

BRUNO ABREU DE OLIVEIRA

**PERFIL ELETROCARDIOGRÁFICO E ECODOPPLERCARDIOGRÁFICO DE
CÃES HÍGIDOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO COM A DROGA
ANTIMONIATO DE N-METIL GLUCAMINA.**

**Dissertação apresentada na Escola de
Veterinária da UFMG, como requisito
parcial para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Veterinária.
Área: Clínica e Cirurgia
Orientador: Prof. Luiz Alberto do Lago.**

**Escola de Veterinária – UFMG
Belo Horizonte
Minas Gerais
2007**

AGRADECIMENTOS

Ao professor Luiz Alberto do Lago por ter me acolhido com carinho em um momento tão crucial.

Ao colega Marcos, grande professor, pela disposição, ajuda e encorajamento.

À professora Cinthya Demicheli por ter acreditado no projeto e viabilizado-o.

Ao amigo Euler pela disponibilidade e apoio.

Aos grandes amigos Juliana e Wiliam por todo o carinho.

Aos colegas Frederico e Gregório pela realização das análises laboratoriais.

À residente Silvia pela ajuda inestimável nas necropsias.

À professora Marilene pelo direcionamento e realização dos exames sorológicos.

Ao professor Roberto Guedes pelos exames histopatológicos.

Aos meus pais Sérgio e Liane pela ajuda de hoje e sempre.

À Estela, meu grande amor, a quem eu dedico este trabalho. Agradeço por toda a ajuda, paciência nos momentos difíceis, carinho e dedicação a mim dispensados.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| LISTA DE TABELAS | 4 |
| LISTA DE FIGURAS | 4 |
| RESUMO | 7 |
| ABSTRACT | 8 |
| 1. INTRODUÇÃO | 9 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA | 10 |
| 2.1 Leishmaniose | 10 |
| 2.1.1 Leishmaniose Visceral | 10 |
| 2.1.2 Leishmaniose Tegumentar Americana | 12 |
| 2.2 Eletrocardiografia | 14 |
| 2.3 EcoDopplercardiografia | 17 |
| 2.4 Drogas Antimoniais Pentavalentes | 19 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS | 23 |
| 3.1 Local e Período | 23 |
| 3.2 Animais | 23 |
| 3.3 Tratamento com Antimoniato de N-Metil Glucamina | 23 |
| 3.4 Realização de exames eletrocardiográfico e ecoDopplercardiográfico | 24 |
| 3.5 Eletrocardiograma | 24 |
| 3.6 EcoDopplercardiograma | 24 |
| 3.7 Análise Estatística | 24 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 25 |
| 4.1 Avaliação Clínica | 25 |
| 4.2 Parâmetros EcoDopplercardiográficos | 27 |
| 4.3 Parâmetros Eletrocardiográficos | 37 |
| 5. CONCLUSÕES | 46 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 46 |
| 7. ANEXO | 51 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|----------|--|----|
| Tabela 1 | Valores Médios e desvios padrões dos parâmetros EcoDopplercardiográficos de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50 mg/kg de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 27 |
| Tabela 2 | Valores Médios e desvios padrões dos parâmetros Eletrocardiográficos de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50 mg/kg de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 37 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1 | Posicionamento do animal para realização do exame ecoDopplercardiográfico na mesa de trabalho. | 25 |
| Figura 2 | Animal I apresentando aumento de volume no local de aplicação da droga na região do pescoço. | 26 |
| Figura 3 | Perfil da espessura da parede do ventrículo esquerdo em sístole (PVEs) de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 28 |
| Figura 4 | Perfil da espessura da parede do ventrículo esquerdo em Diástole - PVEd de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 28 |
| Figura 5 | Perfil da espessura septo interventricular em sístole – SIVs de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 29 |
| Figura 6 | Perfil da espessura septo interventricular em diástole – SIVd de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 29 |
| Figura 7 | Perfil do diâmetro da artéria aorta (Ao) de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 30 |
| Figura 8 | Perfil do diâmetro do átrio esquerdo (AE) de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 30 |
| Figura 9 | Perfil da relação átrio esquerdo /Aorta de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 31 |
| Figura 10 | Perfil do diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole – DVEs de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 31 |

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 11 | Perfil do diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole – DVE _d de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 32 |
| Figura 12 | Perfil da fração de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 32 |
| Figura 13 | Perfil da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 33 |
| Figura 14 | Perfil da velocidade do fluxo sanguíneo transvalvar da valva aortica de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 33 |
| Figura 15 | Perfil da velocidade do fluxo sanguíneo transvalvar da valva mitral de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 34 |
| Figura 16 | Perfil da velocidade do fluxo sanguíneo transvalvar da valva pulmonar de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 34 |
| Figura 17 | Perfil da velocidade do fluxo sanguíneo transvalvar da valva tricúspide de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 35 |
| Figura 18 | Perfil da duração da onda P de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 38 |
| Figura 19 | Perfil da amplitude da onda P, em mV, de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 38 |
| Figura 20 | Perfil da duração do intervalo PR de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 39 |
| Figura 21 | Perfil da amplitude da onda R de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 39 |
| Figura 22 | Perfil da duração do complexo QRS de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 40 |
| Figura 23 | Perfil da amplitude da onda T de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 40 |

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 24 | Perfil da duração do intervalo QT de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 41 |
| Figura 25 | Perfil da duração do intervalo QT corrigido de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 41 |
| Figura 26 | Perfil da frequência cardíaca de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 42 |
| Figura 27 | Perfil da variação do eixo de despolarização cardíaco de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos. | 42 |
| Figura 28 | Traçado eletrocardiográfico do cão III nos tempos T_0 a T_{30} . Observar mudança de padrão do segmento ST e inversão da onda T em relação ao tempo. Derivação DII, 25 mm/seg. | 44 |
| Figura 29 | Traçado eletrocardiográfico do cão I, Tempo T_{30} , derivação DII, 25 mm/seg. Observar ocorrência de Bloqueio átrio ventricular (BAV) de segundo grau (Seta). | 45 |
| Figura 30 | Traçado eletrocardiográfico do cão IV nos tempos T_0 a T_{30} . Derivação DII, 25 mm/seg. Observar mudança de padrão do segmento ST e inversão da onda T em relação ao tempo. | 45 |

RESUMO

As drogas antimoniais por via parenteral são descritas como a base do tratamento das várias formas de leishmaniose em humanos, além de serem consideradas as drogas de primeira escolha para o tratamento da leishmaniose visceral canina em países europeus. As alterações eletrocardiográficas em humanos submetidos ao tratamento com antimoniais já são bem conhecidas, entretanto a incidência destes distúrbios e a evolução de arritmias malignas relacionadas à utilização destas drogas vêm sendo descritas com maior frequência nos últimos anos. Este estudo teve como objetivos avaliar o perfil eletrocardiográfico e ecoDopplercardiográfico de cães hípidos tratados com antimoniato de N-metil Glucamina na dose de 50 mg/kg de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos por via subcutânea. Foram utilizados cinco cães, mestiços, com idade média estimada de 30 meses. Parâmetros eletrocardiográficos e ecoDopplercardiográficos, foram avaliados de 6 em 6 dias e estes tempos foram denominados de T₀, T₆, T₁₂, T₁₈, T₂₄ e T₃₀. Como resultados significativos (P<0,05) foram observados no eletrocardiograma um aumento na duração do intervalo QT em T₃₀, como consequência a uma alteração na fase de repolarização ventricular. Ao exame ecoDopplercardiográfico observou-se redução no diâmetro da raiz da aorta, também em T₃₀. Além disso, os animais apresentaram reação inflamatória importante no local de administração da droga.

Palavras chave: cães, antimoniato de meglumina, eletrocardiografia, ecoDopplercardiografia.

ABSTRACT

The antimonials by parenteral injection are reported as base of treatment of many forms of leishmaniasis in human, besides being considered the first line drugs for the treatment of the visceral canine leishmaniasis in European countries. The electrocardiographic alterations in human subjected to the treatment with antimonials are already quite known, however the incidence of these disturbances and the evolution of Cardiac arrhythmias connected with use of antimonials are been reported more frequency in the last years. This study had an objective to evaluate the electrocardiography and echoDopplercardiography profile of mixed dogs with antimoniate of N-Methyl-glucamine in the dose of 50 mg/kg every 12 hours, during 30 consecutive days by subcutaneous injections. Five cross breed dogs were used, with an average estimated of 30 months. Electrocardiographic and EchoDopplercardiographic parameters were evaluated with an interval of 6 days and these periods were named T₀, T₆, T₁₂, T₁₈, T₂₄ e T₃₀. As significant results (P < 0,05) were observed in the electrocardiogram, an increase in the duration of the interval QT in T₃₀, in consequence of a change in ventricular repolarization phase, in the echocardiogram, a reduction in the diameter of the aorta root was noticed, also in T₃₀. Besides, the animals presented an inflammatory reaction in the region where the drug was used.

Keywords: Dogs, Methylglucamine Antimoniate, electrocardiography, echoDopplercardiography.

1. INTRODUÇÃO

O uso das drogas antimoniais para o tratamento das várias formas de leishmaniose foi inicialmente aplicado em 1912 pelo médico brasileiro Gaspar Viana, que conseguiu encontrar nas injeções intravenosas do tártaro emético, droga antimonial trivalente utilizada até então para o tratamento das tripanossomíases, remissão completa das lesões cutâneas da Leishmaniose Tegumentar, doença considerada incurável até aquele momento. Verificou ainda que o tártaro emético tinha ação idêntica na Leishmaniose Visceral Humana e no granuloma venéreo, observando grande queda na mortalidade de pacientes acometidos com a forma visceral da leishmaniose, também denominada Calazar, de 95% para 5% (Cruz, 1915). Estas drogas foram largamente utilizadas, até o descobrimento e desenvolvimento de drogas antimoniais pentavalentes (Sb^{+5}) em meados de 1935, que demonstraram menor toxicidade e efeitos colaterais mais leves do que as formulações anteriormente utilizadas. (Demicheli et al, 1999).

Os antimoniais pentavalentes por via parenteral têm sido a base do tratamento das várias formas de Leishmaniose em humanos nas últimas décadas, sendo considerados as drogas de escolha no Brasil e na maioria dos países onde estas doenças ocorrem de forma endêmica. Apresentam índices de cura de cerca de 80% (Sundar et al., 1998; Paula et al., 2003; Oliveira et al., 2005). São drogas normalmente bem toleradas e com efeitos colaterais discretos, entretanto, sinais de cardiotoxicidade vêm sendo descritos na literatura médica com uma frequência cada vez maior, podendo levar até mesmo a morte súbita (Ribeiro et al., 1999). Também são reconhecidas suas ações hepatotóxica e nefrotóxica (Oliveira et al., 2005). Os efeitos colaterais mais comumente observados são artralgias, mialgias, elevação transitória das enzimas hepáticas e alterações eletrocardiográficas sendo todos estes, frequentemente, dependentes da dose e do tempo de tratamento (Sundar et al. 1998).

Existem duas formulações de drogas antimoniais pentavalentes: o estiboglucolato de sódio, cuja formulação comercial mais conhecida é o Pentostan[®] ¹ e é utilizado tradicionalmente em países de língua inglesa e o antimoniato de N-metil-glucamina (Antimoniato de Meglumina), formulação com nome comercial de Glucantime[®] ² (Lamothe, 1999) utilizada em países que tradicionalmente não falam a língua inglesa, sendo esta, a única formulação comercializada no Brasil.

Em meados da década de 1930, quando o uso dos antimoniais pentavalentes teve início no tratamento das leishmanioses, doses de 10 mg/kg/dia, durante 6 a 10 dias, eram consideradas satisfatórias para o controle dos sinais clínicos da doença no homem. Observou-se, entretanto, uma redução da responsividade à droga no início da década de 1970 e este fato provocou a elevação da dose normalmente recomendada para 20 mg/kg/dia, durante 30 dias, chegando mesmo a doses superiores como 75 mg/kg/dia, durante 15 dias (Chulay et al., 1985; Sundar et al., 1998; Segura e García Bolao, 1999;).

Cerca de 88 países apresentam a leishmaniose de forma endêmica, principalmente na América Latina, países mediterrâneos, Ásia e África. Por volta de 1,5 milhão de casos de Leishmaniose Tegumentar e 500 mil novos casos de Leishmaniose Visceral (LV) ocorrem anualmente em todo o mundo. Sudão, Bangladesh, Índia e Brasil respondem por 90% do total de casos em todo o mundo. Estima-se que 350 milhões de pessoas estejam em áreas de risco e há uma prevalência global de 12 milhões de casos de leishmaniose. No Brasil, a Leishmaniose Tegumentar é descrita como um grande problema de saúde pública, com uma incidência estimada de 25 mil novos casos ao ano (Ribeiro et al., 1999). Há ainda grande incidência de Leishmaniose Visceral,

¹ Wellcome

² Rhodia Farma Ltda

sendo que somente no período de 1984 a 1999 foram reportados ao Ministério da Saúde, 37294 casos da Leishmaniose Visceral humana, totalizando uma média anual de 2330 casos. Trabalhos recentes indicam aumento da incidência desta doença, principalmente nas grandes cidades (Palatnik de Sousa et al., 2001).

A leishmaniose, portanto, é uma doença de preocupação e incidência cada vez maior no Brasil e no mundo. As drogas antimonias pentavalentes são reconhecidas como drogas de primeira escolha para o tratamento destas doenças e é crescente a ocorrência de efeitos colaterais relacionados com alterações cardíacas devido ao aumento da dose destes fármacos utilizada para o tratamento. Em função disto observa-se a necessidade de um estudo mais aprofundado sobre a droga e seus efeitos no organismo.

Este trabalho teve como objetivos colaborar para uma melhor compreensão dos efeitos tóxicos destas drogas utilizando o cão como modelo experimental, através de acompanhamento clínico laboratorial e eletrocardiográfico e EcoDopplercardiográfico de cães sadios submetidos ao tratamento com antimoniato de N-metil glucamina.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 . Leishmaniose

As leishmanioses compõem um conjunto de doenças, que se caracterizam por uma série de síndromes multifacetadas causadas por diversas espécies do gênero *Leishmania*. São transmitidas por insetos vetores e afetam tanto seres humanos como animais domésticos e silvestres e apresentam larga distribuição mundial (WHO, 2005).

No homem apresentam as seguintes manifestações clínicas a saber:

2.1.1. Leishmaniose Visceral (LV):

Denominada de “Kala-Azar”, termo utilizado inicialmente na Índia e que significa “doença da morte”, é a mais grave forma da doença, apresentando letalidade de até 95% quando não tratada (Sundar et al, 1998; Alves e Bevilacqua, 2004). Atinge principalmente

crianças, adultos jovens ou pessoas imunodeprimidas, sendo que em pessoas eutróficas é usualmente assintomática ou oligossintomática e autolimitada. A LV vem apresentando grande expansão nos últimos tempos, principalmente devido a ocorrência de casos de infecção concomitante pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e leishmania, sendo esta co-infecção HIV/Leishmania considerada doença infecciosa emergente. Este quadro é bastante significativo nos países do sul europeu onde mais de 70% dos casos de LV em adultos estão relacionados com HIV e 9% de todos os pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) sofrem de LV recém adquirida ou que reativada de uma infecção antiga (Alves e Bevilacqua, 2004).

A LV apresenta como agentes etiológicos um grupo de parasitas denominado por complexo *Leishmania (Leishmania) donovani*. Seu espectro epidemiológico é bastante amplo em todo o mundo, sendo composto por três espécies: *L. infantum* e *L. donovani*, encontradas no velho mundo e a *L. chagasi* responsável pela LV nas Américas. (WHO, 2005).

Cerca de 88 países apresentam a leishmaniose de forma endêmica, principalmente na América Latina, países mediterrâneos, Ásia e África. Aproximadamente quinhentos mil novos casos de LV são reportados anualmente em todo o mundo, sendo que Sudão, Bangladesh, Índia e Brasil respondem por 90% do total de casos (WHO, 2005).

No Brasil segundo dados do Ministério da Saúde cerca de 3500 novos casos são reportados ao ano com taxa de letalidade de cerca de 10 %. A doença está distribuída em 19 estados da federação atingindo quatro das cinco regiões brasileiras. Sua maior incidência no Brasil encontra-se na região Nordeste que representa 70% dos casos, seguida pela região Sudeste, a região Norte e, finalmente, a região Centro-Oeste. (Ministério da Saúde, 2005).

Inicialmente, a LV foi descrita como uma doença esporádica, do ambiente silvestre ou rural, atingindo indiferentemente seres humanos ou cães que vivessem em contato

íntimo com a mata; posteriormente foi caracterizada como de ocorrência endêmica, com surtos epidêmicos esporádicos, em zonas de “boqueirão” de áreas rurais do nordeste brasileiro. Na atualidade a LV vem apresentando nítido processo de transição epidemiológica, apresentando incidência crescentes nas áreas onde ocorria tradicionalmente; expansão geográfica para estado mais ao sul do país além de um franco processo de urbanização em cidades localizadas em regiões distintas, como o Nordeste e o Sudeste. Cidades como: Boa Vista e Santarém (Região Norte); Teresina, São Luiz, Natal e Aracajú (Região Nordeste); Montes Claros, Araçuaí, Sabará, Perdoes, Belo Horizonte e Rio de Janeiro (Região Sudeste) e Cuiabá (Região Centro-Oeste) já vivenciaram ou vivenciam recentemente, epidemias de LV humana ou canina (Alves e Bevilacqua, 2004).

Os vetores da LV são insetos denominados flebotomíneos. No Brasil, duas espécies, até o momento, estão relacionadas com a transmissão da doença: *Lutzomya longipalpis* e *Lutzomya cruzi* (Santos et al., 1998). Apresentam ampla distribuição geográfica no país sendo inicialmente encontrados em regiões de matas onde participavam do ciclo primário da doença. Progressivamente, entretanto, houve adaptação destes insetos ao ambiente rural e, mais recentemente, em ambientes urbanos. O ciclo biológico do flebotomo se processa no ambiente terrestre rico em matéria orgânica e de baixa incidência luminosa e compreende quatro fases de desenvolvimento: ovo, larva (com quatro estágios), pupa e adulto. Os insetos adultos alimentam-se de carboidratos e as fêmeas necessitam de sangue para o desenvolvimento dos ovos. Seu hábito alimentar é eclético podendo realizar o repasto sanguíneo em várias espécies de animais vertebrados, entretanto apresenta elevada cinofilia e antropofilia, confirmando assim seu importante papel epidemiológico como vetor da LV (Reithinger, et al. 2001).

Ao ingurgitar o sangue de um hospedeiro vertebrado parasitado por *Leishmania*, a fêmea do flebotomo ingere também macrófagos parasitados com formas

amastigotas do parasito que são liberadas no trato gastro intestinal do inseto transformando-se em formas infectantes promastigotas metacíclicas. Ao realizarem novo repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado liberam estas formas promastigotas juntamente com a saliva. Sob a pele do hospedeiro os parasitos são fagocitados por células do sistema mononuclear fagocitário. No interior da célula os parasitos diferenciam-se em formas amastigotas e se multiplicam intensamente até o rompimento celular. Ocorre, então, a liberação do parasito e conseqüente fagocitose por novos macrófagos, em um processo contínuo. Desta forma ocorre disseminação hematogênica para outros tecidos ricos em células do sistema mononuclear fagocitário, como linfonodos, fígado, baço e medula óssea (Andrade, L.M, 2006).

O cão é o mais importante reservatório da LV no meio urbano, sendo responsável pela manutenção da doença em áreas endêmicas, entretanto outros mamíferos da família *Canidae* também estão envolvidos no ciclo da doença em ambientes silvestre ou rural como lobos, chacais e principalmente a raposa cujas taxas de infecção, em estudo realizado na Espanha, estão próximas das taxas de infecção por *Leishmania* em cães. Outros animais no Brasil e em países europeus já foram descritos como reservatórios secundários da LV como marsupiais no Brasil e ratos da espécie *Rattus rattus* na Itália e Espanha (Alvar, Amela e Molina, 1995).

A estratégia de controle da LV utilizada no Brasil é recomendada pela Organização Mundial de Saúde e baseia-se em três pontos: inquérito sorológico canino e eutanásia de cães sororeagentes, eliminação do vetor invertebrado com medidas de controle ambiental e tratamento de casos humanos (Ministério da Saúde, 2005). Apesar destas medidas de controle, inúmeros artigos científicos e debates vêm sendo realizados, principalmente no que tange a realização da eutanásia dos animais soros positivos. Em artigo publicado em 2004 por Alves e Bevilacqua sobre o caso da

epidemia de LV em Belo Horizonte no período de 2003 a 2007, demonstrou-se, através de cálculo estatístico considerando-se a especificidade e sensibilidade do exame de RIFI utilizado para o inquérito sorológico na cidade, que dos 400.566 animais diagnosticados como negativos, 2.003 seriam, na verdade, falsos negativos e dentre os 15.117 positivos, 12.925 seriam falso positivos. Estes dados justificam a grande resistência de parte dos clínicos veterinários de pequenos animais na realização da eutanásia dos animais soro positivos.

Pesquisadores espanhóis (Alvar, Amela e Molina, 1995) discutiram a alta prevalência de casos de leishmaniose visceral canina em relação à baixa incidência de casos humanos em áreas endêmicas naquele país e concluíram que estes dados se devem ao fato de que a prevalência de notificações caninas incluem casos clínicos e subclínicos, enquanto que a prevalência de casos humanos se refere apenas aos casos clínicos declarados. Em estudo realizado mediante provas cutâneas em uma população humana residente em área endêmica de LV, demonstrou-se 14 a 30% de contato com o parasito, cifras aproximadas às taxas de prevalência da doença em cães (Gramiccia, et al, 1990).

2.1.2. Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA)

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma zoonose com distribuição mundial, que tem por agente etiológico um protozoário do gênero *Leishmania*. As manifestações patológicas diferem muito em sua gravidade e efeito sobre a saúde e seu controle é dificultado pela existência de vetores de várias espécies de flebotômíneos do gênero *Lutzomyia*, para as quais mais de cem espécies de animais podem atuar como reservatório (WHO, 2005).

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), a LTA ocorre em 88 países e sua notificação é compulsória em apenas 30 deles. Do total de casos já registrados de Leishmaniose Tegumentar (LT), 90% ocorreram em apenas 6 países: Irã,

Arábia Saudita, Síria e Afeganistão (Velho Mundo), Brasil e Peru, na América do Sul. A LTA ocorre nas Américas desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina. O foco mais importante é o sul americano, que compreende todos os países, com exceção do Uruguai e do Chile (Gontijo e Carvalho, 2003).

A incidência da LTA no Brasil tem aumentado, nos últimos 20 anos, em praticamente todos os estados. Surto epidêmicos têm ocorrido nas regiões Sudeste, Centro-Oeste, Nordeste e, mais recentemente, na região Amazônica, relacionados ao processo predatório de colonização (Marzochi, 1994). Nos últimos anos, o Ministério da Saúde registrou média anual de 35 mil novos casos de LTA no país (Ministério da Saúde, 2000).

A LTA constitui grave problema de saúde pública não só por sua alta incidência e ampla distribuição geográfica no Brasil e em outros países do mundo, mas também na possibilidade de assumir formas destrutivas, desfigurantes e também incapacitantes, com grande repercussão no campo psicossocial do indivíduo (Gontijo e Carvalho, 2003).

Em 1972, com base nos estudos sobre o comportamento das leishmanias em animais experimentais, em meios de cultura e no tubo digestivo de flebotômíneos, Lainson e Shaw (1987) introduzem a idéia dos dois complexos ou grupos de *Leishmania* do Novo Mundo: *braziliensis* e *mexicana*. Em 1987, a classificação foi modificada pela inclusão dos subgêneros *Leishmania* e *Viannia* (Lainson & Show, 1972; Lainson & Show, 1987; Shaw, 1994).

As principais espécies causadoras de doença tegumentar humana no Brasil estão classificadas da seguinte maneira:

- 1- Subgênero *Viannia*, compreendendo o complexo *Leishmania braziliensis* com as espécies *L. braziliensis* e *L. peruviana* e o complexo *Leishmania guyanensis* com as espécies *L. guyanensis*, *L. panamensis*, *L. lainsoni* e *L. naiffii*;
- 2- Subgênero *Leishmania*, com as espécies viscerotrópicas agrupadas no

complexo *Leishmania donovani*, os representantes dermatotrópicos do Velho Mundo alocados em complexos como *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica* e as espécies do Novo Mundo *L. amazonensis* e *L. mexicana* formando um único complexo, o *Leishmania mexicana* (Rioux *et al.*, 1990) (Grimaldi & Tesh, 1993).

Shaw (1994) lista 30 espécies de *Leishmania* dermatotrópicas, das quais 10 ocorrem no Velho Mundo e 20 no Novo Mundo. Todas as espécies do Velho Mundo pertencem ao subgênero *Leishmania* e sete infectam o homem. Dentro deste mesmo subgênero, existem onze espécies no Novo Mundo e apenas cinco não foram encontradas no homem. Parasitos do subgênero *Viannia* ocorrem apenas no Novo Mundo e de nove espécies, oito foram encontradas infectando o homem.

Os parasitos do complexo *braziliensis* são menores e raros nas lesões e o crescimento em meio de cultura é difícil. Quando inoculado em hamster produzem pequenos nódulos de evolução lenta, sem disseminação metastática. As leishmanias do complexo *mexicana* são maiores, e as lesões são ricas em formas amastigotas, disseminam-se por metástases e crescem bem em meios de cultura (Costa, 1998).

No Brasil seis espécies de *Leishmania*, pertencentes aos subgêneros *Leishmania* e *Viannia* foram identificadas com causadoras da LTA:

1 – *Leishmania (Viannia) brasiliensis*: é a espécie mais prevalente no homem e pode causar lesões cutâneas e mucosas. É encontrada em todas as zonas endêmicas do País, desde o norte até o sul, tanto em áreas de colonizações antigas ou recentes, estando geralmente associada à presença de animais domésticos. É transmitida por diferentes espécies de flebotomíneos com *Lutzomia whitmani*, *L. wellcomei* e *L. intermédia*, dentre outras (Lainson & Shaw, 1987).

2 – *Leishmania (V.) guyanensis*: causa sobretudo lesões cutâneas. Ocorre na margem

norte do Rio Amazonas em áreas de colonização recentes, estando associadas com desdentados e marsupiais. As principais espécies flebotomíneas envolvidas na transmissão são *L. umbratilis*, *L. anduzei* e *L. whitmani* (Lainson & Shaw, 1987).

3 – *Leishmania (V.) naiffi*: ocorre na Amazônia, nos estados do Pará e Amazonas, tendo o tatu como reservatório natural. O parasita causa LTA de evolução benigna e seus principais vetores são *L. squamiventris*, *L. paraensis* e *L. ayrozai* (Lainson & Shaw, 1987).

4 – *Leishmania (V.) shawi*: responsável por casos esporádicos no Amazonas e Pará, tem como reservatórios vários animais silvestres como macacos, preguiças e procionídeos e como vetor a *L. whitmani*. (Shaw & Lainson, 1975)

5 – *Leishmania (V.) iainsoni*: registrada apenas na Amazônia, tem a paca como animal suspeito de reservatório natural e a *L. ubiquitalis* como vetor (Shaw & Lainson, 1975).

6 – *Leishmania (Leishmania) amazonensis*: agente etiológico da LTA, incluindo a forma anérgica ou leishmaniose cutânea difusa. Seus reservatórios são roedores, marsupiais e os principais vetores a *L. flaviscutellata* e *L. olmec*. (Shaw & Lainson, 1975).

Como ficou claro nas descrições acima, inúmeros vetores do gênero *Lutzomia* estão envolvidos na transmissão das várias formas da LTA, dependendo da região e da espécie da *Leishmania*. Trabalhos vêm demonstrando uma grande capacidade das espécies de flebotomos *L. intermédia* e *L. whitmani* em se adaptarem à ambientes antrópicos domiciliares e peridomiciliares, localizados em áreas de desmatamento, promovendo um novo perfil epidemiológico da LTA através da transmissão do parasita aos animais domésticos que passaram, então, a desempenhar papel como reservatórios da

doença (Gomes e Galati, 1989; Dourado, et al, 1989; Teodoro, et al, 1991; Costa, 1998).

No estudo dos reservatórios animais de LTA, os roedores têm grande importância. A ecologia e epidemiologia da *Leishmania amazonensis* está bem estudada na região Norte do Brasil. Foram descritas 13 espécies de mamíferos silvestres albergando o parasito, sendo a mais importante o "rato de espinho" (*Proechimys*), que raramente desenvolve a doença (Lainson, 1988). No estudo de surto de LTA feito por Bastos (1978) no Vale do Ribeira, São Paulo, demonstrou-se que o aumento da população de roedores, em virtude da sobra de alimentos, parece ter sido fator importante para o desencadeamento do surto epidêmico. Vasconcelos *et al.* (1994) ressaltam que, embora muitos dos estudos que identificam roedores infectados sejam baseados na observação de amastigotas nos tecidos, sem posterior caracterização da espécie de *Leishmania*, esses achados sugerem que os roedores participam do ciclo de transmissão doméstico/peridoméstico da LTA, juntamente com os cães e, infelizmente, não se faz captura e investigação de roedores em áreas de LTA.

Forattini (1960) levanta a hipótese de que espécies de *Leishmania* em seu hábitat florestal primitivo teriam se adaptado ou estariam se adaptando a animais ali existentes, inclusive ao homem e animais domésticos, e que o tipo da lesão pode funcionar como indício desta adaptação do parasito ao hospedeiro, de modo que, quanto maior a adaptação, menor a gravidade da lesão, podendo atingir um estado de equilíbrio em que estas não se manifestariam mais, de tal maneira que estes hospedeiros podem passar a desempenhar a função de reservatório do parasita. Lainson e Shaw (1972) reforçam que, entre animais silvestres, a infecção tende a ser benigna e inaparente, sugestiva de uma relação equilibrada resultante de uma antiga associação entre hospedeiro - parasita.

As estratégias de controle da LTA no Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde (2000), devem ser específicas, conforme a

situação epidemiológica de cada local e região. É fundamental o conhecimento do maior número de casos suspeitos; diagnóstico e tratamento precoce dos casos confirmados; identificação do agente etiológico circulante na área; conhecimento das áreas de transmissão e redução do contato homem-vetor por meio de medidas específicas.

2.2 - Eletrocardiografia

Tem-se por definição do eletrocardiograma (ECG), o registro gráfico da atividade elétrica do coração captado através da superfície corporal (Gabay, 2001).

O conceito de emanção de ondas elétricas a partir dos órgãos foi proposto em 1786 por Aloygio Galvani e, desde então, muitos pesquisadores estudaram esta tese, fornecendo bases científicas que davam crédito ao proposto por Galvani e contribuíram para melhor compreensão dos fenômenos elétricos que ocorriam nos tecidos vivos (Tilley, 1992).

Gabriel Lippmann, em 1875 construiu um aparelho denominado eletrômetro capilar, que conseguia medir a emanção das ondas elétricas de alguns órgãos. Chamou este aparelho de Galvanômetro em homenagem a Aloygio Galvani (Tilley, 1992).

August D. Waller em 1887, utilizando o eletrômetro capilar de Lippmann, registrou pela primeira vez a emanção elétrica do coração, utilizando em suas experiência um gato, o próprio cão e o homem, e observando o traçado obtido, concluiu que as ondas eram semelhantes, apesar das espécies distintas. Por suas pesquisas é considerado hoje o pai da eletrocardiografia (Tilley, 1992).

Em 1901, Willem Einthoven desenvolveu um galvanômetro de fita que funcionava através de um mecanismo de corda e a este invento deu o nome de eletrocardiógrafo, nomeando também as ondas obtidas no traçado eletrocardiográfico de ondas P, Q, R, S, T. Por este trabalho foi agraciado em 1924 com o prêmio Nobel de Medicina (Tilley, 1992).

Desde então, a eletrocardiografia evoluiu consideravelmente, tornando-se um

dos recursos diagnósticos mais importantes no estudo dos problemas cardiovasculares (Tilley, 1992).

Para uma melhor compreensão do traçado eletrocardiográfico e das ondas que o compõem se faz necessário uma breve revisão sobre o sistema de geração e condução do impulso elétrico no músculo cardíaco.

O sistema de condução é formado por um conjunto de células musculares diferenciadas que apresentam a capacidade de despolarizar-se automaticamente e de conduzir o impulso elétrico de forma mais rápida e eficiente. Desta forma o impulso elétrico que percorre a musculatura cardíaca ocorre de maneira altamente organizada, rítmica e numa seqüência lógica (Gabay, 2001).

A geração do potencial de ação no músculo cardíaco ocorre em células musculares altamente especializadas denominadas células marcapasso, que apresentam a capacidade de promover despolarização espontânea da membrana. O potencial de repouso estável de membrana de células musculares cardíacas resulta de níveis constantes de permeabilidade ao potássio, ao sódio e ao cálcio. A despolarização das células marcapasso é resultado de uma diminuição espontânea e progressiva da permeabilidade ao potássio, que normalmente tende a sair da célula, promovendo a despolarização da célula ao limiar. À medida em que o potencial de membrana atinge o limiar, há também um aumento na permeabilidade à entrada de íons cálcio, que acelera o processo de despolarização. Uma vez que o limiar para o potencial de ação é atingido, ocorre um aumento repentino na permeabilidade ao sódio, aumento na permeabilidade ao cálcio e uma redução maior à permeabilidade ao potássio. O pico de potencial de ação é alcançado dentro de milissegundos. A permeabilidade ao sódio começa, então, a diminuir, e o potencial de membrana da célula cardíaca começa a retornar para seus níveis de repouso. No entanto, a repolarização é interrompida e existe um platô prolongado, que dura mais de 100 ms. O platô é causado por três condições

que ocorrem nas células musculares: a permeabilidade ao potássio diminui; a permeabilidade ao sódio se mantém elevada, em vez de retornar à sua baixa condição de repouso; e o mais importante, a permeabilidade do cálcio aumenta. O platô termina quando a permeabilidade das células ao potássio aumenta. O efluxo de potássio resultante torna o interior da célula negativo. Também a permeabilidade ao sódio e ao cálcio retorna aos seus níveis baixos, o que diminui o influxo destes íons positivos. Desta forma a célula repolariza para o potencial de repouso normal da membrana (Stephenson, 1992).

O sistema de condução do impulso elétrico no coração é formado pelas seguintes estruturas:

Nodo sinusal ou sino-atrial: É uma pequena faixa de músculo cardíaco especializado, localizado na junção do átrio esquerdo e da parede posterior da veia cava cranial. Em situações de normalidade funciona como o marcapasso cardíaco, pois apresenta a taxa de despolarização espontânea mais rápida entre os possíveis marcapassos cardíacos (Gabay, 2001).

Nodo átrio-ventricular: localizado na junção átrio ventricular direita. Apresenta três partes distintas a zona juncional, responsável por receber o impulso gerado no nodo sinusal e conduzido através do átrio direito; intermédia, isolada do miocárdio e responsável por retardar a passagem do impulso elétrico aos ventrículos através do feixe de Hiss e inclusa ou inferior composta por fibras orientadas longitudinalmente que penetram no feixe de Hiss e conduz o impulso elétrico ao miocárdio ventricular (Tilley, 1992).

Feixes de Hiss: conjunto de fibras de condução que surgem a partir do nodo átrio ventricular e se dirige aos ventrículos a partir do septo interventricular, dividindo-se em dois ramos: ramo direito e ramo esquerdo. O ramo esquerdo subdivide-se em ramo esquerdo anterior, também denominado hemifascículo anterior, e ramo esquerdo posterior, ou hemifascículo posterior. As Fibras de Pukinje são terminações subendocárdicas das

ramificações dos feixes nas paredes dos ventrículos (Tilley, 1992).

O estímulo elétrico do coração se origina no nodo sinusal através de despolarização espontânea, e propaga-se pelos átrios através das fibras musculares dirigindo-se para o nodo átrio-ventricular. O caminho de condução interatrial normalmente é de célula à célula através dos discos intercalares, entretanto existem três feixes de condução inter-atriais que percorrem um caminho direto do nodo sinusal ao nodo átrio-ventricular. Estes feixes são denominados: feixe de Backmann ou internodal anterior; feixe de Wenckenbach ou internodal médio; feixe de Thorels ou internodal posterior.

Ao atingir o nodo átrio-ventricular o impulso elétrico é recebido na zona juncional, sendo conduzido à zona intermédia, onde sofre um pequeno retardo na condução. Este retardo é fundamental para que haja tempo de ocorrência para o enchimento ventricular após a contração dos átrios e abertura das valvas átrio-ventricular.

Após este período de retardo o impulso é conduzido aos feixes de Hiss e Purkinje que são responsáveis pela propagação deste aos ventrículos de forma organizada, promovendo a sístole elétrica ventricular (Tilley, 1992).

Através do conhecimento da fisiologia elétrica do coração podemos discorrer sobre as ondas cardíacas normais geradas no traçado eletrocardiográfico:

Onda P: Representa a resultante de todas as forças elétricas que atuam na despolarização dos átrios. Na realidade, existem duas ondas P, uma referente à despolarização do átrio direito e outra referente a despolarização do átrio esquerdo, mas o eletrocardiograma só tem a capacidade para o registro de uma onda (Tilley, 1992).

Intervalo PR: Representa o tempo transcorrido da geração do estímulo no nodo sinusal ao início da despolarização ventricular. Sua medida deve ser realizada do início da onda P ao início do complexo QRS (Tilley, 1992).

Complexo QRS: Representa a despolarização do miocárdio ventricular. A onda Q é associada à despolarização do septo interventricular, a onda R à despolarização do

ápice cardíaco e paredes livres dos ventrículos esquerdo e direito e a onda S representa a despolarização da base do coração (Tilley, 1992).

Onda T: Representa a repolarização dos ventrículos, sendo que na espécie humana deve apresentar-se positiva em todas as derivações, exceto na derivação aVR (Armstrong, 1970). No cão, entretanto, a orientação da onda T é bastante variável e os limites normais ainda não estão bem estabelecidos (Tilley, 1992).

O intervalo QT corresponde ao período de tempo em que o ventrículo se mantém despolarizado. Finalmente, o segmento ST representa o tempo de repolarização ventricular que segue à contração dos ventrículos (Tilley, 1992).

Como o coração é um órgão tridimensional, as correntes elétricas geradas por ele também apresentam uma posição espacial tridimensional, sendo necessário, portanto, um estudo destas correntes geradas por pelo menos dois planos, um frontal, e outro horizontal. Desta forma foi desenvolvido um sistema de derivações que permite a avaliação da condução do impulso elétrico no coração a partir de vários ângulos distintos, possibilitado, também, a avaliação do eixo de condução do coração, que representa a somatória de forças elétricas geradas no coração (Gabay, 2001).

Derivações Bipolares: Como o nome indica, registra a diferença de potencial elétrico entre dois pólos a partir do plano frontal. É composta por três derivações:

Derivação I ou DI: registra a diferença entre o membro anterior direito representado pelo pólo negativo e o membro anterior esquerdo, representando pelo pólo positivo;

Derivação II ou DII: registra a diferença entre o membro anterior direito, negativo; e o membro posterior esquerdo, positivo;

Derivação III ou DIII: registra a diferença de potencial elétrico entre o membro anterior esquerdo, negativo; em relação ao membro posterior esquerdo, positivo (Tilley, 1992).

Derivações Unipolares Aumentadas: Registram as diferenças de potencial elétrico entre as extremidades e o coração. São

complementares em relação às derivações bipolares e também analisam o plano frontal.

Derivação aVR: Pólo positivo posicionado no membro anterior direito;

Derivação aVL: pólo positivo posicionado no membro anterior esquerdo;

Derivação aVF: pólo positivo posicionado no membro posterior esquerdo (Tilley, 1992).

Derivações unipolares precordiais: Analisam as correntes elétricas a partir do plano horizontal. No cão são descritas quatro derivações precordiais:

Derivação CV₅RL (rV₂): Eletrodo positivo posicionado no quinto espaço intercostal direito próximo à borda do esterno;

Derivação CV₆LL (V₂): Eletrodo positivo posicionado no quinto espaço intercostal esquerdo próximo à borda do esterno;

Derivação CV₆LU (V₄): Eletrodo positivo posicionado no sexto espaço intercostal esquerdo na região da junção costo-condral;

Derivação V₁₀: Eletrodo positivo posicionado sobre o processo espinhoso da sétima vértebra torácica (Tilley, 1992).

O eletrocardiograma é, ainda hoje, um exame insuperável para a avaliação de parâmetros como: frequência cardíaca, ritmo, condução elétrica intracardíaca, avaliação da ocorrência de alterações isquêmicas do miocárdio e o controle terapêutico de determinados fármacos. Apesar do desenvolvimento de técnicas diagnósticas mais modernas o eletrocardiograma ainda é extremamente útil na avaliação de inícios de sobrecargas de câmaras cardíacas e de alterações eletrolíticas sistêmicas (Gabay, 2001).

2.3. EcoDopplercardiografia

Mais do que qualquer outra tecnologia, desde o advento da radiologia, a aquisição de imagens ultrassonográficas do coração e dos grandes vasos, dita Ecocardiografia, mudou a forma como a anatomia cardíaca e sua função são clinicamente avaliadas (Kienle e Thomas, 1995). É uma técnica que requer conhecimentos amplos em anatomia, fisiologia e fisiopatologia do sistema cardiovascular, sendo, portanto,

preferencialmente realizada por um cardiologista (Ohara e Aguilar, 2001).

A obtenção de um exame ecocardiográfico pressupõe a utilização preferencial de uma sonda setorial capaz de fazer penetrar os ultrasons (US) através do espaço intercostal, sendo a estrutura óssea opaca aos US. A frequência de US mais genericamente utilizada em pequenos animais é de 5 Mega Hertz (MHz), frequências entre 3,5 e 7,5 MHz são úteis para cães de raças gigantes e cães miniaturas ou gatos, respectivamente (Luis, 2000).

Cães e gatos raramente necessitam de preparação para a realização do exame ecocardiográfico, assim como a realização de sedação não é necessária, sendo considerada, até mesmo contra-indicada, e utilizada apenas em pacientes pouco cooperativos. Preferencialmente deve ser realizada tricotomia na região do terceiro ao sexto espaço intercostal de ambos os lados do tórax, da região costocondral ao esterno, entretanto imagens satisfatórias também podem ser geradas em muitos animais através da aplicação de boa quantidade de gel para ultra-som (Kienle e Thomas, 1995).

O paciente deve ser colocado em decúbito lateral direito ou esquerdo, dependendo da estrutura cardíaca e da projeção ultrassonográfica a ser estudada, sobre uma mesa de trabalho. Esta mesa de trabalho deve conter uma abertura que permita posicionar o transdutor por debaixo do paciente para a realização do estudo. O objetivo desta mesa é facilitar o acesso do examinador à janela acústica e reduzir um artefato acústico denominado “fenômeno de reverberância”, provocado pela presença de ar nos pulmões. Com o paciente colocado sobre o lado do tórax a ser examinado, há uma redução da quantidade de ar potencialmente prejudicial à obtenção de imagens satisfatórias ao exame Ecocardiográfico (Ohara e Aguila, 2001).

A realização do exame ecorcardiográfico de rotina em pequenos animais contempla três tipos básicos de avaliação: O modo B ou bidimensional, o modo M ou de movimento e o Sistema Doppler (Ohara e Aguila, 2001).

A ecocardiografia bidimensional é a base para a avaliação do exame Ecorcardiográfico completo por orientar a realização das outras técnicas (Modo M e Doppler). As imagens geradas a partir do modo B são anatomicamente familiares e produzidas em tempo real o que permite uma compreensão maior das estruturas cardíacas avaliadas. Desta forma, a ecocardiografia bidimensional representa boa parte do estudo ecoDopplercardiográfico fornecendo informações sobre estruturas cardíacas como o miocárdio ventricular, câmaras ventriculares esquerda e direita, câmaras atriais, válvulas cardíacas e pericárdio; e permite uma avaliação, mesmo que subjetiva, da função e morfologia destas (Kienle e Thomas, 1995).

Através da Ecocardiografia em modo B podemos estudar patologias como miocardites; necroses, calcificações e fibroses miocárdicas; neoplasias cardíacas; dilatação de câmaras cardíacas; hipertrofia e adelgaçamento de parede e septo interventricular; anormalidades de movimentação das paredes como hipocinesia, hipercinesia e acinesia; anormalidades morfológicas nas valvas, músculos papilares e cordoalhas tendíneas; ocorrência de edema pericárdico, entre outras (Ohara e Aguila, 2001).

A ecocardiografia em modo M ou modo de movimento utiliza o modo bidimensional como base para a orientação e obtenção de sus cortes ultrassonográficos. Representa imagens monodimensionais, através da utilização de um feixe ultrassonográfico extremamente fino que detecta apenas movimentos axiais das estruturas avaliadas, ou seja, na direção ou contra o transdutor. A profundidade é representada no eixo vertical, e o tempo representado no eixo horizontal. A realização simultânea do eletrocardiograma fornece referência para o ciclo cardíaco (Kienle e Thomas, 1995).

O modo M permite avaliar medidas específicas das câmaras cardíacas, tanto ventriculares como atriais, e de estruturas do coração, em especial o septo interventricular e a parede posterior do ventrículo esquerdo,

tanto em sístole como em diástole; o diâmetro do átrio esquerdo e da raiz da aorta e sua relação. A utilização destas medidas é fundamental para o diagnóstico definitivo de algumas cardiomiopatias, permitindo determinar a ocorrência de dilatação ou hipertrofia do miocárdio ventricular, além da presença de sobrecargas de volume ou de pressão (Ohara e Aguila, 2001).

A determinação de parâmetros de função cardíaca também é obtida através do modo M, dentre estes podemos citar:

Fração de Encurtamento Sistólico do Ventrículo Esquerdo (FES): representa um índice do estudo da contratilidade miocárdica do ventrículo esquerdo baseando-se na dimensão cavitária ventricular esquerda em sístole e em diástole.

Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FE): Representa a transposição do valor obtido no cálculo da fração de encurtamento, que baseia-se na dimensão da cavidade ventricula esquerda, para um valor volumétrico, traduzindo uma fração de ejeção sistólica. É menos fidedigna que a leitura direta da fração de encurtamento sistólico, mas ainda assim é muito utilizada como parâmetro para a avaliação da função do ventrículo esquerdo.

Índice de Volume Telesistólico: Retrata o volume sistólico final do ventrículo esquerdo em função da superfície corporal do paciente. É expresso por ml/m^2 (Luis,200).

Outros parâmetros de função sistólica são descritos, mas sua utilização se restringe a ocorrência de patologias específicas (Kienle e Thomas,1995; Luis,200; Ohara e Aguila, 2001).

O sistema Doppler é um tipo específico de exame ultrassonográfico que utiliza a mudança na frequência do feixe de ultra-som quando este reflete nas células sanguíneas em movimento, gerando imagens da velocidade do fluxo sanguíneo. Quando representadas graficamente as imagens nos permitem determinar o tempo, a direção e a característica do fluxo sanguíneo estudado dentro do coração e dos vasos. As imagens do Sistema Doppler detectam fluxo anormais, possibilitando o diagnóstico de obstrução, estenose, regurgitação e “shunt” cardíaco

além de permitir uma quantificação destas alterações à partir de parâmetros hemodinâmicos. Representa um tipo de exame particularmente importante na definição do diagnóstico de doenças valvulares adquiridas e doenças cardíacas congênitas, condições na qual a ocorrência de murmúrios cardíacos e fluxos sanguíneos anormais são comuns (Kienle e Thomas, 1995).

2.4 . Drogas Antimoniais Pentavalentes

O uso de drogas derivadas do metal antimônio (Sb), data do início do século XX quando as primeiras formulações de drogas antimoniais trivalentes (Sb^{+3}) foram desenvolvidas e demonstraram potencial parasiticida. Em 1912 Gaspar Vianna adaptou o Tártaro Emético (Tartrato de antimônio III potássio), uma formulação de antimonial trivalente (Sb^{+3}), utilizado e reconhecidamente efetivo no tratamento da tripanossomíase africana, ao tratamento de infecções por *Leishmania brasiliensis* na América do sul. (Beneth & Shaw, 2002). Rapidamente o Tártaro Emético tornou-se largamente utilizado em todo o mundo como droga para tratamento da LV e LTA, entretanto apresentava alta toxicidade e efeitos colaterais importantes. A partir de então novas formulações com antimoniais trivalentes foram desenvolvidas no sentido de reduzir a toxicidade como o Estibophen e a Anthimalina (Demicheli, 1999).

Em 1920 foi sintetizada a primeira droga antimonial pentavalente (Sb^{+5}), reconhecidamente menos tóxica do que as formulações antimonais trivalentes, denominada ácido fenilestibonico. Em 1937 foi sintetizado por Schmidt na Alemanha o estibogluconato de sódio, um antimonial pentavalente mais estável e menos tóxico do que os utilizados até então (Beneth e Shaw, 2002).

Existem hoje no mercado, duas formulações de drogas antimoniais pentavalentes: o estiboglucolato de sódio, cuja apresentação comercial mais conhecida é o Pentostan[®], e o antimoniato de N-metilglucamina ou antimoniato de meglumina, formulação com nome comercial de

Glucantime[®] (Marsden, 1985). Surpreendentemente, a exata estrutura química destes compostos ainda não é bem conhecida.

Demicheli et al. (1999) sintetizaram o antimoniato de meglumina a partir do óxido de antimônio hidratado obtendo a fórmula $C_7H_2ONO_9Sb. 3 H_2O$. São consideradas, ainda hoje, as drogas de escolha para o tratamento das leishmanioses em todas as suas formas em humanos na maioria dos países onde estas doenças ocorrem de forma endêmica, com índices de cura de cerca de 80% (Sundar et al., 1998, Paula et al., 2003, Oliveira et al., 2005). No Brasil a droga é distribuída gratuitamente em postos de saúde para o tratamento das leishmanioses e sua venda é vetada, sendo seu uso proibido para o tratamento da leishmaniose visceral no cão (Ministério da Saúde, 2005).

Em países da Europa e do Oriente médio como França, Espanha, Itália, Portugal e Israel, o tratamento de cães com leishmaniose visceral é prática rotineira, sendo que o protocolo terapêutico mais utilizado continua sendo com drogas antimoniais pentavalentes, entretanto, aumento na dose, no período de tratamento, redução no intervalo de administração e a associação desta droga a outros fármacos como o Alopurinol, vêm sendo preconizado, devido à ocorrência cada vez mais freqüente de resistência do parasita ao antimonial (Lamothe, 1999). Este fato vem sendo demonstrado por inúmeros trabalhos, que incriminam o tratamento da leishmaniose visceral canina à redução da eficácia da droga à *Leishmania* (Gramiccia, 1992; Carrió e Portus, 2002).

Em meados da década de 1930, quando o uso dos antimoniais pentavalentes teve início no tratamento das leishmanioses, doses de 10 mg/kg/dia, durante 6 a 10 dias, eram consideradas satisfatórias para o controle dos sinais clínicos da doença no homem. Observou-se, entretanto, uma redução da responsividade à droga no início da década de 1970 e este fato provocou a elevação da dose normalmente recomendada para 20 mg/kg/dia, durante 30 dias, chegando mesmo a doses superiores como 75

mg/kg/dia, durante 15 dias (Chulay et al., 1985; Sundar et al., 1998; Segura e García Bolao, 1999).

A forma de ação dos antimoniais ainda não está bem explicada, acredita-se que a droga tenha o potencial de inibir seletivamente as enzimas fosfofrutoquinase e piruvatodehidrogenase responsáveis pela oxidação glicolítica e de ácidos graxos, bloqueando, desta forma, a síntese de GTP e ATP na *Leishmania* (Amusatogui, et al. 1995; Beneth e Shaw, 2002).

Apesar da larga utilização dos antimoniais desde o início do século XX, muito pouca informação estava disponível na literatura acerca da farmacocinética destas drogas até a década de oitenta, quando trabalhos mais consistentes sobre este tema começaram ser produzidos. Alguns trabalhos da década de quarenta e cinquenta haviam determinado a concentração sanguínea de antimônio (Sb) 15 a 30 minutos após a administração do estibogluconato de sódio, demonstraram ainda, uma rápida excreção do antimônio pela urina, após administração do antimoniato de meglumina. Como estes trabalhos, entretanto, não haviam utilizado regimes de múltiplas doses ou modelos farmacocinéticos para a análise de seus dados, não era possível prever os níveis sanguíneos da droga durante o curso dos tratamentos, fazendo com que as dosagens recomendadas fossem determinadas empiricamente pelos fabricantes (Chulay, et al. 1988).

Rees et al (1980) demonstraram que a maior parte do antimônio era excretado pela urina em 24 horas. Chulay et al (1988) apresentaram importante trabalho realizado com pacientes portadores de leishmaniose visceral e tratados com antimoniato de meglumina e estibogluconato de sódio, por via intra muscular, na dose de 10 mg Sb/ Kg, durante 30 dias. Observaram grande semelhança na farmacocinética das duas drogas. O pico de concentração sanguínea do antimônio ocorre aproximadamente 2 horas após a dose inicial, rápida eliminação pela urina é observada nas primeiras 24 horas. A concentração sanguínea mínima do antimônio, entretanto, aumenta

gradativamente durante o período total de tratamento, demonstrando a ocorrência de um acúmulo do metal no organismo. De acordo com os autores, a toxicidade crônica dos antimoniais pentavalentes, manifestada pela ocorrência de alterações eletrocardiográficas, parece ser explicada por este fato.

O modelo farmacocinético proposto por Chulay et al (1988) em humanos, para as drogas antimoniais, foi descrito como um modelo de dois compartimentos e três fases. O primeiro dos compartimentos cinéticos hipotéticos representa um compartimento central que inclui o sangue ou volume plasmático total onde a droga é absorvida após administração e rapidamente excretada pela urina. O segundo compartimento representa um compartimento periférico, onde a droga é distribuída, e pode estar relacionado com a conversão *in vivo* do antimonial pentavalente em antimonial trivalente. As fases descritas pelo modelo farmacocinético representam a fase inicial de absorção com meia vida média de cerca de 0,85 horas, uma fase de eliminação rápida do antimônio com meia vida de 2,02 horas e uma fase terminal de eliminação lenta do metal com meia vida média de 76 horas. Esta última fase de eliminação lenta também está relacionada à conversão do antimonial pentavalente em antimonial trivalente *in vivo*.

Tassi et al (1994) determinaram o perfil farmacocinético do antimoniato de meglumina em cães após administração endovenosa, intramuscular e subcutânea. Observaram uma diferença marcante na farmacocinética da droga entre cães e humanos, sendo que o período de eliminação lenta da droga após administração intramuscular apresenta-se bem mais rápido no cão do que no homem tendo cerca de 42 minutos no cão em comparação à 8,7 horas no homem. Os mesmos autores ainda relataram maior biodisponibilidade da droga e tempo de eliminação urinária mais lento na aplicação subcutânea e intramuscular em relação à via endovenosa no cão, sugerindo que, para esta espécie, as via de administração subcutânea e intramuscular são as mais indicadas para a manutenção da concentração terapêutica do antimônio no

plasma. Valladares et al, (1996) apresentaram resultados semelhantes em relação à biodisponibilidade do antimonial pentavalente em função da via de administração no cão, e demonstraram, ainda, que mais de 80 % da droga é excretada na urina nas primeiras nove horas após administração. Estes dados levaram os autores a sugerir menores doses e intervalos de aplicação, pois o esquema até então em uso para o tratamento da leishmaniose visceral no cão, de 100 mg/kg, deixaria o animal com um período de 12 horas sem a concentração plasmática de Sb necessária para um bom resultado terapêutico.

Estudando a farmacocinética do antimoniato de meglumina em cães experimentalmente infectados por *L. infantum*, Valladares et al. (1997) demonstraram não haver diferenças entre o comportamento cinético da droga quando administrada na dose de 75 mg/kg/12horas em relação à administração de 100 mg/kg/24 horas. Picos de concentração plasmática, bem como maiores concentrações do Sb, entretanto, foram obtidos com o segundo esquema terapêutico, o que minimizaria os riscos da ocorrência de resistência dos parasitas ao antimônio. Como não foram observados efeitos colaterais na administração por via subcutânea, e a administração intramuscular apresentou efeitos colaterais importantes como fibroses musculares e abscessos, os autores sugeriram a via subcutânea como preferencial para o tratamento da LV canina com antimoniato de meglumina. Amusatogui et al (1995) citam, entretanto, a ocorrência de abscessos e tumefação no local da administração do antimonial também por via subcutânea em cães.

Os tratamentos com drogas antimonias são normalmente reconhecidos como seguros, entretanto sua ação hepatotóxica, nefrotóxica e cardiotoxicidade é bem conhecida em humanos (Oliveira et al, 2005). Os efeitos colaterais mais comumente observados são artralgias, mialgias, elevação transitória das enzimas hepatocelulares, alterações gastro intestinais como náuseas e

diarréia e alterações eletrocardiográficas (Saenz et al, 1991) (Sundar et al, 1998).

Em estudo realizado para avaliar a ocorrência de efeitos colaterais em pacientes humanos submetidos ao tratamento com estibogluconato de sódio, 62% apresentaram artralgias e 56% dos pacientes apresentaram mialgias. Os distúrbios gastro intestinais foram menos frequentes com uma incidência de 12,5% da ocorrência de náusea, diarréias, dores abdominais ou anorexia. A elevação das enzimas hepáticas ocorreram em 37% dos pacientes (Saenz et al, 1991). Em pacientes humanos portadores de co-infecção HIV-leishmania efeitos colaterais importantes vêm sendo relatados incluindo pancreatite aguda, insuficiência renal aguda e leucopenia (Delgado, 1999).

Paula et al (2003) observaram a ocorrência de alterações laboratoriais como elevação da creatinina sérica, piúria, leucopenia, eosinofilia e elevação de transaminases em 42,2% dos pacientes portadores de LTA e tratados com antimoniato de n-metil glucamina. A avaliação da série vermelha do hemograma não apresentou alterações. Os autores descreveram ainda, que a queixa mais freqüente referida pelos pacientes tratados com esta droga são artralgias e mialgias. Em cães, efeitos colaterais semelhantes aos observados em humanos são descritos, como alterações inflamatórias e dor no local de administração da droga, nefrotoxicidade, elevação das enzimas hepáticas e distúrbios gastrointestinais (Amusatogui, et al, 1995; Baneth & Shaw, 2002).

As alterações eletrocardiográficas provocadas pelo uso dos antimonias em pacientes humanos vêm sendo descritas há muitos anos. Lacerda Jr. et al (1965) concluíram não haver diferença estatística em relação à freqüência e característica das alterações eletrocardiográficas observadas em homens tratados com antimonias trivalentes ou pentavalentes. Os sinais de alterações cardíacas, os mais comumente observados durante o tratamento com os antimonias estão relacionadas com a repolarização ventricular, sendo que, 50% dos pacientes submetidos a estes tratamentos apresentam

redução na amplitude e inversão da onda T do ECG. O sinal mais importante de aumento da cardiotoxicidade da droga para um indivíduo é a ocorrência de infradesnívelamento do segmento ST e prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc), obtido através da correlação do intervalo QT real, em relação à frequência cardíaca medida através do intervalo entre ondas R (Intervalo R-R), sendo que um aumento de 0,03 segundos ou um valor absoluto acima de 0,50 segundos já pode ser considerado significativo em humanos. Outras anormalidades eletrocardiográficas durante o tratamento com drogas antimonais menos comuns são, redução ou elevação da voltagem da onda P, redução da amplitude do complexo QRS e onda U proeminente (Chulay et al, 1985).

As alterações eletrocardiográficas desenvolvem-se gradualmente durante o curso do tratamento e ocorrem mais frequentemente em terapias de longa duração e doses elevadas, apresentam a tendência a desaparecerem dois meses após a interrupção do tratamento (Antezana et al, 1992; Herwaldt e Berman, 1992).

Ribeiro et al (1999) avaliaram o traçado eletrocardiográfico de 62 pacientes, portadores de LTA, tratados com antimonais pentavalentes na dose de 15 mg/kg/dia, durante 10 dias. Os resultados demonstraram um prolongamento do intervalo QT em todos os pacientes avaliados, sendo que, em sete destes houve um aumento importante do intervalo QT, acima de 0,50 seg. Este estudo demonstrou a ocorrência de sinais de cardiotoxicidade mesmo em doses mais baixas e por um curto período de tratamento e sugere a realização de exames eletrocardiográficos de rotina para todos os pacientes submetidos a este tratamento.

O relato da ocorrência de arritmias ventriculares relacionadas ao tratamento com drogas antimonais é recente, sendo que as primeiras publicações que descrevem este fenômeno datam do final da década de 1990. A morte súbita em pacientes submetidos a estes tratamentos, entretanto, já vinha sendo descrita na literatura médica, principalmente quando altas doses do medicamento eram utilizadas, em que os autores sugeriam como

causa do óbito a ocorrência de arritmias ventriculares malignas, mas ainda sem haver comprovação da ocorrência destas (Chulay et al, 1985; Ortega-Canicer et al 1997; Ribeiro et al., 1999).

Ortega-Canicer et al (1997) relataram o primeiro de arritmia ventricular maligna, denominada *Torsade de Pointes*, em um paciente portador de leishmaniose visceral e submetido a tratamento com drogas antimonais. O paciente foi internado devido à ocorrência de episódios de síncope que, posteriormente, foram relacionadas com a arritmia ventricular observada. Seu eletrocardiograma demonstrou a presença de grande prolongamento do intervalo QT.

Em seguida a este relato surgiram outros com características semelhantes. Vigner et al (1998) descreveram o desenvolvimento de *torsade de pointes*, em uma mulher de 69 anos, sem antecedentes de cardiopatia, portadora de LTA e em tratamento com antimonato de meglumina há 25 dias na dose de 20 mg/kg/dia. Nesta descrição foi relacionado como fator predisponente, além da ocorrência do prolongamento do intervalo QT no ECG, a presença de um quadro de hipopotassemia severa devido a uma nefropatia aguda.

Sundar et al (1998), descreveram aumento exacerbado da cardiotoxicidade de um lote de antimonais utilizado, provocando uma série de efeitos colaterais com o desenvolvimento de sintomas de origem cardíaca em seis dos oito pacientes tratados com drogas provenientes deste lote. Também nestes pacientes foi observado um aumento exacerbado da duração do intervalo QT do ECG e a evolução de arritmias ventriculares, sendo que um dos pacientes apresentou *torsade de pointes*. Nesta situação foi comprovada uma elevação na osmolaridade da droga de aproximadamente 300 mOsm/l, demonstrando fabricação inadequada com conseqüente aumento na toxicidade desta.

Segura e García-Bolao (1999) descreveram caso em que o uso de alta dosagem de antimonato de meglumina na dose de 75 mg/kg/dia, durante 15 dias, associado a prescrição do antiarrítmico amiodarona foram responsáveis pela

evolução de *torsades de pointes* em um homem de 75 anos. Neste relato concluiu-se que houve sinergismo na ação das duas drogas em relação ao prolongamento do intervalo QT do ECG, promovendo a ocorrência da arritmia ventricular maligna.

No Brasil foram descritos dois casos de morte súbita causada por antimoniatto de meglumina em pacientes portadores de LTA e tratados com Glucantime® na dose de 20 mg Sb/kg/dia. Nestas situações, não foi possível determinar a causa da morte, entretanto os autores citam a ocorrência de arritmia ventricular como o causa mais provável, sendo que em o eletrocardiograma de rotina vinha sendo realizado e os autores descreveram o prolongamento no intervalo QTc como fator predisponente (Sampaio et al, 1988; Oliveira et al, 2005).

A ocorrência das arritmias ventriculares está intimamente ligada às alterações na repolarização ventricular, provocadas pelos antimoniais e evidenciadas pelo aumento na duração do intervalo QT, alterações no segmento ST e onda T do ECG. Estudos experimentais relacionam o alargamento do intervalo QT, provocado por alguns fármacos, com uma modificação dos canais de potássio do miocárdio, a ausência de sintomatologia cardiovascular em pacientes que apenas apresentam alterações eletrocardiográficas na fase de repolarização, é explicada pela inexistência de redução no aporte de oxigênio através das coronárias (Lacerda, 1965). O mecanismo exato das alterações eletrocardiográficas provocadas pelos antimoniais ainda não está bem explicado (Viguer et al, 1998). Recomenda-se cuidado no uso dos antimoniais associados a drogas que, reconhecidamente promovem aumento no intervalo QT do ECG, como quinidina, procainamida, sotalol, amiodarona, antidepressivos tricíclicos, sulfametoxazol/trimetoprim, tetraciclina, eritromicina e cetoconazol (Ribeiro et al, 1999).

3 . MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Local e período:

Este trabalho foi realizado no canil experimental do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte, no período de 10/01/07 a 14/02/07, após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA), com protocolo número 139/2006, na data de 6/12/2006 e posterior autorização pela direção do canil experimental da EV/UFMG.

3.2. Animais:

Foram utilizados 5 cães mestiços, sendo 2 machos e 3 fêmea, hípidos, com idade média de 18 meses, peso entre 5 e 12 kg, oriundos do canil experimental do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Estes animais foram colocados em canis individuais e submetidos a um período de adaptação quando foram devidamente vermifugados, medicados para eliminação de ectoparasitas e vacinados com uma dose de vacina polivalente e anti-rábica. Os animais receberam alimentação composta por ração comercial duas vezes ao dia e água a vontade durante todo período de experimentação.

3.3 . Tratamento com Antimoniatto de Meglumina:

O antimonial pentavalente utilizado foi Antimoniatto de Meglumina sintetizado pela equipe da professora Cynthia Peres Demicheli, no laboratório de química inorgânica do Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais. A droga foi diluída na farmácia Universitária da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais na concentração de 300 mg/ml em água destilada, acondicionada em frasco âmbar e mantida refrigerada durante todo período de experimentação. A administração da droga aos cães foi feita por via subcutânea na região da cernelha, dorso e pescoço dos animais, empregando-se a dose de 50 mg/kg de peso vivo de 12/12 horas durante 30 dias consecutivos.

3.4. Realização de exames eletrocardiográfico e ecoDopplercardiográfico.

O dia anterior à primeira aplicação da droga antimonial foi chamado de T₀, quando se procedeu para cada animal o seguinte:

- Realização exame clínico completo dos animais.
- Realização de traçado eletrocardiográfico em eletrocardiógrafo de fita ECG 40⁴, de acordo com técnica descrita por Tilley, 1992.
- Realização de exame EcoDopplercardiográfico⁵ em ecocardiógrafo que possui os modo bidimensional, modo M, Doppler (Pulsado e contínuo) e Doppler colorido, de acordo com técnica descrita por Kienle e Thomas (1995).

A partir do primeiro dia de aplicação realização dos exames ecoDopplercardiográfico e eletrocardiográfico foram realizados a cada 6 dias no período de 30 dias de tratamento. Estes foram chamados de T₆, T₁₂, T₁₈, T₂₄ e T₃₀, sendo que cada um destes números representa o tempo (em dias), transcorrido a partir do primeiro dia de aplicação da droga.

3.5. Eletrocardiograma:

Foi realizado o registro em fita de 10 derivações sendo duas derivações bipolares (DI, DII, DIII), duas derivações unipolares aumentadas (aVR, aVL, aVF) e quatro derivações pré-cordiais (CV₆LU, CV₅LL, CV₅LR, V₁₀) e avaliados os seguintes parâmetros:

- Frequência cardíaca (FC)
- Ritmo
- Eixo de despolarização (Eixo)
- Amplitude da onda P (Amp. P)
- Duração da onda P (Dur.P)
- Duração do intervalo PR (PR)

⁴ FUNBEC

⁵ HP SONOS 100 CF – Hewlett Packard Company, USA

- Amplitude da onda R (Onda R)
- Duração do complexo QRS (QRS)
- Duração do intervalo QT (QT)
- Segmento ST (ST)
- Amplitude da onda T. (Onda T)

Para fim de avaliação estatística a derivação analisada em parâmetros de amplitude foi a DII.

3.6 . EcoDopplercardiograma:

Os seguintes parâmetro EcoDopplercardiográficos foram avaliados:

- Espessura da parede do ventrículo esquerdo em diástole (PVE_d);
- Espessura da parede do ventrículo esquerdo sístole (PVE_s);
- Espessura septo interventricular em diástole (SIV_d);
- Septo Interventricular em Sístole (SIV_s);
- Diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole (DVE_d);
- Diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole (DVE_s);
- Diâmetro da artéria aorta (Ao);
- Diâmetro do átrio esquerdo (AE);
- Relação átrio esquerdo/aorta (AE/Ao);
- Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FEnc.);
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE);
- Fluxos transvalvares das valvas mitral (Fluxo Mitral), tricúspide (Fluxo Tricúspide), aorta (Fluxo Aorta) e pulmonar (Fluxo Pulmonar).

3.7 . Análise Estatística:

O delineamento estatístico utilizado foi de blocos ao acaso considerando-se cada cão um bloco. A normalidade dos dados foi verificada com o teste de Lilliefors. Os dados foram tratados por análise estatística para comparação de médias e avaliados pelo testes *SNK*, para verificação de significâncias, segundo Snedocor & Cochram (1967). Quando os dados não compunham uma distribuição normal e a transformação não

adequava esta distribuição, foi realizada comparação das médias com teste não

paramétrico de Kruskal-Wallis.



Figura 1 – Posicionamento do animal para realização do exame ecoDopplercardiográfico na mesa de trabalho.

4 . RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Avaliação Clínica

Os animais mantiveram o comportamento ativo e bom apetite durante todo o período de tratamento. Foi observado, entretanto, dor, edema e tumefação no local de administração da droga na região da cernelha que teve início a partir do décimo segundo dia (T_{12}) e persistiu durante todo o restante do período experimental, dificultando a administração da droga no período final de tratamento. O quadro inflamatório apresentou-se como uma grande tumefação da região subcutânea com ocorrência de dor exacerbada no local e foi observado em todos

os animais deste estudo (Fig. 5). Em dois dos cinco animais observou-se a ocorrência de edema subcutâneo no local de administração da droga que, cerca de 12 horas depois, migrou para a região submandibular, onde foi observado um aumento de volume que gradualmente foi sendo reabsorvido. Os efeitos colaterais observados no local de administração do antimonial estão de acordo com o que relata Amusatogui et al (1995). Em torno do décimo oitavo dia (T_{18}) foi observada a ocorrência de sintomas de dor durante a contenção e manipulação dos animais, sugerindo a possibilidade da ocorrência de mialgias e artralguas, como descrito em

humanos (Sundar et al, 1998; Saenz et al, 1991).

Um dos animais apresentou a ocorrência de episódio de diarreia em torno do vigésimo primeiro dia de tratamento. A alteração gastro entérica teve duração de cerca de dois dias e apresentou cura espontânea. Durante este período o animal apresentou leve redução no apetite, mas manteve o comportamento ativo, suas fezes apresentaram consistência líquida e não houve episódios de vômito. Amustagui et al (1995) descreveram que a ocorrência de alterações gastro intestinais nos cães podem estar relacionadas à toxicidade subaguda provocada pelos antimoniais. Quadro clínico

semelhante é relatado em humanos submetidos ao tratamento com antimoniais (Sundar et al, 1998; Saenz et al, 1991).



Figura 2 – Animal I apresentando aumento de volume no local de aplicação da droga na região do pescoço.

4.2 – Parâmetros EcoDopplercardiográfico

As medidas descritivas dos parâmetros EcoDopplercardiográficos, incluindo valores reais por animal, médias,

comparações e desvios padrões, estão listados na forma de tabela de número 1 e na forma de figuras enumeradas de a 3 a 17.

Tabela 1 – Valores Médios e desvios padrões dos parâmetros EcoDopplercardiográficos de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50 mg/kg de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

| | T₀ | T₆ | T₁₂ | T₁₈ | T₂₄ | T₃₀ |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| PVEs (cm) | 1,15 ^a | 1,052 ^a | 1,06 ^a | 1,064 ^a | 1,09 ^a | 1,072 ^a |
| | ± 0,13 | ± 0,17 | ± 0,14 | ± 0,15 | ± 0,25 | ± 0,15 |
| PVEd (cm) | 0,712 ^a | 0,748 ^a | 0,722 ^a | 0,702 ^a | 0,686 ^a | 0,694 ^a |
| | ± 0,9 | ± 0,07 | ± 0,15 | ± 0,08 | ± 0,14 | ± 0,18 |
| SIVs (cm) | 1,004 ^a | 1,004 ^a | 1,028 ^a | 1,022 ^a | 0,944 ^a | 0,892 ^a |
| | ± 0,13 | ± 0,16 | ± 0,24 | ± 0,06 | ± 0,19 | ± 0,15 |
| SIVd (cm) | 0,666 ^a | 0,776 ^a | 0,796 ^a | 0,778 ^a | 0,700 ^a | 0,656 ^a |
| | ± 0,10 | ± 0,15 | ± 0,14 | ± 0,07 | ± 0,13 | ± 0,08 |
| Ao (cm) | 1,658 ^a | 1,600 ^{ab} | 1,596 ^{ab} | 1,524 ^{ab} | 1,568 ^{ab} | 1,480 ^b |
| | ± 0,17 | ± 0,11 | ± 0,16 | ± 0,19 | ± 0,22 | ± 0,17 |
| AE (cm) | 1,822 ^a | 1,680 ^a | 1,744 ^a | 1,608 ^a | 1,676 ^a | 1,708 ^a |
| | ± 0,33 | ± 0,15 | ± 0,27 | ± 0,30 | ± 0,27 | ± 0,28 |
| AE/Ao | 1,092 ^{ab} | 1,044 ^b | 1,090 ^{ab} | 1,046 ^b | 1,068 ^{ab} | 1,146 ^a |
| | ± 0,10 | ± 0,54 | ± 0,06 | ± 0,10 | ± 0,05 | ± 0,07 |
| DVEs (cm) | 1,688 ^a | 1,936 ^a | 1,890 ^a | 1,880 ^a | 1,944 ^a | 1,982 ^a |
| | ± 0,3 | ± 0,38 | ± 0,38 | ± 0,43 | ± 0,36 | ± 0,32 |
| DVEd (cm) | 2,844 ^a | 2,920 ^a | 2,998 ^a | 2,984 ^a | 3,028 ^a | 3,044 ^a |
| | ± 0,4 | ± 0,50 | ± 0,54 | ± 0,61 | ± 0,37 | ± 0,45 |
| F. Enc. (%) | 40,72 ^a | 33,86 ^a | 36,82 ^a | 37,42 ^a | 37,88 ^a | 35,04 ^a |
| | ± 4,3 | ± 6,8 | ± 4,2 | ± 5,6 | ± 2,4 | ± 2,1 |
| FE (%) | 72,98 ^a | 63,84 ^a | 68,36 ^a | 68,72 ^a | 68,62 ^a | 65,84 ^a |
| | ± 5,3 | ± 9,2 | ± 5,4 | ± 7,4 | ± 3,0 | ± 3,1 |
| Fluxo Aorta (cm/s) | 79 ^a | 78,8 ^a | 82,6 | 82,2 ^a | 82,8 ^a | 76,6 ^a |
| | ± 11 | ± 12,9 | ± 8,9 | ± 16,1 | ± 12,6 | ± 18,2 |
| Fluxo Mitral (cm/s) | 70 ^a | 77,6 ^a | 71 ^a | 72,4 ^a | 74 ^a | 73,4 ^a |
| | ± 7,7 | ± 11,0 | ± 4,3 | ± 17,0 | ± 13,7 | ± 16,2 |
| Fluxo Pulmonar (cm/s) | 76,4 ^a | 73,8 ^a | 73,4 ^a | 76,2 ^a | 80 ^a | 72,4 ^a |
| | ± 12,8 | ± 13,3 | ± 9,9 | ± 10,7 | ± 18,8 | ± 19,3 |
| Fluxo Tricúspide(cm/s) | 69,2 ^a | 71,2 ^a | 72,8 ^a | 69,4 ^a | 70 ^a | 67,8 ^a |
| | ± 6,7 | ± 8,4 | ± 12,7 | ± 7,7 | ± 11,1 | ± 12,5 |

Letras diferentes na mesma linha significam diferença estatística ($P < 0,05$), para comparações de médias entre os tempos.

Legenda: PVEs – espessura da parede do ventrículo esquerdo em sístole; PVEd – espessura da parede do ventrículo esquerdo em diástole; SIVs – espessura do septo interventricular em sístole; SIVd espessura do septo interventricular em diástole; Ao – diâmetro da artéria aorta; AE – diâmetro do átrio esquerdo; AE/Ao – relação átrio esquerdo/aorta; DVEs – diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole; DVEd – diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole; F Enc. – Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; F.E. – Fração de ejeção.

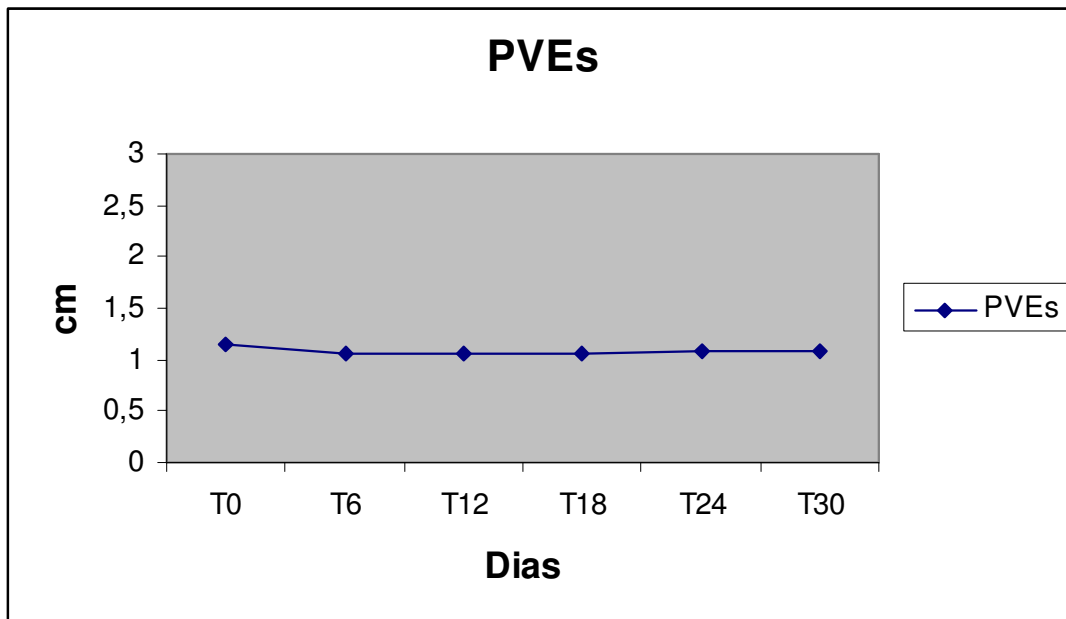


Figura 3 – Perfil da espessura da parede do ventrículo esquerdo em Sístole (PVEs) de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

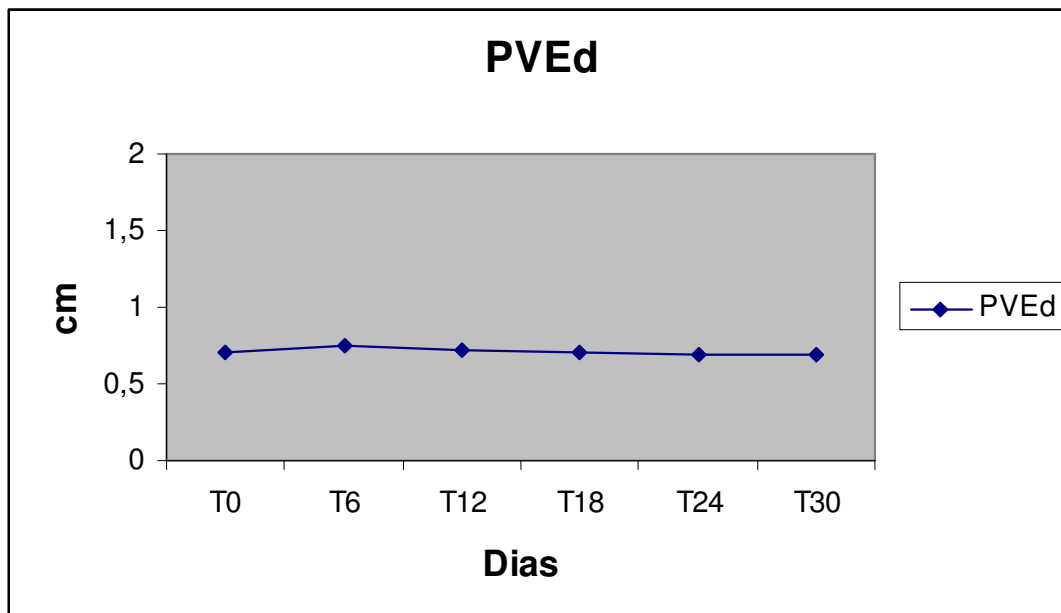


Figura 4 – Perfil da espessura da parede do ventrículo esquerdo em Diástole - PVEd de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

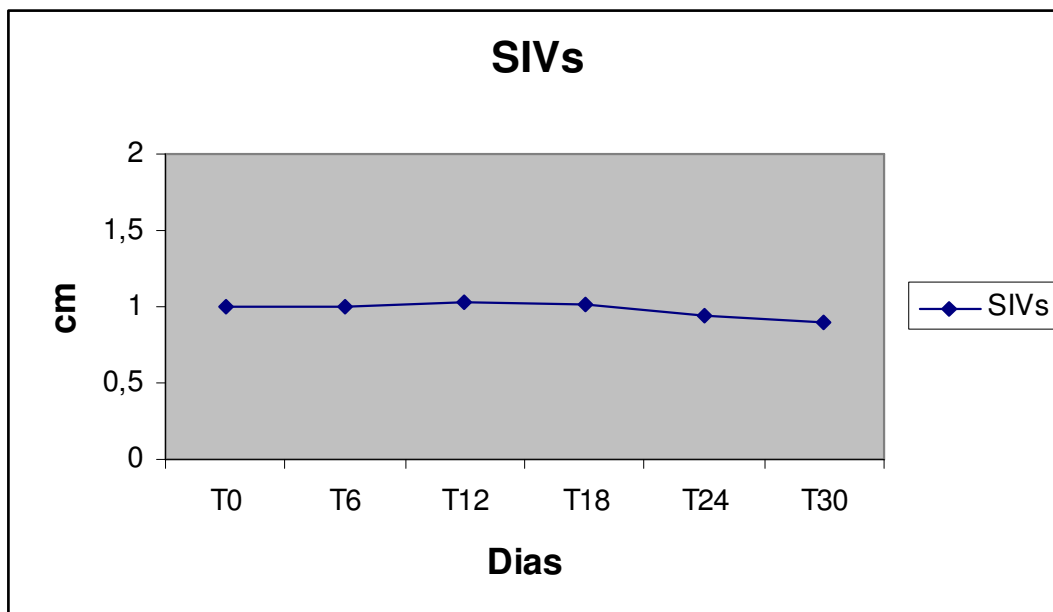


Figura 5 – Perfil da espessura septo interventricular em sístole – SIVs de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

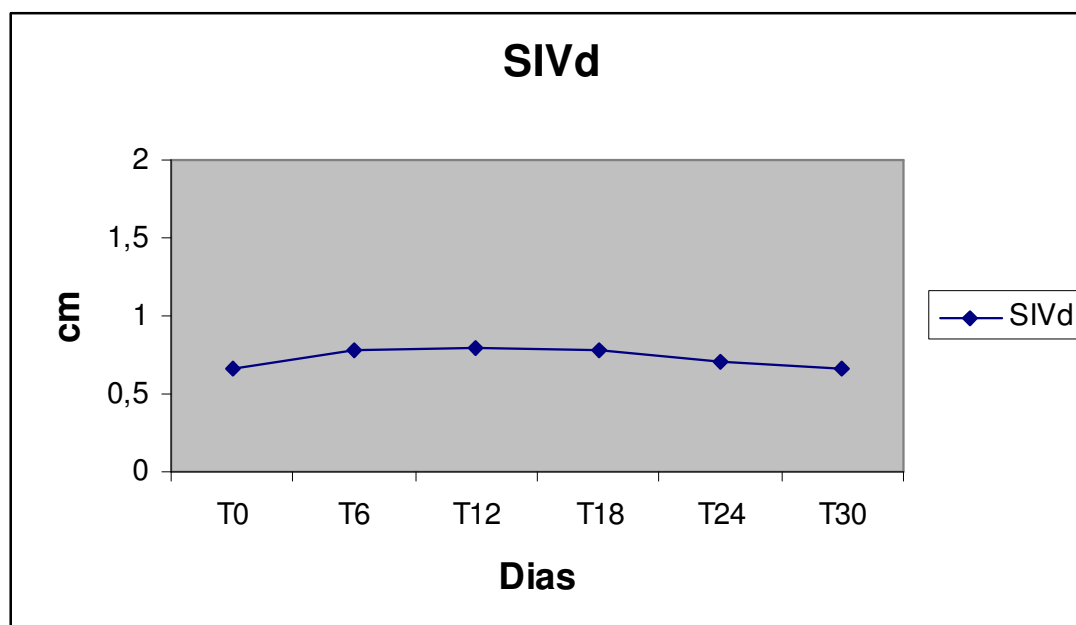


Figura 6 – Perfil da espessura septo interventricular em diástole – SIVd de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

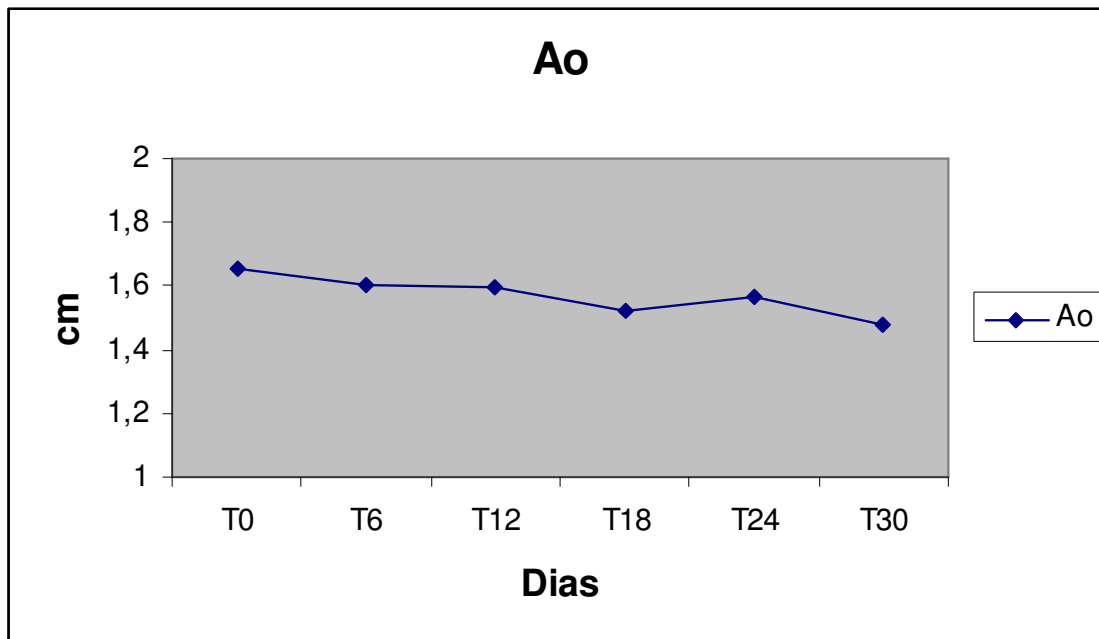


Figura 7 – Perfil do diâmetro da artéria aorta (Ao) de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

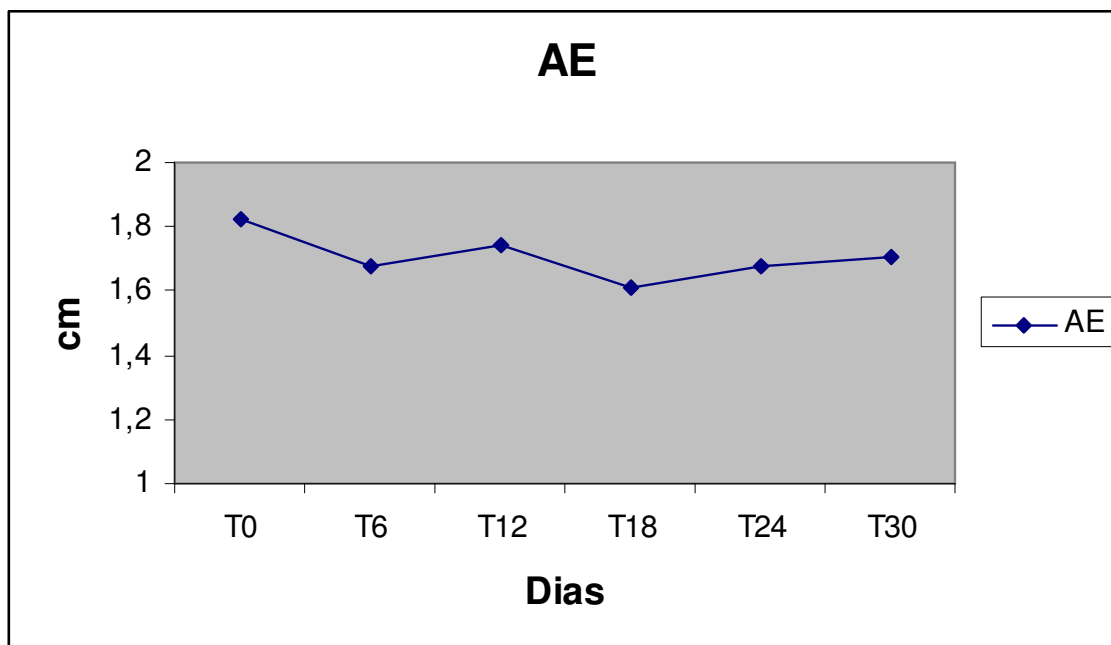


Figura 8 – Perfil do diâmetro do átrio esquerdo (AE) de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

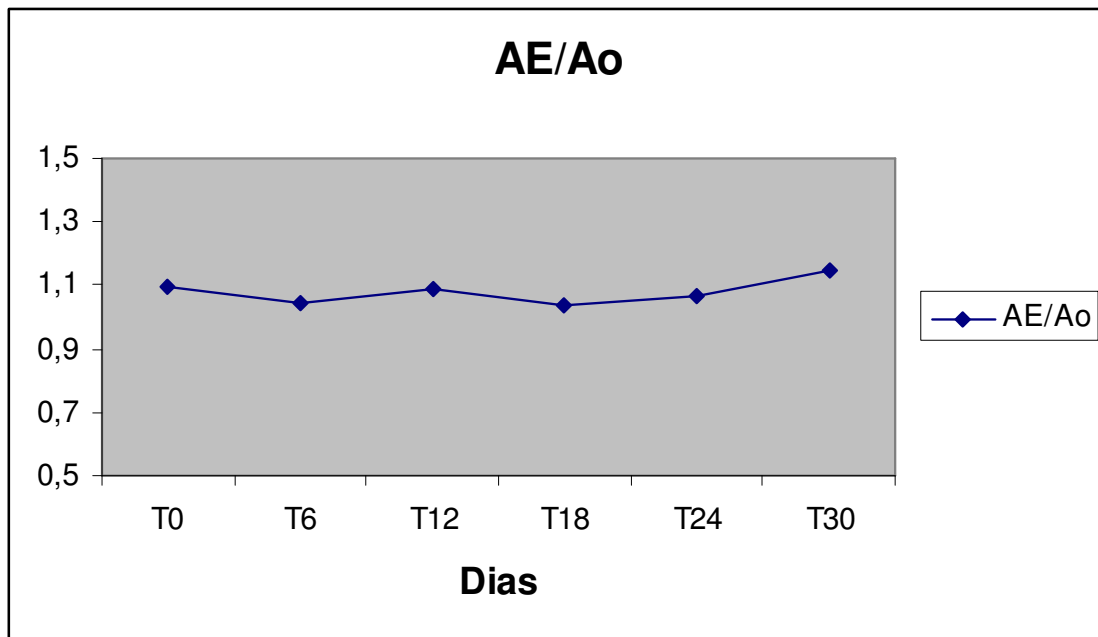


Figura 9 – Perfil do da relação átrio esquerdo /Aorta de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

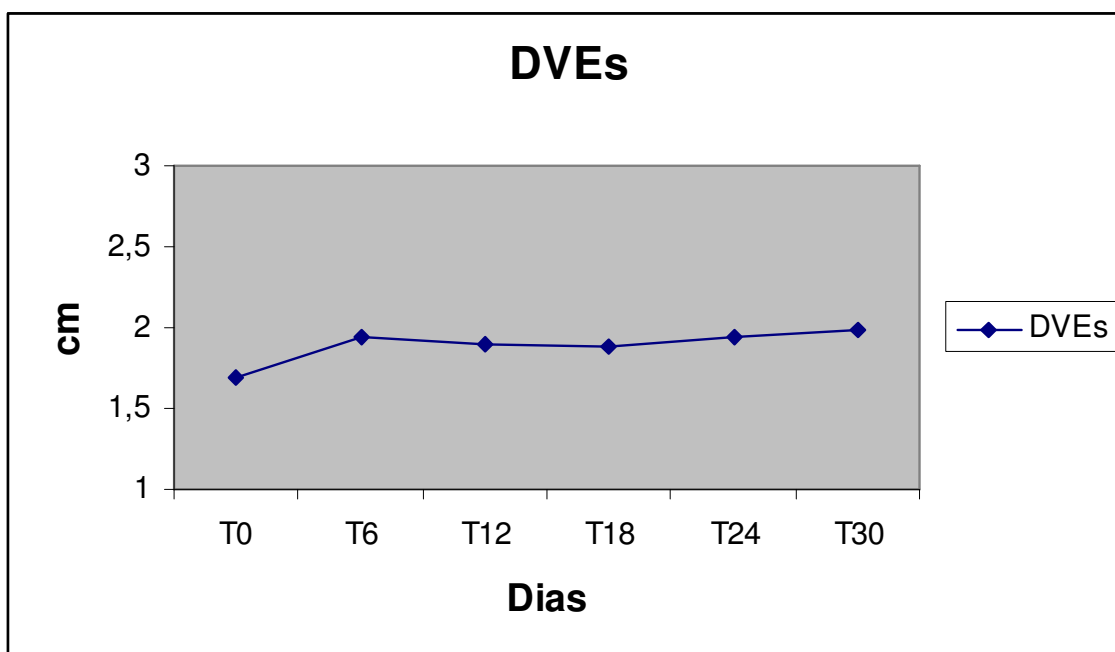


Figura 10 – Perfil do diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole – DVEs de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

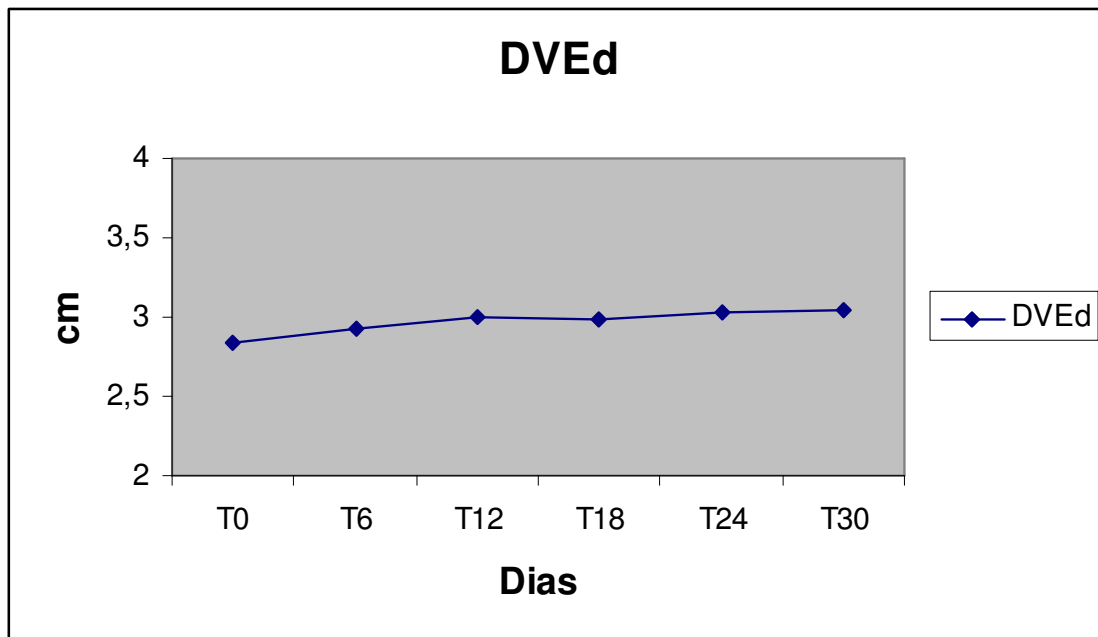


Figura 11 – Perfil do diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole – DVEd de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

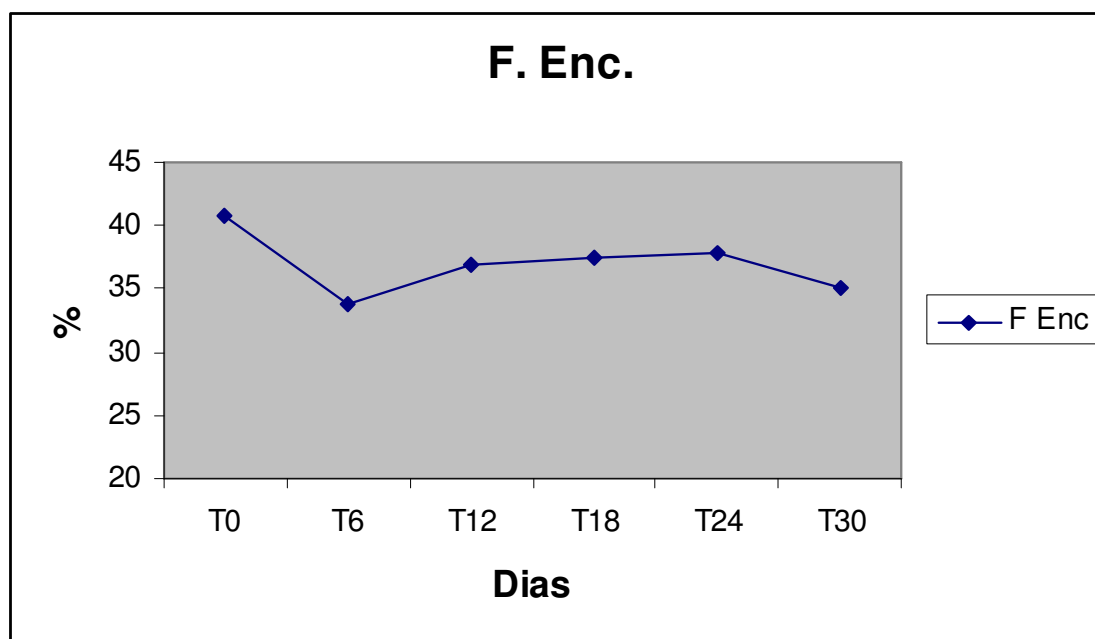


Figura 12 – Perfil da fração de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

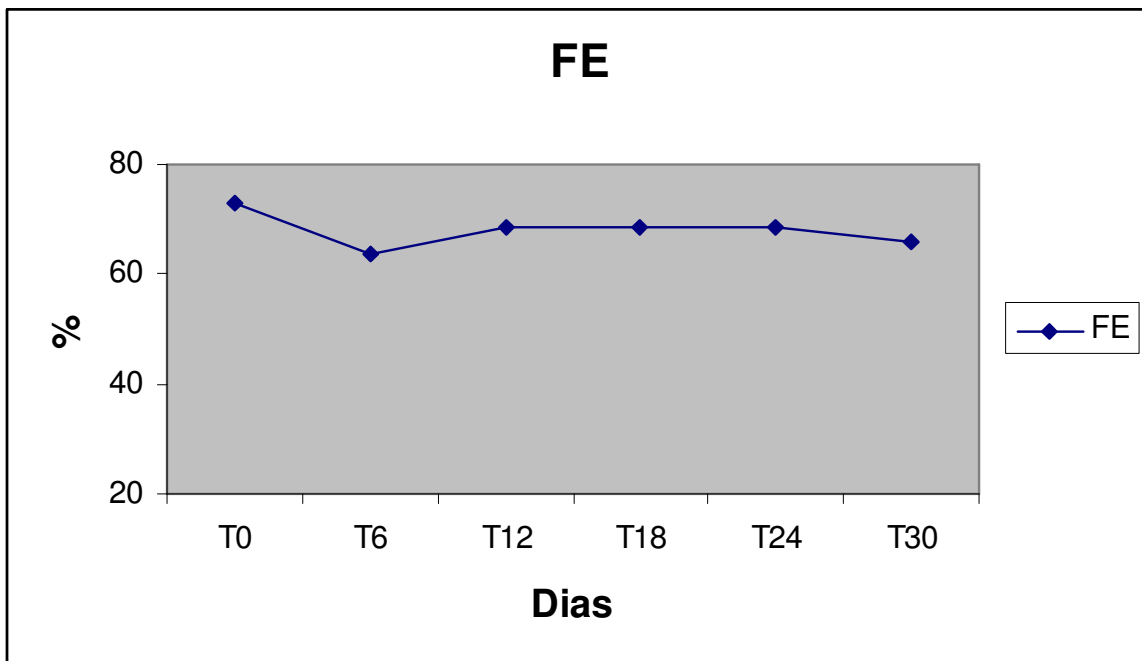


Figura 13 – Perfil da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

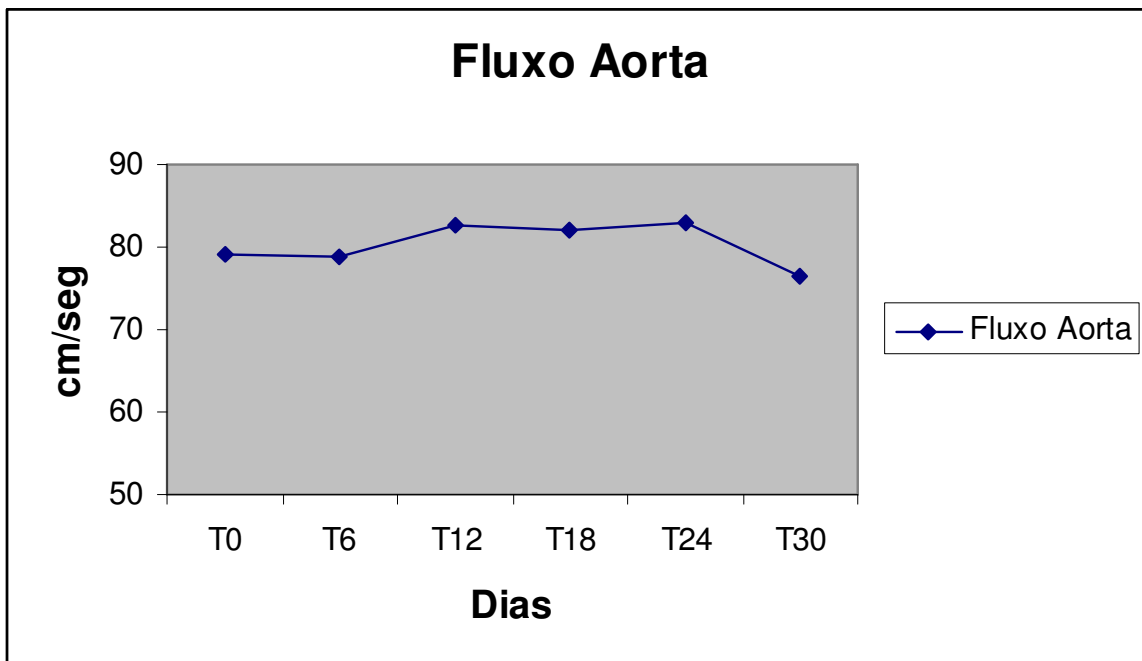


Figura 14 – Perfil da velocidade do fluxo sanguíneo transvalvar da valva aortica de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

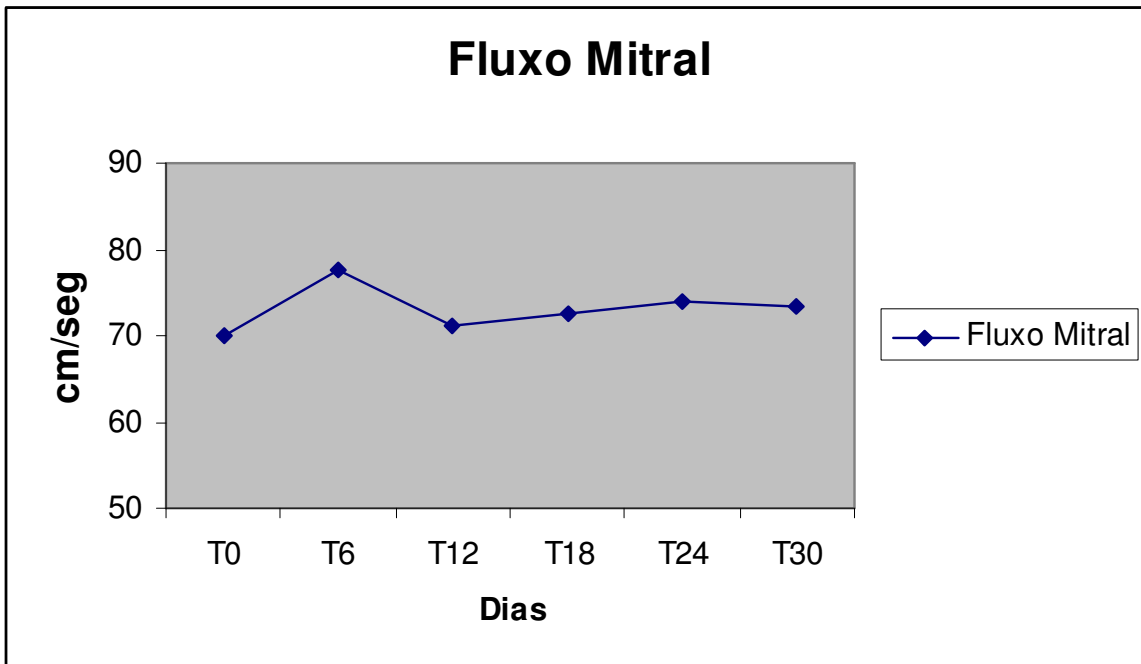


Figura 15 – Perfil da velocidade do fluxo sanguíneo transvalvar da valva mitral de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

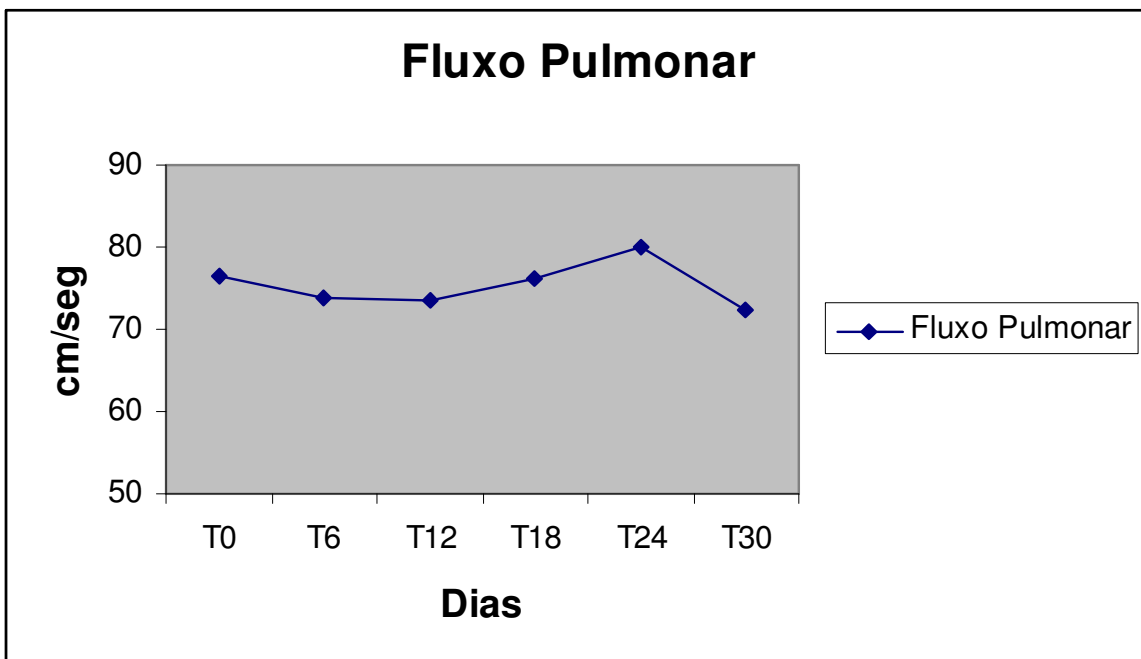


Figura 16 – Perfil da velocidade do fluxo sanguíneo transvalvar da valva pulmonar de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

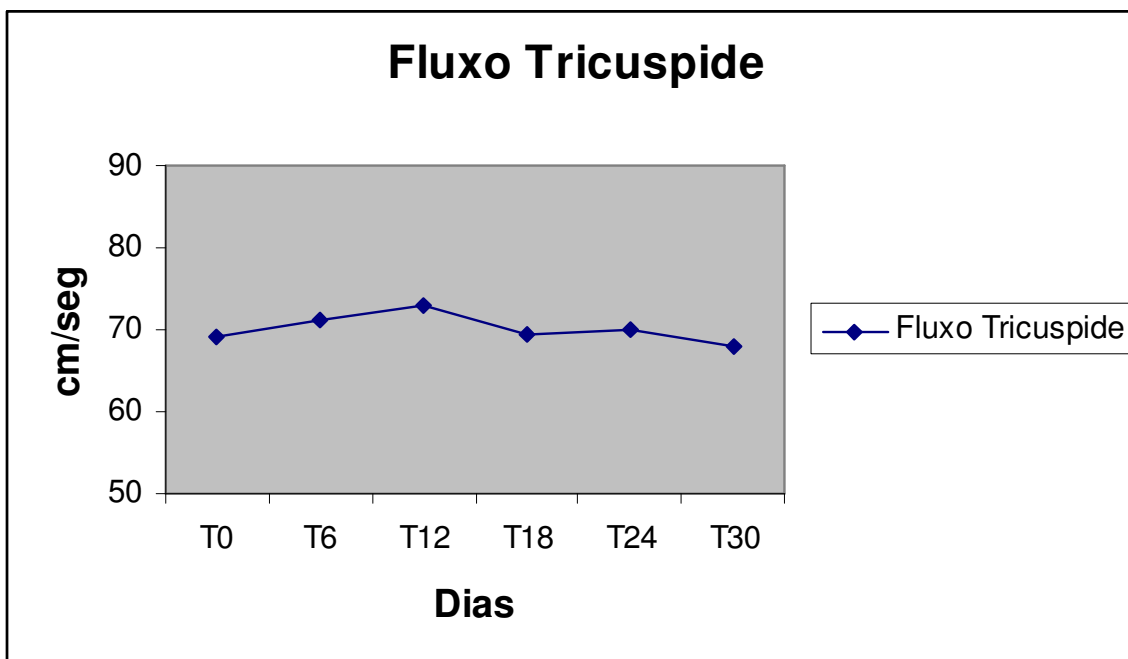


Figura 17 – Perfil da velocidade do fluxo sanguíneo transvalvar da válvula tricúspide de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

O exame ecoDopplercardiográfico foi realizado em mesa de trabalho como descrito por Kienle e Thomas (1995), utilizando-se transdutor setorial com frequência de 5 MHz, que possibilitou a geração de imagens ultrassonográficas de boa qualidade (Fig. 50) (Luis, 2000). Os animais foram contidos apenas manualmente e, apesar da pequena inquietação em alguns momentos, permitiram que os exames pudessem ser realizados com tranquilidade e qualidade técnica como descrito por Luis (2000).

As medidas da parede posterior do ventrículo esquerdo em sístole e em diástole, septo interventricular em sístole e em diástole e diâmetro interno da câmara ventricular esquerda em sístole e em diástole apresentaram valores normais para a espécie e não demonstraram alteração estatística significativa.

Os parâmetros de função do ventrículo esquerdo estudados neste experimento: fração de ejeção e fração de encurtamento, estiveram dentro das faixas de normalidade para a espécie durante todo o

período experimental e não apresentaram diferença estatística significativa em relação ao tempo.

As velocidades dos fluxos sanguíneos transvalvares das válvulas aorta, pulmonar, mitral e tricúspide obtidas através do modo Doppler no aparelho ecocardiográfico, apresentaram valores dentro dos parâmetros de normalidade durante todo o experimento e não variaram de forma estatisticamente significativa.

O Diâmetro da raiz da aorta apresentou redução estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em sua medida no tempo T₃₀, cuja média obtida foi de $1,48 \pm 0,28$ cm, em relação aos tempos anteriores, cuja média máxima foi observada no tempo T₀ com resultado de $1,65 \pm 0,17$ cm. Os valores médios, entretanto, se mantiveram dentro do parâmetro de normalidade para a espécie durante todo o período experimental, e não houve aumento na velocidade do fluxo transvalvar da válvula aortica, sugerindo que, apesar da diferença estatística observada o dado não representa importância clínica. É

possível levantar a hipótese de que a droga antimonial pentavalente possa provocar queda na pressão arterial sistêmica e conseqüente liberação de catecolaminas e/ou ativação do sistema renina-angiotensina, com reflexo de vaso constrição na artéria aorta. Esta suposição, entretanto, necessita de estudos mais aprofundados da ação da droga no sistema cardiovascular.

A medida da relação átrio esquerdo/aorta no exame ecoDopplercardiográfico visa quantificar a dilatação do átrio esquerdo, alteração muito comum em cães com doenças valvares congênitas ou adquiridas. Neste estudo o diâmetro do átrio esquerdo apresentou valores dentro dos parâmetros de normalidade para a espécie e não variou de forma estatisticamente significativa em relação ao tempo, entretanto, foi observada diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) da relação átrio esquerdo aorta com média máxima obtida no tempo T_{30} cujos valores observados foram $1,146 \pm 0,07$, e média mínima obtida no tempo T_6 com valor de

$1,044 \pm 0,54$. Esta diferença observada se deve à alta correlação desta variável ao diâmetro da aorta que, como descrito anteriormente, apresentou redução em suas médias durante o período experimental. A relação átrio esquerdo/aorta, entretanto, se manteve dentro dos parâmetros de normalidade para a espécie durante todo o tratamento, sua elevação, portanto, não representa significado clínico.

Lacerda (1965) descreve a ausência de sintomatologia clínica cardiovascular em pacientes tratados com drogas antimonias, através da inexistência de redução no aporte de oxigênio através das artérias coronárias. Este fato pode justificar também a ausência de alterações na função ventricular obtida pelo exame EcoDopplercardiográfico neste estudo.

Não foram encontrados trabalhos na literatura científica que correlacionam o tratamento com drogas antimonias em cães ou em humanos ao estudo de parâmetros EcoDopplercardiográficos.

4.3– Parâmetros Eletrocardiográficos

As medidas descritivas dos parâmetros eletrocardiográficos,

médias, comparações e desvios padrões, estão listados na forma de tabela de número 35 e na forma de figuras enumeradas de a 51 a 59.

Tabela 2 – Valores Médios e desvios padrões dos parâmetros Eletrocardiográficos de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50 mg/kg de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

| | T₀ | T₆ | T₁₂ | T₁₈ | T₂₄ | T₃₀ |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Dur. P (seg) | 0,036 ^a ± 0,005 | 0,038 ^a ± 0,004 | 0,036 ^a ± 0,005 | 0,038 ^a ± 0,004 | 0,036 ^a ± 0,005 | 0,038 ^a ± 0,004 |
| Amp. P (mV) | 0,16 ^a ± 0,54 | 0,18 ^a ± 0,83 | 0,13 ^a ± 0,44 | 0,14 ^a ± 0,054 | 0,15 ^a ± 0,05 | 0,13 ^a ± 0,04 |
| PR (seg) | 0,10 ^a ± 0,02 | 0,96 ^a ± 0,02 | 0,102 ^a ± 0,02 | 0,10 ^a ± 0,02 | 0,102 ^a ± 0,02 | 0,114 ^a ± 0,02 |
| Onda R (mV) | 1,22 ^a ± 0,25 | 1,12 ^a ± 0,24 | 1,16 ^a ± 0,29 | 1,24 ^a ± 0,35 | 1,22 ^a ± 0,25 | 1,18 ^a ± 0,31 |
| QRS (mV) | 0,05 ^a ± 0,01 | 0,05 ^a ± 0,01 | 0,054 ^a ± 0,008 | 0,054 ^a ± 0,008 | 0,054 ^a ± 0,008 | 0,054 ^a ± 0,008 |
| Onda T (mV) | -0,04 ^a ± 0,28 | 0,01 ^a ± 0,20 | 0,02 ^a ± 0,21 | 0,00 ^a ± 0,18 | 0,00 ^a ± 0,14 | 0,134 ^a ± 0,15 |
| QT (seg) | 0,188 ^b ± 0,026 | 0,184 ^b ± 0,026 | 0,184 ^b ± 0,026 | 0,192 ^b ± 0,017 | 0,188 ^b ± 0,018 | 0,212 ^a ± 0,017 |
| QTc (seg) | 0,2424 ^a ± 0,15 | 0,2592 ^a ± 0,014 | 0,2356 ^a ± 0,025 | 0,2356 ^a ± 0,023 | 0,2614 ^a ± 0,026 | 0,2650 ^a ± 0,016 |
| FC (bpm) | 100 ^a ± 25,4 | 106 ^a ± 27,0 | 104 ^a ± 20,7 | 106 ^a ± 31,3 | 110 ^a ± 14,1 | 98 ^a ± 23,8 |
| Eixo (graus) | 65,2 ^a ± 8,0 | 67,4 ^a ± 12,3 | 59,2 ^a ± 17,4 | 63 ^a ± 26,2 | 57,8 ^a ± 22,9 | 68,8 ^a ± 8,6 |

Letras diferentes na mesma linha significam diferença estatística ($P < 0,05$), para comparações de médias entre os tempos.

Legenda: Dur. P – Duração da Onda P; Amp. P – Amplitude da onda P em DII, PR – Duração do intervalo PR; Onda R - Amplitude da onda R em DII; QRS – Duração do Complexo QRS; Onda T – Amplitude da onda T; QT – Duração do intervalo QT; QTc – Duração do intervalo QT corrigido; FC – Frequência Cardíaca; Eixo – Eixo de despolarização.

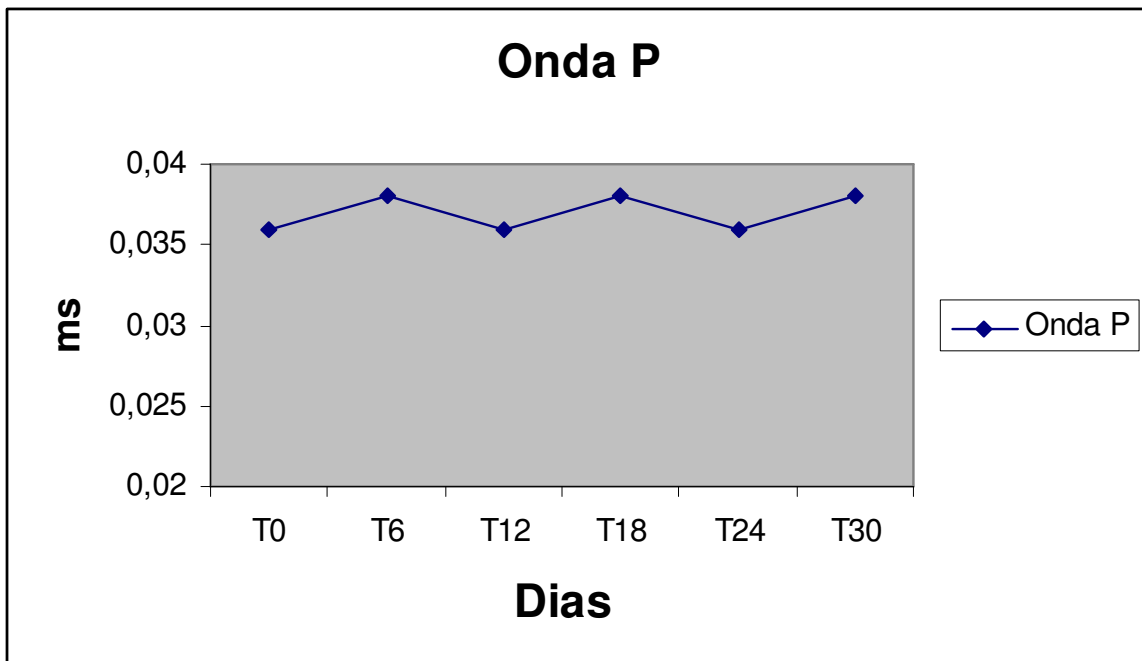


Figura 18 – Perfil da duração da onda P de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

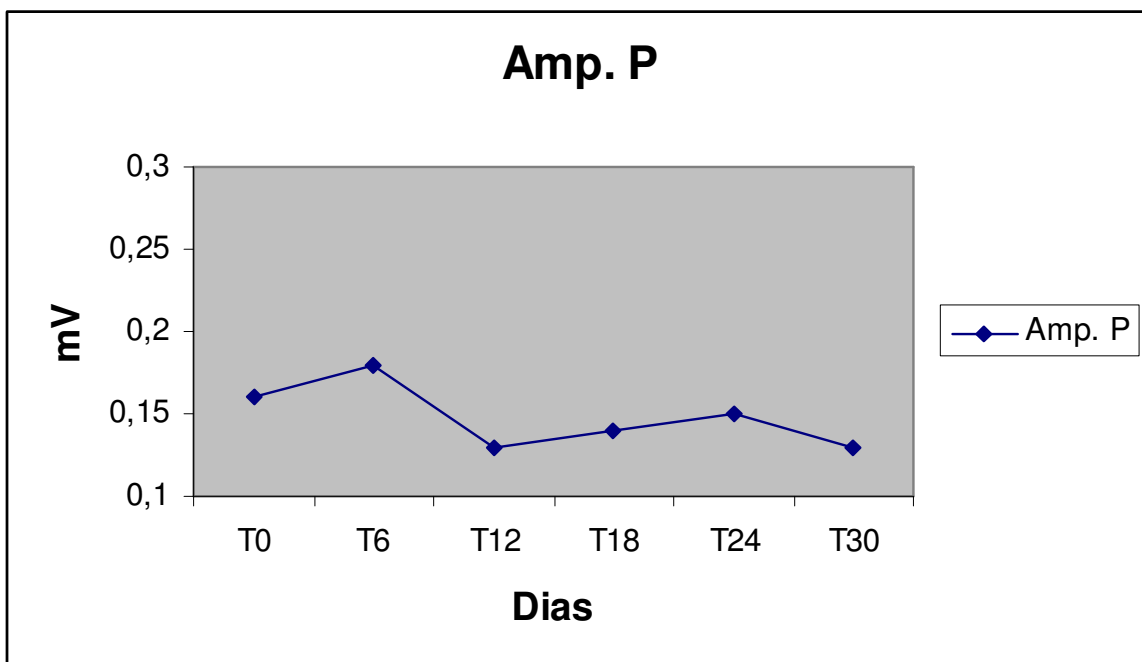


Figura 19 – Perfil da amplitude da onda P, em mV, de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

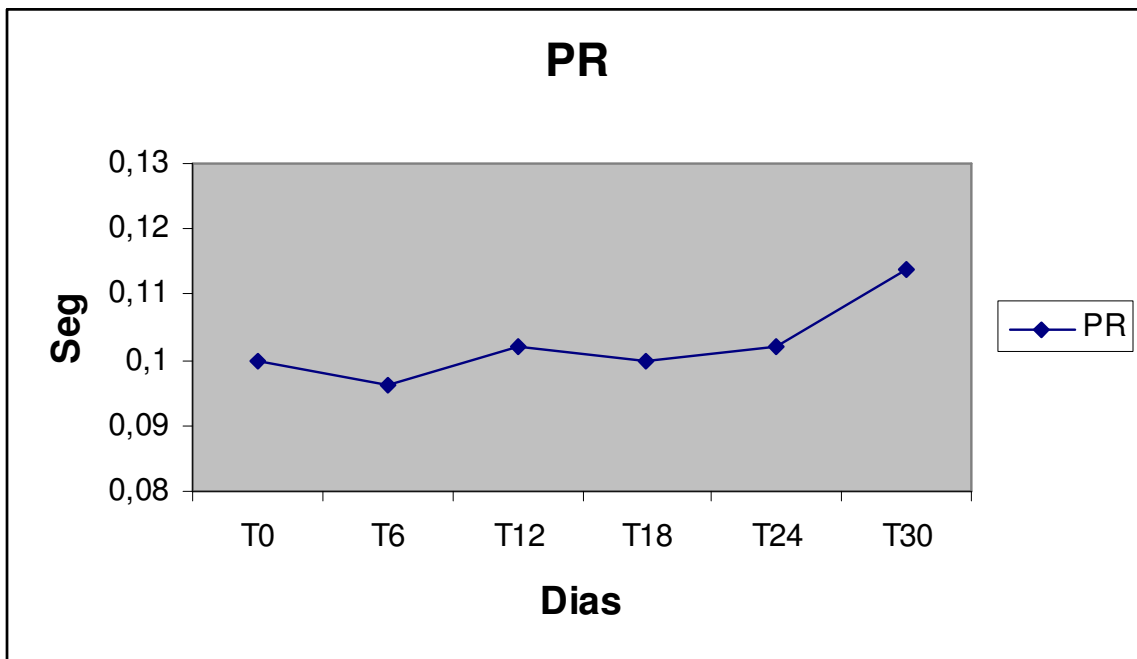


Figura 20 – Perfil da duração do intervalo PR de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

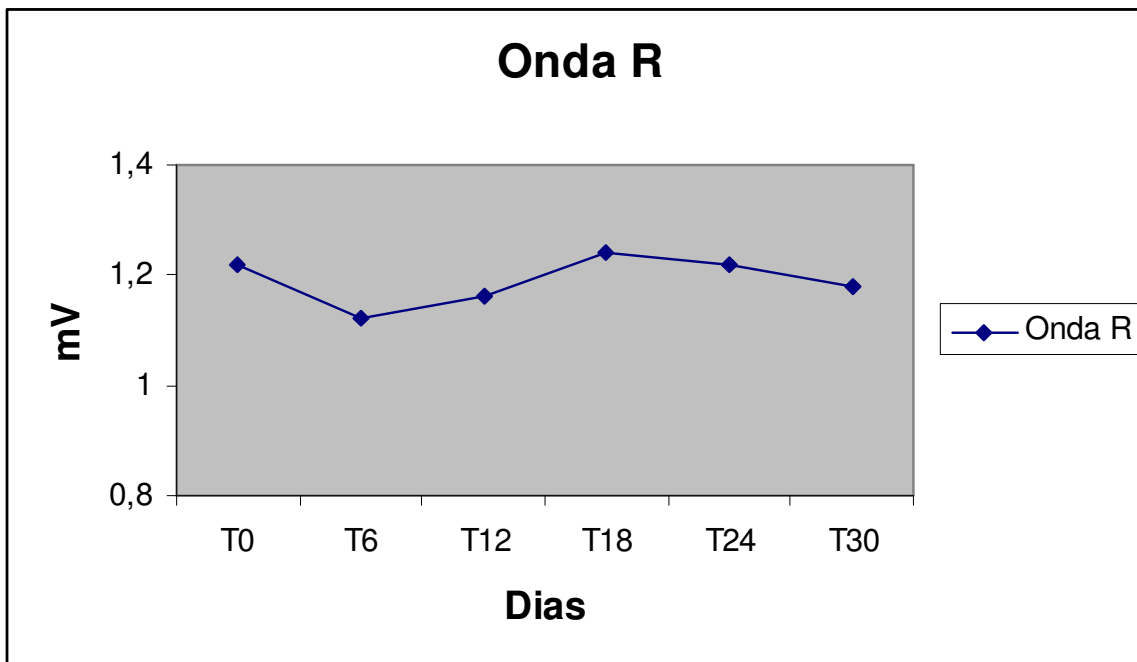


Figura 21 – Perfil da amplitude da onda R de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

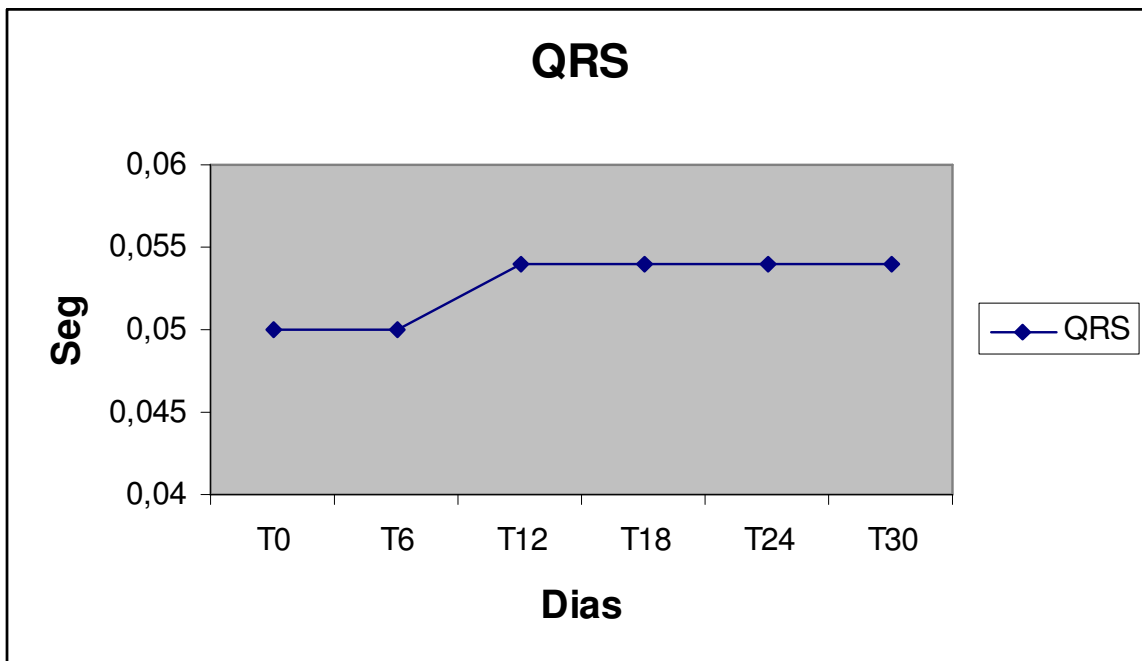


Figura 22 – Perfil da duração do complexo QRS de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

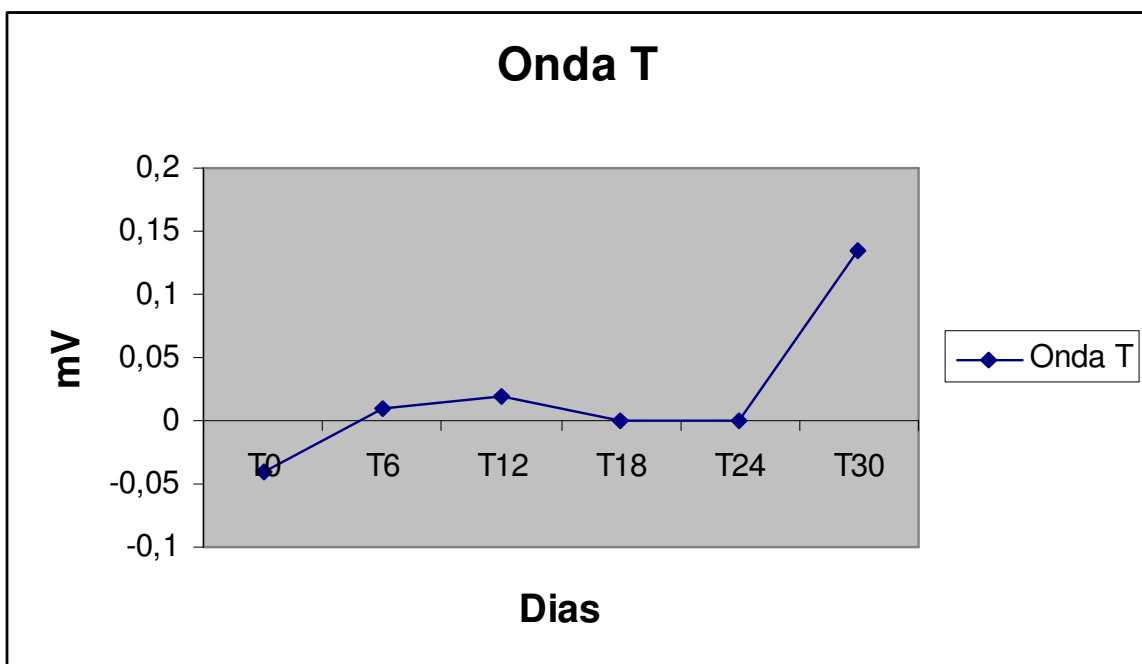


Figura 23– Perfil da amplitude da onda T de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

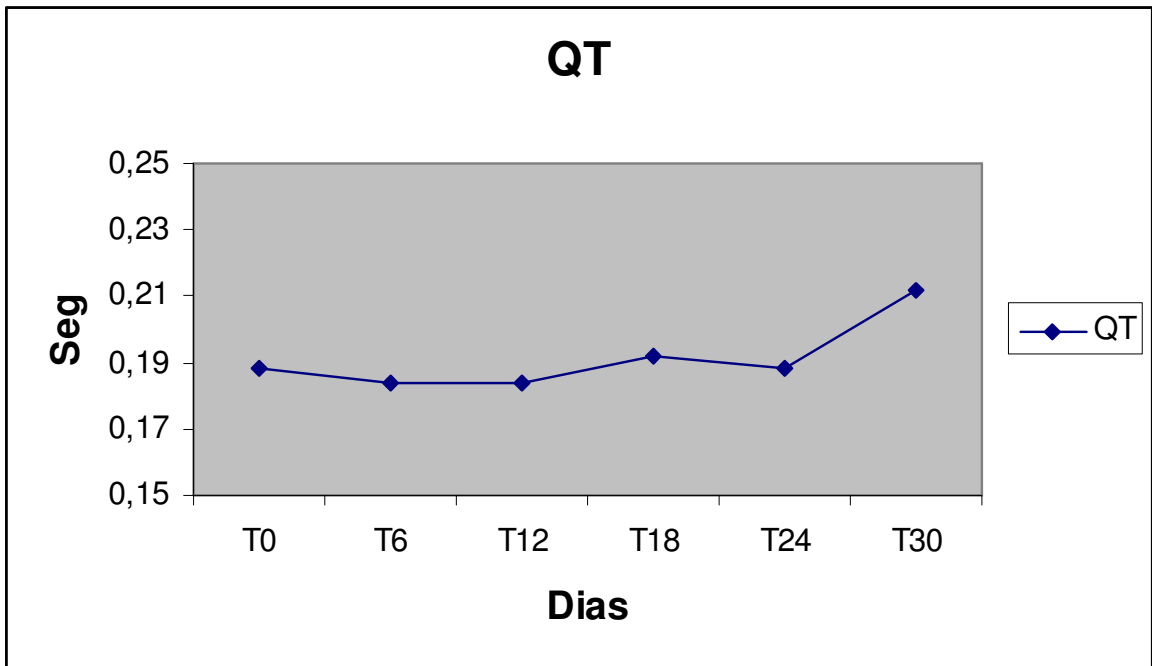


Figura 24 – Perfil da duração do intervalo QT de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

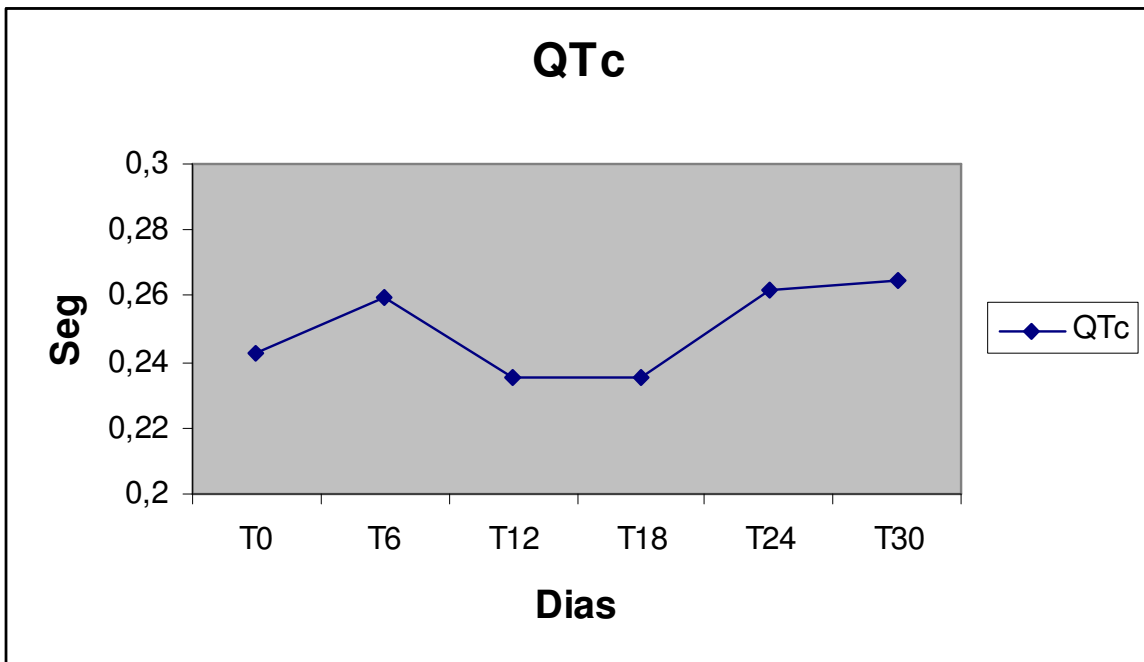


Figura 25 – Perfil da duração do intervalo QT corrigido de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

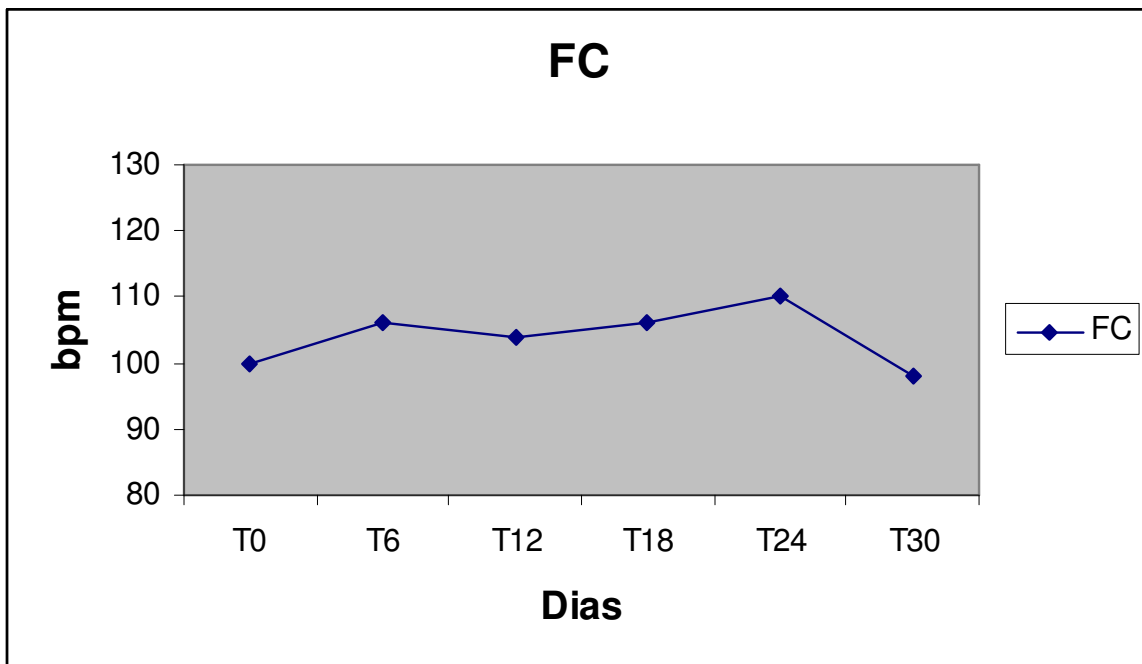


Figura 26 – Perfil da frequência cardíaca de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

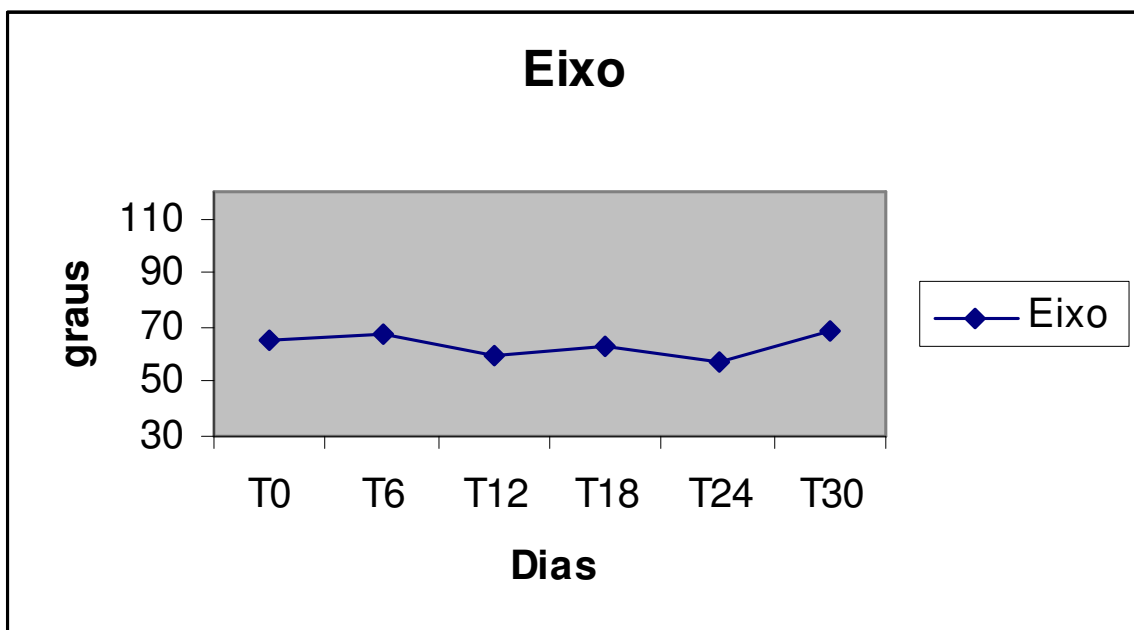


Figura 27 – Perfil da variação do eixo de despolarização cardíaco de cães submetidos ao tratamento com Antimoniato de Meglumina na dose de 50mg/kg, de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos.

As medidas da duração e amplitude da onda P, duração do intervalo PR, amplitude da onda R, duração do complexo QRS, frequência cardíaca e eixo de despolarização cardíaca obtidos no exame eletrocardiográfico dos animais submetidos ao tratamento com antimoniato de meglumina, não apresentaram alteração estatística significativa.

A duração do intervalo QT apresentou elevação estatisticamente significativa ($P < 0,05$) no tempo T_{30} cuja média foi de $0,212 \pm 0,017$ seg. em relação aos tempos anteriores, cuja média mínima foi observada no tempo T_6 e T_{12} , ambos com resultado de $0,184 \pm 0,026$ seg. Este dado vem de encontro aos relatos de Chulay et al (1985), Antezana et al (1992), Herwaldt e Berman (1992) e Ribeiro et al (1999) que descrevem o prolongamento do intervalo QT como o principal sintoma de cardiotoxicidade das drogas antimoniais em pacientes humanos.

A duração do intervalo QTc (QT corrigido) apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa demonstrou uma tendência clara de elevação em relação ao tempo, sendo que o resultado obtido no teste não paramétrico para comparação de médias de Kruskal-Wallis apresentou resultado limítrofe com valor calculado de 10,195 e o ponto de corte para significância estatística em $p < 0,05$ de 11,07.

No cão a orientação da onda T é bastante variável e os limites normais ainda não estão bem estabelecidos, sabe-se, entretanto, que a inversão desta onda ou aumento importante em sua amplitude determinam alterações na repolarização ventricular (Tilley, 1992). Neste estudo não foi observada alteração estatisticamente significativa na amplitude da onda T, entretanto dois dos cinco cães apresentaram inversão gradual da onda T durante o tratamento com a droga antimonial o que representa 40% do total de animais tratados valor semelhante aos encontrados por Antezana et al (1992) e Herwaldt e Berman (1992) em humanos (Fig. 60 e Fig. 62).

No cão denominado de número 4 houve a evolução de discreto

infradesnivelamento do segmento ST durante o período de tratamento, culminando na inversão completa da onda T no tempo T_{30} (Fig. 62). O cão denominado de número 1 apresentou importante alteração de ritmo com evolução de bloqueio átrio ventricular de segundo grau no tempo T_{30} , (Fig. 61). Este mesmo cão foi o único a apresentar sintomas gastroentéricos durante o período experimental, com ocorrência de episódios de diarreia como relatado nos resultados de alterações clínicas, sugerindo que este animal apresentava um nível de intoxicação à droga antimonial mais exacerbado do que os outros animais estudados (Amustagui et al, 1995).

As alterações eletrocardiográficas observadas nos cães submetidos ao tratamento com antimoniato de meglumina neste estudo, em sua maioria estão relacionadas à repolarização ventricular como descrito por Chulay et al (1985), Antezana et al (1992), Herwaldt e Berman (1992) e Ribeiro et al (1999) em pacientes humanos. Não se sabe até o momento o mecanismo de ação que leva a estas alterações na repolarização ventricular, entretanto podemos supor que haja uma interferência da droga antimonial nos canais de potássio da célula cardíaca, promovendo uma redução na permeabilidade da membrana celular a este íon, reduzindo, desta forma o efluxo deste íon para o líquido extra-celular, com conseqüente elevação no tempo em que a célula se mantém despolarizada.

Não foi encontrado na literatura referências sobre alterações eletrocardiográficas em cães tratados com drogas antimoniais, assim como não foi encontrado o relato de morte súbita em cães submetidos a este protocolo de tratamento. Em pacientes humanos a morte súbita provocada pelo tratamento com antimonais pentavalentes está bem descrita e é correlacionada à ocorrência de arritmia ventricular maligna, especialmente do tipo Torsade de Pointes, sendo que a elevação na duração do intervalo QT é incriminada como fator predisponente para a evolução de tal arritmia. Não se conhece até o momento, entretanto, nenhum achado eletrocardiográfico capaz de prever a

evolução do paciente para morte súbita (Sampaio et al, 1988) (Ortega-Canicer et al, 1997) (Viguer et al, 1998) (Sundar et al, 1998) (Segura e García-Bolao, 1999) (Oliveira et al, 2005). Podemos supor, portanto, que, assim como em humanos os

cães estão sujeitos à ocorrência de arritmias ventriculares malignas e morte súbita com a utilização de drogas antimonias pentavalentes devido a ocorrência de alterações na repolarização ventricular.

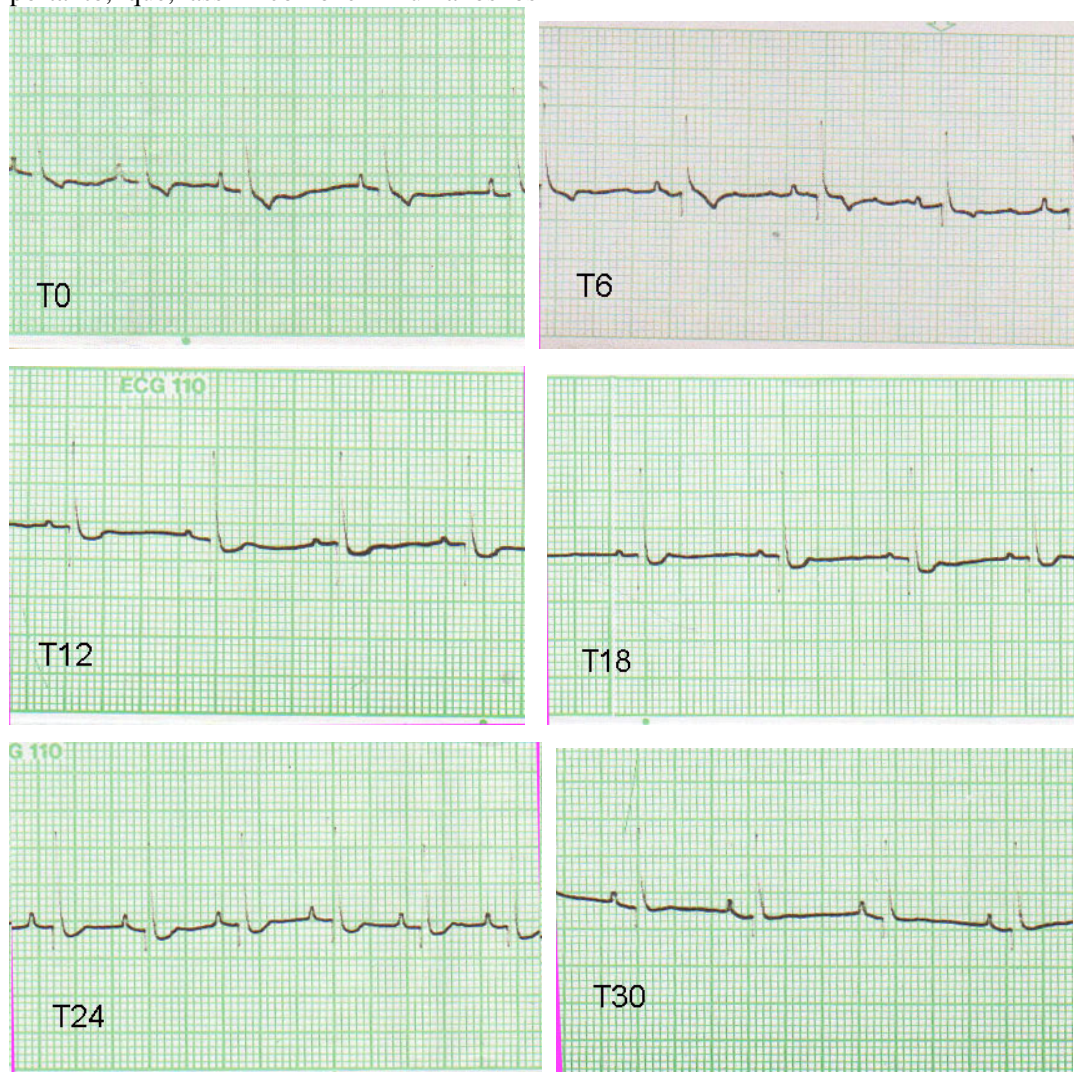


Figura 28 – Traçado eletrocardiográfico do cão III nos tempos T₀ a T₃₀. Observar mudança de padrão do segmento ST e inversão da onda T em relação ao tempo. Derivação DII, 25 mm/seg.



Figura 29 – Traçado eletrocardiográfico do cão I, Tempo T_{30} , derivação DII, 25 mm/seg. Observar ocorrência de Bloqueio átrio ventricular (BAV) de segundo grau (Seta).

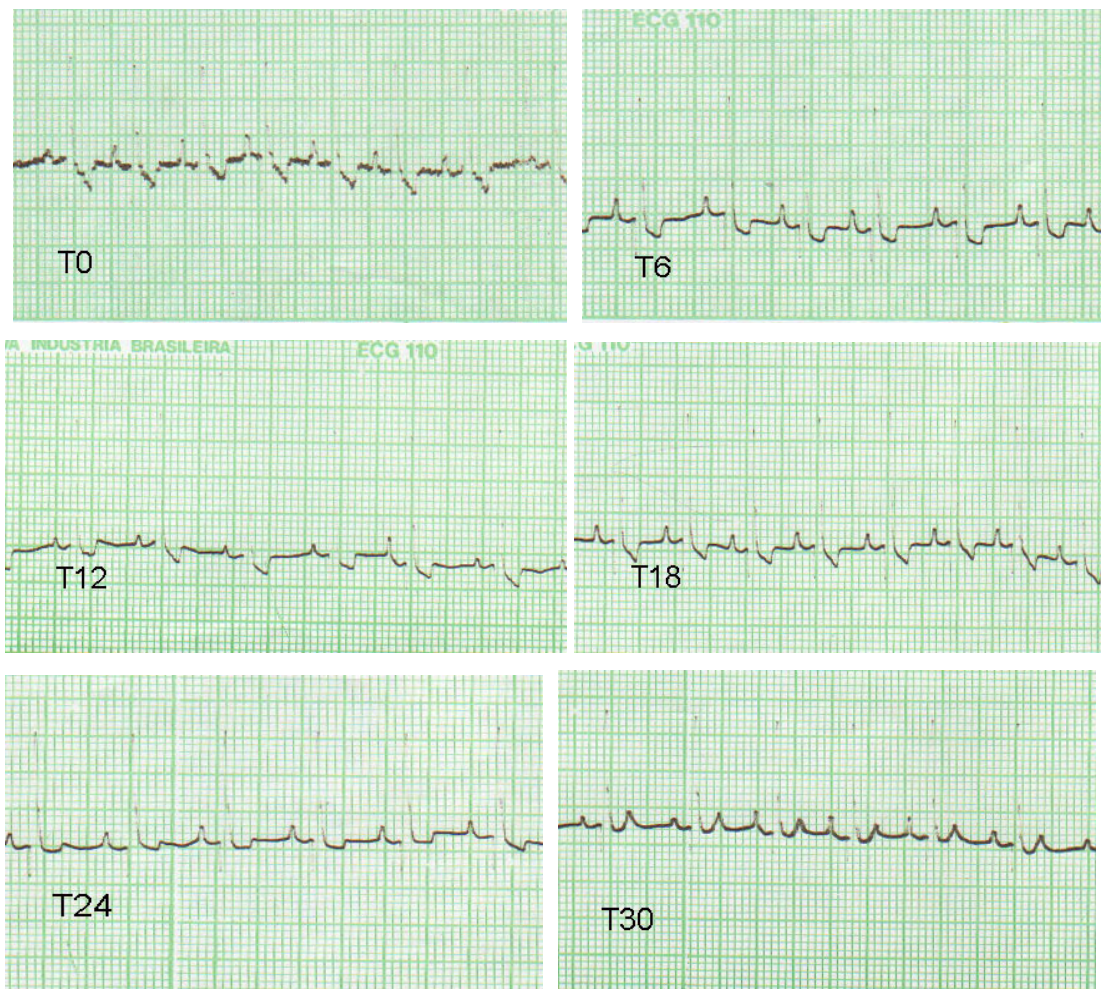


Figura 30 – Traçado eletrocardiográfico do cão IV nos tempos T_0 a T_{30} . Derivação DII, 25 mm/seg. Observar mudança de padrão do segmento ST e inversão da onda T em relação ao tempo.

5 – CONCLUSÕES

Em função dos resultados observados neste experimento conclui-se que o tratamento de cães com Antimoniato de N-metil Glucamina na dose de 50 mg/kg de 12/12 horas, durante 30 dias consecutivos por via subcutânea:

- Provoca distúrbios na repolarização ventricular com reflexo no prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma.
- Não apresenta interferência nos índices de função ventricular obtidos pelo exame EcoDopplercardiográfico.
- Provoca redução no diâmetro da raiz da aorta avaliado ao exame EcoDopplercardiográfico.
- Provoca dor, tumefação e edema no local de administração da droga.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALVAR, J.; AMELA, C.; MOLINA, R. El perro como reservorio de la leishmaniosis. *Med. Vet*, v.12, n.7-8, p431-438, 1995.

ALVES, W.A.; BEVILACQUA, P.D. Reflexões sobre a qualidade do diagnóstico da leishmaniose visceral canina em inquéritos epidemiológicos: o caso da epidemia de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1993-1997. *Cad. Saúde Pública*.v.20, n.1, p. 259-265, 2004.

AMUSATEGUI, I.; SÁINZ, A.; RODRIGUEZ, F. et al. Tratamiento de la leishmaniosis canina. Parte I. *Méd. Vet*. V. 12, p. 289-295, 1995.

ANDRADE, L. M. Leishmaniose Visceral em Centros Urbanos. *Associação Bichos Gerais*. 2006.

ANTEZANA, G.; ZEBALLOS, R.; MENDOZA, C. et al. Electrocardiographic

alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* v.86, n.1, p.31-33. 1992.

ARMSTRONG, M.L. *Los electrocardiogramas: método sistemático para su lectura*. 2 ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1970. p. 1-89.

BANETH, G.; SHAW, S.E. Chemotherapy of canine leishmaniosis. *Vet. Parasitol.* n.106, p. 315-324.

BASTOS, J.M. Observações à margem de surto epidêmico de leishmaniose tegumentar no Vale do Ribeira (São Paulo, 1978). *Boletim da Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária*, p. 73 – 86, 1978.

CARRIÓ, J.; PORTÚS, M. In vitro susceptibility to pentavalent antimony in *Leishmania infantum* strains is not modified during in vitro or in vivo passages but is modified after host treatment with meglumine antimoniate. *BMC Pharmacology*, v.2,n.11,p.1-5,2002.

CHULAY, J.D.; FLECKENSTEIN, L.; SMITH, D.H. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* V.82, p. 60-72, 1988.

CHULAY, J.D.; SPENCER, H.C.; MUGAMBI, M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* v.34, n.4, p. 702-709. 1985.

COSTA, L. M. C. *Leishmaniose Tegumentar Americana: uso de técnicas de biologia molecular no diagnóstico de infecção de roedores de coleção do Museu Nacional – UFRJ*. 1998. 70 p. Mestrado – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro.

- CRUZ, O. G. Algumas moléstias produzidas por protozoários (Conferência Feita na Biblioteca Nacional). *Brazil-Médico*. Rio de Janeiro, v.29, n. 44, p 345-348. 1915.
- DELGADO, J.; MACÍAS, J.; PINEDA, J.A.; et al. High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Amer. Soc. Trop. Med. Hyg.* v. 61, p. 766-769, 1999.
- DEMICHELI, C. ; FIGUEIREDO, T.L.; CARVALHO, S.; et al. Physico-chemical characterization of meglumine antimoniate. *Biomethals*. v. 12. p. 63-66. 1999.
- DOURADO, M.I.C.; NORONHA, C.V.; ALCANTARA, N; et al. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana e suas relações com a lavoura e o garimpo, em localidade do estado da Bahia (Brasil). *Rev.Saúde públ.* v. 23, p. 2-8, 1989.
- FERREIRA NETO, J.M., VIANA, E.S., MAGALHAES, L.M. *Patologia Clínica Veterinária*. Belo Horizonte: Raleco e Brasil, 1977, 293 p.
- FORATTINI, O.P. Sobre os reservatórios naturais da leishmaniose tegumentar americana. *Revista do Instituto de Medicina Tropical*, v. 2, p.195-203, 1960.
- GABAY, A. Eletrocardiografia. In: BELERENIAN, G.C.; MUCHA, C.J.; CAMACHO, A. A. *Afecciones Cardiovasculares en Pequeños Animales*. Buenos Aires: Inter Médica, 2001. Capítulo 4, p. 36 – 40.
- GOMES, A.C.; GALATI, E.A.B. Aspectos ecológicos da leishmaniose tegumentar americana. 7 – Capacidade vetorial flebotomínea em ambiente florestal primário do sistema da serra do mar, região Vale do Ribeira, Estado de São Paulo, Brasil. *Rev.Saúde públ.* v. 23, p 136-142, 1989.
- GONTIJO, B.; CARVALHO, M.L.R. Leishmaniose Tegumentar Americana. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* V. 36, p.71-80, 2003.
- GRAMICIA, M.; GADONI, L.; ORSINI, S. Decreased Sensitivity to Meglumine Antimoniate (Glucantime) of **Leishmania infantum** isolated from dogs after several courses of drug treatment. *Ann. Trop. Med Parasitol.*, v. 86, p. 613-620, 1992.
- GRAMICIA, M. et al. Leishmaniasis in Sardinia. Leishmania reaction in the human population of a focus of a low endemicity of canine leishmaniasis. *Trans. R. Trop. Med. Hyg.*, v. 84, p. 371-374, 1990.
- GRIMADI, G. & TESH, R.B. Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. *Clinical Microbiological Review*. v.6, p.230-250, 1993.
- HALL, R.P. *Protozoology*. 2.ed. Nova York: Englewood Cliffs, 1959. p. 574-575, 578-579.
- HERWALDT, B.L.; BERMAN, J.D.; Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Amer. Soc. Trop. Med. Hyg.* v. 46, p 296-306, 1992.
- KIENLE, R.D.; THOMAS, W.P. Echocardiography. In: NYLAND, T.G.; MATOON, J.S. *Veterinary diagnostic ultrasound*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995, p.198-225.
- LACERDA JR., F. S.; GERMINIANI, H.; MOTA, C.C.S. et al. Estudo comparativo das alterações electrocardiográficas determinadas pelo tratamento com antimoniais tri e pentavalentes. *Ver. Inst. Méd. Trop. São Paulo*. v. 7, p.210-217. 1965.
- LAINSON, R. Demographic changes and their influence on the epidemiology of the american leishmaniasis. In: Demography and vector-borne disease. Ed. M.W. Service. Boca

- Raton, Florida: CRC Press, Inc., p.85-106, 1988.
- LAINSON, R.; SHAW, J.J. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in latin-america. *Nature*, v. 273, p. 595-600, 1978.
- LAINSON, R.; SHAW, J.J. Evolution, classification and geographical distribution. In: PETERS & KILLICK-KENDRICK. *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*. London: Academic Press, 1987. p 1-119.
- LAINSON, R.; SHAW, J.J. Leishmaniasis of New World: taxonomic problems. *British Medical Bulletin*, v. 28, p. 44-48. 1972.
- LAMOTHE, J. Treatment of canine leishmaniasis from A (Anphotericin B)to Z (Ziloric®). *Canine Leishmaniasis an update. Preceeding of the International Canine Leishmaniasis Forum*, Barcelona, 1999. p.12-17.
- LAPAGE, G. *Parasitologia Veterinaria*. 3.ed. Cidade do México: Companhia Editorial, Continental S.A., 1975. p. 577, 595-596.
- LUIS, J.P.S. Conceitos básicos sobre ecocardiografia em modo m aplicados às pequenas espécies. *Veterinária Técnica*. P. 42-48. 2000.
- MARSDEN, P.D. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v. 18. p. 187-198. 1985.
- MARZOCHI, M.C. A leishmaniose no Brasil: as leishmanioses tegumentares. *Jour. Bras. Med.*, v.63, p.82 – 104, 1992.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE / FUNASA, Guia de controle da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) – Brasília, 2000.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. *Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana*. Brasília/DF, 2000, 62 p.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tópicos de Saúde – Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto. Acesso em 31/01/2007.
- NOLI, C.; AUXILIA, S.T. Treatment of canine old Word visceral leishmaniasis: a systematic review. *Vet. Dermatol.* v.16, n.4, p. 213-232. 2005.
- OHARA, V. Y. T.; AGUILAR, R. E. M. Ecocardiografia. In: BELERENIAN, G.C.;MUCHA, C.J.; CAMACHO, A. A. *Afecciones Cardiovasculares en Pequeños Animales*. Buenos Aires: Inter Médica, 2001. Capitulo 4, p. 36 – 40.
- OLIVEIRA, M.C.; AMORIM, R.F.B.; FREITAS, R.A., et al. Óbito em caso de leishmaniose cutâneomucosa após o uso de antimonial pentavalente. *Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. V.38, n.3, p.258-269, 2005.
- ORTEGA-CARNICER, J.; ALCAZAR, R.; DE LA TORRE, M. et al. Pentavalente antimonial-induced torsade de pointes. *J. Electrocardiol.* v.30, n.2, p.143-145. 1997.
- PALATNIK-DE-SOUZA, C.B; SANTO, W.R; FRANÇA-SILVA, J.C. et al. Impact f canine controlon the epidemiology of canine end human visceral leishmaniasis in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* v.65, n.5, p. 510-517, 2001.
- PAULA, C.D.R.; SAMPAIO, J.H.D.; CARDOSO, D.R. es al. Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metilglucamina 20mgSbV/kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana. *Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v.36, n.3, p.365-371, 2003.

- REES, P.H.; KAGER, P.A.; KEATING, M.I.; HOCKMEYER, W.T. Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Lancet*. V.2, p. 226-229, 1980.
- REITHINGER, R; TEODORO, V; DAVIS, C.R. Tropical insecticide treatments to protect dogs from sand fly vector of leishmaniasis. *Emerg Infect Dis*, v.7, n.5, p.872-876, 2001.
- RIBEIRO, A.L.P; DRUMOND, J.B.; VOLPINI, A.C. et al. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v.32, n.3, p.297-301,1999.
- RIBEIRO, V.M.; OLIVEIRA, B.A.; RABELO, R.C. Alterções eletrocardiográficas em cães portadores de leishmaniose visceral submetidos a tratamento com antimoniato de n-metil glucamina (Glucantime®). In: XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE CLÍNICOS VETERINÁRIOS DE PEQUENOS ANIMAIS-ANCLIVEPA, 2002, Brasília.
- RIOUX, J.A., LANOIE, G., SERRES, F., PRAILONG, F., BASTIAN, P., PERIERES, J. Taxonomy of *Leishmania*. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Annals of Parasitological and Human Compendium*. v.65, p. 111-125, 1990.
- SAENZ, R.E.; RODRÍGUEZ, C.G.; JONSON, C.M. et al. Efficacy and toxicity of pentostam against panamanian mucosal leishmaniasis. *Amer. Soc. Trop. Med. Hyg.* V. 44, p.394-398, 1991.
- SANDAR, S.; SINHA, P.R.; AGRAWAL, N.K. et al. A cluster of cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of sodium antimony gluconate. *Am. J. Med. Hyg.* v.59, n.1, p.139-143, 1998.
- SANTOS . S. O., et al. Incrimination of **Lutzomia Cruzi** as vector of American Visceral Leishmaniasis. *Medical and Veterinary Entomology*, v.12, p. 315-317, 1998.
- SEGURA, I.; GARCÍA-BOLAO, I. Meglumine Antimoniato, amiodarone and torsde de pointes: a case report. *Resuscitation*, n.42, p. 65-68. 1999.
- SHAW, J. J. & LAINSON, R. Leishmaniasis in Brasil: Some observations on intradermal reactions to different tripanossomatid antigens of patients suffering from cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Trans. R. Trop. Med. Hyg.*, v.69, p. 323-335,1975.
- SHAW, J.J. Taxonomy of the genus *Leishmania*: present and future trends and their implications. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, vol.89(3): 471-478. 1994.
- STEPHENSON, R.B. Fisiologia Cardiovascular. In: CUNNINGHAM, J. G. *Tratado de Fisiologia Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1993. Capítulo 3, p. 93-165.
- TASSI, P. Pharmacokinetics of N-methylglucamine antimoniate after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration in the dog. *Res. Vet. Sci.* v. 56, p. 144-150, 1994.
- TEODORO, U.; FILHO, V.L.S.; LIMA, E. M.; et al. Leishmaniose tegumentar americana: flebotômicos de área de transmissão no Norte do Paraná, Brasil. *Rev.Saúde públ.* v. 25, p. 129-133, 1991.
- TILLEY, L. P. *Essentials of canine and feline electrocardiography: Interpretation and treatment*. 3 ed. Malvern: Lea & Febinger, 1992. p 452.
- VALLADARES, J.E.; ALBEROLA, J.; ESTEBAN, M.; ARBOIX, M. Disposition of antimony after the administration of n-

methylglucamine antimoniate to dogs. *Vet. Rec.* v.138, p. 181-183, 1996.

VALLADARES, J.E.; RIERA, C.; ALBEROLA, J. et al. Pharmacokinetics of meglumine antimoniate after administration of a múltiple dose in dogs experimentally infected with **Leishmania infantum**. *Vet. Parasitol.* V. 75, p. 33-40, 1998.

VASCONCELOS, I.A.B., VASCONCELOS, A.W., FE FILHO, N.M., et al. The identity of *Leishmania* isolated from sand flies and vertebrate hosts in a major focus of cutaneous leishmaniasis in Baturité, northeastern Brazil.

American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 50 (2), p. 158-164. 1994.

VIGUER, M.T.C.; ERRAZTI, I.E.; SORIANO, F.R. et al. Torsade de pointes durante el tratamiento de la leishmaniasis com antimoniato de meglumina. *Ver. Esp. Cardiol.* v.52, n.7, p.533-535.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). TDR diseases/Deseases current portfolio. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/desease/leish>. Acesso em 31/01/07.

Anexo

Fórmulas Utilizadas:

Fração de Encurtamento Sistólico de Ventrículo Esquerdo

$$FE = \frac{VE_d - VE_s}{VE_d} \times 100$$

Sendo :

FE: Fração de Encurtamento Sistólico de Ventrículo Esquerdo

VE_d: Diâmetro Interno do Ventrículo esquerdo na diástole.

VE_s: Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo na sístole.

Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

$$FEj. = \frac{VDF - VSF}{VDF} \times 100$$

Sendo :

FEj.: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

VDF: Volume Diastólico Final

VSF: Volume Sistólico Final.

Intervalo QT Corrigido

$$QTc = QT / \sqrt{R-R}$$

Sendo :

QTc : Intervalo QT Corrigido

QT : Intervalo QT

$\sqrt{R-R}$: Raiz quadrada do intervalo R –R em segundos.