

COMPROMETIMENTOS RESPIRATÓRIOS EM LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELO VENENO DE SERPENTES *BOTHROPS MOOJENI*: REVISÃO.

**Paula N. Nonaka, Ana Cláudia P. Peres, Tatyane F. Maganhoto, Roberta R. Batista
José C. Cogo, Wellington Ribeiro, Luis Vicente F. Oliveira**

Laboratório de Distúrbios do Sono/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento – IP&D
Universidade do Vale do Paraíba-UNIVAP
Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova, São José dos Campos – SP, CEP 12244-000
naomi@univap.br

Resumo- O sistema respiratório, assim como seus componentes pulmonares e da parede torácica, é compreendido por vários elementos. A interpretação de variáveis mensuradas como volume, fluxo e pressão sob condições, tanto fisiológicas como patológicas, permitem avaliar o comportamento mecânico do sistema respiratório e de seus componentes isoladamente, sendo de extrema importância para o conhecimento do pneumologista. Estudos específicos sobre o comprometimento respiratório provocado por veneno de serpente são muito escassos e relatam apenas o edema pulmonar como consequência respiratória. Este estudo teve como objetivo, realizar uma revisão de literatura sobre os acometimentos respiratórios, diante de lesões causadas por veneno de serpentes.

Palavras-chave: Mecânica respiratória, veneno, serpente, lesão pulmonar.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde

Introdução

A decomposição do sistema respiratório em seus componentes pulmonar e de parede é importante, visto que não só têm propriedades mecânicas diferentes, mas também há doenças capazes de comprometer um ou outro [1].

Os acidentes ofídicos representam sério problema de saúde pública nos países tropicais pela frequência em que ocorrem e pela morbidade que ocasionam [2].

Seus efeitos sobre o sistema respiratório são pouco conhecidos e necessitam de maiores investigações.

Revisão de Literatura

▪ *Mecânica Respiratória*

O sistema respiratório é formado por dois componentes: o pulmão e a parede torácica. A parede torácica compreende todas as estruturas que se movem durante o ciclo respiratório, inclusive a parede abdominal, que se move para fora durante a inspiração. A decomposição deste sistema em componentes pulmonar e de parede se faz necessária, pois, possuem propriedades mecânicas diferentes e possibilidade de acometimento isolada, resultando em disfunção do sistema respiratório [1,3].

A ventilação pulmonar envolve a movimentação do sistema respiratório, que requer a realização de um trabalho mecânico para vencer forças de oposição. Estas incluem as forças elásticas e

viscoelásticas do tecido pulmonar e da parede torácica, forças resistivas resultantes do fluxo de ar nas vias aéreas e movimentação dos tecidos da parede torácica, forças plastoelásticas responsáveis pela histerese, forças inerciais (dependentes da massa dos tecidos e dos gases), forças gravitacionais (normalmente incluídas nas medidas de forças elásticas) e forças de distorção da parede torácica. Durante a respiração basal, as forças inerciais e de distorção da parede são consideradas desprezíveis [1].

Os tecidos dos pulmões e tórax são constituídos por fibras elásticas, cartilagens, células epiteliais e endoteliais, glândulas, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos que possuem propriedades elásticas e permitem o retorno do sistema respiratório à sua forma original após sofrer deformação por uma força aplicada sobre ele. Esse comportamento segue à Lei de Hooke para corpos perfeitamente elásticos como uma mola, ou seja, ao sofrer a atuação de uma unidade de força, apresentará uma modificação unitária em seu comprimento; quando a força for de duas unidades, seu comprimento será modificado em duas unidades e assim sucessivamente, até atingir ou exceder seu limite elástico. Portanto, quanto mais intensa for a pressão gerada pelos músculos inspiratórios, maior o volume inspirado, quando cessada a força externa, o tecido retorna à sua posição original [4].

Os músculos respiratórios são músculos estriados esqueléticos que apresentam maior resistência à fadiga, fluxo sanguíneo elevado, maior capacidade oxidativa e densidade capilar.

Essas características permitem à musculatura, vencer cargas elásticas da parede respiratória e pulmões, e resistivas das vias aéreas [5].

Durante o relaxamento dos músculos respiratórios, a pressão gerada, seja qual for o volume pulmonar, pelo sistema respiratório sob condições estáticas, resulta das forças liberadas por seus componentes elásticos [6].

Dois estruturas principais contribuem para o comportamento elástico do parênquima pulmonar: fibras teciduais e o revestimento alveolar [4].

Os pulmões tendem sempre a se retrair e colabar devido à força de retração elástica, presente devido às fibras elásticas e colágenas e sua disposição geométrica, que tendem a trazê-los ao seu volume mínimo [7]. Além das propriedades elásticas dos tecidos pulmonares, um outro fator importante contribui para suas características elásticas, a tensão superficial (T) da película líquida que reveste os alvéolos.

A presença do surfactante faz com que a tensão superficial modifique em função do volume alveolar, contribuindo para o aumento da complacência pulmonar e diminuição do trabalho respiratório [7].

A elastância é dada como inverso da complacência. A complacência da parede torácica (C_w) é descrita pela relação entre o volume do tórax e a pressão de distensão (P_w), ou seja, a diferença entre as pressões dentro da superfície pleural e fora da superfície corporal (pressão barométrica) [6].

A variação da pressão esofágica é considerada um índice aceitável da variação de pressão intrapleural, devido ao fato do esôfago se localizar no tórax, entre os pulmões e a parede torácica e ser constituído por fina parede, apresentando pouca resistência à transmissão da pressão intratorácica [1].

A resistência do sistema respiratório ao fluxo de ar é muito importante na determinação do comportamento mecânico do sistema [8]. É determinada pela resistência das vias aéreas e à movimentação dos tecidos pulmonares (RL) e parede torácica (R_w).

As propriedades viscoelásticas permitem que os tecidos, quando subitamente deformados e posteriormente submetidos à deformação constante, apresentem redução da tensão (stress relaxation) [5].

Esse comportamento é observado tanto em tecido pulmonar como em parede torácica, permitindo intercâmbio de pressão entre o componente elástico e resistivo [8,9]. Segundo Kochi¹⁰, durante uma pausa inspiratória, a energia potencial acumulada nos componentes elásticos pode ser dissipada na forma de calor nos componentes resistivos.

▪ Ofidismo

As serpentes são vertebrados, cujas glândulas salivares geram uma secreção especializada para a digestão dos alimentos. Esta secreção é composta por enzimas e toxinas e é injetada nas vítimas por um sistema de inoculação formada pelas presas [11].

Existem aproximadamente 3 mil espécies de serpentes em todo o mundo, sendo que apenas 410 são consideradas peçonhentas. No Brasil, estão catalogadas 256 espécies, sendo 69 peçonhenta. Destas, 32 pertencem ao gênero *Bothrops*, 6 ao gênero *Crotalus*, 2 ao gênero *Lachesis* e 29 ao gênero *Micrurus* [12].

Segundo Kouyoumdjian¹³, as serpentes do gênero *Bothrops* são responsáveis por uma maior morbidade humana no novo mundo do que qualquer outro grupo de serpentes venenosas. No Brasil, são responsáveis por 90% dos acidentes ofídicos registrados.

A morbidade e mortalidade nos acidentes ofídicos causados por serpentes do gênero *Bothrops* são maiores para a *moojeni*, do que as descritas para outras espécies. Na região noroeste do estado de São Paulo foi constatado que quase 90% dos acidentes botrópicos devem-se a essa espécie [13].

O veneno botrópico induz choque, proteólise, coagulação sanguínea, liberação de substâncias bioativas como histaminas e bradicininas, hemorragia e necrose tecidual [15].

Entre seus componentes estão as miotoxinas, que afetam as fibras musculares, as hemorraginas, que lesionam a microvasculatura local e sistêmica e outras substâncias eicosanóides que induzem o edema aumentando a pressão tissular local. Também participam mediadores endógenos liberados por tecidos como histamina, prostaglandinas, quininas, C3a e C5a [11].

As alterações locais mais comuns observadas são edema, dor, equimose e sangramento. As serpentes do gênero *Bothrops* possuem venenos com ações: coagulante, necrosante e vasculotóxica [15].

A ação coagulante é a propriedade que o veneno tem de transformar o fibrinogênio em fibrina. Ocorre ativação da cascata de coagulação, resultando em consumo de fibrinogênio com incoagulabilidade sanguínea. Pode ocorrer também a ativação do fator X e consumo dos fatores V, VII e plaquetas, levando à produção de quadro de coagulação intravascular disseminada, com formação e deposição de microtrombos na rede capilar [13,14].

A ação necrosante decorre da ação citotóxica direta nos tecidos por frações proteolíticas do veneno, podendo haver liponecrose, mionecrose e lise das paredes vasculares. A atividade

necrosante local da *Bothrops moojeni* é relatada como a mais intensa entre as espécies [12].

A ação vasculotóxica leva à lesão do endotélio dos vasos sanguíneos, provocando hemorragia local [13] e edema imediato [14]. Nos acidentes causados por *Bothrops moojeni* pode ocorrer edema maciço.

As alterações sistêmicas incluem incoagulabilidade sanguínea, que pode ser acompanhada de fenômenos hemorrágicos, como gengivorragia, hematúria, sangramentos por ferimentos recentes, oligoanúria e/ou alterações hemodinâmicas, como hipotensão arterial persistente e choque [12].

Discussão

Estudos específicos sobre o comprometimento respiratório provocado por veneno de serpente *Bothrops moojeni* são muito escassos e relatam apenas o edema pulmonar como consequência respiratória. Pesquisas envolvendo a mensuração das propriedades mecânicas elásticas, viscosas e viscoelásticas, que permitem estudar o comportamento do sistema respiratório em resposta à lesão gerada especificamente por esse veneno, não foram encontradas na literatura pesquisada.

Estudos de Clissa¹⁶, relatam que venenos de serpentes *Bothrops jararaca* agem como estimulantes pró-inflamatórios através da produção de citocinas pelas células inflamatórias.

Para Silveira¹⁷, as alterações da mecânica pulmonar causadas pelo veneno da *Bothrops jararaca*, foram dependentes da dose e do tempo. Em seus estudos, variações nas propriedades elásticas e viscoelásticas foram correlacionadas com a severidade da inflamação pulmonar, observada pela análise histopatológica da lavagem do fluido broncoalveolar.

As alterações do sistema respiratório provocadas por serpentes de *Crotalus durissus*, encontradas por Amaral¹⁸, incluem o padrão restritivo, comprometimento da musculatura respiratória pela ação da crotoxina, intenso a ponto de produzir insuficiência respiratória aguda, acúmulo de secreções nas vias aéreas, atelectasias, congestão e edema pulmonar.

Autores como Kouyoumdjian¹³, Ruiz de Torrent¹¹, Nishioka¹⁹, Soares²⁰, realizaram estudos com serpentes *Bothrops moojeni*, mas relatam apenas os efeitos locais provocados pelo veneno e citam apenas o edema pulmonar como acometimento pulmonar.

Soares²⁰, destaca em seu estudo, a ação das miotoxinas, mas não descreve especificamente a ação destas na musculatura respiratória.

Conclusão

O acometimento respiratório provocado por veneno de serpentes *Bothrops moojeni* é pouco conhecido e necessita de maiores investigações, considerando-se sua prevalência nos casos de acidentes ofídicos relatados.

Referências

[1]ZIN, W. A.; ROCCO, P. R. M. Mecânica Respiratória. cap. 46. p. 514 -526 In: AIRES, M. M. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A. 934p., 1999.

[2] PINHO, F. M. O.; PEREIRA, I. D. Ofidismo. **Rev Ass Med Brasil**. v. 47, n. 1, p.24-9, 2001.

ZIN, W. A.; GOMES, R. F. M. Mechanical models of the respiratory system: linear models. p87-94. In: MILIC-EMILI, J.; LUCANGELO, U.; PESENTI, A.; ZIN, W. A. Basics of respiratory mechanics and artificial ventilation. Milão: Springer, 1999.

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

[4]ROMERO, P. V.; CAÑETE, C.; LOPEZ AGUILAR, J.; ROMERO, F. J. Elasticity, viscosity and plasticity in lung parenchyma. p. 57-72. In: **Applied physiology in respiratory mechanics**. Milão: Springer. 233., 1998.

[5]WEST, J.; B. Fisiologia respiratória moderna. 6ª ed. São Paulo: Manole, 2002.

[6]D'ANGELO. Static and dynamic behaviour of the respiratory system. p. 39-49. In: **Applied physiology in respiratory mechanics**. Milão: Springer. 233., 1998.

[7]ROBATTO, F. M. Lung tissues mechanics. p. 50-56. In: **Applied physiology in respiratory mechanics**. Milão: Springer. 233., 1998.

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

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

- [10]KOCHI, T.; OKUBO, S.; ZIN, W. A.; MILIC-EMILI, J. Flow and volume dependence of pulmonary mechanics in anesthetized cats. **Journal of applied physiology**. v.64, n.1, p.441-450, 1988.
- [11]RUIZ DE TORRENT, R.; ACOSTA DE PEREZ, O.; TEIBLERT, P.; MARUÑAK, S.; KOSCINCZUK, P.; SÁNCHEZ NEGRETTE, M. Actividades tóxicas y enzimáticas Del veneno de *Bothrops moojeni* de Argentina. **APPTLA**. v.49, p. 177-183, 1999.
- [12] BARRAVIEIRA, B. Estudo clínico dos acidentes ofídicos. **Jornal Brasileiro de Medicina**. v. 65, n. 4, p. 209-250, 1993.
- [13]KOUYOUMDJIAN, J. A.; POLIZELLI, C.; LOBO, S. M. A.; GUIMARÃES, S. M. Acidentes ofídicos causados por *Bothrops moojeni* na região de São José do Rio Preto. **Arq bras Med**. v. 64, n. 3, p.167-171, 1990.CAMEY 2002
- [14] BARRAVIERA, B.; PEREIRA, P. C. M. Acidentes por serpentes do gênero *Bothrops*. p. 262-273. In: BARRAVIERA, B. Venenos: Aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos. Rio de Janeiro: EPUB. 411p. 1999.
- [15]RIBEIRO, L. A.; JORGE, M. T. Acidente por serpentes do gênero *Bothrops*: série de 3139 casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 30, n. 6, p. 475-480, 1997.
- [16]CLISSA, P. B.; LAING, G. D.; THEAKSTON, R. D. G.; MOTA, I.; TAYLOR, M. J.; SILVA, A. M. M. The effect of jararhagin, a metalloproteinase from *Bothrops jararaca* venom, on pro-inflammatory cytokines released by murine peritoneal adherent cells. **Toxicon**. 39:1567-1573, 2001.
- [17]SILVEIRA, K. S. O.; BOECHEM, N. T.; NASCIMENTO, S. M.; MURAKAMI, Y. L. B.; BARBOZA, A. P. B.; MELO, P. A.; CASTRO, P.; MORAES, V. L. G.; ROCCO, P. R. M.; ZIN, W. A. Pulmonary mechanics and lung histology in acute lung injury induced by *Bothrops jararaca* venom. **Respiratory Physiology & Neurobiology**. 139:167-177, 2004.
- [18]AMARAL, C. F. S.; MAGALHÃES, R. A.; REZENDE, N. A. Comprometimento respiratório secundário a acidente ofídico crotálico. **Rev. Inst. Méd. Trop. São Paulo**. v. 33, n. 4, p. 251-255, 1991.
- [19]NISHIOKA, S. de A.; SILVEIRA, P. V. P.; PEIXOTO-FILHO, F. M.; JORGE, M. T.; SANDOZ, A. Occupational injuries with captive lance-headed vipers (*Bothrops moojeni*): experience from a snake farm in Brazil. **Tropical Medicine and International Health**. v. 5, n. 7, p. 507-510, 2000.
- [20]SOARES, A. M.; SESTITO, W. P.; MARCUSSI, S.; STÁBELI, R. G.; ANDRIÃO-ESCARSO, S. H.; CUNHA, O. A. B.; VIEIRA, C. A.; GIGLIO, J. R. Alkylation of myotoxic phospholipases A₂ in *Bothrops moojeni* venom: a promising approach to an enhanced antivenom production. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**. 36:258-270, 2004.