

Gustavo Leiva Herdoiza *
 Paulo Franco de Oliveira ****
 Sérgio Godoy Marks **
 Maurício Braz Zanolli *
 Edson Podolan *
 Plauto Piazza Branco **
 Adyr Soares Mulinari *****,
 Augusto Laffitte *****,
 José Gastão Rocha de Carvalho ***

Alterações eletrocardiográficas em ofidismo

Experimentalmente, polipeptídeos existentes em veneno de cobras exibem cardiotoxicidade. Clinicamente, essa possibilidade tem sido pouco explorada porque múltiplos fatores podem ser influentes, destacando-se: cardiopatia prévia, uremia, distúrbios hidreletrolíticos, drogas, coagulopatia de consumo, entre outros. Para avaliar comprometimento cardíaco em ofidismo, revisamos a documentação de 52 pacientes admitidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, entre 1963 e 1982, dos quais foram selecionados 23, sendo excluídos os demais por não terem documentação clínica e laboratorial adequada, ou apresentarem potássio plasmático de 5,5 mEq/l. Vinte e um eram do sexo masculino e as idades variaram entre 11 e 72 anos (média 30 ± 3,3 anos). O acidente ofídico relacionou-se com o gênero Bothrops em 14; Crotalus, em 8 e não foi reconhecido em 1 caso. Insuficiência renal aguda foi o diagnóstico final em 17 casos. Em 10 pacientes, a avaliação eletrocardiográfica foi normal e no restante as seguintes anormalidades de caráter evolutivo foram encontradas: alteração da repolarização ventricular (alteração difusa da repolarização ventricular em 2 casos, isquemia subepicárdica em 5 casos); alteração da despolarização (efeito dielétrico em 2 casos); alteração da condução (bloqueio de ramo direito e perturbação de condução no ramo direito em 2 casos).

Conclui-se que as alterações eletrocardiográficas sugestivas de comprometimento miocárdico em acidente ofídico podem ser clinicamente relevantes, reversíveis e provavelmente de origem multifatorial.

Existem evidências experimentais demonstrando que polipeptídeos existentes em veneno de cobra podem estar relacionados com múltiplas alterações do sistema cardiovascular, através de vários mecanismos, incluindo cardiotoxicidade¹⁻³.

As alterações clínicas, eletrocardiográficas e de enzimas musculares podem ser direta ou indiretamente relacionadas com a picada de cobras, tendo sido anteriormente sugerido, nos casos descritos, a predominância de lesões da parede de ventrículo esquerdo. Ainda que esses aspectos clínicos sejam comprovados, alterações cardíacas têm sido pouco enfatizadas nos acidentes ofídicos, porque múltiplos fatores podem atuar, incluindo doença cardíaca prévia não diagnosticada, efeitos cardiovasculares relacionados com a uremia, com distúrbios hidreletrolíticos e equilíbrio ácido-

básico, com a utilização de drogas com efeito cardíaco, com a coagulopatia de consumo, neurotoxicidade, choque ou hipotensão grave, entre outros⁴⁻¹⁰.

Em razão da experiência com acidentes ofídicos em nosso serviço, foi possível identificar alguns casos de alterações cardíacas, geralmente manifestadas por eletrocardiogramas anormais, o que motivou revisão bibliográfica e estudo de nosso material.

Material e métodos

O grupo inicial compreendeu 52 pacientes admitidos no Serviço de Nefrologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, entre 1963 e 1982.

Deles, analisaram-se 23 casos que dispunham de documentação clínica e laboratorial adequada, incluindo bioquímica sérica, hemograma,

Trabalho realizado na Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica e no Centro de Pesquisas Nefrológicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba.

* Ex-residente da Disciplina de Nefrologia

** Professor-Assistente da Disciplina de Nefrologia

*** Professor-Assistente da Disciplina de Nefrologia e Centro de Pesquisas Nefrológicas.

**** Professor-Adjunto de Clínica Médica - Disciplina de Cardiologia.

***** Professor-Adjunto de Clínica Médica - Chefe da Disciplina de Nefrologia.

***** Professor-Titular de Clínica Médica - Disciplina de Nefrologia.

eletrocardiograma, além de estudos de coagulação e biópsia renal quando indicados. Nenhum desses pacientes apresentava hipercalemia (acima de 5,5 mEq/l), nos exames iniciais. Dois eram do sexo feminino, sendo a idade média de $30,1 \pm 3,3$ anos. Dezesete pacientes eram brancos, 3 eram pardos e 3, negros. A insuficiência renal aguda foi definida através da bioquímica sérica (uréia sérica > 100 mg/dl; creatinina sérica > 2 mg/dl) e por dados evolutivos, sendo afastados distúrbios funcionais pré-renais que podem ocorrer neste tipo de pacientes.

Os resultados estatísticos são apresentados sob a forma de média aritmética \pm erro padrão da média.

Resultados

Por ocasião da admissão, essa população apresentava uréia sérica de $179,1 \pm 27,6$ mg/dl, creatinina sérica de $6,4 \pm 1,15$ mg/dl, sódio plasmático de $136,4 \pm 1,6$ mEq/l e potássio

plasmático de $4,4 \pm 0,15$ mEq/l.

Os diagnósticos finais nesses 23 pacientes foram: acidente ofídico, em 6; insuficiência renal aguda em 17, ocorrendo em 2 destes necrose cortical renal documentada por biópsia renal, no seguimento. Em relação ao gênero ofídico envolvido, Bothrops foi identificado em 14 eventos, Crotalus em 8 e, em 1, não foi possível a identificação.

Eletrocardiogramas inteiramente normais foram observados em 10, enquanto em outros 3, as anormalidades foram mínimas e descritas como taquicardia (2 pacientes) ou bradicardia sinusal (1 paciente).

As anormalidades eletrocardiográficas encontradas (quadro 1) podem ser classificadas em:

1. Alteração da despolarização ventricular: efeito dielétrico (avaliado pela soma da voltagem de QRS em D1, D2 e D3 igual ou menor que 11mm) foi encontrado em 2 pacientes, sendo esta alteração reversível (fig. 1).

Quadro I - Dados gerais e eletrocardiogramas de 23 pacientes vítimas de picada de cobra.

| Caso | Idade | Sexo | Eletrocardiograma de admissão |
|------|-------|------|--|
| 1 | 24 | M | Isquemia subepicárdica em região ântero-septal |
| 2 | 16 | M | Bradicardia, sobrecarga ventricular esquerda, aumento da sístole elétrica ventricular |
| 3 | 31 | M | Bradicardia sinusal |
| 4 | 31 | M | Taquicardia sinusal |
| 5 | 53 | F | Taquicardia sinusal |
| 6 | 18 | M | Normal |
| 7 | 72 | F | Normal |
| 8 | 51 | M | Normal |
| 9 | 21 | M | Normal |
| 10 | 20 | M | Normal |
| 11 | 19 | M | Normal |
| 12 | 15 | M | Normal |
| 13 | 11 | M | Normal |
| 14 | 32 | M | Normal |
| 15 | 23 | M | Normal |
| 16 | 17 | M | Bloqueio de ramo direito, hemibloqueio anterior esquerdo, isquemia subepicárdica em região inferior |
| 17 | 28 | M | Taquicardia sinusal, sobrecarga ventricular esquerda, isquemia subepicárdica em região ântero-lateral |
| 18 | 43 | M | Alterações de repolarização ventricular em região ântero-lateral |
| 19 | 33 | M | Taquicardia sinusal, alteração difusa da repolarização ventricular |
| 20 | 38 | M | Perturbação da condução ventricular do estímulo ao nível do ramo direito, efeito dielétrico |
| 21 | 26 | M | Taquicardia sinusal, sobrecarga ventricular esquerda, isquemia subepicárdica em regiões ântero-lateral e inferior. |
| 22 | 13 | M | Isquemia subepicárdica ântero-septal |
| 23 | 57 | M | Taquicardia sinusal, efeito dielétrico |

2. Alteração da repolarização ventricular: diminuição da voltagem da onda T, T isoeletrica e/ou retificação e infradesnívelamento do segmento ST ocorreram em 2 pacientes cataloga dos como tendo alteração difusa da repolarização ventricular (ADVR) e, em 5 pacientes, como isquemia subepicárdica. As alterações cita das foram reversíveis (fig. 2, 3 e 4).

3. Alteração da condução: bloqueio do ramo direito ou alteração da condução do ramo direito ocorreu em 2 pacientes, sendo totalmente reversível no caso n.º 20 (fig. 5), em que se observa perturbação da condução ventricular do estímulo ao nível do ramo direito e efeito dielétrico.

Ocorreu 1 óbito neste grupo de 23 pacientes, no 6.º dia de internação, com eletrocardiogramas evolutivos sem anormalidades significantes, ainda que em necropsia, se demonstrou, além de necrose tubular aguda e edema pulmonar, a presença de hepatite, pericardite, miocardite e

adrenalite focal, crônicas e agudas inespecíficas.

Discussão

O crescente interesse em toxinas animais, especialmente veneno de cobra, tem gerado descrição pormenorizada de química e farmacologia das toxinas polipeptídicas de venenos de cobra, com a descrição de fenômenos tóxicos induzidos por polipeptídeos básicos com atividade em membrana (cardiotoxina hemotoxina e neurotoxinas), além da produção experimental de alterações cardiovasculares e respiratórias em animais^{1,3,4,9,11-16}.

Todavia, apesar da disponibilidade de extensa demonstração experimental da potencialidade cardiotoxicidade, de polipeptídeos existentes nos venenos de cobras, a comprovação clínica de alterações cardíacas têm sido raramente sugeridas, como a descrição da onda T invertida com artérias coronárias normais, nos casos

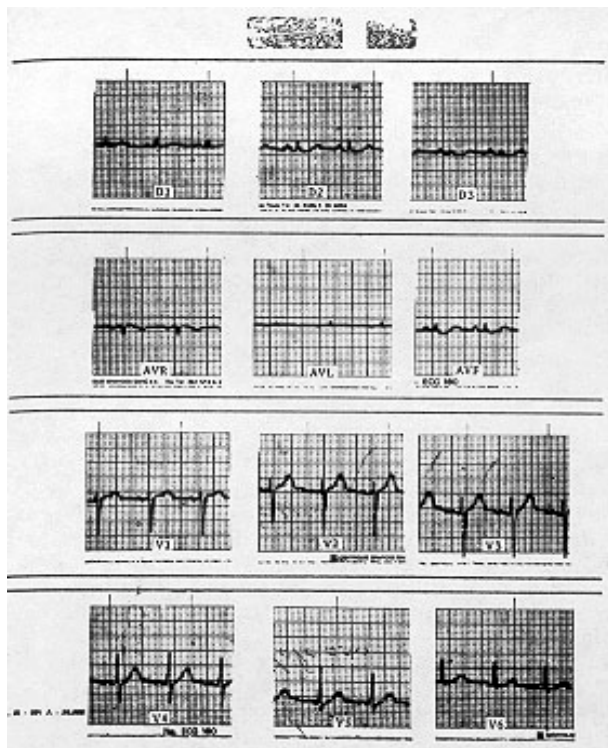


Fig. 1 - Efeito dielétrico (caso 23).

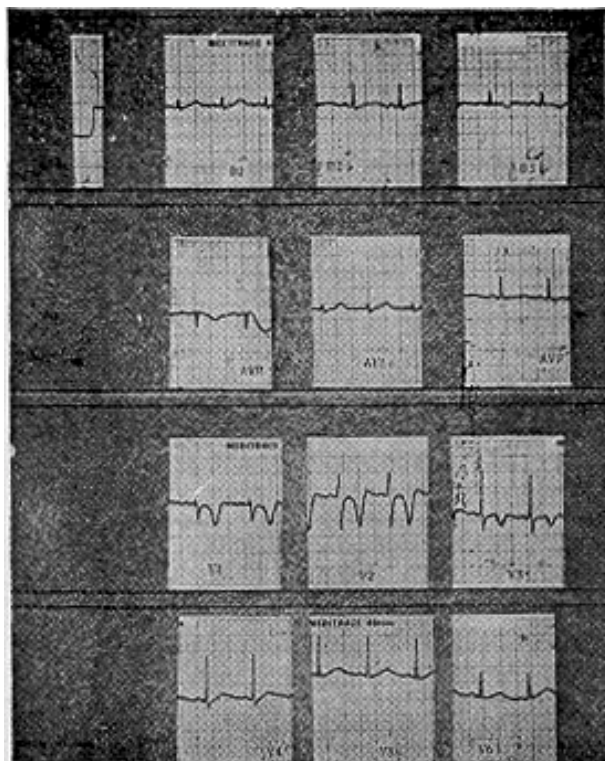


Fig. 2 - Isquemia subepicárdica em região ântero-septal (caso 22).

descritos por Brown e Dewar, em 1965; por Chabha, Ashby e Brown, em 1968, com alterações reversíveis de onda T (onda T invertida em D1, D2, D3, AVL, V5 e V6); supradesnívelamento de ST em D1 e AVL. Nos 2 relatos as alterações foram reversíveis^{4,15}.

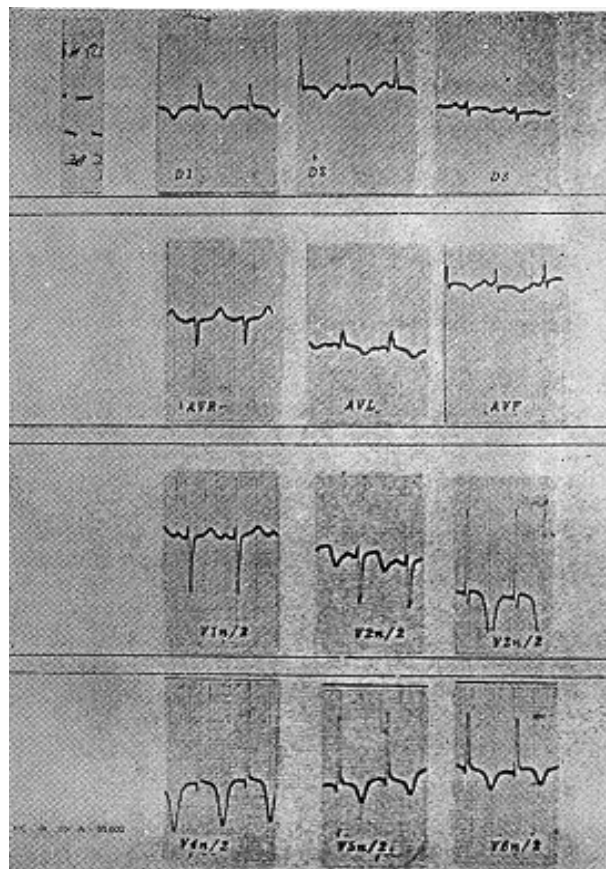


Fig. 3 - Sobrecarga ventricular esquerda. Isquemia subepicárdica em regiões inferior e ântero-lateral (caso 21).

Experimentalmente, lesões miocárdicas podem ser relacionadas direta ou indiretamente com os venenos de cobras. Kellaway e Trethewise, em 1940, produziram onda T invertida, bloqueio AV e eventual fibrilação em gatos, pela injeção de venenos de cobras. Por outro lado, fibrilação ventricular tem sido produzida em ratos, mostrando-se que é completamente bloqueada pela injeção de CaCl₂. Adicionalmente, em átrio esquerdo isolado, demonstrou-se aumento do automatismo com diminuição irreversíveis do potencial transmembrana em ventrículo de cobaias. Polipeptídeos básicos isolados de venenos de cobras produzem aumento dos níveis de pressão arterial, seguindo-se de progressiva diminuição da mesma e parada cardíaca, demonstrando-se diminuição do débito cardíaco e do desempenho de VE, além da diminuição da resistência periférica^{1,4,10,11}.

Clinicamente, existem diversas variáveis a serem consideradas, como as possibilidades de doença cardíaca prévia não diagnosticada, uremia, distúrbios hidro-eletrolíticos e ácido-básicos, drogas, coagulopatia de consumo, choque, que são capazes de se associar a alterações cardíacas. A exclusão de pacientes com hiperpotassemia é um recurso que possibilita afastar uma causa extremamente importante de alterações eletrocardiográficas. Habitualmente, em pacientes urêmicos, essas alterações são terminadas pela hiperpotassemia e/ou hipocalcemia. Esta última provoca diminuição da duração do QRS, aumento do QT e achatamento

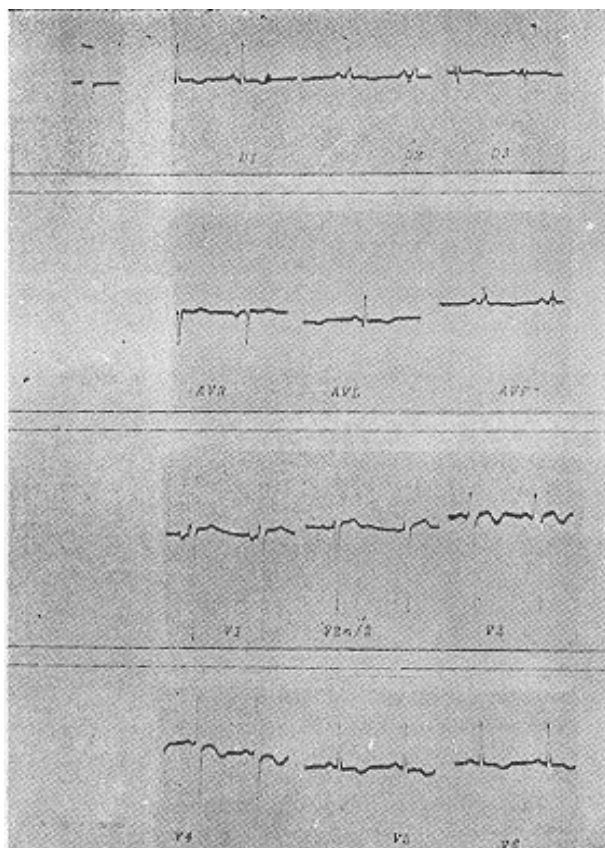


Fig. 4 - Sobrecarga ventricular esquerda. Acentuada regressão das alterações primárias de repolarização ventricular em regiões inferior e ântero-lateral. Eletrocardiograma evolutivo em relação à figura 3 (caso 21).

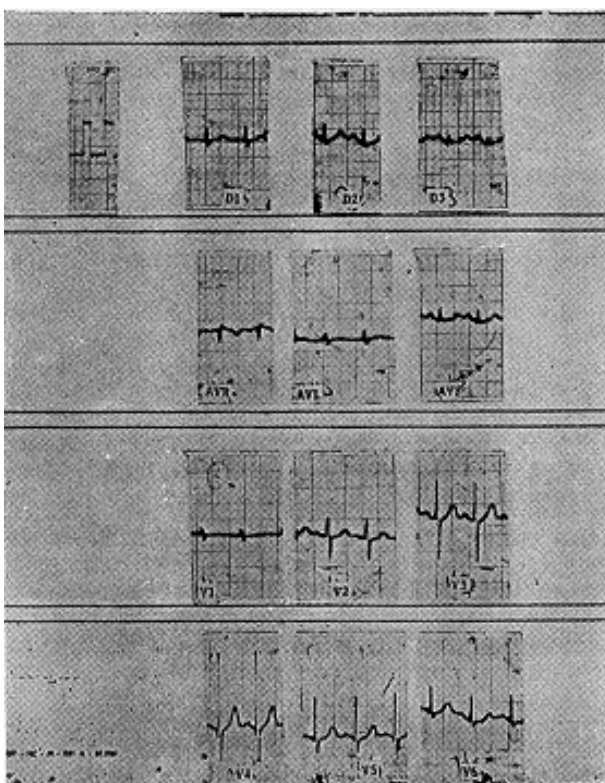


Fig. 5 - Perturbação da condução ventricular do estímulo ao nível do ramo direito. Efeito dielétrico (caso 20).

ou inversão da onda T, podendo simular isquemia miocárdica⁸.

Diminuição da concentração de sódio, como a encontrada em alguns de nossos pacientes, não altera as propriedades eletrofisiológicas das fibras cardíacas apreciavelmente, não sendo seus efeitos usualmente reconhecidos no eletrocardiograma. Estudo do equilíbrio ácido-básico não foi efetuado em todos os pacientes, mas geralmente as alterações são relacionadas com o potássio e com o cálcio^{8,17}.

Deve-se ressaltar que um dos pacientes com isquemia subepicárdica não apresentou insuficiência renal aguda, tendo sido detectada, laboratorialmente, coagulopatia de consumo.

É possível que coagulopatia de consumo subclínica ou transitória, ou não detectada, seja responsável por algumas dessas alterações, bem como outras causas sugeridas pela literatura, como isquemia miocárdica, trombose venosa e embolia pulmonar, trombose ou hemorragia coronária subintimal, pericardite, efeito hipoglicemiante do veneno, a maioria não documentada em nossos pacientes^{4,6,8,14-16,19,19}.

Ainda que a origem das alterações eletrocardiográficas após acidente ofídico possa ser multifatorial, nossos achados confirmam os relatos prévios de literatura, sugerindo a possibilidade de que o dano miocárdico seja associado a veneno de cobra, quer diretamente, como tem sido demonstrado em experimentação animal, quer indiretamente, por combinação de fatores.

Summary

The polypeptides in snake venom have been known to cause cardiotoxicity, in experimental conditions. Clinically, however, this has not been fully appreciated due to multiple factors, such as previous cardiac disease, uremia, electrolytic imbalance, drugs and clotting disease. Cardiac effects after snake bites were assessed retrospectively in 23 patients, from clinical and laboratory data, excluding those with serum potassium over 5,5 mEq/l. The ages ranged from 11 and 72 years (mean $30 \pm 3,3$ yrs.), and 21 were males. The genus of the snake involved was Bothrops in 14, Crotalus in eight and unknown in one. Acute renal failure was the ultimate diagnosis in 17 patients.

The ECG was normal in ten patients. In the remaining, the ECG abnormalities were: a) disorders of ventricular repolarization, being diffuse in two and subepicardial ischemia in five; b) depolarization defect (dielectric effect) in two, and c) conduction disturbances, with right bundle branch block in two.

Hence, the electrocardiographic disorders of myocardial involvement in snake bites may be clinically relevant, eversible and due to multiple causes.

Referências

1. Kellaway, C. H.; Trethewise, E. R. - The liberation of adenylyl compounds from perfused organs by cobra venom. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 18: 63, 1940.
2. Morton, T. C. - Adder-bites in Cornwall. *Br. Med. J.* 1: 373, 1960.

3. Lee, E. Y. - Chemistry and pharmacology of polypeptide toxins in snake venoms. *A. Rev. Pharmac.* 12: 265, 1972.
4. Brown, R.; Dewar, H. A. - Heart damage following Adder-bite in England. *Br. Heart J.* 27: 144, 1965.
5. Walker, C. W. - Notes on Adder-Bite (England and Wales). *Br. Med. J.* 2: 13, 1945.
6. Rocha e Silva, M.; Beraldo, W. T.; Rosenfeld, G. - Bradykinin, a hipotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am. J. Phys.* 156: 261, 1949.
7. Sitprijja, V.; Banyajati, C.; Boonpucknavig, V. - Further observations of renal insufficiency in snake-bite. *Nephron*, 13: 396, 1974.
8. Sitprijja, V.; Sribhidhath, R.; Benyajati, C. - Haemodialysis in poisoning by sea-snake venom. *Br. Med. J.* 3: 218, 1971.
9. Fryklund, L.; Eaker, D. - Complete amino acid sequence of a nonneurotoxic hemolytic protein from the venom of *Haemachatus haemachates* (African Ringhals Cobra). *Biochemistry*, 12: 66, 1973.
10. Reid, H. A. et al. - Clinical effects of bites by Malayan viper. *Lancet*, 1: 617, 1963.
11. Condrea, E. - Membrane-active polypeptides from snake venom: Cardiotoxins and Haemocytotoxins. *Experientia*, 30: 121, 1974.
12. Jimenez-Porras, J. M. - Biochemistry of snake venoms. *Clin. Tox.* 3: 389, 1970.
13. Larsen, P. R.; Wolff, J. - The basic proteins of cobra venom. *J. Biol. Chem.* 243: 1283, 1968.
14. Condrea, E.; De Vries, A.; Mager, J. - Hemolysis and splitting of human erythrocyte phospholipids by snake venoms. *Biochim. Biophys. Acta.* 84: 60, 1964.
15. Chabha, J. S.; Ashby, D. W.; Brown, J. O. - Abnormal electrocardiogram after Adder-bite. *Br. Heart J.* 30: 138, 1968.
16. Marsh, N.; Whaler B. - The effects of snake venoms on the cardiovascular and haemostatic mechanisms. *Im. J. Biochem.* 9: 217, 1978.
17. Surawicz, B. - Relationship between electrocardiogram and electrolytes. *Am. Heart J.* 73: 814, 1967.
18. Arneil, G. C.; Maclaurin, J. C. - Case of Adder-bites with thrombosis of the saphenous vein. *Br. Med. J.* 1: 1587, 1961.
19. Whaler, B. C. - Cardiovascular and respiratory effects of gaboon viper venom. *Gen. Pharm.* 6: 35, 1975.