:309–313.
  30. Volpicelli, G., Elbarbary, M., Blaivas, M. et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 38, 577–591 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>.
  31. Amaral CF, de Rezende NA, Freire-Maia L. Acute pulmonary edema after *Tityus serrulatus* scorpion sting in children. *Am J Cardiol.* 1993 Jan 15;71(2):242-5. doi: 10.1016/0002-9149(93)90746-y. PMID: 8421991.
  32. Zieleskiewicz L, Lopez A, Hraiech S, Baumstarck K, Pastene B, Di Bisceglie M, Coiffard B, Duclos G, Boussuges A, Bobbia X, Einav S, Papazian L, Leone M. Bedside POCUS during ward emergencies is associated with improved diagnosis and outcome: an observational, prospective, controlled study. *Crit Care.* 2021 Mar 1;41(3):367-75. doi: 10.1016/s0041-0101(02)00331-8. PMID: 12565760.
  33. Hamad A, Ng C, Alade K, D'Amico B, Morales-Perez L, Price J, Leung SK. Diagnosing Acute Heart Failure in the Pediatric Emergency Department Using Point-of-Care Ultrasound. *J Emerg Med.* 2021 Sep;61(3):e18-e25. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.03.015. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34092442.
  34. Musolino AM, Buonsenso D, Massolo AC, Gallo M, Supino MC, Boccuzzi E. Point of care ultrasound in the paediatric acute care setting: Getting to the 'heart' of respiratory distress. *J Paediatr Child Health.* 2021 Mar;57(3):318-322. doi: 10.1111/jpc.15308. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33295654.
  35. Cupo P, Hering SE. Cardiac troponin I release after severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*. *Toxicon.* 2002 Jun;40(6):823-30. doi: 10.1016/s0041-0101(02)00080-6. PMID: 12175620.
  36. Meki AR, Mohamed ZM, Mohey El-deen HM. Significance of assessment of serum cardiac troponin I and interleukin-8 in scorpion envenomed children. *Toxicon.* 2003 Feb;41(2):129-37. doi: 10.1016/s0041-0101(02)00155-1. PMID: 12565731.
  37. Gökay SS, Kendir ÖT, Güllü UU, Nalbant T, Ekinci F, Matyar S, Ünal İ, Erdem S, Yıldızdaş RD, Yılmaz HL. Myocarditis and Early Markers of Cardiac Response Associated with Scorpion Stings in Children. *Wilderness Environ Med.* 2018 Dec;29(4):471-478. doi: 10.1016/j.wem.2018.06.013. Epub 2018 Sep 23. PMID: 30257800.
  38. Prasad R, Kumar A, Jain D, Das BK, Singh UK, Singh TB. Echocardiography versus cardiac biomarkers for myocardial dysfunction in children with scorpion envenomation: An observational study from tertiary care center in northern India. *Indian Heart J.* 2020 Sep-Oct;72(5):431-434. doi: 10.1016/j.ihj.2020.07.020. Epub 2020 Aug 2. PMID: 33189207; PMCID: PMC7670248.
  39. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2018 Feb;41(2):599-614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29207027; PMCID: PMC5752178.

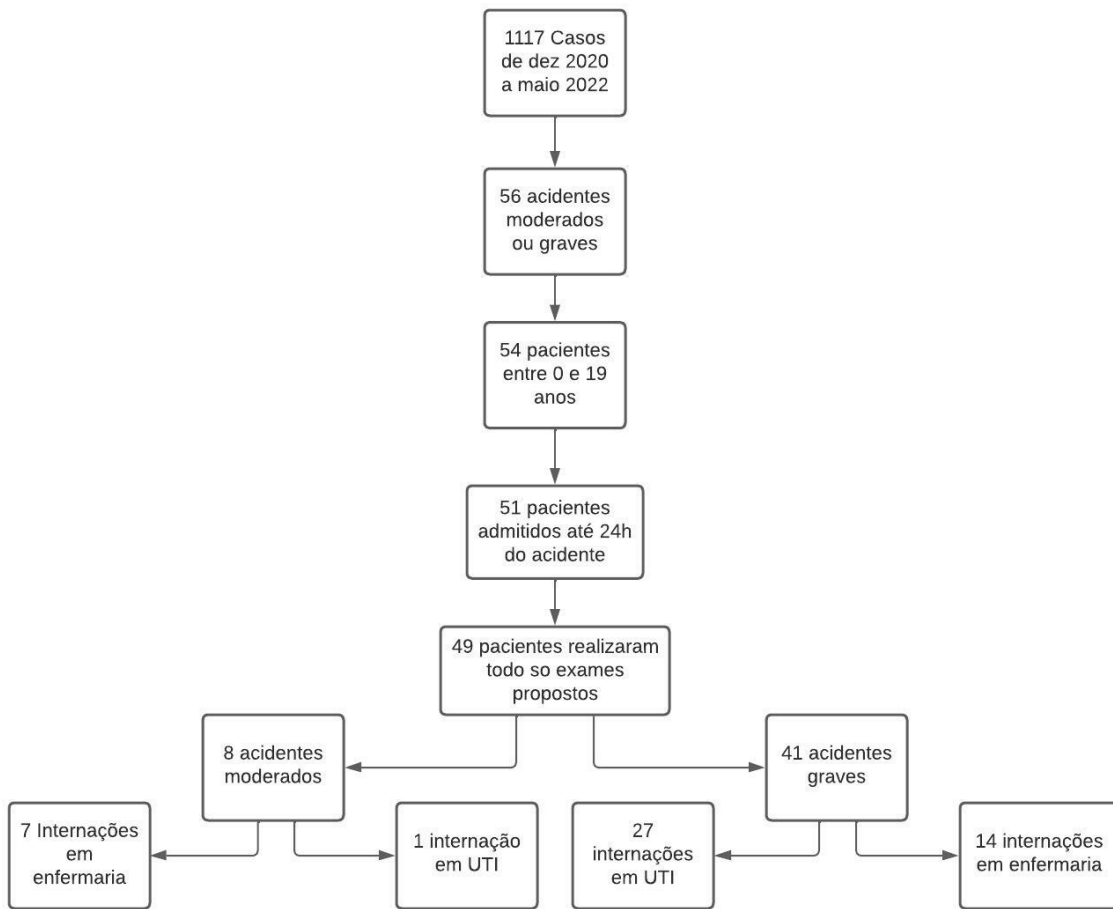


Figura 1. Organograma: população estudada

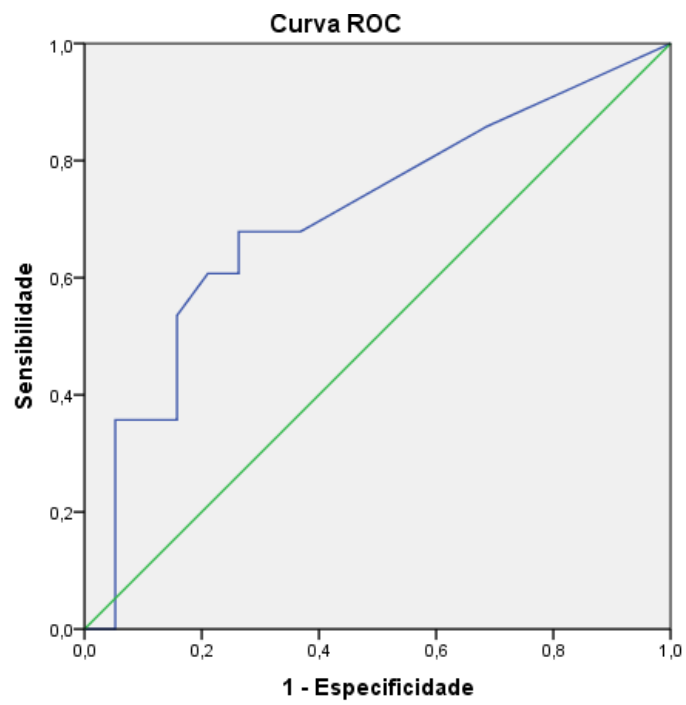
**Tabela 1. Principais características, sintomas e alterações laboratoriais dos pacientes em relação à internação em UTI**

<b>Variável</b>	<b>Total (n=49)</b>	<b>UTI (n=28)</b>	<b>Enferm (n=21)</b>	<b>p-valor</b>
Sexo M	24 (49)	13 (46,4)	11 (52,4)	0,68
Idade, anos	3,7 (2,3-5,3)	4 (2,3-5,5)	2,7 (1,4-6,9)	0,407
Peso kg	16 (12-24)	16 (12-22)	14 (11,3-27)	0,793
Acidente grave	41 (83,7)	27 (96,4)	14 (66,7)	0,015
<b>Manifestações clínicas</b>				
Dor	31 (63,3)	15 (53,6)	16 (76,2)	0,104
Sialorreia	9 (18,4)	6 (21,4)	3 (14,3)	0,714
Sudorese	31 (63,3)	19 (67,9)	12 (57,1)	0,441
Vômitos	44 (89,8)	25 (89,3)	19 (90,5)	1
Dor abdominal	3 (6,1)	1 (3,6)	2 (9,5)	0,569
Taquicardia	22 (44,9)	15 (53,6)	7 (33,3)	0,159
Bradycardia	18 (36,7)	13 (46,4)	5 (23,8)	0,104
Arritmia	1 (2)	1 (3,6)	0	1
Hipotensão	11 (22,4)	11 (39,3)	0	0,001
Choque	13 (26,5)	13 (46,4)	0	<0,001
Dispneia	14 (28,6)	10 (35,7)	4 (19)	0,201
Taquipneia	36 (73,5)	24 (85,7)	12 (57,1)	0,025
Broncorreia	3 (6,1)	3 (10,7)	0	0,25
Convulsões	2 (4,1)	1 (3,6)	1 (4,8)	1
Outras Neurológicas	29 (59,2)	19 (67,9)	10 (47,6)	0,154
Dessaturação	7 (14,3)	7 (25)	0	0,015
Outras manifestações	3 (6,1)	1 (3,6)	2 (9,5)	0,569
<b>Exames Laboratoriais</b>				
Leucócito x103	15,52 (12,1-22,21)	19,57 (14,3-13,82)	14,91 (9,19-20,74)	0,066
Glicemia	132 (101-226)	183 (111-238)	113 (93-215)	0,149
CK total	248 (148-486)	390 (160-634)	174 (147-335)	0,088
Amilase	88 (60-188)	174 (82-301)	80 (57-136)	0,007
Potássio	4 (3-4,25)	3,5 (3-4)	4 (4-4)	0,8
Lactato	4 (1-6)	4 (1,5-5,7)	3,5 (1-)	1
Bicarbonato	17 (16,2-23,5)	16,5 (15,2-18,5)	21 (17-25,7)	0,2
Creatinina	0,38 (0,28-0,49)	0,41 (0,33-0,52)	0,31 (0,21-0,45)	0,04

**Tabela 2. Relação entre POCUS, biomarcadores circulantes e Internação em CTI**

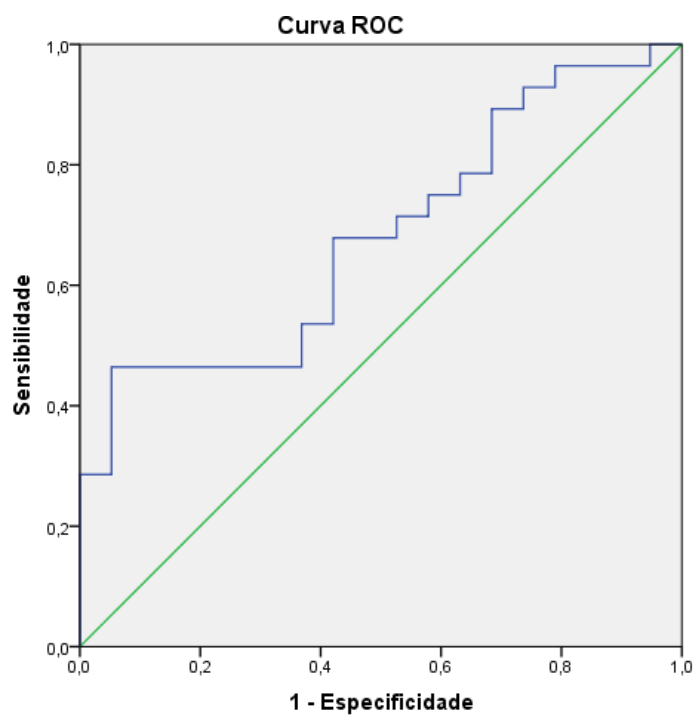
<b>Variável</b>	<b>Total</b>	<b>UTI (28)</b>	<b>Enfermaria (21)</b>	<b>p-valor</b>
<b>POCUS</b>				
Pulmonar alterado	10 (20,4)	9 (32,1)	1 (4,8)	0,03
Disfunção VE	13 (26,5)	12 (42,9)	1 (4,8)	0,003
<b>Biomarcadores</b>				
Galectina	15809 (12259-115)	17845 (12573-28247)	14448 (9328-19226)	0,037
IL-33	132 (56-275)	170 (78-300)	87 (48-233)	0,083
ST_2	3988 (2089-8634)	4212 (2408-13421)	3009 (1769-6931)	0,278
IP_10	46 (30-75)	45 (32-76)	46 (25-71)	0,603
LAP	39534 (24352-66958)	33568 (25761-66778)	42134 (20766-70540)	0,922
OPN	724 (449-1313)	745 (441-3874)	698 (498-1044)	0,633
PTX_3	2788 (970-7071)	3590 (1423-9064)	1304 (821-4864)	0,138
TREM_1	3717 (1767-7051)	4662 (1845-7643)	2466 (1275-5464)	0,083
big_ET_1	14 (11-28)	14 (11-33)	14 (10-24)	0,888
CTF_1	22 (6-38)	20 (5,8-39)	22 (7,1-33,8)	0,983
CKMB	117 (74-203)	117 (78-196)	96 (50-206)	0,423
FABP_3	5123 (2826-12984)	5270 (3226-15656)	3363 (2454-7541)	0,186
GDF_15	676 (316-1670)	863 (327-1468)	676 (262-1879)	0,795
LDH_B	14904 (6598-24286)	16382 (6236-29176)	13106 (6598-22905)	0,762
Mioglobina	5462 (1845-15481)	6279 (1716-13877)	3416 (1845-16374)	0,803
NT-proBNP	0,1 (0,1-44,97)	11,18 (0,1-58,07)	0,1 (0,1-0,1)	0,062
TNI	19,77 (0,1-248,46)	99 (0,1-508)	0,1 (0 -59)	0,016

Gráfico 1: Curva ROC Troponina



Os segmentos diagonais são produzidos por vínculos.

Gráfico 2. Curva ROC Galectina 3



## 7. RESULTADOS ADICIONAIS

### 7.1 Comparação entre Ecocardiograma Realizado pelo ecocardiografista e POCUS Cardíaco

A fim de obter mais dados concretos acerca da aplicabilidade do POCUS cardíaco na avaliação funcional dos pacientes picados por escorpião, executou-se uma análise comparativa entre esta ferramenta e o Ecocardiograma. 31 pacientes (63%) dos 49 pacientes alocados no estudo, foram submetidos ao Ecocardiograma realizado pelo ecocardiografista, a cargo da equipe assistente, nas primeiras 24 horas de admissão hospitalar. Comparando os resultados obtidos no Ecocardiograma realizado pelo ecocardiografista e no POCUS cardíaco, através do Qui-quadrado, a associação entre as variáveis foi estatisticamente significativa (Tabela 4).

Tabela 4. Qui quadrado	Valor	Df	Significância Sig. (2 lados)
Qui-quadrado de Pearson	112,757 <sup>a</sup>	9	,000
Razão de verossimilhança	69,266	9	,000
Associação Linear por Linear	46,420	1	,000
N de Casos Válidos	49		

a. 14 células (87,5%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é ,12.

#### Medidas Simétricas

		Valor	Significância Erro Padrão <sup>a</sup>	Aprox. $\chi^b$	Aprox. Sig.
Intervalo por Intervalo	R de Pearson	,983	,011	37,163	,000 <sup>c</sup>
Ordinal por Ordinal	Correlação Spearman	,965	,033	25,122	,000 <sup>c</sup>
N de Casos Válidos		49			

a. Não considerando a hipótese nula. B. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

c. Com base em aproximação normal.

Este resultado pode ter impacto positivo em relação à metodologia de realização dos exames POCUS. Como os exames foram executados por mais de 1 examinador (mesmo tendo sido todos adequadamente treinados e as imagens revisadas pela pesquisadora), a validação da ferramenta através da comparação com o Ecocardiograma convencional traz mais um elemento em relação à confiabilidade e aplicabilidade do método.

## **7.2 Análise das variáveis estudadas em relação à presença de Disfunção de Ventrículo Esquerdo no PoCUS**

Para além dos resultados apresentados no artigo Original, nosso grupo está desenvolvendo em paralelo análises complementares a fim de consolidar os resultados obtidos, contornar algumas das limitações identificadas e prosseguir a investigação em relação aos acidentes escorpiônicos.

Os dados coletados durante o período de observação foram analisados também em relação ao desfecho presença/ausência de disfunção cardíaca ou alteração POCUS. Em relação a esses achados, alguns dados podem ser destacados, nas tabelas 5 e 6 Nota-se que em relação à disfunção cardíaca, o tempo entre acidente e soroterapia e entre acidente e soroterapia foram estatisticamente significativos ( $P=0,001$  e  $p=0,02$  respectivamente). A Creatinofosfoquinase total também teve associação ( $P<0,001$ ) com a presença de disfunção de ventrículo esquerdo.

Em relação aos biomarcadores cardíacos circulantes avaliados, destaca-se que houve significância estatística em relação a vários deles, além da troponina, já citada anteriormente. NTproBNP, Mioglobina e CKMB são marcadores já conhecidos de dano cardíaco e tiveram associação com a disfunção de VE ( $p=0,028$ ;  $p=0,024$  e  $p=0,011$  respectivamente). Além desses, ST2 e FABP\_3 (Fatty-acid-binding protein 3) também tiveram associação positiva ( $p=0,003$  e  $p=0,001$  respectivamente) com disfunção de VE.

Ainda não se sabe ao certo a aplicabilidade e o papel desses novos biomarcadores testados tanto em relação à assistência quanto em relação a pesquisas na área voltadas para fisiopatologia do dano cardíaco, porém esses resultados abrem caminho para novas investigações sobre o tema.

**Tabela 5. Características em relação à presença/ausência de Disfunção de VE no POCUS**

	Total (n=49)	Presente(n=13)	Ausente (n=36)	p-valor
Tpo admissão_soro	30 (10-62,5)	110 (45-210)	30 (10-50)	0,001
Tpo_acid_soro	80 (60-120)	150 (102-202)	70 (51-116)	0,02
Dose soro	4 (4-4)	4 (4-6)	4 (4-4)	0,073
<b>Exames</b>				
<b>Laboratoriais</b>				
Leucócito x103	15,52 (12,1-22,21)	19,0 (13,17-22,56)	17,34 (10,78-23,38)	0,556
Glicemia	132 (101-226)	126 (95-198)	134 (104-241)	0,659
CK total	248 (148-486)	517 (424-821)	172 (127-366)	<0,001
Amilase	88 (60-188)	179 (98-312)	83 (60-182)	0,083
Potássio	4 (3-4,25)	4 (4-4)	3 (3-)	0,4
Lactato	4 (1-6)	3 (3-3)	5 (1-6)	1
Bicarbonato	17 (16,2-23,5)	17,5 (16-)	17 (16-25)	0,857
Creatinina	0,38 (0,28-0,49)	0,45 (0,3-0,57)	0,37 (0,27-0,46)	0,197

**Tabela 6. Associação entre Biomarcadores circulantes e Disfunção de VE no POCUS**

Biomarc	Total (n=47)	Presente (n=13)	Ausente (n=34)	p-valor
Galectina	15809 (12259-115)	21000 (12472-26463)	15382 (11664-23098)	0,279
IL-33	132 (56-275)	154 (61-261)	126 (54-304)	0,66
ST_2	3988 (2089-8634)	11288 (4128-14617)	2898 (1727-6384)	0,003
IP_10	46 (30-75)	47 (25-74)	45 (31-75)	0,794
LAP	39534 (24352-66958)	31280 (21800-54352)	42328 (24352-69200)	0,405
OPN	724 (449-1313)	706 (346-1322)	752 (490-1568)	0,225
PTX_3	2788 (970-7071)	4251 (1492-6678)	2056 (879-7739)	0,498
TREM_1	3717 (1767-7051)	4642 (1838-7000)	3419(1634-7338)	0,775
ET_1	14 (11-28)	18(13-35)	14 (9-24)	0,116
CTF_1	22 (6-38)	24 (9-77)	19 (5-34)	0,306
CKMB	117 (74-203)	173 (109-298)	94 (65-188)	0,011
FABP_3	5123 (2826-12984)	12936 (6012-19591)	3317 (2198-6506)	0,001
GDF_15	676 (316-1670)	658 (411-1464)	903 (289-1840)	0,849
LDH_B	14904 (6598-24286)	18386 (11476-28156)	13852 (5945-23250)	0,221
Mioglobina	5462 (1845-15481)	9659 (6415-16363)	3408 (1101-12067)	0,024
NTproBNP	0,1 (0,1-44,97)	25,6 (0,1-136)	0,1 (0,1-24)	0,028
TNI	19,77 (0,1-248,46)	554 (215-1094)	0,1 (0-90)	<0,001

## 8 PERSPECTIVAS

Muitas perguntas ainda estão sendo elaboradas e novas análises realizadas a partir dos dados coletados no estudo.

É possível que os resultados que contemplam os biomarcadores circulantes sejam a base para um novo artigo, voltado especificamente para a investigação do papel dos mesmos no acidente escorpiônico.

Outra temática que se relaciona à questão laboratorial seria a investigação de citocinas e quimiocinas inflamatórias e da resposta imune. Esse assunto já foi tema de outras pesquisas no passado, porém com o advento de kits mais sensíveis e completos, além de equipamentos mais precisos para dosagem dos níveis séricos de citocinas e quimiocinas, podem surgir informações relevantes, visto que as amostras dos pacientes estudados permanecem estocadas em um biorrepositório. Há inclusive um Edital do CNPq, no qual um dos pesquisadores do grupo foi contemplado, cujo projeto se enquadra nesta de investigação.

Em relação aos exames POCUS, ficou claro que uma amostra mais representativa de pacientes seria desejável a fim de consolidar os achados do estudo. A realização de um estudo prospectivo de intervenção, utilizando a ferramenta como critério de auxílio à decisão de internação em terapia intensiva para os acidentes escorpiônicos com potencial de gravidade poderia validar os achados deste estudo.

Realizar exames de POCUS seriados, durante a internação do paciente, e utilizá-los para auxílio no manejo terapêutico, tomadas de decisão, revisão de diagnósticos também é uma possibilidade de avaliação prospectiva.

Diante de todas essas possibilidades, é clara a necessidade de criação de uma linha de pesquisa que envolva essa área, para que novos projetos sejam factíveis, intercâmbios sejam viabilizados e para que esse objeto de estudo seja ofertado para possíveis pesquisadores.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cupo P. Clinical update on scorpion envenoming. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; 48(6):642-649.
2. Pimenta RJG, Brandão-Dias PFP, Leal HG, Carmo AOd, Oliveira-Mendes BBRd, Chavez- Olortegui C, et al. (2019) Selected to survive and kill: *Tityus serrulatus*, the Brazilian yellow scorpion. *PLoS ONE* 14(4): e0214075
3. Guerra CM, Carvalho LF, Colosimo EA, Freire HB. Analysis of variables related to fatal outcomes of scorpion envenomation in children and adolescents in the state of Minas Gerais, Brazil, from 2001 to 2005. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(6):509- 515.
4. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Guia de vigilância em saúde* Brasília: MS; 2001.
5. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Scorpion sting: update. *J Assoc Physicians India*. 2012 Jan; 60:46-55. PMID: 22715546.
6. Freire-Maia L, Campos JA, Amaral CF. Approaches to the treatment of scorpion envenoming. *Toxicon*. 1994 Sep;32(9):1009-14. doi: 10.1016/0041- 0101(94)90382-4. PMID: 7801334.
7. Cupo P, Figueiredo AB, Filho AP, Pintya AO, Tavares Júnior GA, Caligaris F, Marin-Neto JA, Hering SE, Simões MV. Acute left ventricular dysfunction of severe scorpion envenomation is related to myocardial perfusion disturbance. *Int J Cardiol*. 2007 Mar 2;116(1):98-106. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.02.015. Epub 2006 Jul 10.
8. Sofer S, Zucker N, Bilenko N, Levitas A, Zalstein E, Amichay D, Cohen-Lahav M, Bernstein T. The importance of early bedside echocardiography in children with scorpion envenomation. *Toxicon*. 2013 Jun; 68:1-8. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.02.016. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23499925.
9. Pontet J, Yic C, Díaz-Gómez JL, Rodriguez P, Sviridenko I, Méndez D, Noveri S, Soca A, Cancela M. Impact of an ultrasound-driven diagnostic protocol at early intensive-care stay: a randomized-controlled trial. *Ultrasound J*. 2019 Sep 30;11(1):24. doi: 10.1186/s13089-019-0139-2.
10. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, Cardinale L, Casoli G, Perotto F, Fava C, Frascisco M. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med*. 2006 Oct; 24(6):689-96. doi: 10.1016/j.ajem.2006.02.013.
11. Casella-Martins A, Ayres LR, Burin SM, Morais FR, Pereira JC, Faccioli LH, Sampaio SV, Arantes EC, Castro FA, Pereira-Crott LS. Immunomodulatory activity of *Tityus serrulatus* scorpion venom on human T lymphocytes. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2015 Nov 11;21:46. doi: 10.1186/s40409-015-0046-3.
12. Gökay SS, Kendir ÖT, Güllü UU, Nalbant T, Ekinci F, Matyar S, Ünal İ, Erdem S, Yildizdaş RD, Yilmaz HL. Myocarditis and Early Markers of Cardiac Response Associated with Scorpion Stings in Children. *Wilderness Environ Med*. 2018 Dec;29(4):471-478. doi: 10.1016/j.wem.2018.06.013. Epub 2018 Sep 23.
13. Fukuhara YD, Reis ML, Dellalibera-Joviliano R, Cunha FQ, Donadi EA. Increased plasma levels of IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-alpha in patients moderately or severely envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon*. 2003 Jan;41(1):49-55. doi: 10.1016/s0041-0101(02)00208-8. PMID: 12467661.
14. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1832(12):2442-50. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.12.014. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23313577.
15. Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. *Acta Trop*.

- 2008 Aug;107(2):71-9. doi: 10.1016/j.actatropica.2008.05.021. Epub 2008 Jun 5. Kumar CM. Scorpion sting The challenge for intensivists. Pak Pediatr J 2008;32:192-9.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). 2019, 2020 e 2021. Tabulação de dados – TabNet. Animais peçonhentos: notificações segundo tipo de acidente no período 2019, 2020 e 2021. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def> (último acesso em 01/06/2022).
  17. Torrez PPQ, Dourado FS, Bertani R, Cupo P, França FOS. Scorpionism in Brazil: exponential growth of accidents and deaths from scorpion stings. Rev Soc Bras Med Trop. 2019 May 16;52. doi: 10.1590/0037-8682-0350-2018. PMID: 31141047.
  18. ABRACIT. DATATOX. Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicações [Internet]. 2022 [acessado 01 de junho de 2022]. Disponível em: <https://datatox2.abracit.org.br/datatox-2/login>
  19. Reckziegel GC, Pinto-Júnior VL. Scorpionism in Brazil in the years 2000 to 2012. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis 2014; 20:46.
  20. Lourenço WR, Eickstead VRDV. Escorpiões de Importância Médica. In Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Malaque CMS, Haddad V. Sarvier: FAPESP, 2003. pp. 182–213.
  21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de controle de escorpiões. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
  22. Secretaria de Vigilância em Saúde: Acidentes por animais peçonhentos - Caderno 15. In *Guia de Vigilância Epidemiológica 7ª edição* edition. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. [Série A]
  23. Campolina D, Guerra CMN, Guerra SD, Dias MB, Andrade Filho A: Escorpionismo. In *Toxicologia na Prática Clínica 2º edição* edition. Edited by Filho AA, Campolina D, Dias MB. Belo Horizonte: Folium; 2013:295-319.
  24. Pucca MB, Cerni FA, Junior ELP, Bordon KDCF, Amorim FG, Cordeiro FA, et al. *Tityus serrulatus* venom—A lethal cocktail. Toxicon 2015; 108, 272–284. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.10.015>
  25. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Tilouche N, Elatrous S. Scorpion envenomation: state of the art. Intensive Care Med. 2020 Mar;46(3):401-410. doi: 10.1007/s00134-020-05924-8. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32125457.
  26. Gwee MCE, Nirthanan S, Khoo HE, Gopalakrishnakone P, Kini RM, Cheah L. Autonomic effects of some scorpion venoms and toxins. Clin Exp Pharmacol Physiol 2002; 29:795-781.
  27. Thiago A. Lisboa, Marcus Vinícius M. Andrade, João B. Rezende-Neto, Maria Júlia M. Silva, Mário G. Carvalho, Tasso Moraes-Santos, Daniel D. Ribeiro, José Renan Cunha-Melo, Effects of *Tityus serrulatus* scorpion venom on thromboelastogram in rats, Toxicon, V 94, 2015, P 45-49.
  28. Cupo P, Hering SE. Cardiac troponin I release after severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*. Toxicon. 2002 Jun;40(6):823-30. doi: 10.1016/s0041-0101(02)00080-6. PMID: 12175620.
  29. Amaral CF, Lopes JA, Magalhães RA, de Rezende NA. Electrocardiographic, enzymatic and echocardiographic evidence of myocardial damage after *Tityus serrulatus* scorpion poisoning. Am J Cardiol. 1991 Mar 15;67(7):655-7. doi: 10.1016/0002-9149(91)90912-5.
  30. Yarom R, Braun K. Cardiovascular effects of scorpion venom, morphological changes in the myocardium. Toxicon. 1970 May;8(1):41-6. doi: 10.1016/0041-

- 0101(70)90171-6. PMID: 5453489.
31. Hering SE, Jurca M, Vichi FL, Azevedo-Marques MM, Cupo P. 'Reversible cardiomyopathy' in patients with severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*: evolution of enzymatic, electrocardiographic and echocardiographic alterations. *Ann Trop Paediatr*. 1993;13(2):173-82. doi: 10.1080/02724936.1993.11747642.
  32. Andrade MV, Lisboa FA, Portugal AL, Arantes RM, Cunha-Melo JR. Scorpion venom increases mRNA expression of lung cytokines. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007 Apr;146(4):581-7. doi: 10.1016/j.cbpa.2006.01.031. Epub 2006 Mar 31.
  33. Gonçalves, Eduardo, Maia, Bruna Tupinambá and Martelli Júnior, Hercílio Scorpion sting-induced unilateral pulmonary edema. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [online]. 2012, v. 45, n. 3 [Accessed 15 October 2022], pp. 419. Available from: <<https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000300032>>. Epub 27 June 2012. ISSN 1678-9849. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000300032>.
  34. Amaral CF, de Rezende NA, Freire-Maia L. Acute pulmonary edema after *Tityus serrulatus* scorpion sting in children. *Am J Cardiol*. 1993 Jan 15;71(2):242-5. doi: 10.1016/0002-9149(93)90746-y. PMID: 8421991.
  35. Bahloul M, Chaari A, Dammak H, Samet M, Chtara K, Chelly H, Ben Hamida C, Kallel H, Bouaziz M. Pulmonary edema following scorpion envenomation: mechanisms, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2013 Jan 10;162(2):86-91. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.013. Epub 2011 Nov 8
  36. Bahloul M, Ben Hamida C, Chtourou K, Ksibi H, Dammak H, Kallel H, Chaari A, Chelly H, Guermazi F, Rekik N, Bouaziz M. Evidence of myocardial ischaemia in severe scorpion envenomation. Myocardial perfusion scintigraphy study. *Intensive Care Med*. 2004 Mar;30(3):461-7. doi:10.1007/s00134-003-2082-7.
  37. Deshpande SB, Akella A. Non-cardiogenic mechanisms for the pulmonary edema induced by scorpion venom. *Int J Cardiol*. 2012 Jun 14;157(3):426-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.163. Epub 2012 Apr 20. PMID: 22521599.
  38. Kanoo S, Alex AB, Tiwari AK, Deshpande SB. B(2) kinin receptors mediate the Indian red scorpion venom-induced augmentation of visceral reflexes via the nitric oxide cyclic guanosine monophosphate pathway. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009 Aug;196(4):365-73. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01953.x. Epub 2008 Dec 25. PMID: 19133874.
  39. Kanoo S, Deshpande SB. Involvement of phospholipase A2 pathway for the Indian red scorpion venom-induced augmentation of cardiopulmonary reflexes elicited by phenyldiguanide. *Neurosci Lett*. 2008 Aug 8;440(3):242-5. doi: 10.1016/j.neulet.2008.05.088. Epub 2008 Jun 19. PMID: 18571849.
  40. Dutta A, Deshpande SB. Indian red scorpion venom-induced augmentation of cardio-respiratory reflexes and pulmonary edema involve the release of histamine. *Toxicon*. 2011 Feb;57(2):193-8. doi: 10.1016/j.toxicon.2010.11.010. Epub 2010 Nov 26.
  41. D'Suze G, Moncada S, González C, Sevcik C, Aguilar V, Alagón A. Relationship between plasmatic levels of various cytokines, tumour necrosis factor, enzymes, glucose and venom concentration following *Tityus* scorpion sting. *Toxicon*. 2003 Mar 1;41(3):367-75. doi: 10.1016/s0041-0101(02)00331-8. PMID: 12565760.
  42. Corzo G, Espino-Solis GP. Selected scorpion toxin exposures induce cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Toxicon*. 2017 Mar 1;127:56-62. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.01.007. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28088477.
  43. Abdel-Haleem AH, Meki AR, Noaman HA, Mohamed ZT. Serum levels of IL-6 and its soluble receptor, TNF-alpha and chemokine RANTES in scorpion envenomed children: their relation to scorpion envenomation outcome. *Toxicon*. 2006 Mar 15;47(4):437-44. doi: 10.1016/j.toxicon.2005.12.008. Epub 2006 Feb 7.
  44. Magalhães MM, Pereira ME, Amaral CF, Rezende NA, Campolina D, Bucarechi F,

- Gazzinelli RT, Cunha-Melo JR. Serum levels of cytokines in patients envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon*. 1999 Aug;37(8):1155-64. doi: 10.1016/s0041-0101(98)00251-7. PMID: 10400299.
45. Meki AR, Mohamed ZM, Mohey El-deen HM. Significance of assessment of serum cardiac troponin I and interleukin-8 in scorpion envenomed children. *Toxicon*. 2003 Feb;41(2):129-37. doi: 10.1016/s0041-0101(02)00155-1. PMID: 12565731.
  46. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med*. 2018 Feb;41(2):599-614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29207027; PMCID: PMC5752178.
  47. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005 Apr 15;95(8):948-54. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032. PMID: 15820160.
  48. Chen H, Chen C, Fang J, Wang R, Nie W. Circulating galectin-3 on admission and prognosis in acute heart failure patients: a meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2020 Mar;25(2):331-341. doi: 10.1007/s10741-019-09858-2. PMID: 31641977.
  50. R.R. van Kimmenade, J.L. Januzzi Jr., P.T. Ellinor, U.C. Sharma, J.A. Bakker, A.F. Low, A. Martinez, H.J. Crijns, C.A. MacRae, P.P. Menheere, Y.M. Pinto, Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure, *J. Am. Coll. Cardiol*. 48 (2006) 1217–1224.
  51. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1832(12):2442-50. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.12.014. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23313577.
  52. Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, *et al* Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acutedestabilised heart failure in patients with shortness of breath *Heart* 2009;95:1508-1513.
  53. Kumar CM, Prasad SV. Echocardiologic evaluation and follow-up of cardiovascular complications in children with scorpion sting in coastal South India. *Indian J Crit Care Med*. 2015 Jan;19(1):42-6. doi: 10.4103/0972-5229.148645. PMID: 25624650; PMCID: PMC4296411.
  54. Gokdemir M, Sezer T. Evaluation of myocardial function using tissue Doppler imaging in children with moderate scorpion envenomation. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Mar;51(3):156-61. doi: 10.3109/15563650.2013.772622. Epub 2013 Feb 25. PMID: 23432197.
  55. Hering SE, Jurca M, Vichi FL, Azevedo-Marques MM, Cupo P. 'Reversible cardiomyopathy' in patients with severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*: evolution of enzymatic, electrocardiographic and echocardiographic alterations. *Ann Trop Paediatr*. 1993;13(2):173-82. doi: 10.1080/02724936.1993.11747642. PMID: 7687114.
  56. Pontet J, Yic C, Díaz-Gómez JL, Rodriguez P, Sviridenko I, Méndez D, Noveri S, Soca A, Cancela M. Impact of an ultrasound-driven diagnostic protocol at early intensive-care stay: a randomized-controlled trial. *Ultrasound J*. 2019 Sep 30;11(1):24. doi: 10.1186/s13089-019-0139-2. PMID: 31595353; PMCID: PMC6783485.
  57. Weile J, Frederiksen CA, Laursen CB, Graumann O, Sloth E, Kirkegaard H. Point-of-care ultrasound induced changes in management of unselected patients in the emergency department - a prospective single-blinded observational trial. *Scand J*

- Trauma Resusc Emerg Med. 2020 May 29;28(1):47. doi: 10.1186/s13049-020-00740-x. PMID: 32471452; PMCID: PMC7260768.
58. Melamed R, Sprenkle MD, Ulstad VK, Herzog CA, Leatherman JW. Assessment of left ventricular function by intensivists using hand-held echocardiography. *Chest*. 2009 Jun;135(6):1416-1420. doi: 10.1378/chest.08-2440. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19225055.
  59. Randazzo MR, Snoey ER, Levitt MA, Binder K. Accuracy of emergency physician assessment of left ventricular ejection fraction and central venous pressure using echocardiography. *Acad Emerg Med*. 2003 Sep;10(9):973-7. doi: 10.1111/j.1553-2712.2003.tb00654.x. PMID: 12957982.
  60. Bustam A, Noor Azhar M, Singh Veriah R, Arumugam K, Loch A. Performance of emergency physicians in point-of-care echocardiography following limited training. *Emerg Med J*. 2014 May;31(5):369-73. doi: 10.1136/emmermed-2012-201789. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23428721.
  61. Spurney CF, Sable CA, Berger JT, Martin GR. Use of a hand-carried ultrasound device by critical care physicians for the diagnosis of pericardial effusions, decreased cardiac function, and left ventricular enlargement in pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Apr;18(4):313-9. doi: 10.1016/j.echo.2004.10.016. PMID: 15846157.
  62. Jenkins S, Shiha MG, Yones E, Wardley J, Ryding A, Sawh C, Flather M, Morris P, Swift AJ, Vassiliou VS, Garg P. Cardiovascular examination using hand-held cardiac ultrasound. *J Echocardiogr*. 2022 Mar;20(1):1-9. doi: 10.1007/s12574-021-00540-x. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34341942; PMCID: PMC8328483.
  63. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015 Jun;147(6):1659-1670. doi: 10.1378/chest.14-1313. PMID: 26033127.
  64. Bekgoz B, Kilicaslan I, Bildik F, Keles A, Demircan A, Hakoglu O, Coskun G, Demir HA. BLUE protocol ultrasonography in Emergency Department patients presenting with acute dyspnea. *Am J Emerg Med*. 2019 Nov;37(11):2020-2027. doi: 10.1016/j.ajem.2019.02.028. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30819579.
  65. Musolino AM, Tomà P, De Rose C, Pitaro E, Boccuzzi E, De Santis R, Morello R, Supino MC, Villani A, Valentini P, Buonsenso D. Ten Years of Pediatric Lung Ultrasound: A Narrative Review. *Front Physiol*. 2022 Jan 6;12:721951. doi: 10.3389/fphys.2021.721951. PMID: 35069230; PMCID: PMC8770918.
  66. Gargani and Volpicelli: How I do it: Lung ultrasound. *Cardiovascular Ultrasound* 2014 12:25
  67. Volpicelli, G., Elbarbary, M., Blaivas, M. et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 38, 577–591 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>

## APÊNDICE 10.1

### Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) - O PoCUS pulmonar e o Ecodopplercardiograma como ferramentas de prognóstico no Escorpionismo grave

Pg 1/3

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “O PoCUS Pulmonar e o Ecodopplercardiograma como ferramentas de prognóstico no Escorpionismo Grave”. O motivo que nos leva a realizar esta pesquisa é que queremos saber como são os acidentes com escorpião, os problemas que causam aos pacientes e o que pode piorar ou ajudar a melhorar os pacientes atendidos no CIATOX-MG que são picados.

Caso você concorde em participar vamos fazer as seguintes atividades com você: Eletrocardiograma e Ecodopplercardiograma e PoCUS do pulmão que são exames do coração e do pulmão, que não causam dor nem geram radiação; exames de sangue, que já são realizados de rotina, em casos de acidentes moderados a graves com escorpião. A pesquisa pode ajudar reconhecendo antecipadamente as crianças e adolescentes que têm risco de complicações associadas à picada de escorpião.

A sua participação é voluntária e se dará por meio de preenchimento pelos pesquisadores de um formulário específico do estudo, com os dados do seu prontuário e resultados de exames realizados. Os riscos associados aos procedimentos são infecção no local da punção para retirada do sangue e instabilidade emocional causada pela dor causada pela coleta e possível incômodo durante a realização dos exames de imagem. Para amenizar tais riscos a equipe se propõe a utilizar todos os recursos e protocolos de antisepsia do hospital e a acolher você e sua família em todas as suas dúvidas, medos e desconfortos, com paciência e tranquilidade.

Se você aceitar participar, estará contribuindo para que possamos entender e tratar com mais rapidez e firmeza os pacientes que pioram ou ficam muito graves, picados por escorpiões.

Se depois de decidir participar, você desistir, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. Você e seus familiares não terão nenhuma despesa e também não receberão nenhuma remuneração. Caso você seja selecionado para seguimento após receber alta hospitalar (os pacientes que continuarem com alterações na função do coração após a alta poderão ser acompanhados em consultório de cardiologista), os pesquisadores arcarão com todas as despesas com transporte e alimentação e outras despesas que sejam encontradas.

Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Pedimos também sua autorização, pois é possível que exames de imagem (ecocardiograma, raio-X de tórax, eletrocardiograma) realizados durante o atendimento sejam utilizados em publicações em congressos e artigos científicos, mas se isso ocorrer a sua identidade também será preservada. Os dados do seu prontuário também serão utilizados nessa pesquisa, caso você autorize por meio da assinatura deste documento, sempre preservando a sua identidade.

Uma via deste documento ficará com o pesquisador e outra com você. Para qualquer outra informação ou dúvidas, você poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço eletrônico [jsartorelo@gmail.com](mailto:jsartorelo@gmail.com), pelo telefone (31)3239-9224, ou se houver dúvidas ou necessidade de mais informações quanto aos procedimentos éticos poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FHEMIG Avenida Alfredo Balena n. 400, BH-MG, 10º andar, telefone: (031) 3239-9222, ou com o Comitê de ética da UFMG – COEP/UFMG: AV. Presidente Antonio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901 Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005. Telefone: (031) 3409-4592 - E-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br). Horário de atendimento: 09:00 às 11:00 / 14:00 às 16:00.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que concordo em participar desta pesquisa, autorizo a utilização dos dados do prontuário e dos exames realizados para a pesquisa e publicações científicas e que me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Belo Horizonte, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_.

Pg 3/3

---

Assinatura do paciente

---

Pesquisadora: Juliana Sartorelo Carneiro Bittencourt Almeida

**Nome completo do Pesquisador Responsável: Vandack Alencar**

**Nobre Júnior** Endereço: Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas da UFMG. Av Alfredo Balena 110 - Santa Efigênia - 30130100 - Belo Horizonte, MG - Brasil Telefone: (031) 34099411 - E-mail: vandack@gmail.com

---

Assinatura do pesquisador responsável

Data

**Nome completo do Pesquisador: Juliana Sartorelo Carneiro B. Almeida**

Endereço: CIAToxMG – Hospital João XXIII - Avenida Alfredo Balena, 400 - CEP: 31130-100. / Belo Horizonte – MG - Telefones: (31) 32399224 - E-mail: [jsartorelo@gmail.com](mailto:jsartorelo@gmail.com)

---

Assinatura do pesquisador (mestrando ou doutorando)

Data

a Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, consulte:

**COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG**

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br). Tel: 34094592.

**CEP – FHEMIG** - Avenida Alfredo Balena n. 400, BH-MG, 10º andar, telefone: (031) 3239- 9222

## APÊNDICE 10.2

## Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) - O PoCUS pulmonar e o Ecodopplercardiograma como ferramentas de prognóstico no Escorpionismo grave

Pg 1/3

O menor \_\_\_\_\_, sob sua responsabilidade, está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “O PoCUS Pulmonar e o Ecodopplercardiograma como ferramentas de prognóstico no Escorpionismo Grave”. O motivo que nos leva a realizar esta pesquisa é que queremos saber como são os acidentes com escorpião, os problemas que causam aos pacientes e o que pode piorar ou ajudar a melhorar os pacientes atendidos no CIATOX-MG que são picados.

Caso o (a) Sr.(a). concorde em consentir a participação do menor vamos fazer as seguintes atividades com ele: Eletrocardiograma e Ecodopplercardiograma e PoCUS do pulmão que são exames do coração e do pulmão, que não causam dor nem geram radiação; exames de sangue, que já são realizados de rotina, em casos de acidentes moderados a graves com escorpião. A pesquisa pode ajudar reconhecendo antecipadamente as crianças e adolescentes que têm risco de complicações associadas à picada de escorpião.

A participação do menor é voluntária e se dará por meio de preenchimento pelos pesquisadores de um formulário específico do estudo, com os dados do prontuário e resultados de exames realizados. Os riscos associados aos procedimentos são infecção no local da punção para retirada do sangue e instabilidade emocional causada pela dor causada pela coleta e possível incômodo durante a realização dos exames de imagem. Para amenizar tais riscos a equipe se propõe a utilizar todos os recursos e protocolos de antissepsia do hospital e a acolher o menor e sua família em todas as suas dúvidas, medos e desconfortos, com paciência e tranquilidade.

Se o (a) Sr.(a). permitir a participação do menor, estará contribuindo para que possamos entender e tratar com mais rapidez e firmeza os pacientes que pioram ou ficam muito graves, picados por escorpiões.

Se depois de decidir autorizar, o (a) Sr.(a). desistir, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa ou ao menor. O

(a) Sr.(a). não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Caso o menor seja selecionado para seguimento após receber alta hospitalar (os pacientes que continuarem com alterações na função do coração após a alta poderão ser acompanhados em consultório de cardiologista), os pesquisadores arcarão com todas as despesas com transporte e alimentação e outras despesas que sejam encontradas.

Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas a identidade do menor não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Pedimos também sua autorização, pois é possível que exames de imagem (ecocardiograma, raio-X de tórax, eletrocardiograma) realizados durante o atendimento sejam utilizados em publicações em congressos e artigos científicos, mas se isso ocorrer a identidade do menor também será preservada. Os dados de prontuário também serão utilizados nessa pesquisa, caso o (a) Sr.(a). autorize por meio da assinatura deste documento, sempre preservando a identidade do menor.

Uma via deste documento ficará com o pesquisador e outra com o (a) Sr. (a). Para qualquer outra informação ou dúvidas, você poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço eletrônico [jsartorelo@gmail.com](mailto:jsartorelo@gmail.com), pelo telefone (31)3239- 9224, ou se houver dúvidas ou necessidade de mais informações quanto aos procedimentos éticos poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FHEMIG Avenida Alfredo Balena n. 400, BH-MG, 10º andar, telefone: (031) 3239- 9222, ou com o Comitê de ética da UFMG – COEP/UFMG: AV. Presidente Antonio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901 Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005. Telefone: (031) 3409-4592 - E-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br). Horário de atendimento: 09:00 às 11:00 / 14:00 às 16:00.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que autorizo a

participação do menor \_\_\_\_\_ nesta pesquisa, autorizo a utilização dos dados do prontuário e dos exames realizados para a pesquisa

e publicações científicas e que me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Belo Horizonte, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

Pg 3/3

---

Assinatura do paciente

**Nome completo do Pesquisador Responsável: Vandack Alencar Nobre Júnior**

Endereço: Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas da UFMG. Av Alfredo Balena 110 - Santa Efigênia - 30130100 - Belo Horizonte, MG - Brasil Telefone: (031) 34099411 - E-mail: vandack@gmail.com

---

Assinatura do pesquisador responsável

Data

**Nome completo do Pesquisador: Juliana Sartorelo Carneiro B. Almeida**

Endereço: CIAToxMG – Hospital João XXIII - Avenida Alfredo Balena, 400 - CEP: 31130-100. Belo Horizonte – MG - Telefones: (31) 32399224 - E-mail: jsartorelo@gmail.com

---

Assinatura do pesquisador (mestrando ou doutorando)

Data

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

**COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG**

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.  
Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.  
E-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br). Tel: 34094592.

**CEP – FHEMIG** - Avenida Alfredo Balena n. 400, BH-MG, 10º andar, telefone: (031) 3239-9222

## APÊNDICE 10.3

## TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TALE)

PG 1/2

**O POCUS PULMONAR E O ECODOPPLERCARDIOGRAMA COMO FERRAMENTAS DE PROGNÓSTICO NO ESCORPIONISMO GRAVE**

FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS – HOSPITAL JOÃO XXIII – SETOR DE TOXICOLOGIA (CIATox – MG)

*\*O termo de assentimento não elimina a necessidade de fazer o termo de consentimento livre e esclarecido que deve ser assinado pelo responsável ou representante legal do menor.*

VOCÊ ESTÁ SENDO CONVIDADO PARA PARTICIPAR DA PESQUISA **O POCUS PULMONAR E O ECODOPPLERCARDIOGRAMA COMO FERRAMENTAS DE PROGNÓSTICO NO ESCORPIONISMO GRAVE**. SEUS PAIS DEIXARAM VOCE PARTICIPAR. QUEREMOS SABER O QUE O POCUS DO CORAÇÃO OU EXAMES DE SANGUE CONSEGUEM MOSTRAR PRA GENTE SOBRE A AÇÃO DO VENENO DO ESCORPIÃO DENTRO DO SEU CORPO. AS CRIANÇAS E ADOLESCENTES QUE IRÃO PARTICIPAR DESSA PESQUISA TÊM DE ZERO A 19 ANOS DE IDADE. VOCÊ NÃO PRECISA PARTICIPAR DA PESQUISA SE NÃO QUISE, É UM DIREITO SEU, NÃO TERÁ NENHUM PROBLEMA SE DESISTIR. A PESQUISA SERÁ FEITA NESSE HOSPITAL. VAMOS COLHER SANGUE E FAZER O POCUS DO CORAÇÃO E DO PULMÃO. O POCUS NÃO DÓI E NÃO VAI TE DAR NENHUM DESCONFORTO, PARA O EXAME DE SANGUE A GENTE TEM QUE RETIRAR UM POUCO DO SEU SANGUE. ISSO DÓI UM POUCO, MAS VAI SER RÁPIDO.

ESSES EXAMES SÃO FEITOS DE ROTINA, EM TODAS AS CRIANÇAS E ADOLESCENTES PICADOS POR ESCORPIÃO QUE TEM ALGUM SINAL QUE NOS PREOCUPE, MAS VOCE DECIDE SE PODEREMOS USAR ESSAS INFORMAÇÕES SOBRE VOCÊ NA PESQUISA. CASO VOCÊ ACEITE PARTICIPAR, VAMOS ANOTAR OS RESULTADOS DESSES EXAMES E AS

INFORMAÇÕES DE SEU PRONTUÁRIO MÉDICO E PODE SER QUE USEMOS ESSES DADOS E IMAGENS DOS EXAMES EM CONGRESSOS E ARTIGOS CIENTÍFICOS.

NINGUÉM SABERÁ QUE VOCÊ ESTÁ PARTICIPANDO DA PESQUISA, NÃO FALAREMOS A OUTRAS PESSOAS, NEM DAREMOS A ESTRANHOS AS INFORMAÇÕES QUE VOCÊ NOS DER. OS RESULTADOS DA PESQUISA VÃO SER PUBLICADOS, MAS SEM IDENTIFICAR AS CRIANÇAS QUE PARTICIPARAM. QUANDO TERMINARMOS ESPERAMOS QUE NOS AJUDE A DESCOBRIR E TRATAR MAIS RÁPIDO OS EFEITOS DO VENENO DO ESCORPIÃO E SALVAR VIDAS, POR ISSO SUA PARTICIPAÇÃO É MUITO IMPORTANTE! SE VOCÊ TIVER ALGUMA DÚVIDA, VOCÊ PODE ME PERGUNTAR OU A PESQUISADORA JULIANA TELEFONE: (31) 988065563.

PG 2/2

EU \_\_\_\_\_ ACEITO PARTICIPAR DA PESQUISA **O POCUS PULMONAR E O ECODOPPLERCARDIOGRAMA COMO FERRAMENTAS DE PROGNÓSTICO NO ESCORPIONISMO GRAVE**, QUE TEM O/S OBJETIVO(S) SABER O QUE O POCUS DO CORAÇÃO E DO PULMÃO OU EXAMES DE SANGUE CONSEGUEM MOSTRAR PRA GENTE SOBRE A AÇÃO DO VENENO DO ESCORPIÃO DENTRO DO CORPO DA PESSOA. ENTENDI AS COISAS RUINS E AS COISAS BOAS QUE PODEM ACONTECER. ENTENDI QUE POSSO DIZER “SIM” E PARTICIPAR, MAS QUE, A QUALQUER MOMENTO, POSSO DIZER “NÃO” E DESISTIR QUE NINGUÉM VAI FICAR COM RAIVA. OS PESQUISADORES TIRARAM MINHAS DÚVIDAS E CONVERSARAM COM OS MEUS RESPONSÁVEIS. RECEBI UMA VIA DESTE TERMO DE ASSENTIMENTO, O PESQUISADOR FICOU COM OUTRA VIA, LI E CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA.

BELO HORIZONTE, \_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA DO MENOR

\_\_\_\_\_  
PESQUISADORA: JULIANA SARTORELO C. B. ALMEIDA

### Apêndice 10.4 Protocolo de avaliação das imagens de US Pulmonar

Direito	Esquerdo
D1 – Linha médioclavicular 2º	E1 – Linha médioclavicular 2º
EIC D D2 – Linha axilar anterior	EIC E E2 – Linha axilar anterior
4º EIC D D3 - Região costo- frênica D	4º EIC E E3 - Região costo- frênica E
D4 - Região PLAPS D	E4 - Região PLAPS E

EIC: espaço intercostal. PLAPS: síndrome alvéolo-pleural posterolateral. D: direito. E: esquerdo.

Parâmetros utilizados para o laudo:

Linhas A: presença exclusiva de linhas A

Lung Sliding: Presente/ Ausente. Modo M: sinal da praia ou estratosfera.

Linhas B: Considerar área positiva quando, ao menos, 3 linhas B são detectadas. Derrame pleural: Presente/ Ausente.

Consolidação/ Atelectasia: Presente/ Ausente.

As imagens foram captadas com probe convexo com profundidade de 10cm e/ou com probe linear com profundidade de 5 a 7 cm, filmadas e separadas por quadrante.

Janela	Linhas A	Linhas B	Linhas B coalescentes
D1			
D2			
D3			
D4			
E1			
E2			
E3			
E4			

## APÊNDICE 10.5 PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DAS IMAGENS CARDÍACAS

Foram realizadas imagens nos seguintes quadrantes: Paraesternal eixo-longo, paraesternal eixo-curto, apical 4 câmaras e subcostal. A avaliação visou identificar a presença de disfunção miocárdica através da avaliação subjetiva utilizando os seguintes critérios:

- Presença de disfunção de VE? Sim ou Não
- Se disfunção, classificar em leve/moderada/grave

Sem disfunção – FE estimada >55%

Disfunção leve – FE estimada entre 45 e 54%

Disfunção moderada – FE estimada entre 30

e 44% Disfunção grave – FE estimada <30%

Para a classificação da disfunção foram observados os seguintes parâmetros:

- A valva Mitral se movimenta adequadamente e tem abertura completa?
- As paredes do VE espessam durante a sístole?
- O VE tem uma contração uniforme em direção ao centro durante a

sístole? Além da contratilidade de VE foram avaliados subjetivamente:

- Há aumento de câmaras cardíacas? Sim ou não. Qual(is)?
- VD normocontrátil? Sim ou não.

Avaliado através da observação de movimentação da válvula tricúspide e contratilidade da câmara propriamente dita

- Presença de derrame pericárdico? Sim ou Não. Se sim, pequeno, médio ou grande?
  - Presença de alterações valvares? Sim ou Não. Qual(is)?
-

## 11.1 ANEXO: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISADA UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** O uso da ultrassonografia pulmonar e do ecodopplercardiograma como ferramentas de prognóstico no escorpionismo grave

**Pesquisador:** Vandack Alencar Nobre Jr

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 40930820.8.0000.5149

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.684.148

#### Apresentação do Projeto:

O projeto tem como objetivo investigar a utilidade do ecoDopplercardiograma precoce como ferramenta prognóstica nos casos de escorpionismo grave. A identificação precoce dos casos com risco potencial de complicações poderia auxiliar no prognóstico das vítimas de escorpionismo, visto que anualmente, são atendidos em média 1500 casos de escorpionismo no Hospital João XXIII, em Belo Horizonte, e destes, cerca de 3% considerados graves. No Brasil, em 2017, foram notificados através do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) 123.964 acidentes, com 87 óbitos. O ecodopplercardiograma é uma ferramenta não invasiva e útil para o diagnóstico de alterações cardíacas decorrentes do acidente escorpiônico e para avaliação indireta de outras alterações, tais como o edema pulmonar e a volemia. O estudo será realizado no Hospital João XXIII, referência do Estado de Minas Gerais para o atendimento de urgência e emergência e que possui um Centro de Informação e Assistência toxicológica (CIATox – MG) que atende casos de intoxicações e envenenamento provenientes da capital, assim como de todo o Estado de Minas Gerais. Todas as vítimas de escorpionismo atendidos no Hospital João XXIII entre julho de 2020 e fevereiro de 2022 serão considerados potenciais participantes da pesquisa. Os acidentes serão classificados conforme a gravidade: A) Acidente grave - Um ou mais dos seguintes achados (- Bradicardia ou taquicardia associada a má perfusão periférica; - Hipertensão ou hipotensão; - Arritmias cardíacas; - Insuficiência cardíaca congestiva; - Taquidispneia, esforço respiratório; - Edema agudo de pulmão; - Convulsões e - Rebaixamento de nível de consciência.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br



B) Escorpionismo moderado - Vômitos incoercíveis: - Sudorese profusa: - Dor intratável: - Taquicardia ou bradicardia sem repercussões hemodinâmicas: - Alteração do nível de consciência (agitação e/ou sonolência): - Idade < 3 anos assintomáticos com menos de 2 horas de acidente.

Protocolo clínico: Será utilizado um questionário específico para coleta de dados dos participantes da pesquisa incluídos no estudo. Os dados serão coletados e lançados on line utilizando-se plataforma Redcap. Todos os participantes serão submetidos aos mesmos procedimentos que fazem parte da rotina de atendimento de casos de escorpionismo no Hospital João XXIII: - ECG nos primeiros 60 minutos: - Ecodoppler cardiograma nas primeiras 8 horas pós-admissão hospitalar; - Exames de sangue: Hemograma, glicemia, lactato, troponina, sódio, potássio, gasometria venosa, creatinofosfoquinase, PRO BNP -NT, função renal. Adicionalmente, três a cinco alíquotas de 0,5 ml de soro serão estocadas em freezer -80°C para futura dosagem dos biomarcadores (PGR, ST2, Copeptina e Galectina 3). O soro será separado de amostras de sangue coletadas à admissão, como parte da rotina de atendimento dos pacientes na instituição. Os pacientes da pesquisa que tiverem sinais de gravidade à chegada ou desenvolverem estes sinais durante o período de observação, serão encaminhados ao CTI, receberão tratamento com soroterapia antiveneno e medidas suportivas necessárias e realizarão ECG e Ecocardiograma com a seguinte periodicidade - ECG: 6 a 12 e 24 horas após admissão, ou caso haja alguma mudança dinâmica no traçado eletrocardiográfico ou no estado hemodinâmico do paciente: - Ecodoppler cardiograma: repetido após 72 horas ou antes em caso de necessidade clínica. Também no seguimento de longo prazo, 30, 90 e 120 dias após a alta hospitalar, desde que o exame precedente esteja alterado. - As variáveis estudadas serão: sexo, data de nascimento, data de admissão, naturalidade, local da picada, tempo decorrido entre picada e início dos sintomas, tempo decorrido entre a picada e o atendimento, tempo decorrido entre admissão e aplicação do soro antiescorpionico, reação ao soro antiescorpionico, sintomas apresentados (assintomático, dor, vômitos, sudorese, taquicardia, bradicardia, hipertensão, hipotensão, agitação, torpor, convulsão, arritmia, taquipneia, edema agudo de pulmão, choque, outros). O acompanhamento clínico dos sujeitos da pesquisa será realizado desde a admissão e quantas vezes forem necessárias. Poderão participar da pesquisa pacientes com idade entre 0 e 19 anos e com confirmação do acidente mediante a apresentação do animal, informação de ter visto o animal no momento do acidente ou pela apresentação clínica típica, definida consensualmente pela equipe assistente como acidente escorpionismo. Não poderão participar da pesquisa pacientes oriundos de acidentes classificados como leves.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: "Avaliar o papel do ecodoppler cardiograma como preditor de gravidade em pacientes picados por escorpião".

Objetivo Secundário: Descrever a casuística de pacientes vítimas de escorpionismo, atendidos no Ciatox MG ao longo de 18 meses; - Avaliar a associação dos achados ecocardiográficos com a classificação de gravidade (clínica, laboratorial e eletrocardiográfica) dos sujeitos da pesquisa incluídos no estudo; - Avaliar as características do ecocardiograma em médio prazo nos sujeitos da pesquisa com exames alterados inicialmente; - Avaliar associação dos níveis circulantes de NT-proBNP e troponina com os achados ecocardiográficos; - Avaliar associação dos níveis circulantes de NT-proBNP e troponina com a classificação de gravidade dos sujeitos da pesquisa; - Avaliar os níveis circulantes de ST2, proteína C reativa [PCR], Copeptina e Galectina 3) com a gravidade, prognóstico e achados ecocardiográficos.

**Endereço** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II

UF: MG

Telefone: (31)3405-4592

**CEP:** 31.270-901

Município: BELO HORIZONTE

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer. 4.684.148

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos e benefícios informados pelos pesquisadores nos TCLEs são:

Riscos: "Os riscos associados aos procedimentos são infecção no local da punção para retirada do sangue e instabilidade emocional causada pela dor causada pela coleta e possível incômodo durante a realização dos exames de imagem. Para amenizar tais riscos a equipe se propõe a utilizar todos os recursos e protocolos de antissepsia do hospital e a acolher a criança e a família em todas as suas dúvidas, medos e desconfortos, com paciência e tranquilidade."

Benefícios: "Se você permitir a participação do menor, estará contribuindo para que possamos entender e tratar com mais rapidez e firmeza os pacientes que pioram ou ficam muito graves, picados por escorpiões."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo importante e com o mérito científico aprovado pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. De acordo com os pesquisadores, a metodologia proposta proporciona baixo grau de risco aos participantes e, desse modo, analisando os riscos-benefícios relatados no projeto, não foram observados motivos que impeçam sua realização.

Serão coletados dados secundários dos prontuários eletrônicos como fonte de consulta prospectiva de dados clínicos e demográficos.

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco: "Três a cinco aliquotas de 0,5 ml de soro serão estocadas em freezer -80°C para futura dosagem dos biomarcadores (PCR. ST2. Copeptina e Galectina 3). O soro será separado de amostras de sangue coletadas à admissão, como parte da rotina de atendimento dos pacientes na instituição e encaminhado ao Hospital das Clínicas, onde será realizada a estocagem e dosagem.

O projeto possui como centro coparticipante a Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Os termos encaminhados pelos pesquisadores estão adequados.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto, sou s.m.j. dos demais membros do CEP-UFMG. favorável a aprovação do projeto de pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

---

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos 66272° Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa I

**CEP:** 31.270-901

---

---

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



---

Continuação do Parecer r. 4.684 .148

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 30 de Abril de 2021

Assinado por:

---

Corinne Davis Rodrigues (Coordenador(a))

---

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa I

**UF:** MG

**Telefone:** (31)3409-4592

**Município:** BELOHORIZONTE

**CEP:** 31.270-90

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

---

## ANEXO 11.2 – PARECER TÉCNICO CEP - FHEMIG



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS  
Núcleo de Apoio ao Pesquisador

HEMIG/DIGEPE/GDDIP/NAP nº. 301/2020

Belo Horizonte, 13 de novembro de 2020.

### PARECER TÉCNICO 126c/2019

SEI: 2270.01.0028885/2019-16 De: DIGEPE/Gerência de Ensino e Pesquisa  
Para: NEP-HJXXIII Data: Belo Horizonte, 13 de novembro de 2020

**Projeto de Pesquisa “O ECODOPPLERCARDIOGRAMA COMO FERRAMENTA DE PROGNÓSTICO NO ESCORPIONISMO GRAVE”**  
**Unidade: HJXXIII**  
**PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Juliana Sartorelo Carneiro Bittencourt Almeida**

Ilmo(a) Coordenador(a) do NEP-HJXXIII,

Trata-se do terceiro parecer técnico emitido para este projeto. Foi submetida uma versão revisada do mesmo, contendo todas as modificações recomendadas nos pareceres anteriores, atendendo ponto a ponto integralmente a essas.

A introdução foi reformulada e incluiu as informações sobre o escopo do projeto. A metodologia foi aperfeiçoada para incluir todos os dados necessários para a apreciação do mérito do projeto. A documentação faltante foi anexada.

Trata-se de projeto de pesquisa proposto por pesquisadora da FHEMIG, no âmbito de seu Mestrado em Infectologia e Medicina Tropical na UFMG. O projeto será conduzido no serviço de Toxicologia do HJXXIII.

Os objetivos apresentados são:

#### 4. a Objetivo Geral

Avaliar o papel do ecodopplercardiograma e da ultrassonografia pulmonar seriada associados à dosagem de biomarcadores como preditores de gravidade em pacientes picados por escorpião.

#### 4.b Objetivos específicos

- Descrever a casuística de pacientes vítimas de escorpionismo, atendidos no CiatoxMG ao longo de 18 meses.
- Avaliar a associação dos achados ecocardiográficos e da ultrassonografia pulmonar seriada com a classificação de gravidade (clínica, laboratorial e eletrocardiográfica) dos sujeitos da pesquisa incluídos no estudo.
- Avaliar as características do ecocardiograma em médio prazo nos sujeitos da pesquisa com exames alterados inicialmente.
- Avaliar associação dos níveis circulantes de NT-proBNP e troponina com os achados ecocardiográficos.
- Avaliar associação dos níveis circulantes de NT-proBNP e troponina com a classificação de gravidade dos sujeitos da pesquisa.
- Avaliar os níveis circulantes de sST2, proteína C reativa [PCR], Copeptina e Galectina 3 com a gravidade, prognóstico e achados ecocardiográficos.
- Avaliar a associação dos níveis circulantes dos seguintes mediadores

inflamatórios (ver detalhamento em seguida) com a gravidade, prognóstico e achados ecocardiográficos e ultrassonográficos pulmonares.

Trata-se de um estudo de coortes, incluindo sujeitos até 19 anos de idade atendidos no Ciatox-HJXXIII. O período de inclusão é de um ano e meio, mas as datas precisam ser atualizadas no projeto para coincidir com as do cronograma.

Durante a admissão hospitalar, exames de sangue (marcadores específicos), ECG e ECO doppler e USG pulmonar serão realizados em intervalos definidos. Seus resultados serão correlacionados com a gravidade dos casos, com critérios pré- definidos. Acompanhamentos ambulatoriais de até 120 dias serão conduzidos para repetição do ECO. Os exames de biomarcadores serão conduzidos no laboratório da UFMG.

O estudo não gera ônus para a FHEMIG, segundo o orçamento apresentado, pois os biomarcadores serão examinados através de verbas de agências de fomento e não há necessidade de aquisição de aparelhos ou insumos. A logística e as responsabilidades da equipe foram planejadas em documento anexo ao projeto.

O estudo tem relevância para o Serviço e para a Saúde Pública. Existe elevado potencial de publicação científica de impacto.

Diante do exposto, consideramos o estudo APROVADO.

Assim que o COEP-UFMG emitir a aprovação, fineza anexar o parecer consubstanciado do mesmo neste processo e devolvê-lo à CIP.

Atenciosamente,

Fernando  
Madalena  
Volpe CIP-  
GDDIP-  
DIGEPE  
FHEMIG



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Madalena Volpe, Servidor(a) Público (a)**, em 13/11/2020, às 08:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[http://sei.mg.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?](http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?)

`acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=`

`no=0`, informando o código verificador **21756836** e

o código CRC **86EE8AF7**.