

BIOMARCADORES X ENVENENAMENTO ESCORPIÃO: REVISÃO DE LITERATURA

BIOMARKERS X SCORPION POISONING: LITERATURE REVIEW

Beatriz Resende Matos

Acadêmica de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto-SP.
Email: biarmatos@hotmail.com

Eduarda Bispo Cazerta

Acadêmica de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto-SP.
Email: eduardabcazerta@gmail.com

Iara Ferreira Vinhal

Acadêmica de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto-SP.
Email: iarafvinhal@outlook.com

Isabela Borba da Cunha

Acadêmica de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto-SP.
Email: isaborbabdc@gmail.com

Isabela Carvalho Martins

Acadêmica de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto-SP.
Email: isabelacarvalho32@gmail.com

Isadora Vergamini Lamana

Acadêmica de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto-SP.
Email: isadora.lamana01@gmail.com

Cristiane Tefé da Silva

Professora do Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto-SP. Email:
cristiane.silva@baraodemaua.br

RESUMO

Os biomarcadores são importantes auxiliares na identificação de funções normais do organismo ou até mesmo alterações patológicas, se mostrando úteis, em intermédio, aos efeitos nocivos quando submetidos ao envenenamento de escorpião. Assim, este estudo buscou abordar os biomarcadores como importantes indutores de complicações do sistema biológico após envenenamento humano, provocando efeitos locais e sistêmicos, bem como abordagens que podem contribuir para reduzir o número de pacientes graves. Trata-se de uma revisão de literatura realizada a partir da análise de periódicos provenientes das seguintes plataformas acadêmicas: Google Acadêmico, Center for Biotechnology Information (PubMed), Science Direct, Biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Scopus. A pesquisa foi delimitada em um intervalo de 2003 a 2021, usando como ferramenta de busca palavras-chave: peçonhas de escorpião, biomarcador, dano cardíaco. Os resultados obtidos nos estudos demonstram o uso de biomarcadores atrelados ao envenenamento por escorpião, com isso, dentre os principais biomarcadores, se destacam os cardíacos, incluindo principalmente a Troponina-1, NTproBNP e IL-8. Baseando-se nisso, os biomarcadores mostraram destaque mediante aos benefícios da detecção precoce do envenenamento escorpiônico, com efeitos positivos ao quadro da melhora no prognóstico do paciente.

Palavras-chave: envenenamento; biomarcadores; alterações cardíacas.

ABSTRACT

Biomarkers are important aids in the identification of normal body functions or even pathological changes, proving to be useful, in the meantime, to the harmful effects when subjected to scorpion envenomation. Thus, this study sought to address biomarkers as important inducers of complications in the biological system after human envenoming, causing local and systemic effects, as well as approaches that can contribute to reducing the number of critically ill patients. This is a literature review based on the analysis of journals from the following academic platforms: Google Scholar, Center for Biotechnology Information (PubMed), Science Direct, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Scopus. The research was limited to an interval from 2003 to 2021, using keywords as a search tool: scorpion venom, biomarker, heart damage. The results obtained in the studies demonstrate the use of biomarkers linked to scorpion envenomation, thus, among the main biomarkers, cardiac ones stand out, including mainly Troponin-1, NTproBNP and IL-8. Based on this, the biomarkers highlighted the benefits of early detection of scorpion envenomation, with positive effects on the improvement of the patient's prognosis.

Keywords: envenomation; biomarkers; cardiac alterations.

INTRODUÇÃO

Com mais de 2.000 subespécies de escorpiões em todo o mundo e 50 subespécies com toxinas perigosas para humanos, a picada de escorpião é considerada uma emergência com risco de vida em países tropicais e subtropicais, com potencial de manifestações clínicas graves e muitas vezes fatais em crianças (SOREN; K. NAGESWARA RAO, 2016). A peçonha do escorpião é constituída de uma mistura complexa de componentes que incluem mucopolissacarídeos, hialuronidase, fosfolipase, serotonina e histamina, inibidores de protease e neurotoxinas (JOVER et al., 1984). Os peptídeos são bastante estudados, pois representam uma importante ferramenta para investigar a contribuição fisiológica dos canais de íons para as células e o comportamento do organismo.

O envenenamento por escorpião possui uma variedade de manifestações clínicas, que variam de acordo com a espécie, composição da peçonha, além de contar com a resposta biológica do indivíduo. Sabe-se que a peçonha do escorpião pode induzir um estado hiper inflamatório complexo, que ocorre paralelamente à síndrome da resposta inflamatória sistêmica e à sepse aguda (REIS et al., 2019). Além disso, os efeitos nocivos do escorpião são provenientes da serotonina, histamina, inibidores de protease e peptídeos de baixa quantidade chamada de neurotoxinas, todos oriundos da peçonha do animal (ABROUG et al., 2020).

Dessa forma, há um interesse muito grande em associar as possíveis complicações do envenenamento com os biomarcadores. Nesta revisão, resumimos os achados que apontam os biomarcadores como importantes indutores de complicações do sistema biológico após envenenamento humano, provocando importantes efeitos locais e sistêmicos, bem como abordagens que podem contribuir para reduzir o número de pacientes graves.

DESENVOLVIMENTO

Biomarcadores: suas intervenções

O principal uso para biomarcadores ao longo desse tempo tem sido avaliar a saúde e o bem-estar dos estados relativos, incluindo a presença de limitações funcionais que preveem a debilitação e até mesmo o óbito (AMEREDES, 2011). Os biomarcadores são utilizados para indicar a presença de uma função normal ou alguma alteração patológica.

Assim, mostraram-se úteis ao longo dos anos para o diagnóstico, prognóstico e triagem de muitas doenças, facilitando a tomada de decisões dos tratamentos e intervenções terapêuticas individualizadas (KRAAIJVANGER et al., 2020). Por conseguinte, o biomarcador compreende toda substância ou seu produto de biotransformação, como qualquer alteração bioquímica precoce, cuja determinação nos fluidos biológicos, tecidos ou ar exalado, avaliando a intensidade da exposição e o risco à saúde. São usados para diversas finalidades e alvos propostos para cada estudo, desde avaliar uma exposição e seguimento, até relacionar a causa-efeito ou dose-efeito para um diagnóstico clínico e monitorização, assim como, à medida que irá expor e manifestar as reações adversas (AMORIM, 2003).

Em vista disso, quando se trata da função renal, vários biomarcadores são detectados na urina ou no sangue demonstrando os danos estruturais do rim (SCHREZENMEIER et al., 2016). Na parte clínica, são propostos como diagnósticos adjuntos à creatinina sérica e ao débito urinário para melhorar a detecção precoce, o diagnóstico diferencial e a avaliação prognóstica da lesão renal aguda (LRA). Dessa forma, um biomarcador de LRA deve derivar do rim lesionado e refletir um processo molecular intimamente relacionado com a lesão tecidual (SCHREZENMEIER et al., 2016). Além disso, os biomarcadores também exercem um grande papel no sistema cardiovascular, além de fornecerem um baixo custo, risco e possuir uma coordenação de retorno rápido, podem possuir como função a confirmação ou exclusão de diagnóstico da insuficiência cardíaca (IC) (IBRAHIM; JANUZZI, 2018). Com isso, é válido ressaltar seu uso para determinar as causas na IC, confirmando a lesão e tensão das células do miocárdio precoce, fornecendo a detecção de toxicidade e, conseqüentemente o dano irreversível do órgão (ANANTHAN; LYON, 2020; DE LA ESPRIELLA et al., 2022). Contudo, os biomarcadores tornaram-se indispensáveis em diagnósticos médicos e para um melhor controle terapêutico (GILLISSEN; WIECHMANN; JÜRGENS, 2009). Nessa perspectiva, os biomarcadores podem ser usados para traçar uma investigação diagnóstica e um prognóstico relacionado com o envenenamento do escorpião.

Envenenamento por escorpião *versus* biomarcadores

Sabe-se que o escorpião *Tityus fasciolatus* promove alterações hematológicas e condições clínicas que permitem serem avaliadas quando há exposição à peçonha. Um

estudo realizado pelo Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias - Escola de Veterinária - UFMG com camundongos expostos à toxina, permitiu avaliar clinicamente o perfil hematopatológico por meio do hemograma e dosagem de proteínas totais em horas determinadas, e observou-se a ocorrência de policitemia relativa e leucocitose com linfocitose. Em relação à clínica notou-se piloereção, comportamento nociceptivo indicativo de dor, secreção nasal e oral acentuadas, dispneia, prurido em face e reflexos normais exacerbado (GUIMARÃES et al., 2011). Dessa forma, os biomarcadores podem ser usados para vários propósitos, dependendo da finalidade do estudo e do tipo da exposição, esses podem atuar como instrumentos que possibilitam identificar a substância tóxica ou uma condição adversa antes que sejam evidenciados danos à saúde (COELHO et al., 2003).

Neste sentido, no que tange às questões sobre o envenenamento por escorpião *versus* os biomarcadores, vê-se que a aplicabilidade destes tem relação direta com o curso clínico de desenvolvimento de doenças pós exposição ao envenenamento por escorpião. No que se refere à relação dos biomarcadores com envenenamento por escorpião e a sua atuação nos cardiomiócitos, evidencia-se que a troponina cardíaca é vista como padrão ouro para diagnóstico precoce. A exemplo disso tem-se que as síndromes coronarianas agudas, como a miocardite, podem ser diagnosticadas por biomarcadores cardíacos, como a troponina cardíaca (cTnI). Assim, esta ferramenta atua como um indicador de envolvimento do miocárdio em ocasiões que não há disponibilidade de uma ecocardiografia disponível (PRASAD et al., 2020). Associado ao quadro clínico, vê-se 100% de especificidade e sensibilidade para diagnosticar lesões miocárdicas em crianças envenenadas com escorpião e que em casos graves, a cTnI correspondia positivamente no que correlacionam a fração de ejeção do ventrículo esquerdo - FEVE (MEKI *et al.*, 2003). Desta forma, a avaliação da cTnI tornou-se padrão ouro para avaliar as síndromes coronarianas agudas, sendo bom indicador de prognóstico (PRASAD et al., 2020).

Concomitantemente, outro estudo realizado pelo Departamento de Emergência Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade Cukurova em Adana, Turquia, demonstrou que, embora a Troponina 1 seja mais específica, o NTproBNP também pode ser usado como biomarcador para identificação precoce da resposta cardíaca devido ao envenenamento por escorpião, sendo mais sensível (Gokay *et al.*, 2018). Neste estudo, uma variação significativa de Troponina 1 e NTproBNP entre o grupo estudado e o grupo controle foi identificada ($P < 0.05$), sendo que o primeiro grupo foi composto por indivíduos com picada de escorpião relacionada à miocardite e o segundo, por pacientes sem picada de escorpião relacionada à esta mesma patologia (Gokay et al., 2018). Sendo assim, NT-proBNP tem sido usado para diagnosticar insuficiências cardíacas no pronto-socorro e também é usada

para orientar a terapia antes da alta do paciente (Sagarad et al., 2013). Além disso, a citocina IL-8 também pode estar envolvida na patogênese da lesão do miocárdio por envenenamento de escorpião, como foi mostrado em um estudo feito com 41 crianças no Alto Egito que foram internadas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Universitário de Assiut, por envenenamento escorpiônico (Meki et al., 2003). Com isto, tanto o Troponina-1 quanto a IL-8 podem ser úteis para prever o resultado fatal do envenenamento por escorpiões (Meki et al., 2002).

Sabe-se, que os biomarcadores cardíacos constituem elementos fundamentais para o diagnóstico da síndrome coronariana aguda, sendo que as troponinas cardíacas continuam sendo consideradas o padrão ouro para o diagnóstico. Com o desenvolvimento dos recentes métodos ultrasensíveis para mensuração das troponinas cardíacas, tem sido possível detectar a lesão cardíaca dentro de duas horas, melhorando substancialmente o diagnóstico precoce do infarto agudo do miocárdio (MORESCO & SILVA, 2011, p.01). Desta forma, Meki *et al*, sugerem em seus estudos que a Troponina-1 é o marcador mais específico para o diagnóstico de lesão do miocárdio no envenenamento por escorpião (MEKI et al., 2002), orientando uma terapia precoce.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo buscou abordar a relação entre biomarcadores e o envenenamento escorpiônico. É imprescindível o papel dos biomarcadores no auxílio de diagnósticos após a exposição, e mediante a detecção precoce de certas doenças. Concomitantemente, fornece efeitos positivos no viés a sua especificidade e sensibilidade, traçando uma hipótese diagnóstica para o proceder de casos em que pacientes são envenenados por escorpiões. Nessa perspectiva, sabe-se que os biomarcadores podem ser usados para avaliação de prognóstico e os potenciais danos que o envenenamento de escorpião pode causar ao indivíduo picado. Assim, sugere-se considerar a importância do uso de biomarcadores juntamente com os achados clínicos para monitoramento da lesão ocasionada pela picada do escorpião e o prognóstico do paciente afetado.

REFERÊNCIAS

REBAHI, H.; BA-M'HAMED, S.; STILL, M. E.; MOUAFFAK, Y.; YOUNOUS, S.; BENNIS, M. Clinical features and prognosis of severe scorpion envenomation in children. **Pediatrics International**, [s. l.], v. 64, n. 1, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.14687>.

JOVER, E.; BABLITO, J.; COURAUD, F. Binding of .beta.-scorpion toxin: a physicochemical study. **Biochemistry**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 1147–1152, 1984. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6712940/>.

REIS, Mouzarlem Barros; ZOCCAL, Karina Furlani; GARDINASSI, Luiz Gustavo; *et al.* **Scorpion envenomation and inflammation: Beyond neurotoxic effects**. *Toxicon*, v. 167, p. 174–179, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041010119303940?via%3Dihub>.

ABROUG, F.; OUANES-BESBES, L.; TILOUCHE, N.; ELATROUS, S. Scorpion envenomation: state of the art. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 401–410, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-05924-8>.

AMEREDES, B. T. Translating airway biomarker information into practice: From theoretical science to applied medicine. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 187–192, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1094553910001124?via%3Dihub>.

KRAAIJVANGER, R.; JANSSEN BONÁS, M.; VORSELAARS, A. D. M.; VELTKAMP, M. **Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects**. *Frontiers in Immunology*, [s. l.], v. 11, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01443/full>.

AMORIM, Leiliane Coelho André. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 6, n. 2, p. 158–170, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/KBS5JKwWw9CfhPT5MTfpbQv/?lang=pt>.

SCHREZENMEIER, E. V.; BARASCH, J.; BUDDE, K.; WESTHOFF, T.; SCHMIDT-OTT, K. M. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. **Acta Physiologica**, [s. l.], v. 219, n. 3, p. 556–574, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apha.12764>.

IBRAHIM, N. E.; JANUZZI, J. L. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. **Circulation Research**, [s. l.], v. 123, n. 5, p. 614–629, 2018. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706>.

DE LA ESPRIELLA, R.; SANTAS, E.; ZEGRI REIRIZ, I.; GÓRRIZ, J. L.; COBO MARCOS, M.; NÚÑEZ, J. Cuantificación y tratamiento de la congestión en insuficiencia cardíaca: una visión clínica y fisiopatológica. **Nefrología**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 145–162, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699521001144?via%3Dihub>.

GILLISSEN, A.; WIECHMANN, V.; JÜRGENS, U. Biomarker bei infektiösen und nicht infektiösen Lungenerkrankungen außer Malignome. **Pneumologie**, [s. l.], v. 63, n. 08, p. 439–450, 2009. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1214799>.

GUIMARÃES, P.T.C.; PINTO, M.C.L. ; MELO, M.M. Perfis clínico e hematológico de

camundongos submetidos ao envenenamento escorpiônico experimental por *Tityus fasciolatus*. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 63, n. 6, p. 1382–1390, 2011. Disponível em:
<<https://www.scielo.br/j/abmvz/a/rR7NfNzKdtj8DWZRKLDwdbB/?lang=pt>>.

AMORIM, Leiliane Coelho André. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 6, n. 2, p. 158–170, 2003. Disponível em:
<<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/KBS5JKwWw9CfhPT5MTfpbQv/?lang=pt>>.

PRASAD, R.; KUMAR, A.; JAIN, D.; DAS, B. K.; SINGH, U. K.; SINGH, T. B. Echocardiography versus cardiac biomarkers for myocardial dysfunction in children with scorpion envenomation: An observational study from tertiary care center in northern India. *Indian Heart Journal*, [s. l.], v. 72, n. 5, p. 431–434, 2020. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019483220301838?via%3Dihub>.

MEKI, A.-R. A. M.; MOHAMED, Z. M. M.; MOHEY EL-DEEN, H. M. Significance of assessment of serum cardiac troponin I and interleukin-8 in scorpion envenomed children. *Toxicon*, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 129–137, 2003. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041010102001551?via%3Dihub>.

GÖKAY, S. S.; KENDIR, Ö. T.; GÜLLÜ, U. U.; NALBANT, T.; EKINCI, F.; MATYAR, S.; ÜNAL, İ.; ERDEM, S.; YILDIZDAŞ, R. D.; YILMAZ, H. L. Myocarditis and Early Markers of Cardiac Response Associated with Scorpion Stings in Children. *Wilderness & Environmental Medicine*, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 471–478, 2018. Disponível em:
[https://www.wemjournal.org/article/S1080-6032\(18\)30120-0/fulltext](https://www.wemjournal.org/article/S1080-6032(18)30120-0/fulltext).

SAGARAD, S. V. NT-proBNP in Myocarditis after a Scorpion Sting Envenomation. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, [s. l.], 2013. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23450100/>.

MEKI AR;EL-DEEN ZM;EL-DEEN HM. Myocardial injury in scorpion envenomed children: significance of assessment of serum troponin I and interleukin-8. *Neuro endocrinology letters*, [s. l.], v. 23, n. 2, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12011799/>.

HUBER, Sandra ; RAFAEL NOAL MORESCO. Cardiac biomarkers for assessment of acute coronary syndrome. *Scientia Medica*, v. 21, n. 3, p. 132–142, 2017. Disponível em:
<<https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/7941>>.

SOBRE OS AUTORES

Autor 1: Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto, São Paulo, SP. E-mail: biarmatos@hotmail.com

Autor 2: Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto, São Paulo, SP. E-mail: eduardabcazerta@gmail.com

Autor 3: Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto, São Paulo, SP. Email: iarafvinhal@outlook.com

Autor 4: Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto, São Paulo, SP. Email: isaborbabdc@gmail.com

Autor 5: Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto, São Paulo, SP. Email: isabelacarvalho32@gmail.com

Autor 6: Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, CBM, Ribeirão Preto, São Paulo, SP. Email: isadora.lamana01@gmail.com

Autor 7: Professora das disciplinas de Patologia, Agressão e Reparação do curso de Medicina) do Centro Universitário Barão de Mauá. Doutora em Patologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – FMRP-USP. Pós-Doutorado pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – FMRP-USP. Atualmente, possui linha de pesquisa em atividade antitumoral de produtos naturais.

Autor 8: Professora dos cursos de Biomedicina (disciplina Bacteriologia) e Medicina (disciplina Sistema Imunológico e Microbiologia e Infecção) do Centro Universitário Barão de Mauá. Doutora em Ciências pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – FCFRP-USP. Pós-Doutorado pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – FCFRP-USP. Parecerista do Comitê de Ética em Humanos (CEP) do Centro Universitário Barão de Mauá. Atualmente, possui linha de pesquisa em atividade anti-inflamatória e analgésica de produtos naturais.