

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA
CRÔNICA EM CÃES**

João Paulo da Exaltação Pascon

Médico Veterinário

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL
2007

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA
CRÔNICA EM CÃES**

João Paulo da Exaltação Pascon

Orientador: Prof. Dr. Aparecido Antônio Camacho

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (Clínica Médica Veterinária).

Jaboticabal - SP
2007

DADOS BIOGRÁFICOS DO AUTOR

JOÃO PAULO DA EXALTAÇÃO PASCON – nascido em São José dos Campos, aos 23 dias do mês de agosto do ano de 1979, filho de Antônio Geraldo Pascon e Rosângela da Exaltação, graduou-se em Medicina Veterinária na Universidade Federal de Lavras em dezembro de 2002, quando participou do programa de aprimoramento em Clínica Médica de Pequenos Animais (residência), da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP- Câmpus de Jaboticabal, nos anos de 2003 a início de 2005. Em março de 2005 ingressou no Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, junto à FCAV da UNESP, Área de Concentração em Clínica Médica Veterinária, em nível de Mestrado.

“A cada um será dado, segundo suas obras”

Mateus (cap16, ver 27)

Dedico este trabalho aos treze cães que dedicaram suas vidas à ciência, trazendo muitos conhecimentos e melhorias, assim como pela fiel e incondicional amizade durante todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me matriculado nessa grande escola da vida, possibilitando o crescimento moral a todo instante, de forma boa e justa. Obrigado pelos seus ensinamentos, proteção e inspiração durante toda essa minha humilde existência.

À minha enorme família, que são minha fonte de alegria, felicidade, amor e tudo que sou hoje. Nada seria possível sem o apoio, incentivo e exemplo dessas pessoas que eu tanto amo e devo toda minha vida! Em todos os momentos, apoiaram, socorreram, sorriram e choraram comigo, ensinando-me o verdadeiro sentido da vida, que é o amor. Transmito minha gratidão e carinho aos meus pais Antônio Geraldo Pascon e Sergio Henrique Marcondes Teixeira, as minhas mães Rosângela da Exaltação e Elcia Rangel Pascon, aos meus irmãos Sergio Henrique da Exaltação Teixeira, Roberta Pascon da Paz e família.

Ao meu orientador Prof. Aparecido Antônio Camacho, pela orientação, amizade e competência, inspirando-me à construção da vida profissional, iniciada na residência e estimulada a continuar na pós-graduação. Muito obrigado pela sinceridade, pelos conselhos e pela oportunidade de participar deste trabalho iniciado de forma brilhante há mais de 10 anos.

Aos meus parentes, que sempre me incentivaram em cada etapa da minha vida e merecem toda minha admiração e respeito.

À Profa. Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi, por todos os ensinamentos e por me iniciar no ramo da cardiologia, os quais me tornaram verdadeiramente apaixonado e seguidor.

À minha namorada Maria Lígia de Arruda Mistieri, por me fazer a pessoa mais feliz do mundo e mostrar-me o quão bom a vida pode ser. Pelo companheirismo, amor, fidelidade e respeito durante esses maravilhosos 4 anos de convivência.

À minha sogra e sogro, Maria José de Arruda Mistieri e José Agenor Mistieri, pelo carinho, amor e acolhimento demonstrados, minimizando a dura realidade da distância de casa, conquistando para sempre o meu coração. Muito obrigado por fazerem parte da minha vida.

À guerreira e amiga Maria Inês de Oliveira (“Tereza”), sem a qual jamais seria possível realizar este trabalho.

À Unesp de Jaboticabal e seus professores, por tanto me ensinarem ao longo desses anos de convívio.

Aos meus grandes amigos da cardiologia, Daniel Paulino Júnior, Gláucia Bueno Pereira Neto, Tatiana Champion, Marlos Gonsalves de Sousa, José Darcírio Gonçalves Pereira, Rute Chamié Alves de Souza, Wagner Luiz Ferreira e Rosangela de Oliveira Alves, que tornaram tarefas muitas vezes árduas em divertidos e proveitosos dias de convívio. Agradeço pela amizade sincera, momentos de alegria e pelos valiosos ensinamentos.

Aos meus irmãos de república, com os quais compartilhei de forma harmônica todos esses anos de moradia. Aprendi a respeitar, a me divertir, a ter seriedade, competência, amizade, carinho, indulgência, força de vontade e tudo que precisa ser alcançado para ser uma boa pessoa. Vocês foram, são e sempre serão uma família para mim, independente da distância ou situação. Muito obrigado, do fundo do coração.

A todos os colegas do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, da Unesp- Câmpus de Jaboticabal, pelos anos agradáveis de trabalho juntos, pela confiança e seriedade.

A todos os cães e gatos e seus proprietários por mim atendidos, pela oportunidade única e importante contribuição em minha formação profissional.

À Capes, pela concessão da bolsa de estudos durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Lucca, um cão que aprendi a amar como filho, pelo companheirismo fiel e incondicional, em todos os meus momentos de dificuldade e alegria, mostrando-me que tudo pode ser enxergado de uma maneira boa e feliz.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS.....	iv
LISTA DE FIGURAS.....	ix
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
1.0- INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	1
2.0- MATERIAL E MÉTODOS.....	9
2.1- Animais e Locais.....	9
2.2- Cronologia Experimental.....	9
2.3- Indução da Cardiomiopatia Chagásica.....	11
2.4- Avaliação dos Parâmetros Eletrocardiográficos.....	12
2.5- Provas Hematimétricas e Bioquímico-séricas.....	13
2.6- Ecocardiografia.....	14
2.7- Forma de Análise dos Resultados.....	15
3.0- RESULTADOS.....	16
3.1- Avaliação da Evolução dos Parâmetros Eletrocardiográficos e Hematimétricos.....	16
3.1.1- Eletrocardiograma.....	16
3.1.1.1- Amplitude da Onda P (PmV).....	19
3.1.1.2- Duração da Onda P (Pseg).....	20
3.1.1.3- Intervalo PR.....	21
3.1.1.4- Amplitude do Complexo QRS (QRSmV).....	22
3.1.1.5- Duração do Complexo QRS (QRSseg).....	24
3.1.1.6- Intervalo QT (QT).....	25
3.1.1.7- Freqüência Cardíaca (FC).....	26
3.1.1.8- Eixo Ventricular Médio (eixo).....	27
3.1.1.9- Ritmos.....	28
3.1.1.10- Distúrbios de condução elétrica do coração (DCEC).....	29

3.1. Hematimetria.....	33
3.1.2.1- Eritrograma.....	33
3.1.2.1.1- Hematócrito.....	35
3.1.2.1.2- Hemoglobina.....	36
3.1.2.1.3- Hemácias.....	37
3.1.2.2- Leucograma.....	38
3.1.2.2.1- Leucócitos Totais.....	40
3.1.2.2.2- Linfócitos.....	41
3.1.2.2.3- Neutrófilos Segmentados.....	42
3.1.2.2.4- Neutrófilos Bastonetes.....	43
3.1.2.2.5- Eosinófilos.....	44
3.1.2.2.6- Basófilos.....	45
3.1.2.2.7- Monócitos.....	46
3.2- Caracterização da Cardiomiopatia Chagásica Crônica, em sua Fase Indeterminada, sob os Aspectos Ecodopplercardiográficos, Eletrocardiográficos Dinâmicos (Sistema Holter) e Bioquímico-séricos	47
3.2.1- Ecodopplercardiografia.....	47
3.2.1.1- Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo (DIVE).....	47
3.2.1.2- Espessura do Septo Interventricular (ESIV).....	49
3.2.1.3- Espessura da Parede Livre do Ventrículo Esquerdo (EPLVE)....	50
3.2.1.4- Fração de Encurtamento (FE).....	51
3.2.1.5- Fração de Ejeção (FEJ).....	52
3.2.1.6- Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (TRIV).....	53
3.2.1.7- Débito Cardíaco (DC).....	54
3.2.1.8- Diâmetro da Aorta e Átrio Esquerdo.....	55
3.2.1.9- Fluxos da Valva Mitral.....	56
3.2.1.10- Fluxos da Valva Tricúspide.....	57
3.2.1.11- Fluxo da Valva Pulmonar.....	58
3.2.1.12- Fluxo da Valva Aórtica.....	59
3.2.2- Eletrocardiografia Dinâmica (sistema Holter).....	61
3.2.3- Análise Bioquímico-sérica.....	64

4. DISCUSSÃO.....	65
5. CONCLUSÕES.....	75
6. REFERÊNCIAS.....	76
7. APÊNDICE	84

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1	Médias dos valores eletrocardiográficos, amplitude de onda P (PmV), duração da onda P (Pseg), intervalo PR (PR), intervalo QT (QT), amplitude do complexo QRS (QRSmV), duração do complexo QRS (QRSseg), frequência cardíaca (FC) e eixo ventricular médio (eixo), obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada, ao longo dos anos de 1997 a 2004. Jaboticabal-SP, 2006.....	18
Tabela 2	Número (n) e percentagem de ritmos e distúrbios de condução elétrica do coração, registrados em eletrocardiograma de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos, cronicamente infectados, durante o período de oito anos (1997-2004). Jaboticabal-SP, 2006.....	31
Tabela 3	Valores médios de Hematócrito (Ht), do teor de hemoglobina (Hb) e contagem de Hemácias (He) de treze cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada, no período de 1997 a 2004. Jaboticabal-SP, 2006.....	34
Tabela 4	Valores médios das contagens de Leucócitos totais, e dos percentuais de Basófilos (BAS), Eosinófilo (EOS), Neutrófilos bastonetes (NB), Neutrófilos segmentados (NS), Linfócitos (LINF) e Monócitos (MON) em sangue de treze cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada, no período de 1997 a 2004. Jaboticabal-SP, 2006	39

Tabela 5	Valores individuais, médios e desvios-padrão dos diâmetros internos dos ventrículos esquerdos durante a sístole e diástole, em centímetros (cm), ao ecodopplercardiograma realizado em modo-M, janela parasternal direita, eixo transversal, plano cordal, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	48
Tabela 6	Valores individuais, médios e desvios-padrão das espessuras dos septos interventriculares durante a sístole e diástole, em centímetros (cm), ao ecodopplercardiograma realizado em modo-M, janela parasternal direita, eixo transversal, plano cordal, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	49
Tabela 7	Valores individuais, médios e desvios-padrão das espessuras das paredes livres dos ventrículos esquerdos, durante a sístole e diástole, em centímetros (cm), ao ecodopplercardiograma realizado em modo-M, janela parasternal direita, eixo transversal, plano cordal, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	50
Tabela 8	Valores individuais, médios e desvios-padrão da fração de encurtamento (FE), em porcentagem (%), ao ecodopplercardiograma realizado em modo-M, janela parasternal direita, eixo transversal, plano cordal, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	51

Tabela 9	Valores individuais, médios e desvio-padrão da fração de ejeção (FEJ), em porcentagem (%), ao ecodopplercardiograma realizado em modo-M, janela parasternal direita, eixo transversal, plano cordal, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	52
Tabela 10	Valores individuais, médios e desvios-padrão do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), em milissegundos (msec), ao ecodopplercardiograma realizado na janela parasternal esquerda, corte apical cinco câmaras, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	53
Tabela 11	Valores individuais, médios e desvios-padrão do débito cardíaco (DC), em litros por minuto (L/min) e litros por quilograma (L/kg), ao ecodopplercardiograma dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	54
Tabela 12	Valores individuais, médios e desvios-padrão do diâmetro da aorta (AO) e átrio esquerdo (AE), relação AE/AO, em centímetros (cm), ao ecodopplercardiograma realizado em modo-M, janela parasternal direita, eixo transversal, plano vasos da base, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	55

Tabela 13	Valores individuais, médios e desvios-padrão do pico de velocidade da onda E e A da valva mitral (m/s), relação E/A, ao ecodopplercardiograma realizado na janela parasternal esquerda, corte apical quatro câmaras, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	56
Tabela 14	Valores individuais, médios e desvios-padrão do pico de velocidade da onda E e A da valva tricúspide (m/s), relação E/A, ao ecodopplercardiograma realizado na janela parasternal esquerda, corte apical quatro câmaras, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	57
Tabela 15	Valores individuais, médios e desvios-padrão da velocidade máxima do fluxo pulmonar (m/s) e seu gradiente de pressão máximo (mmHg), ao ecodopplercardiograma, janela parasternal direita, eixo transversal, plano pulmonar, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	58
Tabela 16	Valores individuais, médios e desvios-padrão da velocidade máxima do fluxo aórtico (m/s) e seu gradiente de pressão máximo (mmHg), ao ecodopplercardiograma, janela parasternal esquerda, corte apical cinco câmaras, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	59

- Tabela 17 Valores individuais, médios e desvios-padrão obtidos por meio da avaliação eletrocardiográfica dinâmica (sistema Holter) de sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 62
- Tabela 18 Valores individuais, médios e desvios-padrão das atividades das enzimas séricas aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH) e creatinina quinase (CK) de sete cães adultos, fêmeas portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 64

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Representação gráfica da ordem cronológica das avaliações realizadas neste estudo, iniciado no ano de infecção experimental dos treze cães, com tripanosomatídeos, estendendo-se até o último momento de análise (2004), por meio da obtenção das variáveis únicas. Jaboticabal-SP, 2006.....	10
Figura 2 Representação gráfica dos valores médios da amplitude da onda P (PmV), em milivolts (mV), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	19
Figura 3 Representação gráfica dos valores médios da duração da onda P (Pseg), em segundos (s), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	20
Figura 4 Representação gráfica dos valores médios do intervalo PR, em segundos (s), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	21
Figura 5 Representação gráfica dos valores médios da amplitude dos complexos QRS, em milivoltagem (mV), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.....	23

- Figura 6 Representação gráfica dos valores médios da duração dos complexos QRS, em segundos (s), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 24
- Figura 7 Representação gráfica dos valores médios da duração intervalos QT, em segundos (s), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 25
- Figura 8 Representação gráfica dos valores médios de frequência cardíaca , em batimentos por minuto (bpm), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 26
- Figura 9 Eletrocardiogramas obtidos a partir de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. *A*, demonstra supressão de amplitude da onda R (setas), arritmia sinusal respiratória e bloqueio atrioventricular de primeiro grau (barras). *B*, mostra bloqueio de ramo direito. *C*, apresenta contração ventricular prematura (seta). *D*, chama a atenção para presença de distúrbio de condução ventricular e supressão de milivoltagem (setas). Jaboticabal-SP, 2006..... 32

- Figura 10 Representação gráfica dos valores médios de hematócrito, em percentagem (%), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 35
- Figura 11 Representação gráfica dos valores médios de hemoglobina, em gramas por decilitros (g/dL), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 36
- Figura 12 Representação gráfica dos valores médios da contagem de hemácia ($10^6/\mu\text{L}$), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 37
- Figura 13 Representação gráfica dos valores médios de Leucócitos totais, em cada microlitro, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 40
- Figura 14 Representação gráfica dos valores médios da percentagem de linfócitos, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 41
- Figura 15 Representação gráfica dos valores médios da percentagem de neutrófilos segmentados, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 42

- Figura 16 Representação gráfica dos valores médios da percentagem de neutrófilos bastonetes, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 43
- Figura 17 Representação gráfica dos valores médios da percentagem de eosinófilos, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 44
- Figura 18 Representação gráfica dos valores médios da percentagem de basófilos, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 45
- Figura 19 Representação gráfica dos valores médios da percentagem de monócitos, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006..... 46
- Figura 20 Imagens ecocardiográficas, obtidas de cães adultos, fêmeas, portadores de cardiomiopatia chagásica crônica, em fase indeterminada. *A*, imagem parasternal direita, eixo transversal, em nível cordal, evidenciando hipocinesia de septo interventricular (seta). *B*, imagem parasternal direita, eixo transversal, em nível cordal, ilustrando as mensurações realizadas no modo-M, para a obtenção das variáveis disponíveis neste corte ecocardiográfico. Jaboticabal-SP, 2006. 48

- Figura 21 Imagens ecocardiográficas, obtidas de cães adultos, fêmeas, portadores de cardiomiopatia chagásica crônica. *A*, imagem parasternal direita, eixo transversal, no plano dos vasos da base. *B*, imagem parasternal apical esquerda e fluxo Doppler transmitral espectral, ilustrando a inversão das ondas E e A (disfunção diastólica). *C*, imagem apical esquerda quatro câmaras, evidenciando regurgitação em valva tricúspide em Doppler em cores e contínuo (setas). Jaboticabal-SP, 2006..... 60
- Figura 22 Traçados de eletrocardiogramas dinâmicos (Holter) de cães adultos, fêmeas, portadores de cardiomiopatia chagásica em fase crônica indeterminada. *A*, apresenta momento de taquicardia sinusal. *B* e *C*, evidenciam ocorrência de contrações ventriculares prematuras isoladas e em trigeminismo, respectivamente. *D*, Observar longos intervalos de pausa sinusal. Jaboticabal-SP, 2006..... 63

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA EM CÃES

RESUMO – A cardiomiopatia chagásica está presente na história da humanidade, desde os primórdios da civilização. No continente americano, aproximadamente 200 milhões de pessoas estão afetadas por essa doença, principalmente em seu Hemisfério Sul, ocasionando importantes danos econômicos e sociais. A grande variedade de cepas e seu comportamento clínico obscuro na fase crônica indeterminada intensificam as falhas de diagnóstico e morte súbita. Sendo o cão um modelo experimental adequado para o estudo dessa doença em humanos, realizou-se este trabalho visando a caracterizar as alterações eletrocardiográficas, ecodopplercardiográficas e hematimétricas, de cães experimentalmente infectados com *Trypanosoma cruzi*, cepa Colombiana, em sua fase crônica indeterminada. Para tanto, 13 cães adultos, fêmeas foram infectados com o referido protozoário e submetidos a avaliações eletrocardiográfica, hematimétrica, bioquímico-sérica e ecocardiográfica durante sua fase crônica (1997 a 2004). A arritmia sinusal respiratória foi o ritmo predominante durante todo o período experimental, com baixa prevalência de bloqueio de ramo direito e crescente incidência de bloqueio atrioventricular de primeiro grau. A avaliação ecodopplercardiográfica revelou inversão das ondas E e A mitral, confirmando o distúrbio diastólico nesses animais. A avaliação bioquímica revelou atividade enzimática aumentada, confirmando a lesão cardíaca provocada pela infecção mesmo nesta fase. Desta forma, o presente ensaio contribui de forma singular para o conhecimento clínico desta afecção, trazendo mais informações acerca da tênue e obscura linha que separa a fase crônica indeterminada e a fase crônica cardíaca, na espécie canina experimentalmente infectada pela cepa Colombiana do *Trypanosoma cruzi*.

Palavras-chave: Animal, Doença de Chagas, Ecodopplercardiografia, Eletrocardiografia, Holter.

CLINICAL EVALUATION OF THE CHRONIC CHAGASIC CARDIOMIOPATHY IN DOGS

ABSTRACT- The Chagasic cardiomyopathy is present in the human history since the first civilization. In the American continent, 200 millions people have been affected by this disease, mainly in south hemisphere, causing important economic and social damages. The great number of strains and obscure clinical behavior in the indeterminate phase, intensify diagnostic failure and increase sudden death. The dog is an excellent experimental model to study this disease in human, therefore this research was developed to characterize the electrocardiographic, echodopplercardiographic and haematological changes, in experimentally infected dogs with *Trypanosoma cruzi*, Colombian strain, in a chronic indeterminate phase. For that, thirteen infected adult dogs, female, were submitted to electrocardiographic, haematological, biochemical and echocardiographic evaluations during a chronic phase (1997 to 2004). The respiratory sinus arrhythmia was the most frequent rhythm during this research, with low prevalence of right bundle branch block and growing incidence of first degree atrioventricular block. The echocardiographic mitral waves E and A inversion, demonstrated the diastolic dysfunction on these animals. All tested serum enzymes had increased activity, confirming the cardiac lesion caused by the infection even in that phase. Therefore, this research contributed in a unique way for the clinical knowledge of this disease, bringing more information about this fine transition line between the indeterminate and cardiac phase, in experimentally *Trypanosoma. cruzi*, Colombian strain infection of canine species.

Key-words: Animal, Chaga's disease, Echocardiography, Electrocardiography, Holter.

1.0- INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A cardiomiopatia chagásica ou tripanossomíase sul-americana é uma doença que há muitos anos aflige o continente americano. Evidências foram encontradas em cadáveres mumificados, na América do Sul, com aproximadamente 4.000 anos de idade, contendo material gênico do *Trypanosoma cruzi* (GUHL et al., 1997). Popularmente conhecida como doença de Chagas, é provocada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (Chagas, 1909abc), pertencente à ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae*, gênero *Trypanosoma*, seção *Stercoraria*, e transmitida por intermédio das fezes dos vetores conhecidos popularmente no Brasil como barbeiros, nos países latino-americanos como *chinche* e nos Estados Unidos da América como *Kissing bug*, pertencentes à ordem *Hemítera*, família *Reduviidae*, subfamília *Triatominae* (WHO, 1974).

Na atualidade, 4 a 7% da população que habita o território compreendido entre o México e a Argentina (200 milhões de habitantes) é afetada pela doença (SCHUMUNIS et al., 1996; WHO, 1997) e 25% vive sob o risco de adquiri-la (WHO, 1991), representando assim um dos maiores problemas de saúde das Américas do Sul e Central (PRATA, 1994), porém de menor ocorrência no norte americano (KIRCHHOFF, 1993). Segundo Wanderley & Corrêa (1995), Marin Neto e colaboradores (1999), a globalização imprime importante participação na disseminação da doença, a exemplo da estimativa sorológica positiva para Doença de Chagas em meio milhão de pessoas nos Estados Unidos da América.

Estudos recentes envolvendo 50 cães de proprietários portadores da doença de Chagas, na cidade de Botucatu-SP, e regiões próximas, indicaram 86 % de cães positivos para *T. cruzi*, em pelo menos um dos testes aplicados (xenodiagnóstico, hemocultura e PCR), demonstrando a ocorrência do ciclo de transmissão e disseminação da doença, ainda nos dias de hoje (LUCHEIS et al., 2005). Uma combinação das técnicas de citometria de fluxo e ELISA foi utilizada na determinação da soroprevalência de cães positivo para *T. cruzi*, no estado do Texas-EUA. A prevalência encontrada foi de 2,6% entre 356 cães estudados, ressaltando o papel do cão como reservatório e sentinela no controle da referida doença (SHADOMY, 2004).

As conseqüências da infecção pelo *T. cruzi* em seres humanos, e de forma equivalente nos cães, envolvem danos viscerais (6%), distúrbios neurológicos progressivos (3%) e desordens cardíacas que, em algum momento de suas vidas, podem atingir um terço desta população infectada (WHO, 1991; BASOMBRIIO et al., 1993). Segundo Dias (1987), o Brasil possui aproximadamente cinco milhões de pessoas contaminadas, das quais pelo menos 10% irão apresentar manifestações digestivas e 20% apresentarão cardiopatia crônica. De acordo com a organização Mundial de Saúde, o Brasil possui o maior índice endêmico da doença, com prevalência estimada de 40% no território nacional.

Dentro de regiões endêmicas e entre elas, verificam-se diferentes morbidades e mortalidades relacionadas à cardiomiopatia chagásica. Possivelmente, esta diferença decorre da existência de diferentes cepas do parasita, fatores climáticos, genéticos e socioeconômicos, bem como das condições de higiene, alimentação e política de saúde

pública atuante (AMORIM et al., 1982; WANDERLEY & CORRÊA, 1995; SCHUMUNIS, 2000).

Importante característica da cardiomiopatia chagásica está relacionada com o longo tempo decorrido até o surgimento dos sintomas, visto que 90% dos pacientes acometidos são infectados nos primeiros 10 anos de vida, e as manifestações clínicas da cardiopatia crônica, quais sejam: a cardiomegalia, a insuficiência cardíaca, as alterações na condução elétrica e na repolarização da fibra cardíaca são detectadas após longos anos (AMORIM et al., 1982; ROSSI, 1994). No entanto, significativa redução na duração média de vida, assim como risco constante de morte súbita durante todas as fases da doença são observados em tais pacientes (WHO, 1974; ROSSI, 1994; FUENMAYOR & FUENMAYOR, 1996).

A doença de Chagas é classificada clinicamente em aguda, crônica assintomática (indeterminada ou latente) e crônica cardíaca ou digestiva. Na fase aguda, em seres humanos, o comprometimento do miocárdio varia de assintomático ou oligossintomático, acometimento leve até grave e/ou fatal, que constituem 3 a 5% dos casos (ROSSI, 1994). As lesões são disseminadas e podem atingir vários órgãos ou sistemas, apesar de as conseqüências fisiopatológicas mais importantes estarem relacionadas ao coração e ao sistema nervoso central (RAMOS, 1987).

A miocardite difusa, presente na fase aguda, é provocada pelas lesões diretas inerentes à presença do protozoário (LARANJA, 1953; ANDRADE et al., 1980; LANA et al., 1988; LANA et al., 1992; STERIN-BORDA & BORDA, 1994). As conseqüências clínicas decorrentes de tais lesões são variadas e inespecíficas, como a linfadenopatia generalizada, letargia, hepato e/ou esplenomegalia, efusão pleural, ascite, mucosas

pálidas, além de taquicardia sinusal e distúrbios de condução ao eletrocardiograma (KLEIN & CAMACHO, 1997).

Durante a fase aguda, constatam-se inúmeros tripanosomatídeos na corrente sangüínea, possibilitando diagnóstico pelo método direto, por meio de preparações citoscópicas do sangue e visualização do parasita em microscopia óptica de luz, nas primeiras seis semanas pós- infecção (FERREIRA & ÁVILA, 1994). Focos inflamatórios intensos, em órgãos e tecidos com maior intensidade e ocorrência nos tecidos nervoso e muscular, inerentes ao parasitismo sangüíneo e tissular, revelam-se marcantes nesta fase da doença (KÖBERLE, 1961).

Por sua vez, a fase crônica indeterminada é caracterizada pela ausência de manifestações clínicas (MEURS et al., 1998; RIBEIRO & ROCHA, 2000; CAMACHO, 2001), cuja duração é longa, variando de cinco a 30 anos em seres humanos, podendo, posteriormente, desenvolver a fase crônica cardíaca e/ou digestiva (ANDRADE et al., 1987; ROSSI, 1994). Essa latência presente em seres humanos, bem como nos cães, pode ser explicada pelos mecanismos imunológicos desenvolvidos após a fase aguda, tornando os processos inflamatórios e fibróticos menos efetivos, mantendo a função cardíaca inalterada (STERIN-BORDA & BORDA, 1994).

Ao evoluir para fase crônica cardíaca, inicialmente, o paciente pode manter-se assintomático ou com sinais clínicos relacionados aos distúrbios de ritmo cardíaco. Nos estágios intermediários, as manifestações se intensificam, clinicamente, com cardiomegalia leve a moderada, evoluindo para insuficiência cardíaca congestiva acompanhada de aumento cardíaco grave, fenômenos tromboembólicos e arritmias graves nos estágios finais (ROSSI, 1994).

Durante a fase crônica indeterminada, cardíaca ou digestiva, o sistema de defesa específico do hospedeiro provoca queda considerável na parasitemia, tornando pouco provável o diagnóstico direto pelo esfregaço sangüíneo. O diagnóstico diferencial em tais fases pode ser feito por métodos indiretos, como xenodiagnóstico, hemocultura e testes sorológicos. No xenodiagnóstico, são utilizadas ninfas dos triatomídeos, criadas em laboratório e alimentadas com sangue de aves refratárias à infecção. Através de malhas finas (gase), ninfas acondicionadas em recipientes apropriados procedem o repasto do paciente por aproximadamente 30 minutos. Após quatro a seis semanas, as fezes, bem como o intestino do triatomídeo, obtidos por esfregaço ou dissecação, como também as dejeções espontâneas, são examinadas por microscopia para pesquisa de formas infectantes de tripomastigotas metacíclicos (SILVA, 1994; FERREIRA & AVILA, 1994). A sensibilidade do método gira em torno de 40% (SCHENONE et al., 1974) ou 17 a 70% (SEGURA, 1987).

O teste sorológico de referência para a doença de Chagas é a reação de imunofluorescência indireta, o qual detecta a presença de anticorpos IgG anti *T. cruzi* e que está fundamentado na utilização de formas epimastigotas da cepa Y, obtidas a partir de cultura em meio líquido (LIT) (CAMARGO, 1973; LANA et al., 1991; LAURICELLA et al., 1993; FERREIRA & AVILA, 1994; LAURICELLA, 1998). A reação em cadeia de polimerase (PCR) para detecção da doença de chagas, em cães, apresenta menor sensibilidade quando comparada à imunofluorescência, impondo a necessidade de análises repetidas de uma mesma amostra para a obtenção de seus resultados (ARAÚJO et al., 2002).

A utilização de animais como modelos experimentais, bem como o acompanhamento de animais naturalmente infectados, mostram-se de grande valia no aprendizado sobre a biologia do *T. cruzi* e sobre a doença de Chagas. Para tanto, a identificação de um modelo experimental que permita o conhecimento dos fundamentos que dão sustentação aos mecanismos de produção das lesões nas fases clínicas da enfermidade, inclusive com a possível transposição para os seres humanos, é uma prioridade que tem sido estabelecida. Portanto, estudos experimentais devem reproduzir a forma aguda da doença, seguida por intervalos mais ou menos longos da forma crônica indeterminada e, posteriormente, pelo aparecimento das manifestações das formas crônicas cardíacas e/ou digestivas, uma vez que, em seres humanos, na maioria dos casos, somente os estágios terminais são reconhecidos (WHO, 1984; LARANJA, 1985).

Neste sentido, a espécie canina assume singular papel como modelo experimental da Doença de Chagas, visto que a miocardite aguda de variável intensidade, como também lesões do tecido excito - condutor da inervação autonômica intrínseca do coração e miocardite crônica focal com fibrose discreta e esparsa ocorrem em cães jovens, quando inoculados com a forma infectante do trypanosoma (JUNQUEIRA JUNIOR, 1991). A faixa etária adequada para inoculação e desenvolvimento desta fase aguda encontra-se entre cinco dias e seis meses (ANSELMINI et al., 1965; ANDRADE et al., 1980; LANA et al., 1988; KLEIN, 1995). No entanto, segundo Laranja (1953) e Camacho et al. (2000), o desenvolvimento experimental da fase aguda, em cães adultos, é obtido de forma mais difícil.

Mesmo diante dessas informações, pouco se sabe acerca do estágio crônico desta infecção na espécie canina (MEURS et al., 1998).

Ainda que numerosos estudos envolvam a Doença de Chagas crônica na espécie humana, divergências a respeito dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela expressão clínica da doença ainda persistem no meio científico. Tal incerteza é compartilhada também na medicina veterinária, onde pouco se sabe a respeito desta fase (AMORIM, 1984; OLIVEIRA, 1985; ROSSI & MENGEL, 1992; ROSSI, 1994; SCALABRINI et al., 1996).

Segundo Oliveira et al. (1983), a realização dos exames complementares de eletrocardiografia, exame radiográfico do tórax e ecocardiografia, visa principalmente a acompanhar o grau de acometimento do miocárdio e sua evolução, a estabelecer o prognóstico dos pacientes, inclusive identificando aqueles com risco de morte súbita, a estudar sintomas que possam estar relacionados a distúrbios do ritmo cardíaco e a orientar o tratamento.

A eletrocardiografia realizada em cães, experimentalmente infectados pelo *T. cruzi*, revela alterações das quais as mais freqüentes são bloqueio atrioventricular de primeiro grau, supressão de milivoltagem da onda R e bloqueio de ramo direito (BARR et al., 1989; KLEIN, 1995; MEURS et al., 1998) além de, menos freqüentemente, de complexos ventriculares prematuros, bigeminismo ventricular e taquicardia sinusal (BARR et al., 1992). Entretanto, apenas a supressão de milivoltagem da onda R, no segundo mês após a infecção, foi observada por Camacho et al. (2000), durante a fase crônica indeterminada.

Diferentemente da eletrocardiografia convencional, o método dinâmico (sistema Holter) oferece maiores possibilidades no conhecimento de anormalidades elétricas e do comportamento das alterações eletrocardiográficas transitórias, em populações específicas, portadoras ou não de cardiopatias, propiciando maior acurácia no diagnóstico e relacionando-os com seu prognóstico. Neste sentido, grupos de pacientes com a doença de Chagas também já foram analisados por meio da referida técnica (GRUPI et al., 1994).

Além da avaliação elétrica da função cardíaca, as características hemodinâmicas e estruturais assumem papel de relevância nos exames complementares. Neste intuito, a ecocardiografia vem se mostrando fundamental, com capacidade de detectar alterações em cães e seres humanos chagásicos sem anormalidades eletrocardiográficas ou radiográficas, auxiliando no diagnóstico e controle da evolução e quadro patológico. Em adição, a ecocardiografia é um exame dotado de singular sensibilidade, de execução rápida, não possuindo caráter invasivo (ACQUATELLA et al., 1980; MADY et al., 1997; BORGES-PEREIRA et al., 1998; MARQUES et al., 2006).

Desta forma, concebeu-se o presente ensaio com o intuito de se avaliarem possíveis alterações hematimétricas, bioquímico-séricas e eletrocardiográficas, de cães infectados há 10 anos pelo *T. cruzi* cepa Colombiana, bem como caracterizar, sob o ponto de vista eletrocardiográfico convencional e dinâmico (sistema Holter), e ecocardiográfico, a fase crônica indeterminada. A evolução e a caracterização da fase crônica da doença também foram consideradas no estudo em questão, pois, apesar dos inúmeros trabalhos acerca da Doença de Chagas, o conhecimento rudimentar de seus mecanismos patofisiológicos impõe sérias dificuldades ao diagnóstico precoce da

referida doença e, conseqüentemente, na aplicação de diferentes medidas sanitárias e de tratamento.

2.0- MATERIAL E MÉTODOS

2.1- Animais e Locais

Foram utilizados 13 cães, fêmeas, adultos portadores de cardiomiopatia chagásica experimental, na fase crônica indeterminada. O protocolo experimental foi desenvolvido junto ao Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" (HVGLN), da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Jaboticabal.

Parte fundamental deste estudo foi desenvolvida em conjunto aos laboratórios de Radiologia e Patologia Clínica do HVGLN e do departamento de Patologia Veterinária, da FCAV, UNESP- Câmpus de Jaboticabal.

2.2- Cronologia Experimental

Os cães utilizados neste experimento foram inoculados com *T. cruzi*, no ano de 1994. Após período inicial de infecção, os animais foram considerados portadores crônicos em período indeterminado, por não apresentarem nenhuma sintomatologia. Desta forma, os treze cães inoculados foram submetidos aos exames eletrocardiográficos e hematimétricos, a cada 30 dias. Entretanto, algumas avaliações

foram realizadas com intervalo de 60 dias, respeitando a rotina hospitalar de vazio sanitário, limpeza e desinfecção.

Durante os oito anos de período experimental (1997 a 2004), seis cães morreram, restando apenas sete, no ano de 2004. Portanto, as avaliações eletrocardiográficas dinâmicas (sistema Holter), ecodopplercardiográficas e bioquímico-séricas, realizadas apenas no último ano de estudo, foram executadas apenas em sete animais sobreviventes.

A seqüência de avaliação utilizada neste ensaio e descrita nos parágrafos anteriores encontra-se esquematizada na Figura 1.

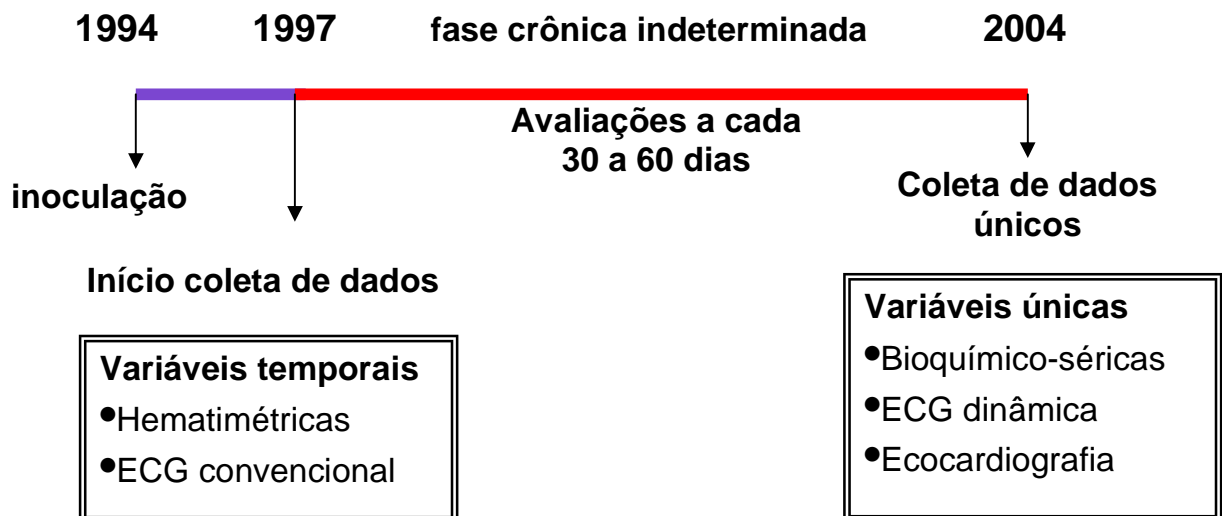


Figura 1. Representação gráfica da ordem cronológica das avaliações realizadas neste estudo, iniciado no ano de infecção experimental dos treze cães, com tripanosomatídeos, estendendo-se até o último momento de análise (2004), por meio da obtenção das variáveis únicas. Jaboticabal-SP, 2006

2.3- Indução da cardiomiopatia chagásica

O *Trypanosoma cruzi* (cepa Colombiana), cultivado em camundongos albinos pelo Departamento de Parasitologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, foi inoculado em 13 cadelas, adultas, no ano de 1994. Por meio de punção intracardiaca, o sangue de camundongos infectados foi colhido com citrato de sódio e mantido em frasco adequado e transportado em caixa de isopor contendo gelo.

A dose, adequada para a obtenção da fase crônica indeterminada, de 1.000 tripomastigotas por quilograma de peso vivo, foi inoculada pela via intraperitoneal (CAMACHO et al., 1994). Através da microscopia óptica, com objetiva de 40 e ocular de 10 (aumento 400x), foi realizada a contagem de tripomastigotas em 100 campos visualizados de cinco microlitros de sangue entre lâmina e lamínula. O número desses parasitas visualizados, multiplicados pelo fator de correção do microscópio, resultou na concentração de tripomastigotas por mililitro. De acordo com cada animal, a dose infectante foi ajustada, utilizando-se de diluições com solução salina a 0,9%, seguidas de recontagem.

Antes da inoculação e na fase crônica indeterminada, os animais foram submetidos ao teste sorológico de imunofluorescência indireta (RIFI), na diluição de 1:20 até 1:5120. Cada soro-controle negativo foi diluído a 1:40. O substrato antigênico, preparado com formas epimastigotas de *T. cruzi*, cepa Y, obtidas de cultura, foi fornecido pelo Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP).

2.4- Avaliação dos parâmetros eletrocardiográficos

Durante o período de 1997 a 2004, os cães foram submetidos ao exame eletrocardiográfico, a cada 30 ou 60 dias, por meio do registro nas derivações bipolares I, II, III, unipolares aVR, aVL e aVF e pré-cordiais rV2, V2, V4 e V10 utilizando-se do eletrocardiógrafo monocanal ECG¹ na velocidade de 50 mm por segundo e calibrado para 1 milivolte igual a 1 cm (TILLEY, 1992).

Os traçados foram analisados na derivação II, na qual se determinaram ritmo e frequência cardíacos (FC), as amplitudes (em mV) das ondas P (PmV) e R (QRSmV); durações (em segundos) da onda P (Pseg), intervalos PR (PR) e QT (QT) e complexo QRS (QRSseg) e determinação do eixo ventricular médio (eixo), segundo Tilley (1992) e Wolf et al. (2000).

O perfil eletrocardiográfico médio dos cães foi avaliado e comparado de forma retrospectiva no decorrer dos anos, a fim de caracterizar as possíveis alterações de cães chagásicos na fase crônica assintomática.

A avaliação do ritmo cardíaco também foi realizada por meio da eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter), utilizando-se do aparelho de Holter de ECG² em duas derivações pré-cordiais (rV2 e V4), durante período de 24 horas. Os eletrodos foram aderidos ao tórax do animal após tricotomia, e o aparelho, acomodado em um colete de couro ajustável a cada animal, possibilitando movimentação de forma livre. As fitas cassete foram decodificadas junto ao serviço de interpretação de Holter de

¹ ECAFIX – FUNBEC

² SPACE LABs – MODELO 90205

ECG do Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto, por meio de decodificação computadorizada.

As variáveis obtidas pela eletrocardiografia Holter, número de complexos QRS, frequência cardíaca máxima, média e mínima, número e tipos de arritmias e pausas, foram analisadas para avaliação individual e formação de média e desvio-padrão.

2.5- Provas hematimétricas e bioquímico-séricas

Pela punção da veia jugular, foram colhidas amostras de sangue destinadas à realização de hemograma (2 mL), as quais foram recebidas em frascos contendo anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) 10% e, aproximadamente, 4 mL de sangue foram submetidos a sinérese e obtenção de soro.

A contagem global de leucócitos, hemácias, as dosagens de hemoglobina e os valores de volume globular foram obtidas por meio de equipamento automático³.

Os hemogramas foram realizados no período de 1997 até 2004, a cada 30 ou 60 dias, os quais forneceram um perfil hematimétrico dos cães ao longo do tempo. Inicialmente, valores médios referentes aos 13 cães inoculados foram utilizados. No decorrer do experimento e evolução da doença, houve redução no número de parcelas experimentais ensaiadas, pela ocorrência de óbitos, até perfazer o n final de 7 cães.

As atividades das enzimas aspartato aminotransferase (AST), creatinina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH) foram avaliados uma única vez, por intermédio de

³ ACT8 – COULTER

espectrofotometria, segundo metodologia Labtest, com leitura colorimétrica⁴, na faixa visível para as respectivas enzimas.

2.6- Ecocardiografia

O estudo ecocardiográfico foi realizado por meio de aparelho de ecodopplercardiografia⁵ pertencente ao Laboratório de Cardiologia Veterinária do HVGLN/ FCAV- Unesp.

Os modos bidimensional, modo – M e Doppler (pulsado, contínuo e de fluxo em cores) foram desenvolvidos com transdutor bifreqüencial de 5,0 – 7,5 MHz, sendo os dados armazenados na memória do aparelho para posterior mensuração e cálculo. As variáveis ecocardiográficas analisadas incluíram: diâmetro interno do ventrículo esquerdo (DIVE), espessura do septo interventricular (ESIV) e espessura da parede livre do ventrículo esquerdo (EPLVE), sendo todas as referidas variáveis verificadas no fim da diástole (d) e no fim da sístole (s). As variáveis foram calculadas com base em imagens ecocardiográficas obtidas através do modo-M da janela parasternal direita, em seu eixo transversal, no plano das cordas tendíneas, sendo considerado como valor final a média de três ciclos cardíacos.

Os índices funcionais, como fração de encurtamento (FS) e fração de ejeção (FE) foram calculados por meio do modo-M, o débito cardíaco (DC) foi obtido pela imagem espectral bidimensional do fluxo sanguíneo pulmonar, utilizando o recurso Doppler pulsado. O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), também foi calculado

⁴ LABQUEST – LABTEST

⁵ Aparelho 300 S Pandion Vet – Pie Medical

na janela parasternal esquerda, corte apical cinco câmaras, pelo Doppler da via de saída do ventrículo esquerdo. O diâmetro da aorta e do átrio esquerdo foram mensurados no modo bidimensional, na janela parasternal direita, eixo transversal, plano dos vasos da base, e posteriormente foi calculada a relação átrio esquerdo/aorta.

Por meio da ecocardiografia Doppler, foram identificados os fluxos sanguíneos no coração, grandes vasos e quantificados quanto à direção, velocidade e turbulência, estabelecendo a presença ou ausência de insuficiência valvar decorrente de regurgitações (MÖISE, 1988, 1994; BOND, 1991; HENIK, 1995; KIENLE & THOMAS, 1995).

A função diastólica do miocárdio foi analisada pelos parâmetros ecocardiográficos de TRIV, relação das ondas E/A do fluxo mitral e observação dos padrões de relaxamento miocárdico.

2.7- Forma de análise dos resultados

As variáveis temporais eletrocardiográficas convencionais e hematimétricas foram submetidas à análise de variância (ANOVA), e suas médias anuais, comparadas, entre os anos de 1997 a 2004, pelo teste de Tukey, com 95% de probabilidade.

Os resultados obtidos estão apresentados sob as formas dissertativas, gráficas e tabelas, com a finalidade de demonstrar a evolução da Doença de Chagas, com base nas variáveis analisadas.

As análises eletrocardiográfica dinâmica (sistema Holter), bioquímico-séricas e ecodopplercardiográfica foram realizadas utilizando as médias dos 7 animais

sobreviventes, em um único período (2004), sob a forma descritiva, buscando caracterizar sob esses aspectos a cardiomiopatia chagásica crônica.

O programa utilizado para análise estatística foi o Graphpad InStat[®] versão 3.05 para Windows 95/NT, desenvolvido pela Graphpad Software[®], San Diego, Califórnia (2000).

3.0- RESULTADOS

Os resultados obtidos no presente ensaio estão apresentados distintamente em duas partes. A primeira refere-se aos parâmetros eletrocardiográficos e hematimétricos avaliados durante o período de 1997 a 2004. A segunda parte engloba os achados ecodopplercardiográficos, eletrocardiográficos dinâmicos (sistema Holter) e bioquímico-séricos, dos 7 cães portadores da cardiomiopatia chagásica crônica, em um único período, correspondente a 10 anos pós-infecção experimental (2004).

3.1- Avaliação da evolução dos parâmetros eletrocardiográficos e hematimétricos (1997/2004)

3.1.1- Eletrocardiografia

As variáveis eletrocardiográficas avaliadas e que incluíram amplitude de onda P (PmV), duração da onda P (Pseg), intervalo PR (PR), intervalo QT (QT), amplitude do complexo QRS (QRSmV), duração do complexo QRS (QRSseg), frequência cardíaca

(FC) e eixo ventricular médio estão representadas na Tabela 1, com respectiva análise comparativa entre os anos, utilizando-se do teste de Tukey, com 95% de confiabilidade. Os ritmos observados durante o período de avaliação foram organizados em tabela, contendo o número total e percentual de ocorrência, assim como retratados descritivamente.

Tabela 1: Médias dos valores eletrocardiográficos amplitude de onda P (PmV), duração da onda P (Pseg), intervalo PR (PR), intervalo QT (QT), amplitude do complexo QRS (QRSmV), duração do complexo QRS (QRSseg), frequência cardíaca (FC) e eixo ventricular médio (eixo), obtidas de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada, ao longo dos anos de 1997 a 2004. Jaboticabal-SP, 2006.

Ano	P mV	Pseg	PR	QRSmV	QRSseg	QT	FC	Eixo
1997	0,1692 ^{de}	0,0356 ^a	0,0997 ^{bc}	0,9810 ^{ab}	0,0526 ^{ab}	0,1860 ^a	127 ^a	50,5286 ^{cb}
1998	0,1911 ^{bcd}	0,0374 ^a	0,1016 ^{abc}	0,9294 ^b	0,0513 ^{ab}	0,1885 ^a	123 ^a	50,8729 ^b
1999	0,1748 ^{cde}	0,0366 ^a	0,0974 ^c	0,8924 ^{cb}	0,0516 ^{ab}	0,1868 ^a	129 ^a	49,1121 ^{cb}
2000	0,2245 ^a	0,0357 ^a	0,1027 ^{abc}	1,1347 ^a	0,0503 ^{ab}	0,1929 ^a	119 ^a	47,7817 ^{cb}
2001	0,1812 ^{bcde}	0,0365 ^a	0,1038 ^{abc}	0,7432 ^c	0,0555 ^a	0,1943 ^a	125 ^a	36,9675 ^c
2002	0,1625 ^e	0,0361 ^a	0,1069 ^a	0,7426 ^c	0,0514 ^{ab}	0,1895 ^a	122 ^a	49,1714 ^{cb}
2003	0,2015 ^{abc}	0,0346 ^a	0,1062 ^{ab}	1,1000 ^a	0,0488 ^{bc}	0,1861 ^a	120 ^a	55,4833 ^{ab}
2004	0,2071 ^{ab}	0,0357 ^a	0,1071 ^a	1,0429 ^{ab}	0,0429 ^c	0,1929 ^a	131 ^a	66,1429 ^a
Média	0,1879	0,0362	0,1025	0,9252	0,0517	0,1897	124	47,9262
CV (%)	20,60	13,73	9,06	24,04	16,67	7,40	14,77	40,54

Letras minúsculas: comparação entre médias da mesma coluna. Quando seguidas de mesma letra, não diferem pelo teste de Tukey, a 95% de probabilidade; CV - coeficiente de variação.

3.1.1.1- Amplitude da onda P (PmV)

Os valores médios da amplitude da onda P, obtidos de cães chagásicos crônicos, explicitados na Tabela 1 e representados na Figura 2, não apresentaram diferença estatística significativa entre os anos de 1997 a 1999 ($p \geq 0,05$). Aumento significativo desta variável foi observado no ano de 2000, em relação aos três anos iniciais ($p \leq 0,05$), descendendo até seu valor médio mínimo (0,1625mV), no segundo ano subsequente (2002).

Novo incremento, nos valores médios da milivoltagem da onda P dos cães chagásicos crônicos, foi observado em 2003 e 2004, de forma semelhante ao ano de 2000 ($p \leq 0,05$). O teste F da análise de variância demonstrou interação cão*ano ($p \leq 0,05$) em relação à variável analisada, mostrando que o comportamento da mesma, ao longo do tempo, é dependente do cão.

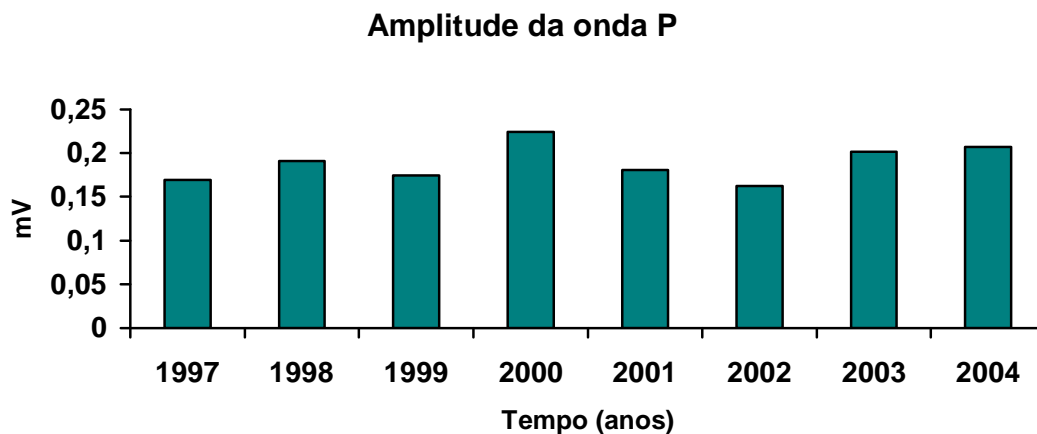


Figura 2. Representação gráfica dos valores médios da amplitude da onda P (PmV), em milivolts (mV), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.1.2- Duração da onda P (Pseg)

O teste de Tukey não detectou diferença estatística significativa na duração média da onda P de cães portadores crônicos de cardiomiopatia chagásica, nos anos de 1997 a 2004 ($p \geq 0,05$); entretanto, diferença foi apontada pelo teste F da Anova ($P \leq 0,05$). Os valores médios da duração da onda P estão na Tabela 1 e representados na Figura 3.

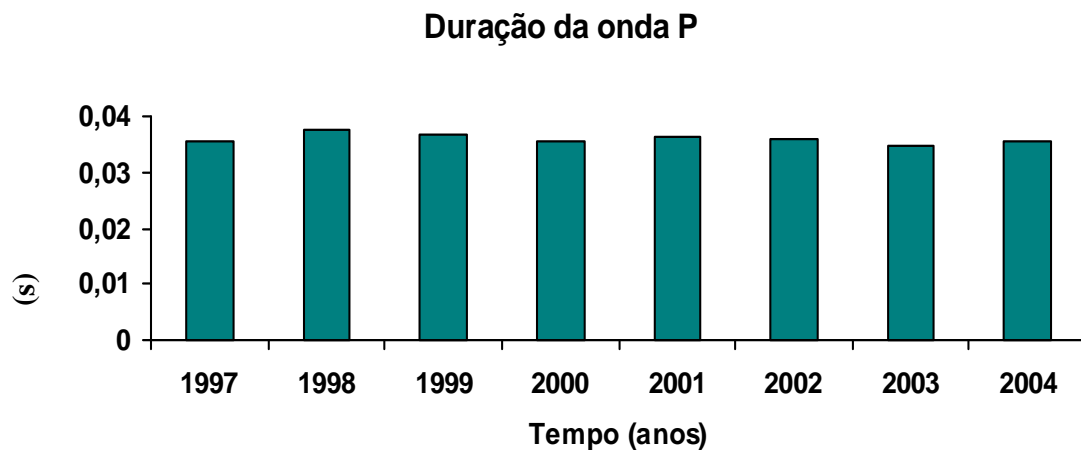


Figura 3. Representação gráfica dos valores médios da duração da onda P (Pseg), em segundos (s), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.1.3- Intervalo PR

A análise estatística empregada demonstrou pequenas diferenças entre os intervalos PR anuais médios dos cães chagásicos crônicos, durante o período experimental, com maior discrepância entre os anos de 1999 e os anos de 2002 a 2004 ($P \leq 0,05$). O intervalo PR médio 0,0974 seg, obtido dos referidos cães no ano de 1999, foi o menor entre os registrados, porém apenas diferente estatisticamente dos valores obtidos dos mesmos animais nos anos de 2002, 2003 e 2004, cujos valores médios foram 0,1068; 0,1062 e 0,1071 seg, respectivamente. Os anos de 2002 e 2004 também diferiram do ano de 1997 no que concerne às médias anuais dos intervalos PR de cães chagásicos crônicos, com 95% de confiabilidade no teste de Tukey. Os valores médios dos intervalos PR estão ilustrados na Tabela 1 e representados graficamente na Figura 4.

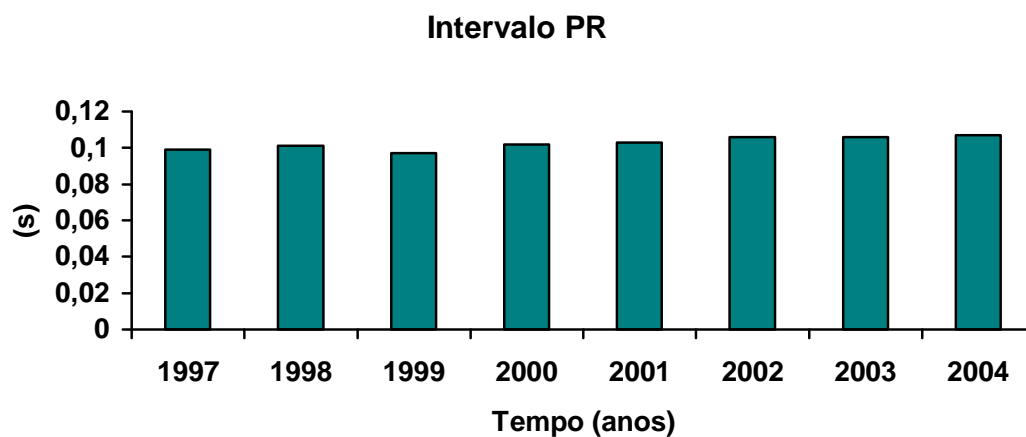


Figura 4. Representação gráfica dos valores médios do intervalo PR, em segundos (s), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.1.4- Amplitude do complexo QRS (QRSmV)

Não foi detectada diferença estatística, pelo teste de Tukey, nos três primeiros anos de avaliação, na amplitude média dos complexos QRS ($p \geq 0,05$), adquiridos de cães com cardiomiopatia chagásica, em sua fase indeterminada. No ano de 2000, foi registrado o maior valor médio dessa variável, a qual diferiu dos anos de 1998, 1999, 2001 e 2002 ($P \leq 0,05$). As amplitudes anuais médias dos complexos QRS, nos anos de 2001 e 2002, destacaram-se por serem estatisticamente iguais ($p \geq 0,05$) e inferiores aos demais anos ($P \leq 0,05$), exceto 1999. Os valores anuais médios estão exibidos na Tabela 1 e representados graficamente na Figura 5.

Entretanto, mesmo com as médias anuais dentro dos padrões de normalidade para a espécie, é importante relatar a prevalência individual de supressão de milivoltagem da onda R (figura 8A). Dois animais (15,4%) apresentaram valores anuais médios inferiores a 0,5mV, nos anos de 1997 a 2000. Nos dois anos subsequentes, três animais obtiveram a mesma anormalidade, perfazendo percentual de 23% e 27,3% nos anos de 2001 e 2002, correspondentes. A prevalência deste achado eletrocardiográfico foi menor nos anos de 2003 e 2004, correspondendo, respectivamente, a 10% e 14,3%.

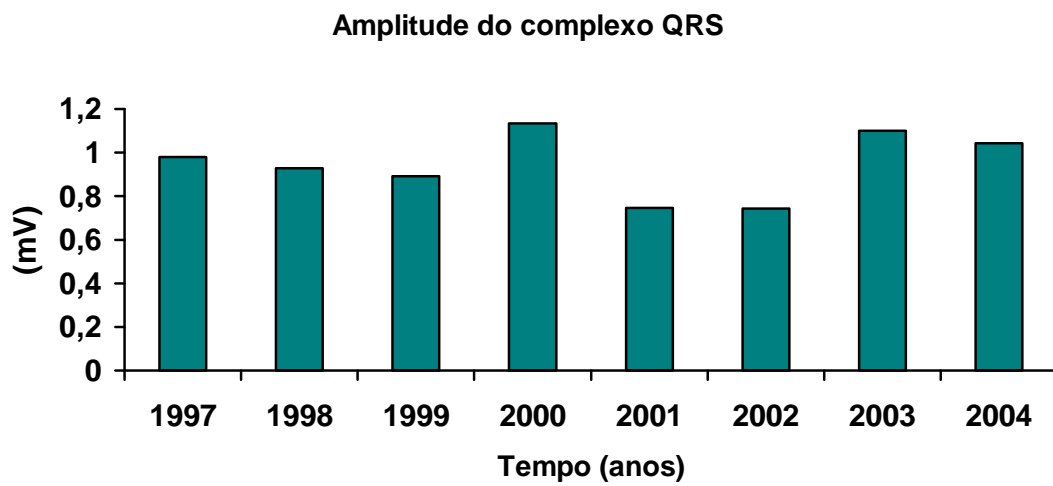


Figura 5. Representação gráfica dos valores médios da amplitude dos complexos QRS, em milivoltagem (mV), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.1.5- Duração do complexo QRS (QRS seg)

Os valores médios anuais das durações dos complexos QRS, obtidos de cães com cardiomiopatia chagásica crônica em fase indeterminada, não apresentaram diferença estatística significativa quando foram comparados os anos de 1997 a 2002 ($p \geq 0,05$). Entretanto, no ano subsequente (2003), o valor médio dessa variável, obtido dos mesmos animais, destoou de forma inferior, apenas do ano de 2001 ($P \leq 0,05$), sem diferença estatística dos valores obtidos nos demais anos avaliados ($p \geq 0,05$). No último ano (2004), o valor médio da duração dos complexos QRS foi inferior aos anos de 1997 a 2002 ($p \geq 0,05$), não diferindo apenas do ano de 2003.

Os valores anuais médios da duração dos complexos QRS, registrados de cães com cardiomiopatia chagásica crônica em fase indeterminada, e representação gráfica estão expostos na Tabela 1 e Figura 6, respectivamente.

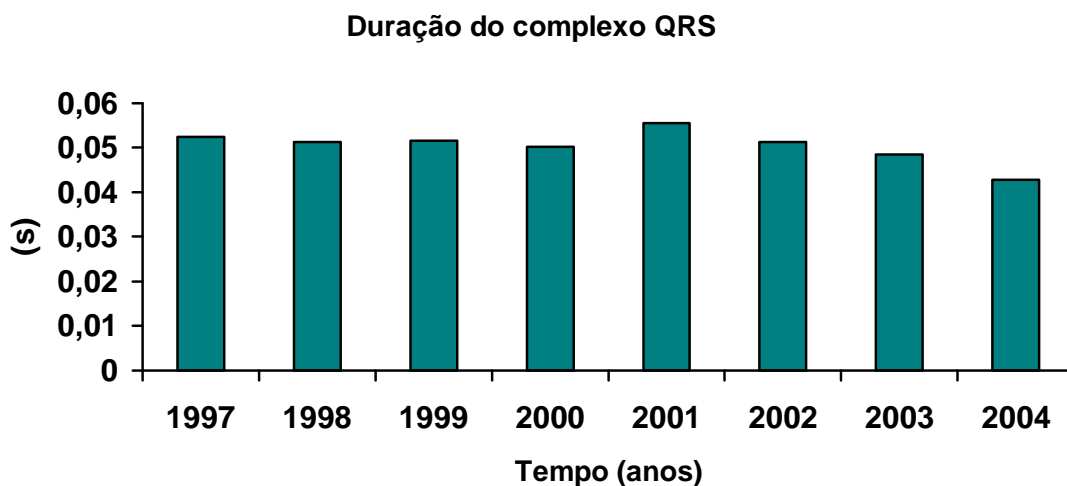


Figura 6. Representação gráfica dos valores médios da duração dos complexos QRS, em segundos (s), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.1.6- Intervalo QT (QT)

Durante o período de 1997 a 2004, não foram registradas diferenças estatísticas entre os valores médios anuais dos intervalos QT, adquiridos de cães cronicamente infectados pelo *T. Cruzi*, pelo teste de Tukey, com 95% de confiança. As médias anuais dos intervalos QT variaram de 0,1860 a 0,1943 segundos (tabela 1). A representação gráfica dos valores anuais médios, ao longo do tempo, está exposta na Figura 7.

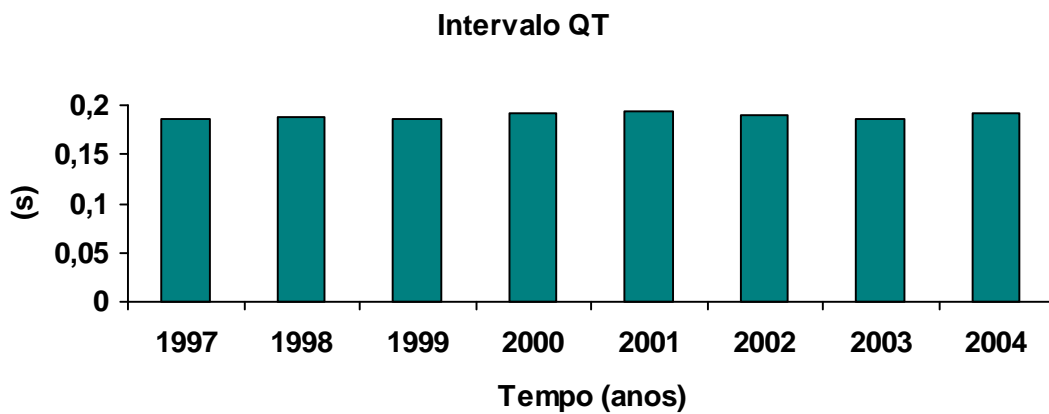


Figura 7. Representação gráfica dos valores médios da duração intervalos QT, em segundos (s), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.1.7- Frequência Cardíaca (FC)

As frequências cardíacas médias, dos cães chagásicos crônicos mantiveram-se constantes durante os anos de 1997 a 2004, quando comparadas pelo teste de Tukey, com 95% de probabilidade. Os valores anuais médios máximos e mínimos correspondentes a 119 e 131 batimentos por minuto foram obtidos, respectivamente, nos anos de 2000 e 2004 (Tabela 1 e Figura 8).

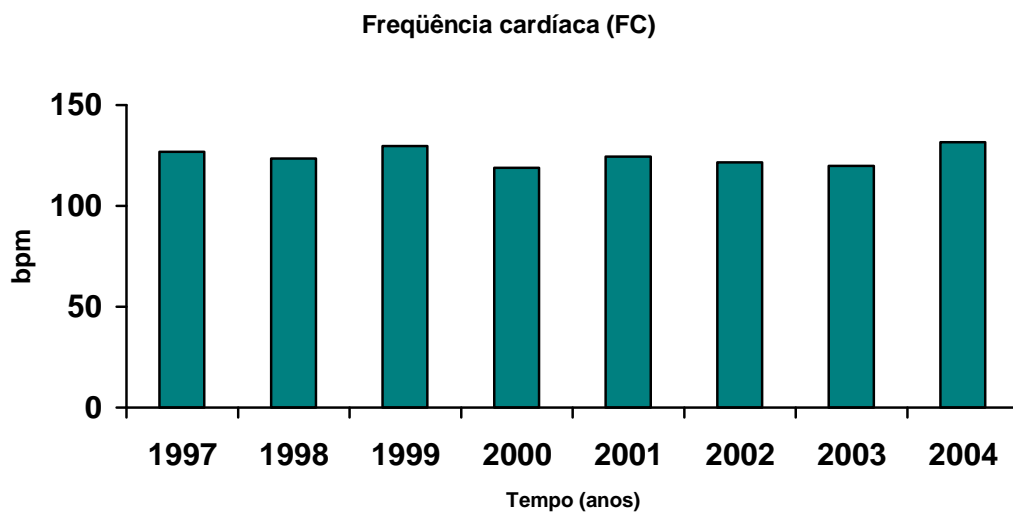


Figura 8. Representação gráfica dos valores médios de frequência cardíaca, em batimentos por minuto (bpm), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.1.8- Eixo ventricular médio (Eixo)

A avaliação dos eixos ventriculares médios de cães com cardiomiopatia chagásica crônica, obtidas ao longo do tempo, demonstrou valores constantes até o ano de 2001, onde foi observado desvio do eixo para a esquerda em relação aos anos de 1998, 2003 e 2004 ($P \leq 0,05$). No ano de 2004, o eixo ventricular médio desses cães estava desviado para a direita quando comparado aos demais anos, exceto ao ano de 2003, que obteve valor equiparado, quando analisado estatisticamente (Tabela 1).

3.1.1.9- Ritmos

Na avaliação dos ritmos cardíacos, observou-se predominância de arritmia sinusal respiratória (ASR) dos cães em todos os anos avaliados, com percentagem de ocorrência oscilando de 49,5% a 67% (Figura 9A). O número e a percentagem de ocorrência dos ritmos cardíacos estão dispostos sob a forma de tabela (Tabela 2).

No ano de 1997, 49,5% das observações eletrocardiográficas dos cães chagásios crônicos foram caracterizadas por ASR e apenas 14,3% por ritmo sinusal normal (RSN). Neste mesmo ano, 16 registros eletrocardiográficos (17,6%) apresentavam taquicardia sinusal (TS).

Em 1998, a alta incidência de ASR (53,7%) se manteve, enquanto diminuição na ocorrência de RSN (7,2%) foi observada no eletrocardiograma dos cães infectados cronicamente com *T. cruzi*. Proporção semelhante ao ano anterior foi percebida quanto à TS (12,6%), entretanto as primeiras ocorrências de contrações ventriculares (5,4%) e atriais (0,6%) prematuras isoladas foram registradas. Marcapasso migratório (MM) esteve presente em 14,5% das observações neste ano de avaliação.

No ano de 1999, os ritmos cardíacos dos cães avaliados mantiveram-se estáveis, porém sem a presença de contrações atriais prematuras e com decréscimo de RSN (3,8%). Um eletrocardiograma (0,7%) registrou bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau, pela primeira vez neste estudo.

No ano seguinte (2000), incidência crescente de BAV de primeiro grau foi demonstrada (3,7%) em relação ao ano anterior. Redução na ocorrência de contrações ventriculares prematuras (1,2%) e primeiro registro de um caso de *sinus arrest* (0,6%),

neste experimento, foram observados nos eletrocardiogramas dos cães. Os demais ritmos não apresentaram importante variação no referido ano de avaliação.

A crescente incidência de BAV de primeiro grau (4,4%) também foi notada em 2001. Neste ano, um caso de BAV de segundo grau, Mobtitz tipo I e um Mobtitz tipo II foram observados de forma única durante o período experimental, representando apenas 0,7% dos registros, individualmente. Não ocorreram CVP nos eletrocardiogramas dos cães chagásicos crônicos, no ano de 2001.

Consistente incremento nas observações de BAV de primeiro grau foi facilmente perceptível em 2002. No mesmo período, alto valor percentual de ASR (67%) foi constatado. Em 2003, o BAV de primeiro grau teve seu maior valor percentual registrado (8,3%), entre os anos de 1997 a 2003.

No ano de 2004, 57,1% dos eletrocardiogramas registraram ASR e 28,6% de TS, sem observação de outro tipo de ritmo.

3.1.1.10-Distúrbios de condução elétrica do coração (DCEC)

O principal distúrbio de condução elétrica do coração, registrado nos eletrocardiogramas dos cães com cardiomiopatia chagásica crônica, foi o bloqueio de ramo direito (BRD), ilustrado na Figura 9B. Em menores proporções, ocorreram distúrbios de condução ventricular (Figura 9D), principalmente nos anos de 2001 a 2003, onde as prevalências deste achado, nos eletrocardiogramas dos cães, foram 3,1%, 2,9%, 2,6% e 7%, respectivamente (Tabela 2).

A prevalência de BRD, obtida a partir de eletrocardiogramas de cães com cardiomiopatia chagásica em fase crônica indeterminada, manteve-se constante entre os anos de 1997 a 2001, variando apenas de 7,7% a 13%. Entretanto, baixa incidência de tal parâmetro foi registrada no ano de 2002 (1,7%), com ausência de ocorrência em cães submetidos à eletrocardiografia, nos anos de 2003 e 2004.

Tabela 2: Número (n) e porcentagem de ritmos e distúrbios de condução elétrica do coração, registrados em eletrocardiograma de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos cronicamente infectados, durante o período de oito anos (1997-2004). Jaboticabal-SP, 2006

Ritmo	1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
RSN	13	14.3	12	7.2	5	3.8	12	7.5	6	4.4	11	9.3	4	5.6	0	0
ASR	45	49.5	89	53.7	74	54.8	102	63.4	75	54.3	79	67	45	62.5	4	57.1
MM	9	9.8	24	14.5	14	10.3	13	8.1	10	7.2	6	5	5	7	0	0
BAV 1°	0	0	0	0	1	0.7	6	3.7	6	4.4	7	6	6	8.3	1	14.3
BAV 2°I	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0
BAV 2°II	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0
TS	16	17.6	21	12.6	25	18.5	11	6.8	17	12.4	8	6.8	6	8.3	2	28.6
CPA	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CPV	0	0	9	5.4	6	4.4	2	1.2	0	0	1	0.8	1	1.3	0	0
SA	0	0	0	0	0	0	1	0.6	0	0	1	0.8	0	0	0	0
DCEC																
BRD	7	7.7	10	6	10	7.5	9	5.6	18	13	2	1.7	0	0	0	0
DCV	1	1.1	0	0	0	0	5	3.1	4	2.9	3	2.6	5	7	0	0

RSN – ritmo sinusal normal; ASR – arritmia sinusal respiratória; MM – marcapasso migratório; BRD – bloqueio de ramo direito; BAV 1° - bloqueio atrioventricular de primeiro grau; BAV 2°I - bloqueio atrioventricular de segundo grau mobitz tipo I; BAV 2°II - bloqueio atrioventricular de segundo grau mobitz tipo II; TS – taquicardia sinusal; DCV – distúrbio de condução ventricular; CPA – contração prematura atrial; CPV – contração prematura ventricular; SA – sinus arrest; DCEC – distúrbios de condução elétrica do coração.

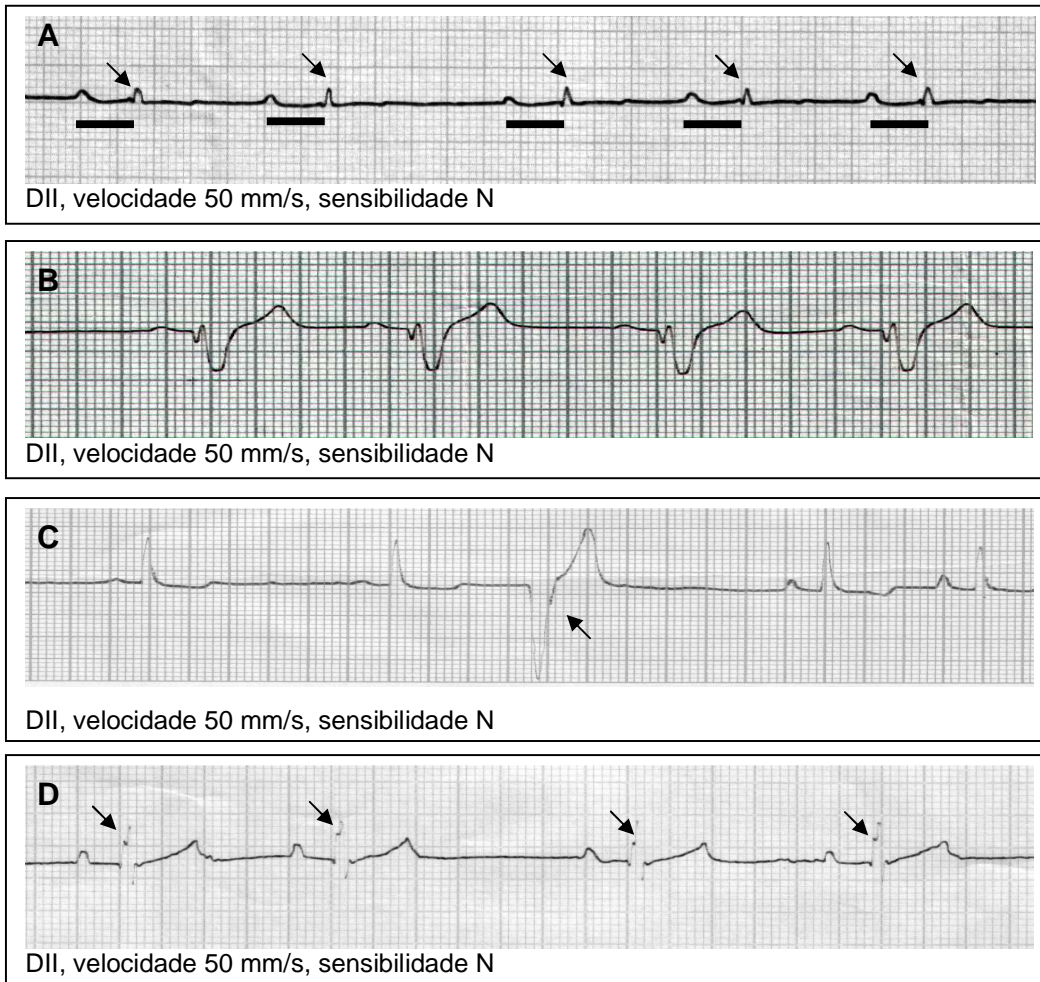


Figura 9. Eletrocardiogramas obtidos a partir de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. *A*, demonstra supressão de amplitude da onda R (setas), arritmia sinusal respiratória e bloqueio atrioventricular de primeiro grau (barras). *B*, mostra bloqueio de ramo direito. *C*, apresenta contração ventricular prematura (seta). *D*, chama a atenção para presença de distúrbio de condução ventricular e supressão de milivoltagem (setas). Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.2- Hematimetria

As variáveis heritrocitárias avaliadas, Incluindo hematócrito, hemoglobina e hemácias, bem como as variáveis leucocitárias de leucócitos, linfócitos, neutrófilos (segmentados e bastonetes), eosinófilos, basófilos e monócitos estão representadas nas Tabelas 3 e 4, com respectiva análise comparativa entre os anos, utilizando-se do teste de Tukey, com 95% de probabilidade.

3.1.2.1- Eritrograma

Os parâmetros eritrométricos foram avaliados periodicamente, dentre os quais o hematócrito (%), hemoglobina (g/dL) e contagem de hemácias ($10^6/\mu\text{L}$). Desta forma, os valores médios anuais foram obtidos e comparados ao longo do tempo, por meio do teste de Tukey, ao nível de 5% de significância, os quais se acham explicitados na Tabela 3.

Tabela 3. Valores médios de Hematócrito (Ht), do teor de hemoglobina (Hb) e contagem de Hemácias (He) de treze cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada, no período de 1997 a 2004. Jaboticabal-SP, 2006.

Ano	Ht (%)	Hb (g/dL)	He ($10^6/\mu\text{L}$)
1997	42,5824 ^b	15,8967 ^{abc}	7485,9341 ^{ab}
1998	44,8269 ^b	16,4390 ^{ab}	7206,2581 ^{abc}
1999	46,4406 ^b	15,6580 ^{abcd}	7054,6154 ^{bcd}
2000	45,4430 ^b	15,0873 ^{bcd}	6713,0282 ^{cd}
2001	44,8903 ^b	14,7150 ^{cd}	6606,2903 ^d
2002	43,5373 ^b	14,3845 ^d	6484,7273 ^d
2003	45,4314 ^b	15,0431 ^{cd}	6708,6275 ^{cd}
2004	51,5286 ^a	16,6857 ^a	7674,2857 ^a
Média geral	44,8970	15,3914	6912,0413
CV (%)	6,2257	6,0437	12,2748

Letras minúsculas: comparação entre médias da mesma coluna. Quando seguidas de mesma letra, não diferem pelo teste de Tukey, a 95% de probabilidade; CV - coeficiente de variação. Hb e Ht foram transformadas pela expressão $\sqrt{x+0,5}$

3.1.2.1.1- Hematócrito

Os valores anuais médios de hematócrito, obtido das amostras sangüíneas de cães com cardiomiopatia chagásica, em sua fase crônica indeterminada, registrados neste experimento, variaram de 42,5824% no ano de 1997 a 51,5286% no ano de 2004 (Tabela 3 e Figura 10). Entretanto, apenas em 2004 foi percebido aumento significativo dos valores médios dessa variável em relação aos demais anos de avaliação ($P \leq 0,05$).

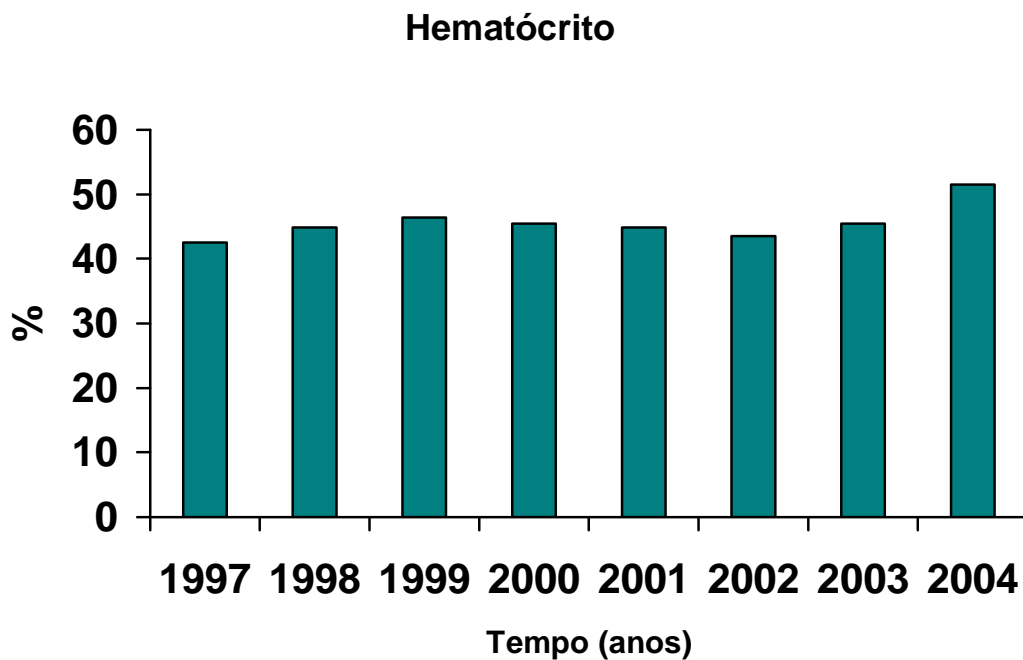


Figura 10. Representação gráfica dos valores médios de hematócrito, em porcentagem (%), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.2.1.2- Hemoglobina

Os valores médios anuais de hemoglobina, obtidos de cães com cardiomiopatia chagásica crônica, mantiveram-se estatisticamente iguais no período de 1997 a 2000 (Tabela 3 e Figura 11). Nos anos de 2001 e 2003, as médias dos cães foram semelhantes para a variável em questão, porém inferiores aos anos de 1998 e 2004 ($P \leq 0,05$). Durante o ano de 2002, as análises sanguíneas resultaram no menor valor médio de hemoglobina, diferindo apenas dos anos de 1997, 1998 e 2004 ($P \leq 0,05$). No último ano de avaliação experimental, foi observado o maior valor neste parâmetro analisado, não distinguível aos três primeiros anos ($P \geq 0,05$), e superior aos demais anos ($P \leq 0,05$).

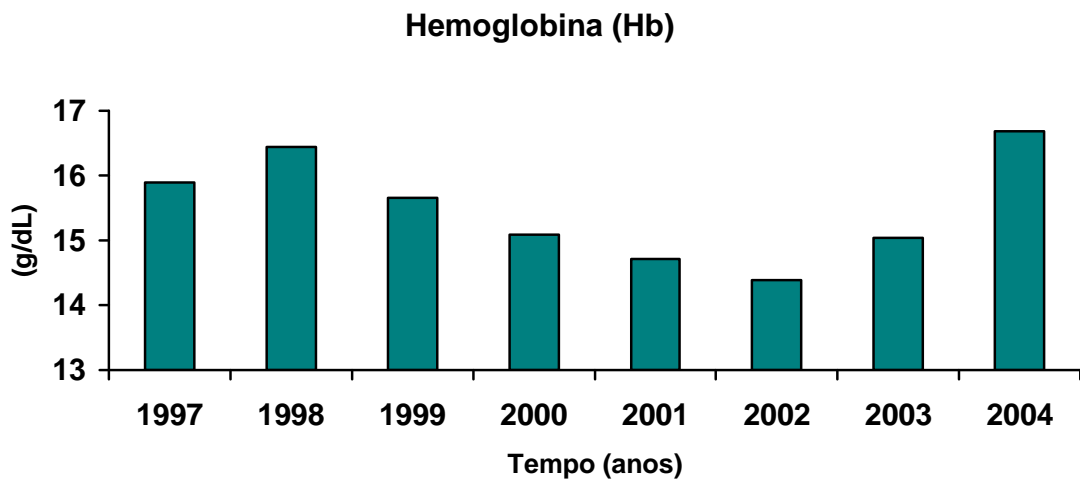


Figura 11. Representação gráfica dos valores médios de hemoglobina, em gramas por decilitros (g/dL), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.2.1.3- Hemácias

Os valores anuais médios das contagens de hemácias ($10^6/\mu\text{L}$) de cães cronicamente portadores de cardiomiopatia chagásica apresentaram padrão oscilante decrescente e crescente, facilmente observado na Figura 12 e Tabela 3. Assim, no ano de 1997, a contagem de hemácia dos cães foi de $7485,9341 \times 10^6/\mu\text{L}$, decrescendo de forma constante até se tornar estatisticamente diferente no ano de 2000 ($P \leq 0,05$).

Em 2001 e 2002, não houve diferença significativa na contagem de hemácias, assim como nos anos de 1999, 2000 e 2003 ($P \geq 0,05$), formando um platô inferior aos demais valores médios obtidos nos outros períodos de avaliação ($P \leq 0,05$). Nova ascensão é observada no ano 2003, e confirmada em 2004 onde, neste último, foi detectada a maior contagem de hemácia, à semelhança do ano de 1997 ($P \leq 0,05$).

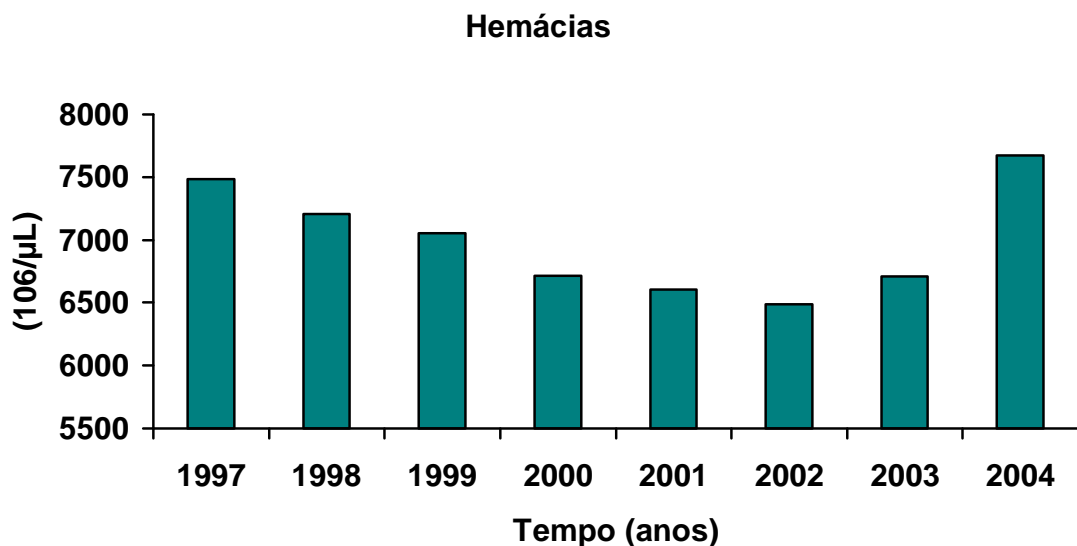


Figura 12. Representação gráfica dos valores médios da contagem de hemácia ($10^6/\mu\text{L}$), durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.2.2- Leucograma

Os parâmetros leucométricos dos cães com cardiomiopatia chagásica experimental, em sua fase crônica indeterminada, foram avaliados no período de oito anos (1997 – 2004), cujos resultados revelaram valores anuais médios, passíveis de comparação pelo teste de Tukey, a 95% de confiança. Desta forma, os valores médios de leucócitos totais, linfócitos, neutrófilos segmentados e bastonetes, eosinófilos, basófilos e monócitos, assim como a comparação entre diferentes anos, estão apresentados na Tabela 4 e individualmente representados graficamente.

Tabela 4. Valores médios das contagens de Leucócitos totais, e dos percentuais de Basófilos (BAS), Eosinófilos (EOS), Neutrófilos bastonetes (NB), Neutrófilos segmentados (NS), Linfócitos (LINF) e Monócitos (MON) de treze cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada, no período de 1997 a 2004. Jaboticabal-SP, 2006.

Ano	Leucócitos (por μL)	LINF	NS	NB	EOS	BAS	MON
1997	11566,4835 ^a	30,0440 ^a	61,4835 ^b	0,1868 ^d	7,1758 ^a	0,1429 ^a	0,9341 ^c
1998	10544,1935 ^a	28,2244 ^{ab}	63,6282 ^b	0,4872 ^{cd}	6,4167 ^{ab}	0,0897 ^a	1,3077 ^{bc}
1999	9274,1958 ^b	28,8112 ^a	63,8252 ^b	1,0000 ^{bcd}	5,4685 ^{ab}	0,0629 ^a	0,7972 ^c
2000	9510,5634 ^b	23,1690 ^{bc}	68,0141 ^{ab}	1,8582 ^{abc}	5,3169 ^{ab}	0,0070 ^a	1,5986 ^{bc}
2001	12250,0000 ^a	20,5968 ^c	72,2258 ^a	1,4758 ^{abc}	4,1935 ^b	0,0565 ^a	1,5000 ^{bc}
2002	9348,1818 ^b	20,7364 ^c	72,0545 ^a	1,0909 ^{bc}	4,0545 ^b	0,0909 ^a	1,9364 ^{ab}
2003	9341,1765 ^b	23,5490 ^{bc}	66,0392 ^{ab}	1,7843 ^{ab}	5,7843 ^{ab}	0,0000 ^a	2,7843 ^a
2004	12014,2857 ^a	18,5714 ^c	70,7143 ^a	2,2857 ^a	5,4286 ^{ab}	0,1429 ^a	2,8571 ^a
Média geral	10293,3293	25,1371	66,8095	1,1033	5,4490	0,0667	1,4454
CV (%)	26,3473	14,9537	7,2542	47,8500	33,8373	19,5624	39,6604

Letras minúsculas: comparação entre médias da mesma coluna. Quando seguidas de mesma letra, não diferem pelo teste de Tukey, a 95% de probabilidade; CV - coeficiente de variação. As variáveis LINF, NS, NB, EOS, BAS e MON foram transformadas pela expressão $\sqrt{x+0,5}$

3.1.2.2.1- Leucócitos totais

O comportamento temporal da variável em questão pôde ser observado e caracterizado por dois momentos de queda em suas médias anuais (Tabela 4 e Figura 13). Tal descrição foi demonstrada em 1999, 2000, 2002 e 2003, não diferindo em suas médias, porém inferiores aos demais anos de experimentação ($P \leq 0,05$). Os períodos de 1997, 1998, 2001 e 2004 não apresentaram diferença estatística significativa, ao teste empregado ($P \geq 0,05$).

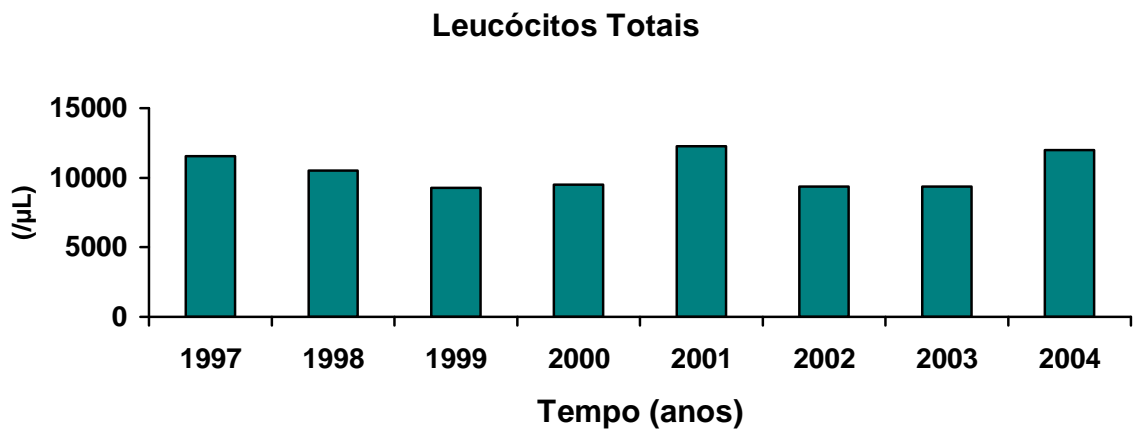


Figura 13. Representação gráfica dos valores médios de Leucócitos totais, em cada microlitro, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.2.2.2- Linfócitos

As médias anuais dos três primeiros anos de avaliação, para os percentuais de linfócitos dos cães experimentais, não foram distinguíveis estatisticamente ($P \geq 0,05$). Decréscimo dessas médias pôde ser notado nos demais anos de avaliação, com especial importância nos anos de 2001, 2002 e 2004, quando comparado aos anos iniciais ($P \leq 0,05$). Os períodos de 2000 e 2003 tiveram valores intermediários e inferiores apenas aos anos de 1997 e 1999 ($P \leq 0,05$). A representação gráfica e tabulada pode ser conferida na Figura 14 e Tabela 4.

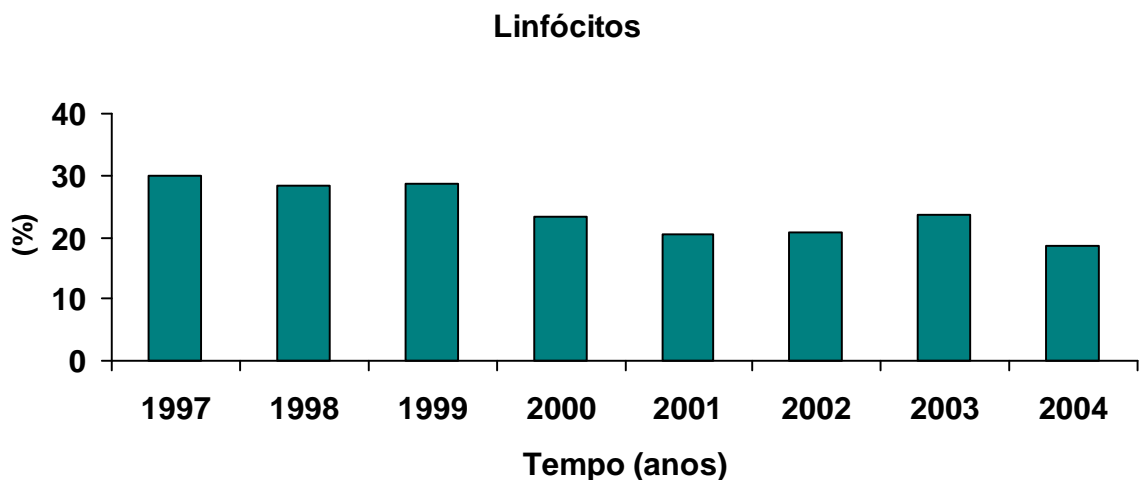


Figura 14. Representação gráfica dos valores médios da porcentagem de linfócitos, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.2.2.3- Neutrófilos segmentados

O perfil crescente da porcentagem de neutrófilos segmentados, obtida da análise de treze cães com cardiomiopatia chagásica crônica, teve início no ano 2000, após três médias anuais indiferenciadas (Tabela 4 e Figura 15). De forma consistente, novo incremento foi constatado em 2001, mantendo-se até 2002 e divergindo dos valores obtidos em 1997, 1998 e 1999 ($P \leq 0,05$). O platô de valores anuais médios, portanto, foi estabelecido entre o período de 2000 a 2004, equiparando-se ao período inicial de análise (1997 a 1999) somente nos anos de 2000 e 2003 ($P \leq 0,05$).

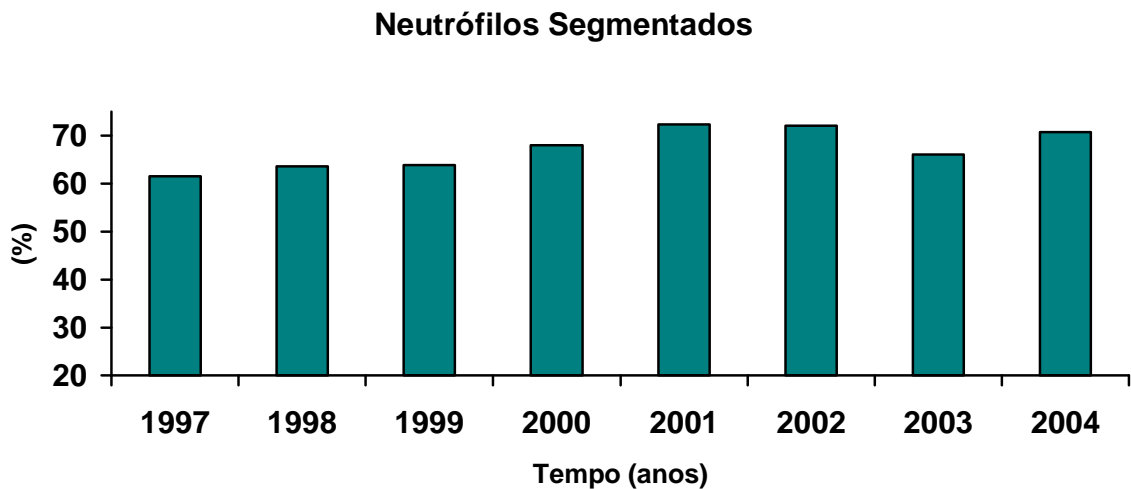


Figura 15. Representação gráfica dos valores médios da porcentagem de neutrófilos segmentados, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.2.2.4- Neutrófilos bastonetes

Padrão inicial semelhante àquele dos neutrófilos segmentados foi denotado pelos bastonetes, os quais sofreram incremento em relação ao momento inicial de análise (1997). No período de 1998 a 2002, a média percentual de neutrófilos bastonetes dos cães avaliados neste experimento não sofreu alteração estatística ($P \geq 0,05$), voltando a adotar perfil crescente nos anos de 2003 e 2004. Entretanto, os dois últimos anos não apresentaram diferença estatística quando comparados aos anos de 2000 e 2001 ($P \geq 0,05$).

A representação gráfica e os valores de neutrófilos bastonetes estão dispostos, respectivamente na Figura 16 e Tabela 4.

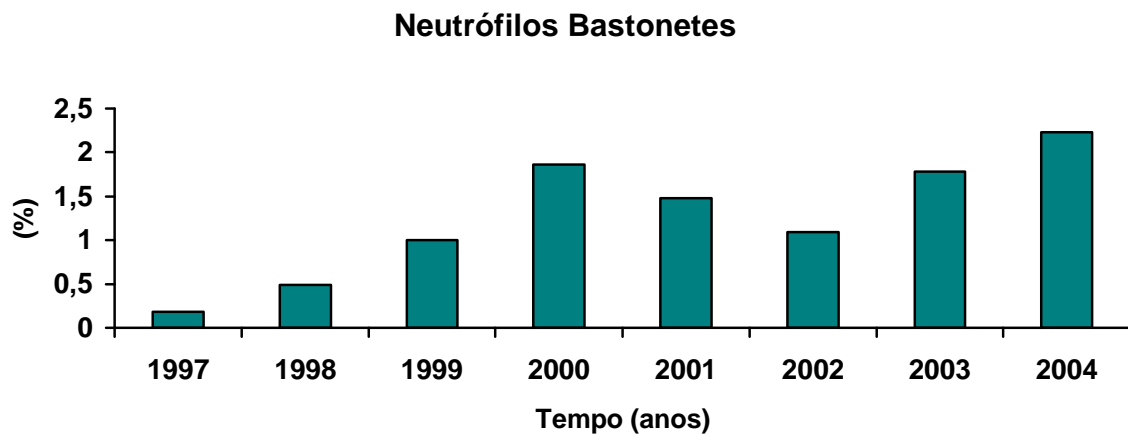


Figura 16. Representação gráfica dos valores médios da percentagem de neutrófilos bastonetes, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.2.2.5- Eosinófilos

Diferenças estatísticas foram observadas na avaliação percentual de eosinófilos dos cães experimentais, no ano de 1997, quando comparado aos anos de 2001 e 2002 ($P \leq 0,05$). Os períodos de 1998, 1999, 2000, 2003 e 2004 foram semelhantes entre si e aos demais períodos experimentais no que concerne a esta variável ($P \geq 0,05$). Na Tabela 4, encontram-se os valores anuais médios da percentagem de eosinófilos, visualizados também sob a forma de gráfico (Figura 17).

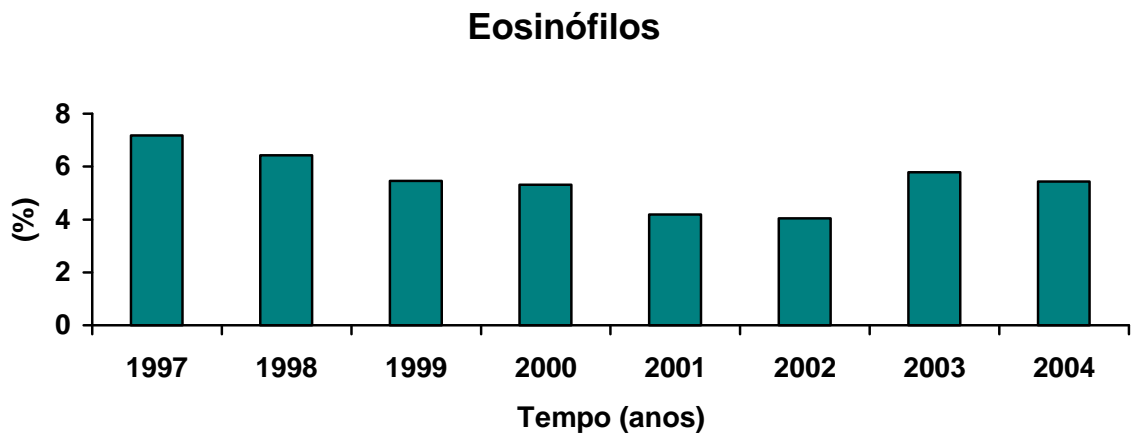


Figura 17. Representação gráfica dos valores médios da percentagem de eosinófilos, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.2.2.6- Basófilos

Não foram detectadas diferenças estatísticas entre os anos de avaliações no tocante aos valores médios anuais da percentagem de basófilos, encontrada nas amostras sanguíneas dos cães em fase crônica assintomática, da cardiomiopatia chagásica, no período de 1997 a 2004 ($P \geq 0,05$). Tais constatações estão tabuladas (Tabela 4) e estruturadas graficamente (Figura 18) para facilitar a interpretação.

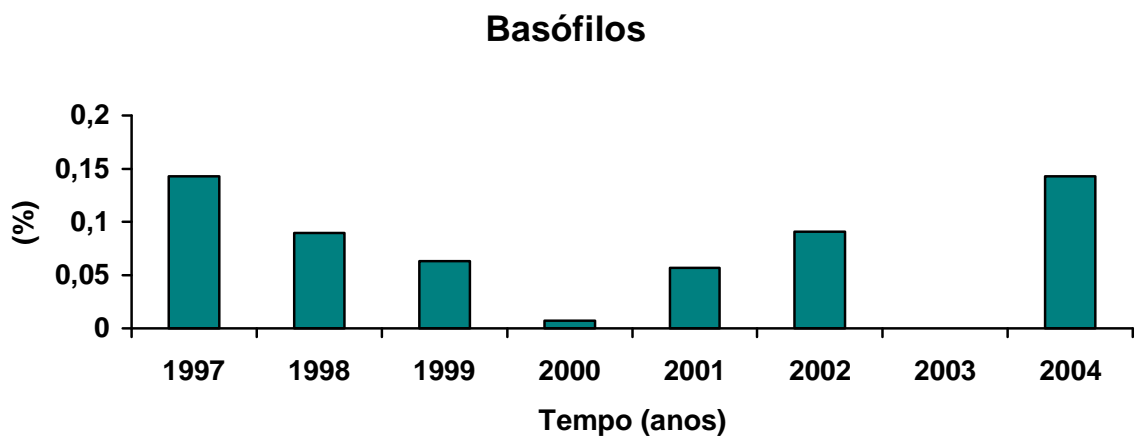


Figura 18. Representação gráfica dos valores médios da percentagem de basófilos, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

3.1.2.2.7- Monócitos

Não foram observadas diferenças estatísticas no percentual anual médio de monócitos, dos cães com cardiomiopatia chagásica crônica, no período de 1997 a 2001. Acréscimos nestas médias foram caracterizados nos anos de 2003 e 2004, quando comparados aos demais períodos ($P \leq 0,05$), evidenciados na Tabela 4 e Figura 19.

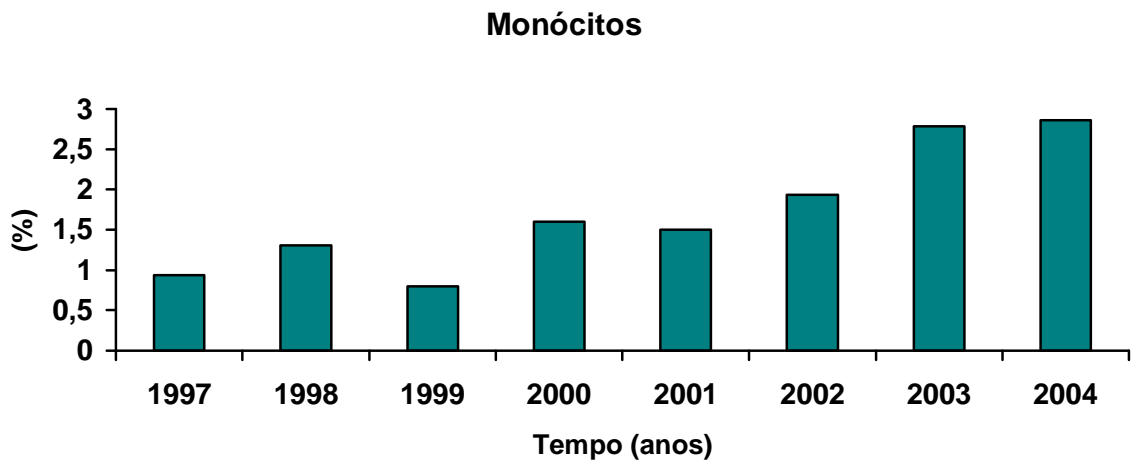


Figura 19. Representação gráfica dos valores médios da porcentagem de monócitos, durante os anos de 1997 a 2004, obtidos de treze cães adultos, fêmeas, chagásicos crônicos em sua fase indeterminada. Jaboticabal, SP, 2006.

3.2- Caracterização da cardiomiopatia chagásica crônica em cães, na sua fase indeterminada, sob os aspectos ecodopplercardiográficos, eletrocardiográficos dinâmicos (sistema Holter) e bioquímico-séricos

Como anteriormente elucidado, esta seção trata dos parâmetros ecodopplercardiográficos, eletrocardiográficos dinâmicos (sistema Holter) e bioquímico-séricos, obtidos de cães experimentalmente infectados pelo *Trypanosoma Cruzi*, cepa Colombiana, em um único período de tempo correspondente a 10 anos pós-infecção (2004). Os dados foram obtidos dos 7 cães sobreviventes para a construção de um valor médio, representativo da fase crônica indeterminada desta doença.

3.2.1- Ecodopplercardiograma

3.2.1.1- Diâmetro interno do ventrículo esquerdo (DIVE)

As mensurações ecodopplercardiográficas utilizadas para a obtenção dos DIVEs, foram realizadas na janela parasternal direita, em seu eixo transversal, plano cordal, através do modo-M, interrogado medialmente às imagens das cordas tendíneas, de maneira equidistante, durante o período sistólico e diastólico (figura 20A, B). Os valores individuais e médios obtidos estão esquematizados na Tabela 5.

O diâmetro interno médio do ventrículo esquerdo, mensurado na diástole cardíaca, foi $3,04 \pm 0,27$ cm com variações entre os animais de 2,9 cm a 3,38 cm. Da mesma forma, o mesmo parâmetro avaliado durante o período sistólico alcançou valor de $1,81 \pm 0,18$ cm, com variação entre 1,55 cm e 2,09 cm.

Tabela 5. Valores individuais, médios e desvios-padrão dos diâmetros internos dos ventrículos esquerdos durante a sístole e diástole, em centímetros (cm), ao ecodopplercardiograma realizado em modo-M, janela parasternal direita, eixo transversal, plano cordal, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

ANIMAIS*									
	VN	M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	MÉDIAS
SÍSTOLE	1,5 – 1,8	1,55	2,09	1,82	1,89	1,6	1,84	1,89	1,81± 0,18
DIÁSTOLE	2,6 – 2,9	3,2	2,9	3,08	3,26	2,95	2,54	3,38	3,04± 0,27
Peso (Kg)	11,4	10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	11,64± 3,51

VN – Valores normais (BOON, J.A. Manual of veterinary echocardiography, 1998)

* Apêndice

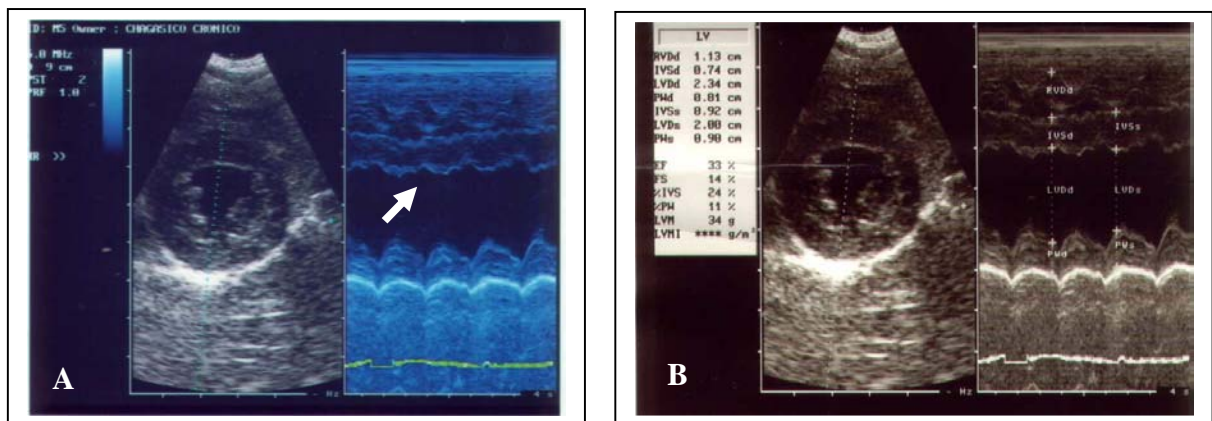


Figura 20. Imagens ecocardiográficas, obtidas de cães adultos, fêmeas, portadores de cardiomiopatia chagásica crônica, em fase indeterminada. A, imagem parasternal direita, eixo transversal, em nível cordal, evidenciando hipocinesia de septo interventricular (seta). B, imagem parasternal direita, eixo transversal, em nível cordal, ilustrando as mensurações realizadas no modo-M, para a obtenção das variáveis disponíveis neste corte ecocardiográfico. Jaboticabal-SP, 2006.

3.2.1.2- Espessura do septo interventricular (ESIV)

A variação dos valores de ESIV, obtida de forma indireta pela ecocardiografia de cães com cardiomiopatia chagásica crônica, permaneceu entre os valores de 0,74 cm a 0,92 cm, durante a diástole ventricular esquerda e 0,99 cm a 1,62 cm, durante a fase sistólica. As médias sistólica e diastólica foram $1,13 \pm 0,22$ cm e $0,82 \pm 0,06$ cm, respectivamente (Tabela 6). Hipocinesia de septo interventricular também foi evidenciada, na avaliação ecocardiográfica dos cães utilizados nesse ensaio, como ilustrado na figura 20A.

Tabela 6. Valores individuais, médios e desvios-padrão das espessuras dos septos interventriculares durante a sístole e diástole, em centímetros (cm), ao ecodopplercardiograma realizado em modo-M, janela parasternal direita, eixo transversal, plano cordal, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

	VN	ANIMAIS*							MÉDIAS
		M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	
SÍSTOLE	1,1-1,24	1,12	1,1	1,03	1,08	0,99	0,99	1,62	$1,13 \pm 0,22$
DIÁSTOLE	0,74-0,86	0,86	0,86	0,81	0,81	0,74	0,74	0,92	$0,82 \pm 0,06$
Peso (Kg)	11,4	10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	$11,64 \pm 3,51$

VN – Valores normais (BOON, J.A. Manual of veterinary echocardiography, 1998)

* Apêndice

3.2.1.3- Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo (EPLVE)

Após a mensuração ecocardiográfica dos sete cães portadores de cardiomiopatia chagásica em sua fase crônica indeterminada, foi possível obter os valores médios da espessura da parede livre do ventrículo esquerdo, na sístole e diástole, correspondentes a $1,21 \pm 0,14$ cm e $0,86 \pm 0,17$ cm, respectivamente. Durante o período de sístole, as mensurações mostraram valores individuais alternando entre 1,03 cm e 1,44 cm; já na diástole cardíaca, foram observados valores entre 0,58 cm e 1,08 cm (Tabela 7).

Tabela 7. Valores individuais, médios e desvios-padrão das espessuras das paredes livres dos ventrículos esquerdos, durante a sístole e diástole, em centímetros (cm), ao ecodopplercardiograma realizado em modo-M, janela parasternal direita, eixo transversal, plano cordal, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

	VN	ANIMAIS*							
		M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	MÉDIAS
SÍSTOLE	0,97-1,0	1,15	1,26	1,19	1,35	1,08	1,03	1,44	$1,21 \pm 0,14$
DIÁSTOLE	0,59-0,7	1,08	0,81	0,97	0,81	0,58	0,76	1,01	$0,86 \pm 0,17$
Peso (Kg)	11,4	10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	$11,64 \pm 3,51$

VN – Valores normais (BOON, J.A. Manual of veterinary echocardiography, 1998)

* Apêndice

3.2.1.4- Fração de encurtamento (FE)

A variação encontrada nas mensurações individuais, sobre a fração de encurtamento, comporta valores mínimos e máximos de 27% a 52%, respectivamente. Porém, a maior incidência de altos índices elevou a média para $40 \pm 9,25\%$, como listado na Tabela 8.

Tabela 8. Valores individuais, médios e desvios-padrão da fração de encurtamento (FE), em percentagem (%), ao ecodopplercardiograma realizado em modo-M, janela parasternal direita, eixo transversal, plano cordal, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

	ANIMAIS*							MÉDIA
	M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	
valores normais** (20 – 70)	52	28	41	42	46	27	44	$40 \pm 9,25$
Peso (Kg)	10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	$11,64 \pm 3,51$

* Apêndice

** BOON, J.A. Manual of veterinary echocardiography, 1998

3.2.1.5- Fração de ejeção (FEJ)

A fração de ejeção, obtida de cães portadores de cardiomiopatia chagásica crônica, por meio da ecocardiografia em modo-M, mostrou-se distribuída entre os valores percentuais individuais de 56% a 84%. A média resultante dos 7 animais utilizados foi $71,14 \pm 10,96\%$, como representado na Tabela 9.

Tabela 9. Valores individuais, médios e desvio-padrão da fração de ejeção (FEJ), em percentagem (%), ao ecodopplercardiograma realizado em modo-M, janela parasternal direita, eixo transversal, plano cordal, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

	ANIMAIS*							MÉDIA
	M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	
valores normais** (40 – 100)	84	56	73	74	79	56	76	$71,14 \pm 10,96$
Peso (Kg)	10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	$11,64 \pm 3,51$

* Apêndice

** BOON, J.A. Manual of veterinary echocardiography, 1998.

3.2.1.6- Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV)

A mensuração do tempo de relaxamento isovolumétrico foi realizada por meio da ecodopplercardiografia na janela parasternal esquerda, corte apical cinco câmaras e utilização do recurso Doppler pulsado ou contínuo, em posição mediana ao fluxo aórtico e mitral. A duração entre o final do fluxo aórtico e o início do mitral (onda E) foi determinado nos 7 cães desse experimento, para obtenção de média e desvio-padrão, como ilustrado na Tabela 10.

A média de $57,43 \pm 8,67$ milissegundos (msec.) resultou de combinações de valores variando de 42 msec. a 69 msec. entre os cães avaliados neste trabalho.

Tabela 10. Valores individuais, médios e desvios-padrão do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), em milissegundos (msec), ao ecodopplercardiograma realizado na janela parasternal esquerda, corte apical cinco câmaras, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

	ANIMAIS*							MÉDIA
	M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	
	69	54	64	61	42	54	58	$57,43 \pm 8,67$
Peso (Kg)	10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	$11,64 \pm 3,51$

* Apêndice

3.2.1.7- Débito cardíaco (DC)

O débito cardíaco dos cães portadores da cardiomiopatia chagásica, em sua fase indeterminada, obtido através do fluxo pulmonar, resultou em valores individuais e médio, os quais se encontram na Tabela 11. A variação individual do DC não ultrapassou valores mínimos e máximos de 0,84 L/min e 2,61 L/min, respectivamente. A relação do volume sanguíneo ejetado por quilograma de peso vivo atingiu valores médios de 0,13 L/kg.

Tabela 11. Valores individuais, médios e desvios-padrão do débito cardíaco (DC), em litros por minuto (L/min) e litros por quilograma (L/kg), ao ecodopplercardiograma dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

DC	ANIMAIS*							MÉDIA
	M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	
L/min	1,08	2,61	-	2,34	1,25	1,15	0,84	1,55±0,73
L/kg	0,1	0,21	-	0,14	0,15	0,17	0,07	0,13±0,04
Peso (Kg)	10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	11,64± 3,51

* Apêndice

3.2.1.8- Diâmetro da aorta e átrio esquerdo

As medidas do diâmetro da artéria aorta (AO) e átrio esquerdo (AE), bem como a relação entre as duas medidas (AE/AO) foram realizadas, utilizando-se da ecocardiografia na janela parasternal esquerda, eixo transversal, plano aorta/átrio esquerdo (Figura 21A).

Os valores individuais e as médias dos cães com cardiomiopatia chagásica crônica estão dispostos sob a forma de tabela para melhor entendimento (Tabela 12).

Tabela 12. Valores individuais, médios e desvios-padrão do diâmetro da aorta (AO) e átrio esquerdo (AE), relação AE/AO, em centímetros (cm), ao ecodopplercardiograma realizado em modo-M, janela parasternal direita, eixo transversal, plano aorta/átrio esquerdo, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

	VN	ANIMAIS*							MÉDIA
		M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	
AO	1,6-1,8	2,21	1,94	2,34	1,8	1,55	1,53	1,33	1,81± 0,37
AE	1,6-1,8	2,35	1,99	2,48	2,1	2,0	1,75	2,32	2,14± 0,25
AE/AO	0,8-102	1,06	1,03	1,06	1,17	1,29	1,14	1,74	1,21± 0,25
Peso									11,64±
(Kg)	11,4	10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	3,51

VN – Valores normais (BOON, J.A. Manual of veterinary echocardiography, 1998)

* Apêndice

3.2.1.9- Fluxos da valva mitral

As variáveis concernentes aos fluxos sanguíneos da valva mitral, pico de velocidade da onda E (PVE) e onda A (PVA), relação entre os picos das velocidades E e A, foram avaliadas e tabuladas na Tabela 13. Os valores foram obtidos dos cães experimentalmente infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, cepa Colombiana, em sua fase crônica indeterminada, por meio da ecodopplercardiografia com auxílio do recurso Doppler pulsado e contínuo, na janela parasternal esquerda, eixo apical quatro câmaras (Figura 21B).

As médias respectivas do PVE, PVA e relação PVE/PVA foram $0,48 \pm 0,05\text{m/s}$, $0,68 \pm 0,09\text{m/s}$ e $0,71 \pm 0,17$. Desta forma, pode-se observar a inversão da relação entre as ondas E e A, indicando distúrbio diastólico ou de relaxamento ventricular esquerdo.

Tabela 13. Valores individuais, médios e desvios-padrão do pico de velocidade da onda E e A da valva mitral (m/s), relação E/A, ao ecodopplercardiograma realizado na janela parasternal esquerda, corte apical quatro câmaras, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

	VN	ANIMAIS*							
		M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	MÉDIAS
PVE	0,59-1,18	0,45	0,5	0,43	0,46	0,55	0,43	0,57	$0,48 \pm 0,05$
PVA	0,33-0,93	0,68	0,74	0,63	0,64	0,82	0,73	0,51	$0,68 \pm 0,09$
PVE/PVA	1,04-2,42	0,66	0,67	0,63	0,71	0,67	0,58	1,11	$0,71 \pm 0,17$
Peso (Kg)	-	10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	$11,64 \pm 3,51$

PVE= pico de velocidade da onda E da valva mitral; PVA= pico de velocidade da onda A da valva mitral; PVE/PVA= relação entre as ondas E e A da valva mitral.

VN – Valores normais (BOON, J.A. Manual of veterinary echocardiography, 1998)

* Apêndice

3.2.1.10- Fluxos da valva tricúspide

Apenas em três dos sete animais utilizados nessa segunda fase experimental foi possível mensurar as variáveis de fluxo da valva tricúspide, pico de velocidade da onda E (PVE), pico de velocidade da onda A (PVA), bem como a relação entre as duas (PVE/PVA). Um dos cães utilizados (M5) revelou insuficiência dessa valva (Figura 21C), com velocidade do fluxo regurgitante de 3,23m/s e gradiente de pressão regurgitante de 41,8mmHg, que pode ser equiparado à pressão da artéria pulmonar, e neste caso, indicando hipertensão da mesma.

Os valores obtidos para essa variável estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14. Valores individuais, médios e desvios-padrão do pico de velocidade da onda E e A da valva tricúspide (m/s), relação E/A, ao ecodopplercardiograma realizado na janela parasternal esquerda, corte apical quatro câmaras, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

	VN	ANIMAIS*							
		M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	MÉDIAS
PVE	0,49-1,31	-	-	-	-	0,9	0,45	0,51	0,62 ± 0,24
PVA	0,33-0,94	-	-	-	-	0,55	0,65	0,25	0,48 ± 0,20
PVE/PVA	0,69-3,08	-	-	-	-	1,63	0,69	2,04	1,45± 0,69
Peso (Kg)	-	10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	11,64± 3,51

PVE= pico de velocidade da onda E da valva tricúspide; PVA= pico de velocidade da onda A da valva tricúspide; PVE/PVA= relação entre as ondas E e A da valva tricúspide.

VN – Valores normais (BOON, J.A. Manual of veterinary echocardiography, 1998)

* Apêndice

3.2.1.11- Fluxo da valva pulmonar

A velocidade máxima do fluxo pulmonar (V_{max}) e o gradiente de pressão do mesmo (G_{max}) foram obtidos pela realização do exame ecodopplercardiográfico em sua janela parasternal direita, eixo transversal, plano pulmonar, com o auxílio do recurso doppler pulsado.

Os valores individuais da velocidade máxima do fluxo pulmonar variaram de 0,5m/s a 0,84m/s, gerando um valor médio de $0,71 \pm 0,12$ m/s. Seu gradiente médio de pressão máxima atingiu valor numérico de 2,07mmHg, como representado na Tabela 15.

Tabela 15. Valores individuais, médios e desvios-padrão da velocidade máxima do fluxo pulmonar (m/s) e seu gradiente de pressão máximo (mmHg), ao ecodopplercardiograma, janela parasternal direita, eixo transversal, plano pulmonar, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

	VN	ANIMAIS*							
		M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	MÉDIAS
Vmax	0,84±0,17	0,5	0,7	-	0,74	0,84	0,84	0,64	0,71± 0,12
Gmax	-	1,0	2,0	-	2,2	2,8	2,8	1,6	2,07± 0,70
Peso (Kg)		10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	11,64± 3,51

V_{max} = velocidade máximo do fluxo da valva pulmonar; G_{max} = gradiente máximo do fluxo da valva pulmonar.

VN – Valores normais (BOON, J.A. Manual of veterinary echocardiography, 1998)

* Apêndice

3.2.1.12- Fluxo da valva aórtica

As variáveis de fluxo referentes à valva aórtica foram obtidas pela ecocardiografia, em seu recurso doppler pulsado ou contínuo, na janela parasternal esquerda, eixo apical cinco câmaras. A velocidade máxima desse fluxo, assim como seu gradiente de pressão estão representados sob a forma de tabela, com valores individuais e médios (Tabela 16)

Tabela 16. Valores individuais, médios e desvios-padrão da velocidade máxima do fluxo aórtico (m/s) e seu gradiente de pressão máximo (mmHg), ao ecodopplercardiograma, janela parasternal esquerda, corte apical cinco câmaras, dos sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

	VN	ANIMAIS*							
		M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	MÉDIAS
Vmax	1,06±0,21	0,78	0,9	0,65	0,87	1,04	0,86	1,02	0,87± 0,13
Gmax	-	2,4	3,3	1,7	3,0	4,3	3,0	4,1	3,11± 0,90
Peso (Kg)	-	10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	11,64± 3,51

Vmax= velocidade máximo do fluxo da valva aórtica; Gmax= gradiente máximo do fluxo da valva aórtica.

VN – Valores normais (BOON, J.A. Manual of veterinary echocardiography,1998)

Apêndice

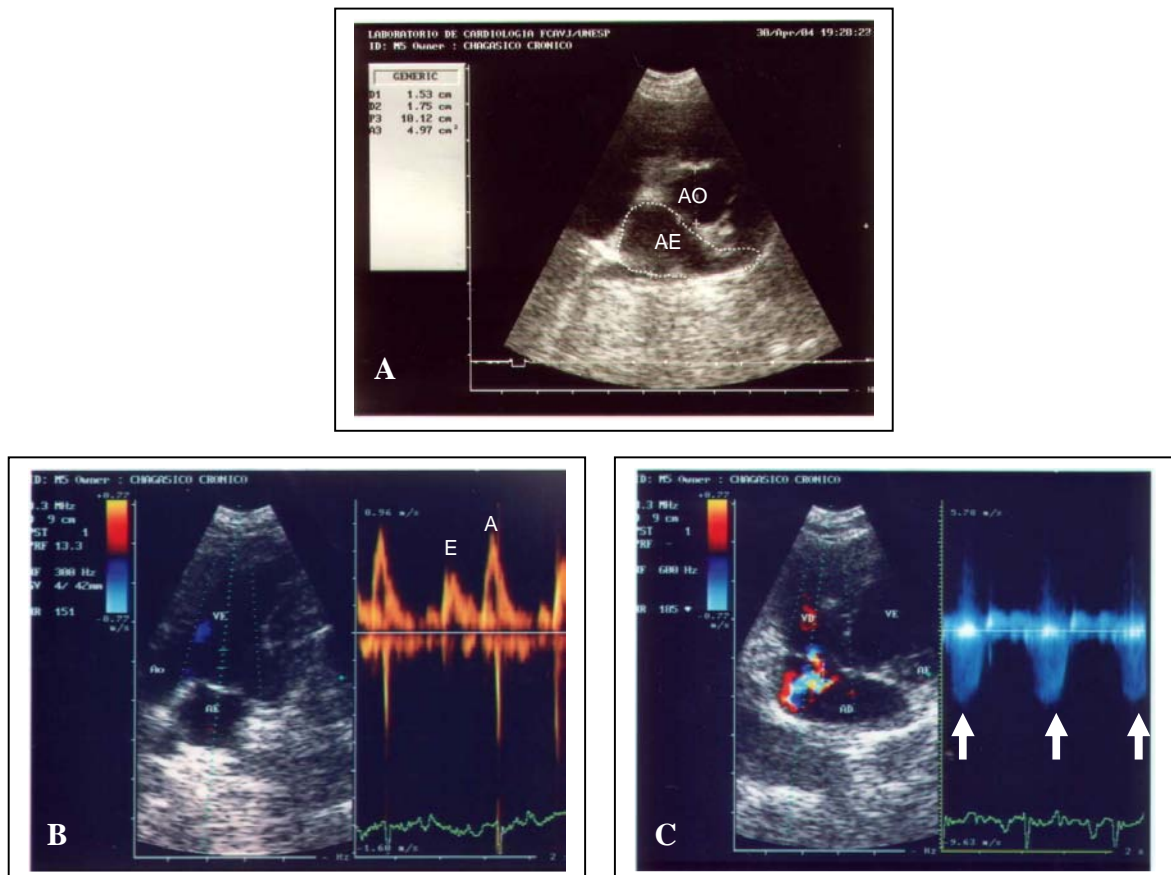


Figura 21. Imagens ecocardiográficas, obtidas de cães adultos, fêmeas, portadores de cardiomiopatia chagásica crônica. *A*, imagem parasternal direita, eixo transversal, no plano dos vasos da base. *B*, imagem parasternal apical esquerda e fluxo Doppler transmitral espectral, ilustrando a inversão das ondas E e A (disfunção diastólica). *C*, imagem apical esquerda quatro câmaras, evidenciando regurgitação em valva tricúspide em Doppler em cores e contínuo (setas). Jaboticabal-SP, 2006.

3.2.2- Eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter)

As variáveis obtidas na avaliação eletrocardiográfica dinâmica (sistema Holter), número de complexos QRS, frequência cardíaca máxima, média e mínima, complexos ventriculares e atriais prematuros, número de pausas e suas maiores durações estão tabulados com valores dos sete cães chagásicos crônicos utilizados neste experimento, além dos valores médios e desvios-padrão correspondentes (Tabela 17).

Grande variação foi encontrada no número total de complexos QRS no período de 24 horas, entre os diferentes cães. Número máximo e mínimo da variável em questão foram de 174.799 a 18.485 complexos, com média de $101.834,85 \pm 49.466,23$ complexos.

De forma semelhante ao número de complexos QRS, a frequência cardíaca variou bastante ao longo de 24 horas de avaliação, a qual foi observada em sua maior e menor intensidade nos valores 250 bpm e 35 bpm, respectivamente. Quatro dos sete cães avaliados (M1, M4, M10 e R2) apresentaram maior frequência cardíaca durante o período de limpeza dos canis e alimentação (Figura 22A). Nos demais animais (M5, M8 e R1), esses episódios ocorreram durante o período noturno (22h39min às 00h19min).

As contrações ventriculares e atriais prematuras só ocorreram em sua forma isolada ou em trigeminismo (Figura 22B,C), com ênfase em um cão (M8), que apresentou alta incidência.

Apenas três animais apresentaram pausas significativas durante o período de avaliação do sistema Holter (M10, R1 e R2), variando de 2,8 a 3,0 segundos (Figura 22D). A maior prevalência desses fenômenos ocorreu entre as 22h e 03h.

Tabela 17. Valores individuais, médios e desvios-padrão obtidos por meio da avaliação eletrocardiográfica dinâmica (sistema Holter) de sete cães adultos, fêmeas, portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

Animal*	N°QRS	Frequência Cardíaca (bpm)			CVP	CAP	Pausa	
		máxima	média	mínima			n	Maior (seg)
M1	18485	203	83	42	8	0	0	0
M4	174799	250	124	63	55	0	0	0
M5	101072	240	104	62	1	0	0	0
M8	144133	190	106	62	1162	2	0	0
M10	84609	169	61	35	1	0	175	2,8
R1	84217	226	87	36	47	0	463	3,0
R2	105529	250	83	43	1	0	129	2,8
MÉDIAS	101834.85	218.28	92.57	49.0	165.25	0.2	109.57	1,2
	± 49466,23	± 31,63	± 20,45	± 12,80	± 432,68	± 0,75	± 172,04	± 1,53

CVP= Contrações ventriculares prematuras;CAP= Contrações atriais prematuras;bpm= Batimentos por minutos;n= Número de ocorrências; seg= Segundos.

* Apêndice

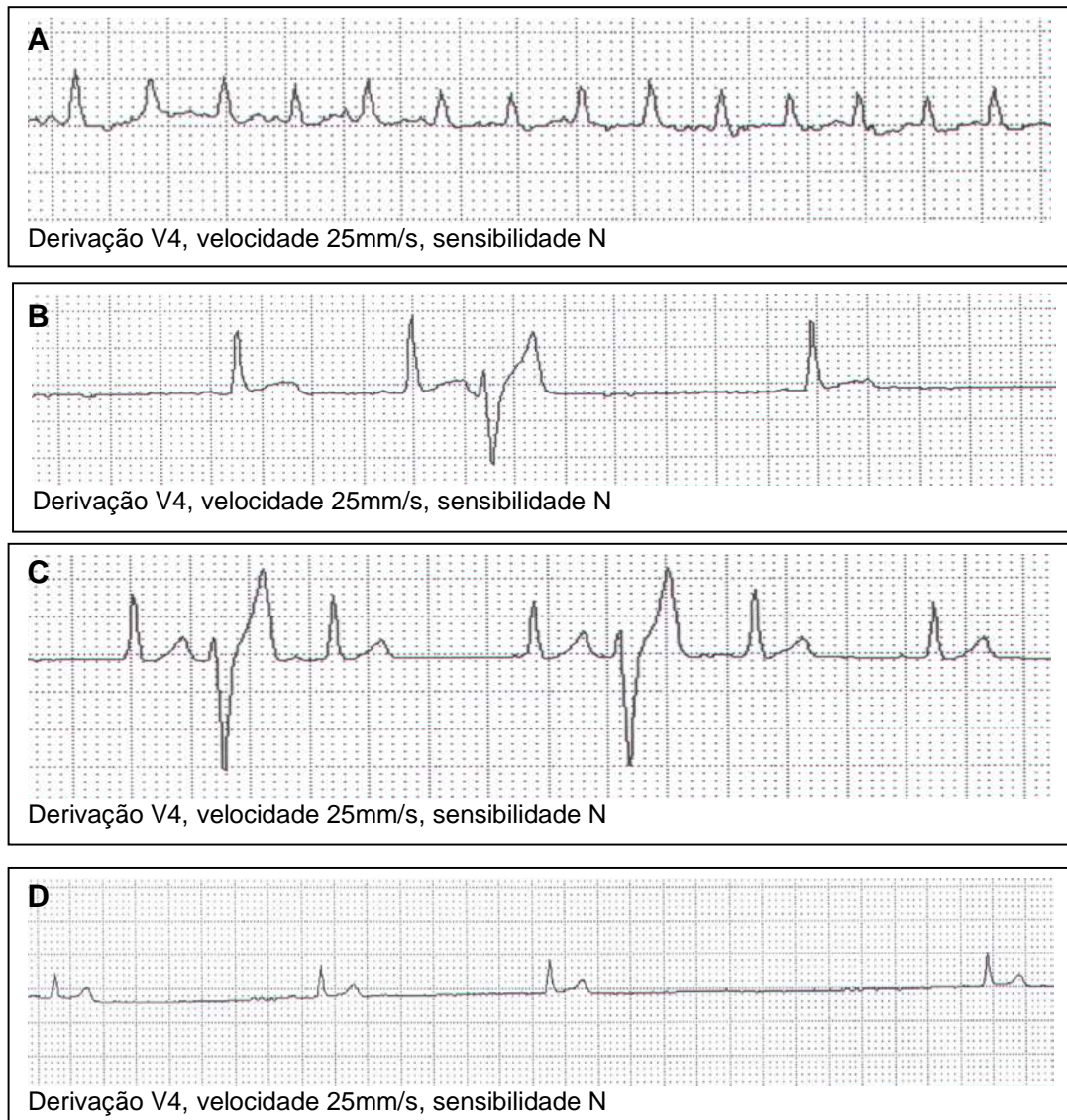


Figura 22. Traçados de eletrocardiogramas dinâmicos (Holter) de cães adultos, fêmeas, portadores de cardiomiopatia chagásica em fase crônica indeterminada. *A*, apresenta momento de taquicardia sinusal. *B* e *C*, evidenciam ocorrência de contrações ventriculares prematuras isoladas e em trigeminismo, respectivamente. *D*, Observar longos intervalos de pausa sinusal. Jaboticabal-SP, 2006.

3.2.3- Análise bioquímico-sérica

Foram coletadas amostras sangüíneas para a determinação única das atividades séricas das enzimas aspartato aminotransferase (AST), creatinina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH), nos cães com cardiomiopatia chagásica crônica, em sua fase indeterminada. Os valores obtidos estão esquematizados na Tabela 18.

Todos os cães apresentaram atividade aumentada da enzima sérica CK, elevando o valor médio desta variável para $457,57 \pm 720,27$ U/L. De forma menos intensa, os parâmetros obtidos para atividade sérica das enzimas LDH e menos ainda para AST também apresentaram atividade aumentada. Entretanto, o aumento excessivo dos valores médios teve influência discrepante dos valores adquiridos da amostra sangüínea de um cão (M10), que se sobressaiu em todas as análises séricas realizadas.

Tabela 18. Valores individuais, médios e desvios-padrão das atividade das enzimas séricas aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH) e creatinina quinase (CK) de sete cães adultos, fêmes portadores de Cardiomiopatia Chagásica Crônica em sua fase indeterminada. Jaboticabal-SP, 2006.

	Valores normais	ANIMAIS*							
		M8	R1	R2	M1	M4	M5	M10	MÉDIAS
AST	10-40U/mL	26,19	31,43	31,43	26,19	41,9	26,19	104,8	41,16±28,61
LDH	45-233U/L	226	242	453	485	469	194	936	429,28±256,17
CK	2-30 U/L	145	145	170	218	267	170	2088	457,57±720,27
Peso (Kg)		10,8	12	15,5	16,4	8,3	6,7	11,8	11,64± 3,51

AST= aspartato amonitransferase; LDH= lactato desidrogenase; CK=creatinina quinase; U/mL= unidade por mililitro; U/L=unidade por litro

* Apêndice

4.0- DISCUSSÃO

Os resultados estão discutidos conforme anteriormente apresentado, respeitando a ordem cronológica experimental.

Variações anuais foram observadas no eletrocardiograma dos cães com cardiomiopatia chagásica crônica, nas variáveis analisadas amplitude da onda P (Pmv), amplitude e duração do complexo QRS (QRS_{mv} e QRS_{seg}), diferindo dos resultados encontrados por Alves (2003), na fase crônica da infecção experimental em cães com *T. Cruzi*, cepa Boliviana e Klein & Camacho (1997), utilizando a cepa Colombiana. Entretanto, Camacho et al. (2000) observaram diminuição na amplitude do complexo QRS, no segundo mês de infecção experimental (cepa Colombiana), nessa mesma espécie. Em camundongos infectados pelo trypanossomatídeo em questão, Bustamante et al. (2003) observaram aumento na duração dos complexos QRS, diferindo dos resultados aqui descritos.

Embora Barr et al. (1992) tenham utilizado cepas do *Trypanosoma cruzi* originárias de Louisiana (EUA), em um período curto de infecção, não foram observadas diferenças dos valores de normalidade para a espécie, nas amplitudes das ondas P, durante o período experimental, à semelhança do descrito pelo mesmo autor, no ano de 1989 e por Lana et al. (1992), Meurs et al. (1998), Camacho et al. (2000), Machado et al. (2001), Alves (2003) e no presente ensaio.

Na bibliografia consultada, não consta relato de aumentos simultâneos e intermitentes das amplitudes da onda P e complexos QRS, como observados neste estudo, principalmente nos anos de 2000, 2003 e 2004, correspondentes há seis, nove

e dez anos de infecção, respectivamente. Possivelmente, a dificuldade em se realizarem protocolos de longa duração, à semelhança do desenvolvido neste experimento, justifique a escassez literária. Desta forma, os resultados obtidos permitem inferências sobre possíveis mecanismos oscilantes de lesão inespecífica do miocárdio, capazes de interferir no sistema especializado de condução elétrica atrial e ventricular do coração, em cães cronicamente infectados pela cepa Colombiana do *Trypanosoma cruzi*.

Ainda com respeito às alterações eletrocardiográficas citadas no parágrafo anterior, Soares et al. (2001) propuseram mecanismos que pudessem elucidá-las, os quais apontaram para o sistema imunológico como o possível responsável pelas lesões do miocárdio provocando os distúrbios de condução elétrica, observados na fase crônica da doença de Chagas. Lesões miocárdicas focais, provocadas pelo acúmulo de células inflamatórias e seus mediadores na matriz intersticial dos cardiomiócitos, resultam em alterações estruturais, apoptose celular e substituição fibrótica. Com certa frequência, novos focos de inflamação são formados, mostrando o caráter evolutivo desta doença mesmo durante a fase crônica indeterminada e, possivelmente, justificando o comportamento das alterações eletrocardiográficas observadas (ANDRADE et al., 1997; ROSSI, 1998; ROSSI & SOUZA, 1999; ANDRADE, 1999; FERREIRA et al., 2003).

O discreto aumento na duração do intervalo PR, no período final de experimentação, em relação aos anos iniciais, foi diferente das observações feitas por Alves (2003), que revelam valores iniciais maiores em relação ao último período de análise. Não obstante, relatos de aumento do intervalo PR na cardiomiopatia chagásica

crônica, mesmo sem bloqueio atrioventricular (BAV), estão presentes na bibliografia veterinária (BARR et al., 1992) e humana (MARIN-NETO et al., 2000). Assim como no BAV, o citado aumento da duração do intervalo PR indica alterações degenerativas no sistema de condução, principalmente na região do nó atrioventricular e no tecido de condução associado (BARR et al., 1992; TILLEY, 1992).

Mesmo com as médias anuais em concordância aos padrões de normalidade, valores individuais de supressão de milivoltagem da onda R foram observados no presente estudo, corroborando os achados de Barr et al. (1992), Lana et al. (1992), Meurs et al. (1998), Camacho et al. (2000), Marin-Neto et al. (2000), Caliarì et al. (2002), Montenegro et al. (2002) e Alves (2003), os quais atribuem tal alteração à miocardite com fibrose desenvolvida pelos pacientes e cães portadores desta cardiopatia.

Não obstante, a duração da onda P (Pseg) e o intervalo QT (QT), e a frequência cardíaca média, também não diferiram dos valores de normalidade, assim como entre os anos de avaliação, mostrando a pequena influência da infecção crônica experimental em cães, da cepa Colombiana do trypanosomatídeo, sob a condução elétrica atrial esquerda, velocidade de despolarização e repolarização ventricular, e a frequência cardíaca. Porém, Barr et al. (1989), Camacho et al. (2000) e Alves (2003) relataram aumento atrial esquerdo, sugerido no exame eletrocardiográfico pelo aumento da duração da onda P, em cães cronicamente portadores da cardiomiopatia chagásica, diferindo dos resultados descrito no presente ensaio.

De forma semelhante às demais variáveis eletrocardiográficas citadas, o eixo ventricular médio não variou de maneira importante ao longo dos anos de análise.

Contudo, estava desviado para a esquerda no ano de 2001, corroborando os achados de Barr et al. (1992) e Lana et al. (1992), porém discordando de Klein & Camacho (1997), Camacho et al. (2000) e Alves (2003), que não retratam alteração neste parâmetro.

A interpretação do eixo ventricular médio deve ser feita com muita cautela, uma vez que um mesmo desvio pode ter valores negativos e positivos, dependendo da intensidade, mas, quando analisados e transformados em valores médios, podem significar desvios para sentidos opostos ao real, quando projetados no plano frontal. No ano de 2001, eixos desviados para a direita, com valores negativos, foram bastante intensos em dois animais que apresentaram bloqueio de ramo direito (M7 e M11), porém, quando somados aos valores positivos dos outros cães, resultaram em eixo ventricular médio fracamente positivo, sugerindo desvio do eixo para a esquerda ao invés do desvio real para a direita.

A determinação do ritmo cardíaco e os distúrbios de condução elétrica constituem partes fundamentais do exame eletrocardiográfico, incluindo pacientes chagásicos. Segundo Barr et al. (1992), Klein (1995), Meurs et al. (1998), Camacho et al. (2000), as principais alterações eletrocardiográficas encontradas em cães cronicamente infectados pelo *T. cruzi* incluem bloqueio átrioventricular, supressão de amplitude da onda R e bloqueio de ramo direito, confirmados também pelos resultados deste ensaio. Em seres humanos com doença de Chagas crônica são encontradas alterações à semelhança das encontradas nos cães deste experimento, como descrito por Marin-Neto et al. (2000) e Nunes et al. (2004).

Informação inédita, a despeito da incidência de bloqueio atrioventricular de primeiro grau, foi constatada neste estudo por sua ocorrência crescente nos anos de 1999 a 2004, correspondentes ao período de 5 a 10 anos de infecção. Apesar dos inúmeros relatos deste distúrbio de ritmo em cães e humanos, citados anteriormente, nenhuma relação temporal de ocorrência se encontra descrita na literatura.

Ainda que a arritmia sinusal respiratória tenha sido o ritmo mais prevalente em todos os anos, a taquicardia sinusal foi encontrada em percentagens constantes nos cães, durante todo o protocolo experimental, corroborando as informações de Barr et al. (1992) e Montenegro et al. (2002). Neste ensaio, a ocorrência desses eventos não pôde ser diferenciada do acaso, uma vez que o estresse momentâneo provoca o aumento momentâneo da frequência cardíaca (Tilley, 1992).

Episódios isolados de contrações ventriculares prematuras foram registrados com baixa frequência em eletrocardiograma dos cães chagásicos crônicos, como também descrito por Barr et al. (1992), Andrade et al. (1997) e Camacho et al. (2000), em cães, e por Brener et al. (2000), Brenière et al. (2002) e Nunes et al. (2004), em seres humanos, porém sem a ocorrência de episódios de taquicardia ventricular. Contudo, divergindo dessa constatação, a extrassistolia ventricular foi a principal arritmia encontrada por Goodwin (1990) e Alves (2003), na fase crônica da doença, em cães. Em seres humanos, a presença de arritmias ventriculares compostas por extrassístoles e taquicardias ventriculares paroxísticas ou sustentadas, na cardiomiopatia chagásica, está estritamente relacionada ao grau de disfunção ventricular esquerda, compondo importante distúrbio do ritmo nesta afecção (MARQUES et al., 2006).

O BAV de segundo grau Mobitz tipos I e II, assim como o sinus arrest e as contrações atriais prematuras ocorreram de maneira pouco expressiva durante este trabalho, minimizando sua relevância clínica nos cães cronicamente portadores da cardiomiopatia chagásica, cepa Colombiana, corroborando as informações obtidas por Klein & Camacho (1997) e Camacho et al. (2000), durante a infecção experimental de cães com a mesma cepa de *Trypanosoma cruzi*, uma vez que as alterações citadas neste trabalho nem ao menos foram retratadas em seus respectivos ensaios.

Em seres humanos, segundo Marin-Neto et al. (2000), a incidência de distúrbios de condução elétrica do coração pode ser tão alta e, muitas vezes, a determinação eletrocardiográfica de bloqueio de ramo direito em paciente de área endêmica é virtualmente diagnóstico de cardiomiopatia chagásica crônica. Entretanto, neste ensaio, a incidência deste distúrbio de condução elétrica do coração teve percentual de ocorrência anual variando entre 0% a 13%, não assumindo as mesmas proporções descritas pelos autores anteriormente citados. De forma semelhante ao primeiro autor descrito, Nunes et al. (2004) também relataram alta incidência (53%) de BRD em seres humanos chagásicos. Na medicina veterinária, baixa prevalência desta alteração de condução elétrica, como observada no presente ensaio, também foi relatada por Meurs et al. (1998), Montenegro et al. (2002) e Alves (2003).

Buscando respostas para as alterações retratadas no parágrafo anterior, pesquisadores como Andrade et al. (1997) identificaram áreas focais de miocardite crônica com substituição de miócitos por tecido adiposo e colágeno, sob a óptica da microscopia eletrônica, principalmente nas regiões correspondentes ao sistema atrioventricular especializado de condução e feixe de Hiss, em cães na fase

indeterminada da doença de Chagas, justificando as anormalidades eletrocardiográficas encontradas. As mesmas associações das lesões miocárdicas e alterações elétricas foram feitas por Barr et al. (1992) e Tilley (1992).

No tocante à avaliação hematológica, esta não apresentou alterações importantes, à semelhança dos autores consultados. Muito provavelmente, a adaptação crônica a esta afecção permite a normalização de tais parâmetros, como observado para outras funções orgânicas, incluindo a própria função cardíaca, corroborando Sterin-Borda & Borda (1994).

Quanto às atividades enzimáticas séricas, pôde-se constatar aumento significativo das enzimas CK, LDH e AST, indicando, mesmo avaliadas de forma única, lesão muscular com fortes indícios de comprometimento do miocárdio, uma vez que os cães não apresentavam alterações clínicas de acometimento muscular, ósseo ou de afecção hepática no momento da análise, associado ao fato de serem portadoras de cardiomiopatia chagásica. Todavia, observações destoantes foram feitas por Klein (1995) com a utilização da mesma cepa do referido trypanosomatídeo e Alves (2003) com a cepa Boliviana deste protozoário, uma vez que elevada atividade dessas enzimas foi retratada apenas nos primeiros meses de infecção crônica indeterminada em cães. Entretanto, os dois trabalhos referidos tiveram duração curta em relação ao aqui apresentado, e um deles utilizou uma cepa Boliviana do *T. cruzi*, a qual apresentou comportamento bastante diferenciado. De forma menos congruente, Meurs et al. (1998) notaram, em estudo retrospectivo, aumento apenas na atividade sérica da enzima alanina aminotransferase. A não-avaliação ao longo do tempo dessas variáveis, no

presente ensaio, compromete o confronto dos dados, assim como as diferenças entre as cepas e a dose infectante utilizadas em cada descrição.

Importante consideração deve ser feita para a interpretação dos elevados valores médios alcançados para a atividade sérica das enzimas supracitadas, uma vez que o cão M10 deste experimento apresentou valores acima da média dos demais, de forma muito expressiva, elevando seus valores médios. Mesmo assim, todos os cães apresentaram atividade da CK acima dos valores considerados normais para a espécie e apenas um (M8) não estava com valores elevados de LDH. Portanto, esses achados explicitam a importante atividade nociva ao miocárdio que ocorre durante a fase crônica da cardiomiopatia chagásica, cepa Colombiana, em cães. Como anteriormente explicitado nesta seção, mesmo não havendo nessa fase ação parasitária direta sobre o coração, inúmeros mecanismos estão sendo considerados para tal fato, incluindo a atuação do sistema imunológico celular e humoral, acrescido a componentes inflamatórios e auto-ímmunes (ANDRADE et al., 1997; ANDRADE, 1999; SOARES et al., 2001; CALIARI et al., 2002; FERREIRA, 2003). No entanto, múltiplos fatores podem influenciar na passagem individual da fase crônica indeterminada para a crônica sintomática cardíaca, sendo ainda motivo de discussão (SOARES et al., 2001).

A eletrocardiografia dinâmica mostrou-se eficaz na detecção de alterações do ritmo cardíaco, como o trigeminismo e pausas sinusais encontrados nos cães experimentalmente infectados neste ensaio, corroborando Grupi et al. (1994). Todavia, grande variação individual foi observada nos parâmetros analisados, à semelhança do descrito por Alves (2003).

A presença de supressão de milivoltagem da onda R, extrassístoles ventriculares confirmam os achados de Lana et al. (1992) e Carod-Artal et al. (2003). Entretanto, o cão M8 destacou-se por apresentar maior número de contrações prematuras ventriculares isoladas e um único episódio em trigeminismo, enquanto os cães M10, R1 e R2 foram os únicos a apresentar pausas sinusais durante a realização do eletrocardiograma Holter, ressaltando mormente o caráter variável e individual dessas alterações. Os mecanismos propostos por Soares et al. (2001) indicam lesões miocárdicas provocadas pelo sistema imunológico, na fase indeterminada da doença, capazes de provocar os distúrbios de condução e ritmo observados neste ensaio. Tais mecanismos também foram sugeridos por Andrade et al. (1997), Rossi (1998), Rossi & Souza (1999), Andrade (1999) e Ferreira et al. (2003).

Por sua vez, o exame auxiliar ecodoppler cardiográfico mostrou-se exequível e muito eficiente na observação da função hemodinâmica dos cães com cardiomiopatia chagásica crônica, onde a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, evidenciada pelo padrão invertido da relação Doppler espectral transmitral das ondas E/A, foi a principal e mais consistente anormalidade observada também por Barros et al. (2002), Alves (2003) e Carod-Artal et al. (2003). Durante o período assintomático da afecção em seres humanos, este exame possui singular importância, pois é capaz de detectar alterações sugestivas mesmo diante de exames auxiliares eletrocardiográficos normais (MARIN-NETO et al., 2000), com detecção precoce de disfunção diastólica em relação à sistólica (MARQUES et al., 2006), bem como nos cães deste ensaio. De acordo com Barros et al. (2002), a miocardite chagásica implica danos às fibras do miocárdio, componentes do sistema de sustentação, interstício, sistema excitocondutor e

integridade vascular, de forma focal, podendo culminar em disfunção ventricular, detectável por meio da ecocardiografia Doppler.

Na literatura consultada, pode ser percebida cardiomegalia de graus variados durante o exame ecocardiográfico de animais (MEURS et al., 1998; ALVES, 2003) e seres humanos (BARROS et al., 2002; CAROD-ATAL et al., 2003; NUNES et al., 2004). Todavia, no presente estudo experimental, não houve dilatação de câmaras, mostrando o comportamento da cepa Colombiana envolvida, levando principalmente a um quadro de fibrose do miocárdio, resultando em disfunção diastólica.

Hipocinesia de septo interventricular foi detectada nos cães experimentados corroborando os dados de Alves (2003) em cães, Borges-Pereira et. al. (1998) e Marques et al. (2006) em seres humanos, portadores de cardiomiopatia chagásica crônica. Apenas um cão (M5) apresentou regurgitação atrioventricular direita e conseqüente aumento das dimensões do átrio direito, observado também por Meurs et al. (1998), os quais também observaram efusão pericárdica e diminuição da função sistólica ventricular no exame ecocardiográfico de cães com cardiomiopatia chagásica, que não se repetiram neste trabalho, possivelmente por se tratar de períodos de infecção e cepas distintas, estando na fase crônica sintomática cardíaca inicial a maioria dos cães retratados por esses autores.

5.0- CONCLUSÕES

De acordo com as condições em que esse estudo foi realizado, conclui-se:

- a cardiomiopatia chagásica crônica indeterminada em cães é caracterizada, sob os aspectos eletrocardiográfico (convencional e dinâmico), ecocardiográfico, bioquímico-sérico e hematimétrico por apresentar distúrbios de condução elétrica do coração em pequenas proporções, associados à disfunção diastólica percebida em exame ecocardiográfico, além de injúria miocárdica, verificada pela bioquímica clínica, e não acompanhada de alterações hematimétricas importantes;

- cães são modelos experimentais adequados para o estudo da cardiomiopatia chagásica crônica (cepa Colombiana), uma vez que desenvolvem alterações eletrocardiográficas, ecocardiográficas e hematimétricas à semelhança dos seres humanos portadores desta afecção;

- o presente ensaio contribui de forma singular para o conhecimento clínico desta afecção, trazendo mais informações acerca da tênue e obscura linha que separa a fase crônica indeterminada da fase crônica sintomática cardíaca, na espécie canina experimentalmente infectada pelo *T. cruzi*, cepa Colombiana.

6.0- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACQUATELLA, R.; SCHILLER, N. B., PIUGBO, J. J. Value of m-model and two-dimensional echocardiography in chronic chagas heart disease: a clinical and pathologic study. **Circulation**, v.62, p.787-799, 1980.

ALVES, R.O. Avaliações ecodopplercardiográfica, eletrocardiográfica computadorizada e dinâmica (sistema Holter) e clínico-patológica em cães com cardiomiopatia chagásica experimental. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária)- Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2003.

AMORIM, D.S. et al. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. **Mayo Clinic Proc.**, Rochester, v.57, n.1, p.48-51, 1982.

AMORIM, D.S. Cardiopatia chagásica. Modelos experimentais. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.42, n.4, p.243-247, 1984.

ANDRADE, Z.A.; ANDRADE, S.G. A patologia da doença de Chagas experimental no cão. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.75, n.3/4, p.77-95, 1980.

ANDRADE, Z.A.; ANDRADE, S.G.; SADIGURSKY, M. Enhancement of chronic *Trypanosoma cruzi* myocarditis in dogs treated with low doses of cyclophosphamide. **A.J.P.**, v.127, n.3, p.467-73, 1987.

ANDRADE, Z.A.; ANDRADE, S.G.; SADIGURSKY, M.; WENTHOLD, R.J.; HILBERG, S.L.; FERRANS, V.J. The indeterminate phase of Chagas' disease: ultrastructural characterization of cardiac changes in the canine model. **Am. J. Trop. Hyg.**, v.57, n.3, p.328-336, 1997.

ANDRADE, Z.A. immunopathology of Chagas disease. **Men. Inst. Oswaldo Cruz**. v.94, n.1, p.71-80, 1999.

ANSELMINI, A. et al. Experimental *Trypanosoma cruzi* myocarditis. Correlation between histopathologic and electrocardiographic findings in experimental chagas' heart disease. **Am. Heart. J.**, v.70, n.5, p.638-656, 1965.

ARAÚJO, F.M.G.; BAHIA, M.T.; MAGALHÃES, N.M.; MARTINS-FILHO, O.A.; VELOSO, V.M.; CARNEIRO, C.M.; TAFURI, W.L.; LANA, M. Follow-up of experimental chronic Chagas' disease in dogs: use of polymerase chain reaction (PCR) compared with parasitological and serological methods. **Acta Tropica**, v.81, p. 21-31, 2002.

BARR, S.C. et al. Chronic dilatative myocarditis caused by *trypanosoma cruzi* in two dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, Schaumburg, v.195, n.9, p. 1237-1241, 1989.

BARR, S.C.; HOLMES, R.A.; KLEI, T.R. Electrocardiographic features of trypanosomiasis in dogs inoculated with north american *trypanosoma cruzi* isolates. **Am. J. Vet. Res.**, Chicago, v.53, n.4, p.521-527, 1992.

BARROS, M.V.L. et al. Detection of early right ventricular dysfunction in chagas'disease using Doppler tissue imaging. **J. Consult. Clin. Psychol.**, Arlington, v. 15, n.10, partel, p.1.197-1.201, 2002.

BASOMBRIIO, M.A. et al. Field trial of vaccination against american trypanosomiasis (Chagas'disease) in dogs. **Am J. Trop. Med. Hyg.**, Baltimore, v.49, n.1, p.143-151, 1993.

BOND, B. R. Problems in veterinary ultrasonographic analysis of acquired heart disease. **Problems in Veterinary Medicine.** v.3, n.4, p.520-554, 1991.

BORGES-PEREIRA, J.; XAVIER, S.S.; PIRMEZ, C.; COURA, J.R. Doença de Chagas em Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brasil. IV. Aspectos Clínicos e Epidemiológicos do Aneurisma Ventricular Esquerdo. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.31, n.5, p.457-463, 1998.

BRENER, Z.; ANDRADE, Z.A.; BARRAL-NETO, M. **Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas.** 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2000, 431p.

BRENIÈR, S.F.; BOSSENO, M.F.; NOIREAU, F. Integrate study of a bolivian population infected by tripanosoma cruzi, the agent of chagas disease. **Men. Inst. Oswaldo Cruz**, v.97, n.3, p.289-295, 2002.

BUSTAMANTE, J.M.; RIVAROLA, H.W.; FERNÁNDEZ, A.R.; ENDERS, J.E.; FRETES, R.; PALMA, J.A.; PAGLINI-OLIVA, P.A. Indeterminate Chagas'disease: Trypanosoma cruzi strain and re-infection are factors involved in the progression of cardiopathy. **Clinical Science.** v.104, p.415-420, 2003.

CALIARI, M.V.; MACHADO, R.P.; LANA, M.; CAJÁ, R.A.F.; CARNEIRO, C.M.; BAHIA, M.T.; SANTOS, C.A.B.; MAGALHÃES, G.A., SAMPAIO, I.B.M; TAFURI, W.L. Quantitative analysis of cardiac lesions in chronic canine chagasic cardiomyopathy. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v.44, n.5, p.273-278, 2002

CAMACHO, A.A.; KLEIN, R.P.; SANTANA, A.E.; OLIVEIRA, J.S. Miocarditis chagásica aguda experimental en perros. In: Congresso Panamericano de Ciências Veterinárias, 1994, Acapulco, México. **Memórias**, p.108.

CAMACHO, A.A.; TEIXEIRA, M.S.S.; OLIVEIRA ALVES, R. Electrocardiography in adult dogs infected with *Trypanosoma cruzi* during acute and chronic phases. **Ars Veterinária**, Jaboticabal, v.16, n.3, p.158-164, 2000.

- CAMACHO, A.A. Miocardiopatia chagastica en caninos. In.: BELERIAN, G.C.; MUCHA, C.J.; CAMACHO, A.A. **Afecciones Cardiovasculares en Pequeños Animales**, Buenos Aires/Argentina, Inter-Médica, 2001, p. 179-183.
- CAMARGO, M. E. Introdução às técnicas de imunofluorescência. São Paulo: **Inst. Med. Trop.**, p.112, 1973.
- CAROD-ARTAL, F.J.; MELO, P.; HORAN, T.A. American trypanosomiasis (chagas'disease): an unrecognised cause of stroke. **J. Neurol. NNeurosurg. Psychiatry.**, Londres, v.74, n.4, p.516-518, 2003.
- CHAGAS, C. Nova espécie mórbida de homem produzida por um trypanosoma (*Trypanosoma cruzi*). **Brasil Médico**, v.23, n.16, p.161-165, 1909c.
- CHAGAS, C. Nova tripanosomíaze humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*, n. gen., n. sp., agente etiolojico de nova entidade morbida do homem. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.1, n.2, p.159-218, 1909a.
- CHAGAS, C. Uma nova tripanosomíase humana. **Bras. Méd.**, Rio de Janeiro, v.23, p.175-176, 1909b.
- DIAS, J.C.P. Epidemiologia e controle da doença de Chagas no Brasil: panorama atual. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.20, n.2, p.155, 1987.
- FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. Diagnóstico de laboratório da doença de Chagas. **Rev. Soc. Cardiol.** São Paulo, v.4, n.2, p.101-105, 1994.
- FERREIRA, R.C.; LANNI, B.M; ABEL, L.C.J.; BUCK, P.; MANDY,C.; KALIL,J.; CUNHANETO, E. Increased plasma level of tumor necrosis factor- α and chagas disease cardiomyopathy ptients. **Men. Inst. Oswaldo Cruz**. v.98, n.3, p.407-411, 2003.
- FUENMAYOR, A.A.J.; FUENMAYOR, P.A.M. Muerte subita en pacientes com miocarditis chagásica. **Arch. Inst. Cardiol. Méx.**, México, v.66, n.2, p.157-161, 1996.
- GOODWIN, J.K. Holter monitoring and cardiac event recording. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.** Philadelphia, v.28, n.6, p.1391-1407, 1990.
- GRUPI, J.G. et al. O eletrocardiograma de longa duração (Holter) na doença de Chagas. **Rev. Soc. Cardiol.**, Estado de São Paulo, v.4, n.2, p.163-167. 1994.
- GUHL, F. et al. *Trypanosoma cruzi* DNA in human mummies. **Lancet.**, s.l, v.10, n.349, p.1370, 1997.

HENIK, R. A. Echocardiography and Doppler ultrasound. In: MILLER, M. S., TILLEY, L. P. ed. **Manual of Canine and Feline Cardiology**. 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p.75-107.

JUNQUEIRA JUNIOR, L.F.; Modelos experimentais da doença de Chagas: considerações críticas, dados obtidos e contribuições. O modelo representado pelo rato. In.: REUNIÃO ANUAL DE PESQUISA APLICADA EM DOENÇA DE CHAGAS, 7., Cachambu, 1991. **Ver. Bras. Med. Trop.**, n.4, suplemento1, p.53-55, 1991.

KIENLE, R. D., THOMAS, W. P. Echocardiography. In: NYLAND, T., MATOON, J. S. ed. **Veterinary Diagnostic Ultrasound**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995, p.198-255.

KIRCHHOFF, L. V. American trypanosomiasis (Chagas' diseases) – a tropical disease now in the United States. **N. Engl. J. Med.** v.329, p.639-644, 1993.

KLEIN, R.P. Avaliação clínica e contagem neuronal em gânglios nervosos cardíacos em cães experimentalmente infectados com *Trypanosoma cruzi*. 1995. 109f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 1995.

KLEIN, R.P.; CAMACHO, A.A. Eletrocardiographic evaluation of dogs experimentally infected with *Trypanosoma Cruzy* during the acute and indeterminate chronic phases of infection. **Brazilian journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v.34, n.6, p.337-334, 1997.

KÖBERLE, F. Patologia y anatomia patologica de la enfermedad de Chagas. **Bol. Of Sanit. Pan-Am.**, v.51, n.1, p.404-28, 1961.

LANA, M.; CHIARI, E.; TAFURI, W.L. Experimental Chagas' disease in dogs. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.87, n.1, p.59-71, 1992.

LANA, M. et al. Fase crônica cardíaca fibrosante da tripanosomíase cruzi experimental no cão. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.21, n.3, p.113-121, 1988.

LANA, M. et al. Humoral immune response in dogs experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. **Men. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.86, n.4, p.471-473, 1991.

LARANJA, F.S. Aspectos clínicos da moléstia de Chagas. **Rev. Bras. Med.**, v.10, n.7, p.482-91, 1953.

LARANJA, F.S. Observações clínicas experimentais. In: CANÇADO, J.R., CHUSTER, M. **Cardiopatia chagásica**, Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas. 1985. p.61-78.

LAURICELLA, M.A. et al. Standardization of serological tests for detecting anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies in dogs. **Men. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.88, n.3, p.413-417, 1993.

LAURICELLA, M.A. Immunodiagnosis of *Trypanosoma cruzi* (Chaga's Disease) infection in naturally infected dogs. **Men. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.93, n.4, p.501-507, 1998.

LUCHEIS, S.B.; DA SILVA, A.V.; ARAÚJO JR, J.P.; LANGONI, H.; MEIRA, D.A.; MARCONDES-MACHADO, J. Trypanosomatids in dogs belonging to individuals with chronic Chagas' disease living in Botucatu town and surrounding regions, São Paulo state, Brazil. **J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.**, v.11, n.4, p.492-509, 2005.

MACHADO, E.M.M.; FERNANDES, A.J.; MURTA, S.M.F; VICTOR, R.W.A.; JUNIOR, D.J.C.; PINHEIRO, S.W.; LOPES, E.R.; ADAD, S.J.; ROMANHA, A.J.; DIAS, J.C.P. A study of experimental reinfection by *trypanosoma cruzi* in dogs. **Am. J. Trop. Méd. Hyg.** v.65, n.6, p.958-965, 2001.

MADY, C.; IANNI, B.M.; ARTEAGA, E.; SALEMI, V.M.C.; SILVA, P.R.S.; CARDOSOS, R.H.A.; BALLAS, D. Capacidade Funcional Máxima e Função Diastólica em Portadores de Cardiomiopatia Chagásica sem Insuficiência Cardíaca Congestiva. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 69, n.4, p.237-241, 1997.

MARIN-NETO, J.A. et al. Cardiopatia chagásica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 72, n.3, p.247-263, 1999.

MARIN-NETO, J.A.; SIMÕES, M.V.; SARABANDA, A.V.L. Forma Crônica Cardíaca. In: BRENER, Z.; ANDRADE, Z.A.; BARRAL-NETO, M. **Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2000. p.266-296.

MARQUES, D.S.O.; CANESIN, M.F.; JÚNIOR, F.B.; FUGANTI, C.J.; BARRETO, A.C.P. Avaliação de Pacientes Assintomáticos com Forma Crônica da Doença de Chagas através da Análise do Eletrocardiograma Dinâmico, Ecocardiograma e do Paptídeo Natriurético Tipo B. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 87, n.3, p.336-343, 2006.

MEURS, K. M.; ANTHONY, M. A.; SLATER, M.; MILLER, M. W. Chronic *Trypanosoma cruzi* infection in dogs: 11 cases (1987-1996). **JAVMA**. v.213, n.4, 1998.

MÖISE, N. S. Echocardiography. In: FOX, P. R. ed. **Canine and Feline Cardiology**. New York: Churchill Livingstone, 1988. p.113-156.

MÖISE, N. S. Echocardiography: some practical considerations. In: THE 18th ANUAL WALTHAM/OSU SYMPOSIUM, 1994, Ohio. Proceedings...California: Waltham USA, 1994. p.10-14.

- MONTENEGRO, V.M.; JIMÉNEZ, M.; DIAS, J.C.P.; ZELEDÓN, R. Chagas disease in dogs from endemic areas of Costa Rica. **Men. Inst. Oswaldo Cruz**, v.97, n.4, p.491-494, 2002.
- NUNES, M.C.P.; BARBOSA, M.M.; BRUM, V.A.A.; ROCHA, M.O.C. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in chagas' dilated cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, v.94, p.79-85, 2004.
- OLIVEIRA, J. S. M. A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. **Am. Heart J.**, v.110, n.1, p.1.092-1.098, 1985.
- OLIVEIRA, J. S. M, ARAUJO, R. R. C., NAVARRO, M. A., MUCILLO, G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic chagas heart disease. **Am. J. Cardiol.**, v.52, p.147-151, 1983.
- PRATA, A. Chagas' disease. **Infect. Dis. North Am.** V.8, p.61-76, 1994.
- RAMOS, C.P. **Caracterização eletrocardiográfica e anátomo-patológica de cinco tipos de cardiopatias crônicas em ratos.** 1987. 161p. tese(Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1987.
- RIBEIRO, A.L.P.; ROCHA, M.O.C. Forma indeterminada da doença de Chagas. In.: BRENER, Z.; ANDRADE, Z.A.; BARRAL-NETO, M. **Tripanosoma cruzi e doença de Chagas.** 2.ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000, p.246-265.
- ROSSI, M.A.; MENGEL, J.O. Ponto de vista. Patogênese da miocardite chagásica crônica: o papel de fatores auto-ímmunes e microvasculares. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.34, n.6, p.593-599, 1992.
- ROSSI, M.A. Patogênese da miocardite chagásica crônica. **Rev. Soc. Cardiol. São Paulo**, v.4, n.2, p.85-91, 1994.
- ROSSI, M.A. Fibrosis and inflammatory cells in human chronic chagasic myocarditis: scanning electron microscopy and immunohistochemical observations. **International Journal of Cardiology**. v.66, p.183-194, 1998.
- ROSSI, M.A.; SOUZ, A.C. Is apoptosis a mechanism of cell death of cardiomyocytes in chronic chagasic myocarditis? **International Journal of Cardiology**. v.68, p.325-331, 1999.
- SCALABRINI, A. et al. Correlação clínico-patológica na forma indeterminada da doença de chagas experimental do cão. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.67, n.6, p. 385-388, 1996.
- SCHMUNIS, G.A.; ZICKER, F.; MONCAYO, A. Interruption of Chagas's heart disease transmission through vector elimination. **Lancet**, v.348, p.1171,1996.

SCHUMUNIS, G.A. A tripanossomíase americana e seu impacto na saúde pública das américas. In.: BRENER, Z.; ANDRADE, Z.A.; BARRAL-NETO, M. **Trypanosoma cruzi e doença de Chagas**. 2.ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000, p.1-15.

SCHENONE, H.; ALFARO, E.; ROJAS, A. Bases y rendimiento del xenodiagnóstico en la infección chagásica humana. **Bol. Chil. Parasitol.**, v.29, p.24-26, 1974.

SEGURA, E. L. Xenodiagnosis. In: BRENER, R. R.; STOKA, A. M. **Chagas' Disease Vectors Anatomic and Physiological Aspects**. Boca Raton: CRC Press. 1987. v.2, p.41-45.

SHADOMY, S. V.; WARING, S.C.; CHAPPELL, C.L. Combined use of enzyme-linked immunosorbent assay and flow cytometry to detect antibodies to *Trypanosoma cruzi* in domestic canine in Texas. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.**, v.11, p.313-319, 2004.

SILVA, I. G. da. Nova técnica para a leitura do xenodiagnóstico. **Rev. Goiânia Med.**, v.36, p.35-39, 1994.

SOARES, M. B. P.; PONTES-DE-CARVALHO, L.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, R. The pathogenesis of Chagas' disease: when autoimmune and parasite-specific immune responses meet. **An. Acad. Bras. Cienc.**, v.73, n.4, p.547-559, 2001.

STERIN-BORDA, L. J.; BORDA, E.S. Participation of autonomic nervous system in the pathogenesis of Chagas disease. **APPTLA**, V.44, P. 109-23, 1994.

TILLEY, L.P. **Essentials of Canine and Feline Electrocardiography**. 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470p.

WANDERLAY, D.V.M.; CORRÊA, F.M.A. Epidemiology of Chagas' heart disease. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v.113, p.742-749, 1995.

WOLF, R.; CAMACHO, A.A.; SOUZA, R.C.A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Belo Horizonte, v.52, n.6, p.610-615, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Immunology of Chagas' disease, v.50, n.5, p.479-481, 1974.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Report of the Scientific Working group on the Development and Evaluation of Animals Models' disease*. Geneva, 1984.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of Chagas'disease. Report a WHO Exppert Committee. Geneva, 1991. 95p. (WHO Technical Report Series, 811).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Important progress in the control of Chagas disease in South America. (Release WHO, 4). Disponível em: <http://www.who.int/archives/inf-pr1997/en/pr97-04.html>. Acesso em 1º agos 2004

7.0- APÊNDICE

FOTOS DOS CÃES CHAGÁSICOS CRÔNICOS
(Infecção experimental – *T. cruzi*, cepa Colombiana)



M1- "Vovó"



R2- "Priscila"



R1- "Pastora"



M8- "Fofinha"



M10- "Ranzinza"



M5- "Pretinha"



M4- "Cinzinha"