

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DO DIPROPIONATO DE IMIDOCARB SOBRE VARIÁVEIS DE  
DESEMPENHO, BIOQUÍMICA SÉRICA E HEMATOLOGIA EM EQUINOS  
PURO SANGUE ÁRABE PORTADORES ASSINTOMÁTICOS DE *THEILERIA  
EQUI* (MEHLHORN & SCHEIN, 1998).**

**Marsel de Carvalho Pereira**

Doutor em Medicina Veterinária

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL  
Outubro de 2011

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DO DIPROPIONATO DE IMIDOCARB SOBRE VARIÁVEIS DE  
DESEMPENHO, BIOQUÍMICA SÉRICA E HEMATOLOGIA EM EQUINOS  
PURO SANGUE ÁRABE PORTADORES ASSINTOMÁTICOS DE *THEILERIA  
EQUI* (MEHLHORN & SCHEIN, 1998).**

**Marsel de Carvalho Pereira**

Orientador: Prof. Dr. Antonio de Queiroz Neto

Tese apresentada à Faculdade de Ciências  
Agrárias e Veterinárias – UNESP, Campus  
de Jaboticabal, como parte das exigências  
para a obtenção do título de Doutor em  
Medicina Veterinária

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL  
Outubro de 2011

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

Marsel de Carvalho Pereira – Carioca, nascido em 23 de abril de 1976 da união entre Marcos Pereira e Selma de Carvalho (nominado pela metade de seus nomes). Iniciou sua jornada como Técnico em Agropecuária formado pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – CTUR/UFRRJ – no ano de 1996. Graduou-se Médico Veterinário pela Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF) no ano de 2004. Em 2005, formou-se Especialista em Clínica Médica de Equinos pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – no ano de 2005. Regressando do Rio de Janeiro, durante o biênio 2006/2007, participou do programa de Residência Médico-Veterinária oferecido pelo Jockey Clube Brasileiro (Gávea-RJ). Em 2009 sagrou-se Mestre em Cirurgia pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Campus Jaboticabal. Sequencialmente, no mesmo ano, ingressou no Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, nível Doutorado, área de concentração em Clínica Veterinária, na mesma instituição, onde permanece até o presente momento.

**“Existem muitas coisas nessa vida que nos são dadas pelas razões erradas. O que nós fazemos com essas oportunidades é que são os verdadeiros testes de um homem.”**

*"...Agora vejo...  
Parte do tudo e do nada.  
Metade inteira em quase tudo.  
A porta entreaberta, encostada.  
Encontro marcado no escuro..."*

*"...Agora vejo...  
Moeda da sorte sem face.  
Lembrança que arde na vista.  
Passagem fechada, sem pista.  
Um quebra-cabeça sem peça ou encaixe..."*

*"...Abrindo as portas para amarga tormenta  
Linha de frente em batalhas perdidas  
Sabores amargos em bocas feridas  
Pesadas lágrimas que ninguém mais aguenta..."*

*"... aí é quando tudo mais fica pequeno:  
A boca amarga  
A garganta engasga  
O toque rasga  
O cheiro estraga..."*

*"Vitrola quebrada que jamais cessa  
Tecla que bate em uma só nota  
Pensamento que fica e jamais regressa  
Ao ver-me passar por aquela porta  
Tornei-me vazio como já não mais interessa"*

*"...Paz, sem noite que a suporte.  
Calma, sem porto seguro.  
Estrondoroso silêncio. Escuro.  
Sem motivos, sem casa, sem norte..."*

**Marsel**

## DEDICO

Dedico primeiramente a mim mesmo. Sim é verdade. Enquanto muitos vociferavam desdém e cultivavam olhares de incredulidade, eu prossegui. Muitos disseram não. Eu não. Nessa trajetória, nessa quase saga, vi muitos ficarem pelo caminho. Muitos serem consumidos pelo caminho. Muitos se transformarem no caminho. Eu escapei. Dedico a todas às vezes em que não me deixei desistir, por mais que ainda maior tivesse sido a vontade. Dedico às obrigações que me fiz cumprir. Dedico às noites em que me forcei a ficar acordado. Dedico aos “nãos” que não aceitei; aos “sims” que duvidei; aos “talvez” que tive certeza; aos “jamais” que jamais levei a sério. Sempre soube, e agora tenho certeza, que não existe nada de sobrenatural por traz das coisas. Não existe o “onisciente”, “onipotente” ou “onipresente”. Esse tal de “deus” (com minúscula) não passa de um efeito placebo em massa para os fracos. Com isso, sigo como mestre dos meus atos. Único e exclusivo responsável pelas vitórias e derrotas nas batalhas que travo.

*“...A verdadeira força de um guerreiro, está no outro guerreiro ao seu lado...”* E vem sendo assim, mesmo que o estar ao lado seja mais do que as mãos podem alcançar e muito menos do que a força do pensamento exige. Juntos, travamos batalhas reais demais e sangrentas demais para passar no cinema. Batalhas que o corpo já cicatrizou, mas que recrudesceem lúcidas na memória a cada novo dia. À minha mãe Selma, ao meu irmão Ricardo e a minha tia Zaira; dedicar essa vitória é redundante. Vocês são os lastros dessa conquista.

## **DEDICO**

Aos que vivem hoje nas lembranças que nunca desvanecem. Aos que vagam dias e noites pelas memórias incansáveis. Aos que seguem assombrando mais do que desejosamente as recordações que transitam do primeiro pensamento na manhã, aos últimos e exaustos pensamentos da madrugada. Dedico aos que partiram – por vontade própria ou não – mas jamais foram embora.

## AGRADECIMENTOS

**Laboratório de Farmacologia e Fisiologia do Exercício Equino (LAFEQ)** pelo suporte logístico, estrutural, intelectual e ambiente de trabalho profissional; ideais a minha edificação acadêmica e intelectual.

**Prof. Dr. Antonio de Queiroz Neto** pela partilha de conhecimentos e aconselhamentos que transcendem o ambiente acadêmico. Presente em momentos cruciais, com a postura correta e tranquilidade adequada. Meu sincero obrigado.

**Prof. Dr. Guilherme de Camargo Ferraz.** Discordo, desaprovo, aceito, concordo, apoio, reprovoo, defendo, ataco.... Mas é assim que se constrói um lastro de respeito. “Quem não suscita o questionamento desaparece em diáfana ignorância”. Sigo agradecendo.

**Carolina Berkman.** Repleta de novidades inesperadas. Sem ela, o conhecimento aqui revelado estaria estagnado em páginas ilegíveis.

**Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).** Pelo suporte financeiro, sem o qual, tornar-se-ia inviável a execução deste trabalho.

**Richard Lucente.** Amizade sincera, quase filosófica. Fez da academia minha segunda casa.

**Luisa Gouveia Teixeira.** Praticamente a irmã que eu não tive. Nossas quase intermináveis e sempre mais que bem vindas conversas sempre foram permeadas por questionamentos profissionais e conselhos sempre pertinentes sobre as perspectivas futuras, profissionais ou não. Sua ajuda foi primordial para o andamento desse trabalho, mas sua amizade faz todo resto ficar pequeno.

**Ana Maria Guerreiro Braga da Silva** Chegou de paraquedas para salvar a pátria. Batalhadora, ela nada contra a maré concretizando objetivos em que muitos teriam desistido.

**Prof. Dr. João Ademir de Oliveira.** Contribuição certa na hora certa. Desvendando o labirinto de números e trazendo a matemática ao patamar dos simples mortais.

**Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão.** As circunstancias distanciam, mas, a cada encontro, sinto a tranquilidade da presença amiga, a confiança para recitar os segredos e absorver os conselhos e a paz para baixar a guarda e gargalhar das piadas mais infames. Até a língua portuguesa fica pobre para falar de um grande amigo.

## SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	1
SUMMARY.....	2
CAPÍTULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	3
Referências.....	16
CAPÍTULO 2 - EFEITOS DO DIPROPIONATO DE IMIDOCARB (IMIZOL <sup>®</sup> ) SOBRE VARIÁVEIS DE DESEMPENHO EM EQUINOS PURO SANGUE ÁRABES COM TEILERIOSE SUBCLÍNICA.	
Resumo.....	27
Summary.....	28
Introdução .....	29
Material e métodos.....	33
Resultados.....	38
Discussão.....	57
Referências.....	63
CAPÍTULO 3 – AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO DIPROPIONATO DE IMIDOCARB (IMIZOL <sup>®</sup> ) SOBRE VARIÁVEIS TOXICOLÓGICAS EM EQUINOS PURO SANGUE ÁRABES COM TEILERIOSESUBCLÍNICA.	
Resumo.....	72
Summary.....	73
Introdução .....	74
Material e métodos.....	78
Resultados.....	84
Discussão.....	107
Referências.....	114

## LISTA DE TABELAS

Tabela		Página
	<b>.....Capítulo 2.....</b>	
1	Delineamento das fases do teste de exercício progressivo e etapas de coleta à mensuração das variáveis lactato (Lact), glicose (Glic) e frequência cardíaca (FC) em esteira rolante de alto desempenho.....	37
2	Lactatemia ( $X \pm DP$ ) para os equinos dos grupos <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) nos tempos de mensuração (T1 a T9) durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	42
3	Limiares lactatêmicos ( $Vm.s^{-1}$ ) ( $X \pm DP$ ) para os equinos dos grupos <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) no 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	43
4	Glicemia (mmol/L) ( $X \pm DP$ ) para os equinos dos grupos <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) nos nove tempos de mensuração (T1-T9) durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	48
5	Limiares glicêmicos ( $Vm.s^{-1}$ ) ( $X \pm DP$ ), para os equinos dos grupos <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) no 1ª(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	49
6	Frequência cardíaca (BPM) ( $X \pm DP$ ) para os equinos dos grupos <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) nos treze tempos de mensuração (T1-T13) durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	50
7	V150 e V180 ( $X \pm DP$ ) para os equinos dos grupos <i>theileria</i> positivo (TP) e <i>theileria</i> negativo (TN) durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.	55
	<b>.....Capítulo 3.....</b>	
1	<b>Tabela 1.</b> Representação esquemática das fases do teste de exercício progressivo.....	80
2	Variações das concentrações séricas de creatina quinase (CK-U/L) intra e entre os grupos controle (CT) <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os 34 dias de avaliação.....	85
3	Variações das concentrações séricas de aspartato aminotransferase (AST-U/L) intra e entre os grupos controle (CT) <i>Theileria</i> positivo (TP) <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os 34 dias de avaliação.....	87
4	Variações das concentrações séricas de fosfatase alcalina (FA-	89

	U/L) intra e entre os grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>theileria</i> negativo (TN) durante os 34 dias de avaliação.....	
5	Variações das concentrações séricas de gama glutamil transferase (GGT-U/L) intra e entre os grupos controle (CT) <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os 34 dias de avaliação.....	91
6	Variações das concentrações séricas de uréia (UR-mg/dL) intra e entre os grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os 34 dias de avaliação.....	93
7	Variações das concentrações séricas de creatinina (CR-mg/dL) intra e entre os grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os 34 dias de avaliação.....	95
8	Contagem de hemácias (He) intra e entre os grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os dias de avaliação.....	98
9	Hematócrito (Ht-%) intra e entre os grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os dias de avaliação.....	99
10	Contagem de plaquetas (PLQ) intra e entre os grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os dias de avaliação.....	100
11	Hemoglobina (Hb) intra e entre os grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os dias de avaliação.....	101
12	Contagem de leucócitos totais (Le) intra e entre os grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os dias de avaliação.....	103
13	Volume corpuscular médio (VCM) intra e entre os grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os dias de avaliação.....	104
14	Hemoglobina corpuscular média (HCM) intra e entre os grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os dias de avaliação.....	105
15	Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) intra e entre os grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante os 40 dias de avaliação.....	106
16	Relação de regimes posológicos frequentemente utilizados na terapêutica contra <i>Theileriose</i> .....	107
17	Faixas de referências para mensuração de creatina quinase (U/L) segundo diferentes autores.....	109

## LISTA DE FIGURAS

Figura	..... <b>Capítulo 2</b> .....	Página
<b>1</b>	Composição de curvas lactatêmicas (mmol/L vs. m.s <sup>-1</sup> ) para os equinos do grupo <i>Theileria equi</i> positivo (TP) durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	<b>38</b>
<b>2</b>	Composição de curvas lactatêmicas (mmol/L vs. m.s <sup>-1</sup> ) para os equinos do grupo <i>Theileria equi</i> negativo (TN), durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	<b>39</b>
<b>3</b>	Composição de curvas lactatêmicas (mmol/L vs. m.s <sup>-1</sup> ) para os equinos do grupo <i>Theileria equi</i> negativo (TN), durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	<b>40</b>
<b>4</b>	Composição de curvas lactatêmicas (mmol/L vs. m.s <sup>-1</sup> ) para os equinos do grupo <i>Theileria equi</i> negativo (TN), durante o 2º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.	<b>41</b>
<b>5</b>	Representação gráfica referente aos limiares lactatêmicos (X±EP) dos equinos dos grupos <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	<b>43</b>
<b>6</b>	Composição de curvas glicêmicas (mmol/L vs. m.s <sup>-1</sup> ) para os equinos do grupo <i>Theileria equi</i> positivo (TP), durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	<b>44</b>
<b>7</b>	Composição de curvas glicêmicas (mmol/L vs. m.s <sup>-1</sup> ) para os equinos do grupo <i>Theileria equi</i> negativo (TN), durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	<b>45</b>
<b>8</b>	Composição de curvas glicêmicas (mmol/L vs. m.s <sup>-1</sup> ) para os equinos do grupo <i>Theileria equi</i> positivo (TP), durante o 2º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	<b>46</b>
<b>9</b>	Composição de curvas glicêmicas (mmol/L vs. m.s <sup>-1</sup> ) para os equinos do grupo <i>Theileria equi</i> negativo (TN), durante o 2º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	<b>47</b>
<b>10</b>	Representação gráfica referente aos pontos de inflexão glicêmicos (X±EP) dos equinos dos grupos <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN) durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	<b>49</b>
<b>11</b>	Regressão linear das frequências cardíacas (TESTE T1-T9) para os equinos do grupo TP durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	<b>51</b>

12	Regressão linear das frequências cardíacas (TESTE T1-T9) para os equinos do grupo TN durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	52
13	Regressão linear das frequências cardíacas (TESTE T1-T9) para os equinos do grupo TP durante o 2º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	53
14	Regressão linear das frequências cardíacas (TESTE T1-T9) para os equinos do grupo TN durante o 2º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.....	54
15	Representação gráfica referente a V150 e V180 ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos <i>theileria</i> positivo (TP) e <i>theileria</i> negativo (TN), durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante. Teste Tukey ( $p \leq 0,05$ ).....	56
<b>.....Capítulo 3.....</b>		
1	Delineamento dos momentos de administração de Dipropionato de imidocarb – IMZ (setas vermelhas), coleta de material para mensuração de bioquímica – BQS (setas azuis) e hematologia – HMT (setas verdes). D1-D40 – dias de coleta.....	82
2	Representação gráfica referente às concentrações séricas de creatina quinase (CK-U/L), ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ.....	86
3	Representação gráfica referente às concentrações de aspartato aminotransferase (AST-U/L), ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT) <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ.....	88
4	Representação gráfica referente às concentrações de fosfatase alcalina (FA-U/L), ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ.....	90
5	Representação gráfica referente as concentrações de gama glutamil transferase (GGT-U/L), ( $x \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ.....	92
6	Representação gráfica referente as concentrações de ureia (UR-mg/dL), ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ.....	94
7	Representação gráfica referente as concentrações de creatinina (CR-mg/dL) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ.....	96

<b>8</b>	Representação gráfica referente a contagem de hemácias (He- $\times 10^6 \cdot \mu\text{L}$ ), ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1 <sup>a</sup> D, 2 <sup>a</sup> D, 3 <sup>a</sup> D, 4 <sup>a</sup> D-dosagens de IMZ.....	<b>98</b>
<b>9</b>	Representação gráfica referente ao hematócrito (Ht-%) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1 <sup>a</sup> D, 2 <sup>a</sup> D, 3 <sup>a</sup> D, 4 <sup>a</sup> D-dosagens de IMZ.....	<b>99</b>
<b>10</b>	Representação gráfica referente a contagem de plaquetas (PLQ- $\times 10^9 \cdot \mu\text{l}$ ) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1 <sup>a</sup> D, 2 <sup>a</sup> D, 3 <sup>a</sup> D, 4 <sup>a</sup> D-dosagens de IMZ.....	<b>100</b>
<b>11</b>	Representação gráfica referente a hemoglobina (Hb-g/dL) média $\pm$ erro padrão da média ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1 <sup>a</sup> D, 2 <sup>a</sup> D, 3 <sup>a</sup> D, 4 <sup>a</sup> D-dosagens de IMZ.....	<b>101</b>
<b>12</b>	Representação gráfica referente a contagem de leucócitos (Le- $\times 10^9 \cdot \text{L}$ ) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1 <sup>a</sup> D, 2 <sup>a</sup> D, 3 <sup>a</sup> D, 4 <sup>a</sup> D-dosagens de IMZ.....	<b>103</b>
<b>13</b>	Representação gráfica referente ao volume corpuscular médio (VCM-fl) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1 <sup>a</sup> D, 2 <sup>a</sup> D, 3 <sup>a</sup> D, 4 <sup>a</sup> D-dosagens de IMZ.....	<b>104</b>
<b>14</b>	Representação gráfica referente a hemoglobina corpuscular média (HCM-pg) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1 <sup>a</sup> D, 2 <sup>a</sup> D, 3 <sup>a</sup> D, 4 <sup>a</sup> D-dosagens de IMZ.....	<b>105</b>
<b>15</b>	Representação gráfica referente a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM-g/dl) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), <i>Theileria</i> positivo (TP) e <i>Theileria</i> negativo (TN). EX-exercício, 1 <sup>a</sup> D, 2 <sup>a</sup> D, 3 <sup>a</sup> D, 4 <sup>a</sup> D-dosagens de IMZ.....	<b>106</b>

## EFEITOS DO DIPROPIONATO DE IMIDOCARB SOBRE VARIÁVEIS DE DESEMPENHO, BIOQUÍMICA SÉRICA E HEMATOLOGIA EM EQUINOS PURO SANGUE ÁRABE PORTADORES ASSINTOMÁTICOS DE *THEILERIA EQUI* (LAVERAN, 1901).

**RESUMO** – Avaliou-se por meio de variáveis preditivas de desempenho (lactato - Lact; frequência cardíaca - FC e glicose - Glic) e alterações na bioquímica sérica (BQS), hematimetria (Hemat) e leucometria (Leucom), a influência da administração do dipropionato de imidocarb (imizol<sup>®</sup> - IMZ) em equinos Puro Sangue Árabe portadores de Teileriose assintomática diagnosticados pelo método *nested*-PCR. Na primeira etapa, os equinos foram divididos em dois grupos (*Theileria* positivo TP, n=6 e *Theileria* negativo TN, n=5), e as variáveis aferidas durante dois testes progressivos de velocidade em esteira no interstício de dez dias. Nesse intervalo, administrou-se IMZ (2,4mg/Kg, IM, uma vez ao dia durante dois dias) iniciando 24hs após o 1º teste. Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Para o limiar de lactato, observou-se diferença significativa apenas entre os grupos (TP e TN) durante o 1º teste. O limiar glicêmico e as FC's (V150 e V180) mantiveram-se sem alterações significantes. Na segunda etapa, um grupo controle (CT, n=11), e posteriormente, após exame *nested*-PCR, dois grupos tratados (*Theileria* positivo TP, n=6 e *Theileria* negativo TN, n=5), foram acompanhados durante 40 dias por meio de BQS, Hemat e Leucom. Os grupos tratados receberam duas doses de IMZ (2,4mg/Kg, IM, uma vez ao dia durante dois dias) dias 2 e 3 e outras duas doses dias 31 e 32. Nos dias 1 e 10, realizou-se teste incremental. As variáveis Hemat mensuradas nos dias 1, 10 e 40 não apresentaram diferença estatística relevante ( $P \leq 0,05$ ) em relação ao controle. Creatina quinase (CK) e aspartato aminotransferase (AST) diferiram em relação ao controle, principalmente após as doses de IMZ. As mensurações de gama glutamil transferase (GGT) e uréia (UR) diferiram em relação ao controle após a 1ª e 2ª doses. A fosfatase (FA) (TP, TN) apresentou aumento em relação ao grupo controle a partir da 4ª dose de IMZ. Os valores de creatinina (CR) mantiveram-se praticamente uniformes durante todas as mensurações.

**Palavras-chave:** dipropionato de imidocarb, desempenho atlético, lactatemia, glicemia, frequência cardíaca, bioquímica sérica, hematimetria, leucometria.

## **IMIDOCARB DIPROPIONATE EFFECTS UPON VARIABLES OF PERFORMANCE, BLOOD BIOCHEMISTRY AND HEMATOLOGY AMONG *THEILERIA EQUI* (LAVERAN, 1901) ARABIAN PUREBRED ASYMPTOMATIC CARRIERS.**

**SUMMARY** - The influence of imidocarb dipropionate (imizol<sup>®</sup>) in Arabian horses with subclinical Theileriosis diagnosed by nested-PCR method was evaluated using predictive performance variables (lactate - Lact; heart rate - HR and blood glucose - BG), serum biochemistry, red and white blood cell count. In the first phase, horses were split into two groups after nested-PCR measurement (*T. equi* positive TP, n=6, and *T. equi* negative TN, n=5). The variables were measured during two treadmill tests with ten days of interval between the first and second test. 2.4 mg/kg IM one injection every 24 hours over two days was administered starting 24 hours after the 1st test, and the results compared by Tukey test ( $p \leq 0.05$ ). Regarding the lactate threshold, there was only statistical difference during the 1st day of comparison. BG and HR(V150 and V180) remained without significant changes during the two speed tests. In the second phase, a control group (CT, n = 11), and later, based on nested-PCR test, two treated groups (*Theileria* positive TP, n = 6 and *Theileria* negative TN, n = 5), were followed for 40 days through biochemical analysis of muscle, kidney, liver and hematology (white and red blood cell count). The treated groups received two doses of IMZ (2.4 mg/kg IM one injection every 24 hours over two days) days 2 and 3 and two more doses after 30 days (day 31 and 32). In the days 1 and 10, all animals underwent a progressive speed test. The hematological and leukocyte variables showed no statistical difference ( $P > 0.05$ ) compared to control. Measurements of creatine kinase (CK) and aspartate aminotransferase (AST) activity showed significant changes compared to control, especially after the dosages of IMZ. Measurements of gamma-glutamyl transferase (GGT) activity and (UR) showed significant difference compared to control after the 1st and 2nd doses. Alkaline phosphatase (FA) showed statistical against the control group after the 3<sup>rd</sup> dose of IMZ. Creatinine (CR) values remained practically steady during all measurements.

**Keywords** - imidocarb dipropionate, athletic performance, lactatemia, blood glucose, heart rate, serum biochemistry, blood cell count, white blood cell count.

## **CAPÍTULO 1- CONSIDERAÇÕES GERAIS**

### **INTRODUÇÃO**

O potencial fisiológico da espécie equina, com destaque à sua grande capacidade de consumo de oxigênio, reserva esplênica de hemácias e quantidade de energia acumulada na forma de glicogênio muscular (PÖSÖ, 2002), faz com que estes atletas sejam utilizados como importantes modelos experimentais não somente em fisiologia do exercício em humanos, mas também na medicina associada ao exercício, com auxílio a descobertas em cardiologia e coagulação e pressão sanguínea (BIRKE & MCKEEVER, 2006).

Nesse contexto, o interesse científico volta-se sobre os diversos mecanismos orgânicos ligados ao esforço físico em equinos, buscando fundamentar o conhecimento das possíveis alterações fisiológicas e bioquímicas que se manifestam de forma benéfica e/ou deletéria durante e após a atividade física (THOMASSIAN, 2005). Adicionalmente, tais pesquisas ainda avaliam como as respostas do cavalo frente ao exercício podem ser modificadas após diferentes intervenções, como por exemplo, o treinamento, administrações de ergogênicos e fármacos, objetivando-se o aproveitamento do potencial genético individual (EVANS, 2000; MARQUES, 2002).

Considerando a ampla diversidade de fatores intrínsecos e extrínsecos influentes no desempenho do cavalo (EVANS, 2007), os testes em esteira são de extrema importância, pois favorecem o controle da ambiência experimental, e na determinação das variáveis fisiológicas (BUCHNER et al., 1994).

O exercício está associado com a contração muscular, consumo de adenosina trifosfato (ATP), e, conseqüentemente, aumento na demanda de ATP (HINCHCLIFF et al., 2004). O cavalo, a partir do aumento da demanda energética, possui poucos estoques musculares de ATP e, diante disso, o organismo deve ser capaz de ressintetizar ATP em taxas adequadas a sustentar o exercício por mais tempo, relacionando a intensidade, duração e modalidade do desafio ao tipo de rota metabólica utilizada ao respectivo aporte energético (EVANS, 2000).

As vias metabólicas utilizadas para ressíntese de ATP são: Anaeróbia (independente de oxigênio) – que podem ser alática ou láctica dependendo da

ausência ou presença de lactato como produto final; e aeróbia (dependente de oxigênio).

Ao iniciar um exercício, o organismo primeiramente lança mão da energia mais prontamente disponível, que provém do sistema adenosina trifosfato – fosfocreatina (ATP–CP). Essa fonte energética, embora bastante limitada, não é dependente da presença do oxigênio e nem produz lactato e, portanto, é denominada via anaeróbia alática (EVANS, 2000). Esta via é catalisada pela creatina cinase, enzima responsável pela hidrólise da fosfocreatina, creatinafosfoquinase (CPK) que libera um radical fosfato (Pi) de alta energia, utilizado na ressíntese do ATP que servirá de substrato energético para a atividade (POWERS & HOWLEY, 2000)

O metabolismo anaeróbio de glicose ou glicólise representa um imprescindível e rápido mecanismo de geração de energia, embora seja de baixa produção de adenosina trifosfato (ATP). Vários fatores regulam a atividade da via glicolítica, como a disponibilidade de oxigênio e a relação das concentrações de ATP/ADP. Diminuições na relação ATP/ADP estimulam a glicólise anaeróbia, aumentando em até cem vezes a produção de moléculas de piruvato. Em exercícios de intensidade baixa ou moderada, a grande maioria do piruvato produzido penetra na mitocôndria e participa do ciclo de *Krebs*. Entretanto, conforme se aumenta a intensidade do exercício, atinge-se um ponto em que uma quantidade insuficiente de oxigênio está disponível para a fosforilação oxidativa, e uma proporção de NADH<sub>2</sub> é reoxidada, via piruvato, sendo metabolizada a lactato. À medida que a intensidade do exercício aumenta, maior quantidade de lactato é produzida e uma maior proporção de energia é suprida pelas vias anaeróbias (EATON et al., 1992)

Durante o exercício de baixa intensidade, o metabolismo aeróbio é o principal responsável pelo fornecimento de energia, sendo a primeira rota pela qual o ATP é regenerado durante o exercício (HINCHCLIFF et al., 2002). A capacidade do cavalo para gerar energia aerobiamente. Sendo assim, o treinamento aumenta a capacidade de fornecimento de oxigênio ao músculo, aumentando assim a capacidade do indivíduo para gerar energia aerobiamente (EVANS, 2000)

## **LACTATO**

O acúmulo de lactato sanguíneo que ocorre em resposta ao exercício depende do rompimento do estado estacionário dinâmico entre a produção de lactato pelo músculo em atividade, sua passagem para o sangue e a sua remoção pelo fígado, fibras do tipo 1 e tardiamente pelos rins, sendo geralmente considerado como biomarcador da intensidade de exercício ou condicionamento físico refletindo o grau de utilização da via metabólica anaeróbia para geração de energia durante o exercício (POWERS & HOWLEY, 2000; WASSERMAN et al., 2005).

Durante o exercício de alta intensidade, as taxas de produção de lactato no músculo e plasma podem alcançar concentrações de ~44mmol/L e ~30 mmol/L respectivamente (HARRIS et al., 1987). Muitos autores, como CAIRNS (2006), ainda imputam o acúmulo de lactato a acidose intracelular, culpando assim o ácido láctico formado pela fadiga muscular que se instala frente à exercícios intensos. Do ponto de vista físico-químico ROBERGS (2001) relatou que quando a intensidade do exercício é elevada, ocorre um aumento na produção de prótons ( $H^+$ ) e lactato devido a contribuição parcial do metabolismo anaeróbio para produção de energia exigida pela contração muscular. Essa questão vem sendo discutida a tempos e, atualmente, parece mais plausível que a quebra da homeostasia pela concentração de prótons está muito mais relacionada a produção de  $H^+$  decorrente da hidrólise acelerada da ATP (VINNAKOTA & KUSHMERICK, 2011)

Adicionalmente, KITAOKA et al (2011) observaram que regimes de treinamento de alta intensidade foram capazes de elevar as concentrações de dois transportadores musculares específicos de lactato na musculatura de cavalos Puro Sangue Inglês: transportadores monocarboxilato 1 (MCT1) e 4 (MCT4). Tais achados ratificam o papel do lactato como indicador e preditor de desempenho atlético, a medida que o treinamento é capaz de gerar respostas adaptativas à remoção do acúmulo de lactato.

## **GLICOSE**

Durante o exercício, a disponibilidade de glicose é um fator limitante para o desempenho da atividade física e geração de energia via metabolismo anaeróbio ou aeróbio (LACOMBE et al., 2003). FERRAZ et al (2009a)

constataram que durante o início da atividade física a concentração de glicose sofre redução e que à medida que a intensidade do exercício aumenta, a glicemia tende a aumentar refletindo na elevação da sua biodisponibilidade plasmática.

## **FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)**

O sistema de transporte de oxigênio está intimamente envolvido na realização de atividade física, onde verifica-se que a frequência cardíaca aumenta de forma linear à medida que aumenta a intensidade do exercício (SANTOS, 2006) e possui relação inversamente proporcional ao porte do animal (ASHEIM et al., 1970). Do ponto de vista fisiológico, durante o esforço, a capacidade aeróbia está relacionada ao débito cardíaco por meio da clássica equação de Fick [ $\dot{V}O_2 = \dot{Q} \times (a-vO_2)$ ]. Devido a grande participação percentual do débito cardíaco na capacidade aeróbia máxima ( $\dot{V}O_{2max}$ ), a frequência cardíaca também apresenta uma relação linear com o  $\dot{V}O_2$  (ACHTEN & JEUKENDRUP, 2003). Portanto, a utilização de índices que relacionam a frequência cardíaca com a intensidade de esforço (GRAMKOW & EVANS, 2006) é capaz de prever indiretamente a dinâmica do consumo de oxigênio.

A maioria dos testes propostos para a avaliação do condicionamento atlético de equinos de alto desempenho é baseado na frequência cardíaca e adicionalmente em sua relação com outras variáveis de desempenho, como a velocidade e a concentração de lactato (AGTIERA et al., 1995).

A FC é facilmente aferida durante o exercício e fornece um índice indireto da capacidade e função cardiovasculares em exercício de intensidade crescente (HODGSON & ROSE, 1994), podendo apresentar uma característica decrescente ante a modelos eficazes de treinamento (PHYSICK-SHEARD, 1985). Não obstante, a frequência cardíaca pode variar em relação à idade, raça, porte físico, temperamento, e, em determinadas situações, fatores como a antecipação do exercício e fatores psicossomáticos são capazes de elevar a frequência cardíaca além do esperado para determinadas atividades (PHYSICK-SHEARD, 1985).

## **ENZIMOLOGIA CLÍNICA**

Dentre as principais estratégias de avaliação e acompanhamento clínico, destaca-se a avaliação da atividade de uma série de enzimas marcadoras de alterações fisiológicas cujas variações podem ocorrer por alterações na permeabilidade da membrana celular (HARRIS et al., 1998). Na maioria das situações não há diminuição na taxa de eliminação de tais substâncias, mas o aumento do influxo para o plasma oriundo de uma lesão celular que podem ser detectadas durante o exercício ou como resposta a lesões, dificultando a distinção entre aumento de atividade devido à afecções ou devido aumento fisiológico (HARRIS et al., 1998).

Dentre as principais enzimas e substâncias utilizadas como marcadores em fisiologia do exercício, destacam-se:

### **CREATINA QUINASE (CK)**

A Creatina fosfoquinase (CPK), também conhecida como creatina quinase (CK), é a enzima mais sensível para indicação de lesão muscular esquelética (KANEKO et al., 1997). As mudanças séricas da CK ocorrem mais rapidamente do que as da aspartato aminotransferase (AST), onde o aumento pode durar por semanas em caso de doença muscular ou exercício, enquanto que as concentrações de CK podem diminuir em cerca de seis a 48 horas (HODGSON & ROSE, 1994). A magnitude do aumento da CK sérica é considerada como um marcador quantitativo da lesão muscular, reversível ou irreversível, causada também por injeção intramuscular, uma vez que o aumento nas concentrações séricas da CK é diretamente proporcional à injúria muscular (KANEKO et al., 1997).

Embora a CK seja mais específica como indicativo de lesão muscular do que a AST, a determinação concomitante de AST e CK em equinos representa valioso potencial diagnóstico e prognóstico, em razão das diferentes taxas de retorno a concentrações basais de suas atividades no soro ou no plasma. A CK tem meia-vida de aproximadamente 6 a 8 horas (FERRAZ et al., 2010), enquanto a AST tem meia-vida de sete a oito dias (SILVA et al., 2007).

### **ASPARTATO AMINOTRANSFERASE (AST)**

Também conhecida como transaminase glutâmica oxalacética (TGO), possui ampla distribuição no tecido cardíaco, esquelético, hepático e renal

(EVANS, 2009). Não obstante, enfatiza-se sua utilização para tecidos não hepáticos e seus concentrações plasmáticos alteram-se expressivamente após a administração de hepatotoxinas (SADA et al., 1990). Alterações marcantes acima do limite superior de variação normal refletem habitualmente uma afecção hepática, sendo úteis para monitorizar a evolução da hepatopatia aguda ou crônica (OCKNER, 1993).

Adicionalmente, mediante protocolos de exercício de curta duração em equinos Puro Sangue Árabe, observou-se elevação da concentração de AST diretamente proporcional a intensidade (THOMASSIAN et al., 2007), associando-a ao processo fisiológico de transferência de fluido do espaço intravascular para o espaço extravascular, resultando em maior atividade dessa enzima por diminuição do volume plasmático.

### **GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE (GGT)**

A gama glutamil transferase (GGT), também é conhecida como gama glutamil transpeptidase (GTP), está presente em todas as células com exceção do músculo, mas somente aquela de origem hepática é normalmente encontrada no plasma (GONZÁLEZ & SILVA, 2003).

No cavalo, sua atividade é marcante no fígado, servindo de forma prioritária como marcador no diagnóstico de lesão hepática (OLSMAN & VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, 2004).

### **FOSFATASE ALCALINA (FA)**

A atividade sérica da fosfatase alcalina (FA) tem sido amplamente usada pelos clínicos como indicador de alterações em funções celulares. Nos equinos, assim como em outros animais, a FA é originária de células do sistema hepático, sistema esquelético e trato gastrointestinal (FROSCHER & NAGODE, 1979).

A atividade sérica da FA encontra-se elevada principalmente quando há alterações condizentes com necrose hepatocelular aguda (NOONAN, 1981), ratificando o valor da FA como marcador de afecções hepáticas na espécie equina (THOREN-TOLLING, 1988).

## **URÉIA**

O metabolismo do tecido renal e seu mecanismo de transporte exercem importante papel na detoxificação do organismo (TARLOFF & LASH, 2004). Após a síntese hepática, molécula de uréia é liberada no sangue e depurada principalmente (75 a 100%) pelos rins (principal via de excreção). (SCHOTT, 2000).

Com exercício moderado a intenso, a concentração da ureia plasmática não costuma se alterar, mas durante exercício prolongado ele pode aumentar 50% ou mais em face dos efeitos combinados de menor fluxo sanguíneo renal e catabolismo protéico (SNOW et al., 1983). Dessa forma, elevações na uréia sanguínea em associação a alterações glomerulares, estão estreitamente correlacionadas com efeitos tóxicos aos túbulos renais e parênquima renal (PRAUSE & GRAUER, 1998).

## **CREATININA**

A creatinina, assim como a uréia sérica, têm sido utilizada como índice de retenção dos compostos nitrogenados não proteicos eliminados pelos rins. Portanto, as concentrações de uréia e creatinina sérica são inversamente proporcionais à taxa de filtração glomerular (MEYER et al., 1995.)

A creatinina plasmática é normalmente filtrada do plasma e reabsorvida e secretada pelos túbulos proximais. Elevação da concentração plasmática de creatinina é um confiável indicador de déficit da filtração glomerular, alterações no fluxo sanguíneo renal e disfunção tubular (EVANS, 2009), e fisiologicamente, para que haja uma elevação de ambos (creatinina e uréia), a redução nos concentrações de filtração glomerular devem estar abaixo de 50% (CORMAN et al., 1985)

## **HEMATOLOGIA**

As avaliações hematológicas têm sido utilizadas para determinar a saúde, o desempenho e o condicionamento físico em equinos (DA COSTA et al., 2009). O hemograma (séries vermelha e/ou branca) analisa as variações quantitativas e morfológicas dos elementos figurados do sangue (JOHNSON,

1998), podendo ser afetado por fatores tais como doenças, idade, sexo, dieta e manejo (LOPES et al., 1993).

No eritrograma, as avaliações do número de hemácias (He), volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e a hemoglobina corpuscular média (HCM) podem ser utilizadas como auxiliares na determinação da capacidade aeróbia de cavalos atletas (LAPOSY, 2001).

O leucograma tem sido amplamente utilizado na avaliação indireta de desempenho e no diagnóstico de enfermidades clínicas e subclínicas em cavalos de corrida (SNOW et al., 1983). O exercício físico é capaz de alterar a leucometria dos cavalos atletas através de uma linfocitose transitória com diminuição da relação neutrófilo/linfócito, porém, sem influenciar na contagem da leucometria global (KINGSTON, 2004). Em atividades físicas de intensidade baixa a moderada, o aumento expressivo do número de bastonetes após a prova sugere a presença de exaustão nos cavalos competidores, auxiliando no diagnóstico (OROZCO et al., 2003).

## **TEILERIOSE EQUINA**

Dentre a vasta gama de afecções limitadoras do desempenho equino, a causada pelo protozoário *Theileria equi* merece lugar de destaque. A *Teileriose* é uma doença parasitária intra-eritrocitária de equídeos transmitida por carrapatos do gênero *Anocentor*, *Rhipcephalus* e *Boophilus* (STILLER et al., 2002), ocasionando perdas associadas não só a fatores clínicos (queda de desempenho), mas também econômicos (restrição ao trânsito internacional de animais) (REED & BAYLY, 2000).

O ciclo da *T. equi* em equinos tem início através da inoculação do hospedeiro pelo carrapato com esporozoítos, os quais invadem primeiramente os linfócitos do hospedeiro, onde se desenvolvem em macro e micro esquizogontes, que ao originar merozoítos, são liberados na circulação sanguínea. Ocorre, então, a penetração nos eritrócitos transformando-se em trofozoítos, nestas células, os parasitos dividem-se sucessivamente, por fissão binária ou esquizogonia, originando organismos piriformes em forma de tétrede caracterizando sua estrutura microscópica (*Cruz de Malta*). Após a destruição

dos eritrócitos parasitados, os trofozoítos ficam livres para penetração em outras hemácias (HOMER et al., 2000; NIZOLI, 2005; RONCATI, 2006). A continuidade do ciclo ocorre quando carrapatos, ao realizarem repasto sanguíneo, ingerem os organismos que se reproduzem sexuadamente, no intestino deste hospedeiro invertebrado, e transformam-se em esporozoítos e chegam às glândulas salivares via hemolinfa (HOMER et al., 2000; NIZOLI, 2005).

Mais de 90% da população total de equinos do mundo habita regiões infectadas pela *T. equi* (DE WALL, 1992). No Brasil, estima-se que 90,6-100% dos cavalos do Rio de Janeiro, 49,2% dos cavalos de São Paulo, 85-100% dos cavalos de Minas Gerais e 30-50% dos cavalos do Rio Grande do Sul encontram-se infectados por *T. equi*, explicitando a patência dos sistemas de transmissão e abundância de vetores (BARBOSA et al., 1995; RIBEIRO et al., 1995; HEUCHERT et al., 1999; PEREIRA et al., 2004). Essas áreas endêmicas, devido à disseminação dos esportes equestres internacionais e a crescente comercialização de cavalos, contribuem para o aumento no risco de introdução de agentes patogênicos em áreas não afetadas. Desse modo, a *Teileriose* equina vem se tornando uma afecção de importância internacional, direcionando as atenções para o tratamento dos animais acometidos (KNOWLES et al., 1980; BRUNING, 1996).

Atualmente, a detecção da *T. equi* por intermédio do esfregaço sanguíneo corado com o *Giemsa* ou o corante de *Wright* ainda é amplamente empregada (BALDANI et al., 2008). Contudo, a baixa sensibilidade em fases crônicas e subclínicas, onde a parasitemia pode chegar a menos de 0,1% (DE WALL, 1992), representa a principal desvantagem do método (BHOORA et al., 2009).

Testes de DNA são comprovadamente técnicas mais sensíveis e aptas a detectar parasitemias menores do que 0.0025% (POSNETT et al., 1991). Essa técnica ainda possui utilidade na identificação de casos clínicos e diferenciação de diferentes espécies (BOSE et al., 1995). Recentemente as técnicas de PCR – mais especificamente “nested PCR (nPCR)”, tem sido descritas como eficientes na identificação de casos clínicos e portadores assintomáticos (RAMBERSAD et al., 2003).

A *Teileriose* equina representa, indubitavelmente, uma das principais enfermidades que acometem atualmente equinos atletas, e, nessa categoria,

exprime os aspectos mais deletérios devido a queda de desempenho principalmente à fase de treinamento antecedente as competições (CUNHA et al., 1996). O estresse provocado pelos treinamentos induz à reagudização de parasitemias com subsequente anemia que limita o rendimento nas pistas (NOGUEIRA et al., 2005). Na área reprodutiva, adicionalmente, a enfermidade é particularmente prejudicial por promover reabsorções embrionárias e abortos em éguas portadoras (CUNHA et al., 1996).

O baço de animais infectados possui eritrócitos parasitados e parasitas livres em número elevado, que, em casos de estresse e/ou exercício físico, se contrai, liberando grande quantidade de parasitas e eritrócitos parasitados para a circulação (STOBBE et al., 1992).

Casos agudos caracterizam-se clinicamente por hipertermia ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ), anorexia, alterações respiratórias e de pressão arterial, sudorese, congestão de mucosas, neutropenia, linfopenia, diminuição do fibrinogênio plasmático, elevação do ferro e fósforo, variados graus de hemoglobinúria e concentração de bilirrubina séricas e distúrbios cardiovasculares (DE WALL, 1992, DE WALL et al., 1987). A redução do volume globular (VG) está relacionada à fagocitose de hemácias parasitadas ou não, devido à aderência de antígenos liberados pelos parasitos e fixados na membrana das hemácias, favorecendo sua eliminação pelo sistema imune do hospedeiro (RIBEIRO et al., 1995).

Durante a fase aguda da infecção, observa-se relação inversa entre o hematócrito e o título de anticorpos, provavelmente devido à dinâmica do parasito na circulação. O título de anticorpos relaciona-se de forma direta com a multiplicação do parasito mesmo durante baixas parasitemias (CUNHA et al., 1998).

Achados gerais de necrópsia incluem icterícia; edema de tecido subcutâneo e subserosa; hepato e esplenomegalia; renomegalia, ascite, hidrotorax, hidropericárdio com hemorragia no epi e endocárdio, congestão e edema pulmonar e linfomegalia (DE WALL, 1992).

Exames histopatológicos evidenciam congestão e edema pulmonar; necrose hepática centrolobular e nefrose por degeneração hidrópica e gordurosa do epitélio tubular. Há também grande proliferação celular do sistema retículo endotelial do fígado, rins, pulmões e nódulos linfáticos. Relata-

se a ocorrência de trombos na vasculatura hepática e pulmonar (DE WALL, 1992).

Diante do exposto, relacionam-se várias complicações, como: colapso renal agudo, cólica, enterite, e, como resultado de doença sistêmica, perda parcial ou completa de fertilidade em garanhões e aborto em éguas (DE WALL & HEERDEND, 1994).

A recuperação de um ciclo de infecção resulta em redução da sintomatologia clínica devido à resposta imune que atenua seu desenvolvimento durante uma recidiva ou subsequente reinfecção. Nesse caso, a imunidade ativamente adquirida é mantida por vários anos, enquanto persistir o parasita. Entretanto, a defesa imune não gera esterilização (eliminação de todos os parasitas), nem previne reinfecção, particularmente devido a variabilidade antigênica entre as cepas existentes. Uma sequência de recidivas após um quadro clínico inicial tende a minimização da severidade, caracterizando-se a infecção como subclínica ou crônica. (SHAH-FISHER & SAY, 1989, NIZOLI, 2005).

## **DIPROPIONATO DE IMIDOCARB**

Dos fármacos utilizados para o tratamento contra teileriose, o dipropionato de imidocarb é considerado o mais seguro e efetivo (BELLOLI et al., 2002). Não obstante, ainda existe muita controvérsia quanto sua eficiência em variados graus de parasitemias (BUTLER et al., 2008) e posologia (HAILAT, 1997; MEYER, 1999; RIBAS et al., 2004; VIAL & GORENFLOT, 2006).

Após injeção intramuscular, o dipropionato de imidocarb atinge concentrações séricas transitórias, com tendência de depósito nos rins, reabsorção de forma inalterada e biotransformação hepática e acúmulo (por meses) no sistema nervoso central (BOOTH & MCDONALD, 1983). Equinos tratados apresentam pico plasmático do medicamento no terceiro e sexto dia após a administração. O pico renal e hepático ocorre, respectivamente, no terceiro e sexto dia (FRERICHS et al., 1973). Após a administração da dosagem de 2,4mg/kg, IM, SID, ocorrem três picos plasmáticos do medicamento correspondentes ao 4º, 16º e 22º dia (ALMEIDA, 2001).

O interesse no imidocarb tem-se centrado no seu uso como profilático, baseado em sua longa atividade residual e protocolo de administração anterior a exposição ao agente etiológico (BOOTH & MCDONALD, 1983). Durante o período em que o fármaco é mantido em concentrações terapêuticas, a clínica de infecção inicial ou recrudescência não ocorrem (SHAH-FISHER & SAY, 1989).

Apesar de considerado o menos tóxico entre todos os teilericidas (BELLOLI et al., 2002), alterações posológicas não raro induzem a administração de altas dosagens, ocasionando aumento da taxa de morbidade, mortalidade, reações locais e sistêmicas, e alterações bioquímicas, hematológicas e clínicas (ADAMS, 1981).

De uma maneira geral, os efeitos de toxicidade referentes ao dipropionato de imidocarb (Imizol<sup>®</sup>), encontram-se diretamente relacionados a ampla e efetiva distribuição tecidual do fármaco, prolongado período requerido à sua completa eliminação e sequestro e acúmulo do fármaco em compartimentos vasculares e extravasculares (BELLOLI et al., 2002).

Em uma análise conjunta, e, considerando a tendência cada vez mais frequente de utilização do dipropionato de imidocarb de forma preventiva e/ou frente à queda injustificada de desempenho (PIOTTO, 2009) – mesmo sem um diagnóstico correto da *Teileriose* e com vistas à melhoria de desempenho nas pistas – podemos considerar uma tríade de fatores fortemente influentes na homeostase do equino de competição: 1º) O exercício – estresse fisiológico que se amplifica quando baseado em uma intensa rotina de treinamentos, provas e pressão por resultados; 2º) A *Teileriose*– subclínica ou crônica com eventos silenciosos de recrudescências subsequentes e 3º) O dipropionato de imidocarb – com uso indiscriminado e características farmacológicas de acúmulo e recirculação que tendem a amplificar seus efeitos fisiológicos deletérios. Este cenário pode representar um efeito sinérgico oposto ao que se deseja (controle da *Teileriose* sem efeitos colaterais e melhora de desempenho). Dessa forma, o presente estudo busca – em dois capítulos – o entendimento dos fatores inter-relacionados à administração do dipropionato de imidocarb em equinos não portadores e portadores assintomáticos de *Teileriose*; a proposta de melhora de desempenho atlético (em ambiente controlado – esteira rolante) e os possíveis efeitos adversos do fármaco.

No segundo capítulo, foram avaliadas variáveis de desempenho atlético (lactato, glicose e frequência cardíaca) em equinos não portadores e portadores assintomáticos de teileriose submetidos a teste progressivo de velocidade em esteira rolante de alto desempenho, mediante a administração de dosagem de dipropionato de imidocarb.

No terceiro capítulo, avaliou-se através de mensurações bioquímicas e hematológicas, os possíveis efeitos deletérios da administração de duas dosagens de dipropionato de imidocarb com interstício de trinta dias, em equinos não portadores e portadores assintomáticos de *Teileriose*.

## REFERÊNCIAS

ACHTEN, J.; JEUKENDRUP, A. E. Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports Medicine*, v. 33, p. 517-538, 2003.

ADAMS, L.G. Clinicopathological aspects of imidocarb dipropionate toxicity in horses. ***Research in Veterinary Science***, v.31, n.1, p.54-61, 1981.

AGTIERA, E.I.; RUBIO, D.; VIVO, R.; SANTISTEBAN, R.; AGIHERA, S.; MUFIOZ, A.; CASTEJAN, F.M. Heart rate and plasma lactate responses to training in andalusian horses. ***Journal os Equine veterinary Science***, v.15, n.12, p.532-536, 1995.

ALMEIDA, R.C. **Dipropionato de imidocarb: avaliação comparativa de um novo esquema terapêutico para o tratamento da babesiose equina (B. equi) e da toxicidade perinatal em éguas**. 67f. Tese (Doutorado em Patologia Experimental e Comparada) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

ASHEIM, A.; KNUDSEN, O.; LINDHOLM, A.; RULCKER, C.; SATIN, B. Heart rates and blood lactate concentrations of Standardbred horses during training and racing. ***Journal American Veterinary Medical Association***, n.3, v.157, p.304-312, 1970.

BALDANI C.D., CANOLA, P. A., NETO J. C. L., MACHADO R.Z. In vitro culture, PCR, and nested PCR for the detection of *Theileria equi* in horses submitted to exercise. ***Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia***, v.60, n.3, p.550-558, 2008.

BARBOSA, I.P.; BOSE, R.; PEYMANN, B.; FRIEDHOFF, K.T. Epidemiological aspects of equine babesiosis in a herd of horses in Brazil. ***Veterinary Parasitology***, v.58, p.1-8, 1995.

BELLOLI, C.; CRESCENZO, G.; L.A.I, O.; CAROFIGLIO, V.; MARANG, O.; ORMAS, P. Pharmacokinetics of imidocarb dipropionate in horses after

intramuscular administration. **Equine Veterinary Journal**, v.34, p.625-629, 2002.

BHOORA R.; FRANSSEN L.; OOSTHUIZEN M.C.; GUTHRIE A.J.; ZWEYGARTH E.; PENZHORN B.L.; JONGEJAN F.; COLLINS N.E. Sequence heterogeneity in the 18S rRNA gene within *Theileria equi* and *Babesia caballi* from horses in South Africa. **Veterinary Parasitology**, v.159, p.112-120, 2009.

BIRKE, E.K.; MCKEEVER, K.H. American Physiological Society (2006, May 2). Kentucky Derby: **Race Horse Physiology Is Model For Speed**. *ScienceDaily*. Disponível em: <http://www.sciencedaily.com/releases/2006/05/060501232456.htm>. Acesso em 21/08/2011.

BOOTH, N.H.; MCDONALD, L.E. Chemotherapy of parasitic diseases. In: **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 6<sup>a</sup> ed. Iowa: Iowa State University Press, p.962-967, 1983,

BRUNING, A. Equine piroplasmiasis: an update on diagnosis, treatment and prevention. *British Veterinary Journal* v.152, p.139-151, 1996.

BUCHNER, H.H.F. Kinematics of treadmill versus overground locomotion in horses. **The Veterinary Quarterly**, v. 16, n. 2, p. 87-90, 1994.

BUTLER, C.M.; NIJHOF, A.M.; VAN DER KOLK, J.H.; DE HASETH, O.B.; TAOUFIK, A.; JONGEJAN, F.; HOUWERS, D.J. Repeated high dose imidocarb dipropionate treatment did not eliminate *Babesia caballi* from naturally infected horses as determined by PCR-reverseline blot hybridization. **Veterinary Parasitology**, v.151, p.320-322, 2008.

CAIRNS, S.P. Lactic acid and exercise desempenho: culprit or friend? **Sports Medicine**, v.36, p.279–291, 2006.

CORMAN, B.; PRATZ, J.; POUJEOL, P. Changes in the anatomy, glomerular filtration rate and solute excretion in aging rat kidney. **American Journal of Physiology**, v.248, p.282–287, 1985.

CUNHA, W.C.; SILVA, S.S.; PIMENTEL, C.A; DAPPER, E. Avaliação da frequência de equinos soropositivos a Babesia equi no Joquei Clube de Pelotas e em dois haras da zona sul do Rio Grande do Sul, RS. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.5, n.2, p.119-122, 1996.

CUNHA, W.C.; SILVA, S.S.; OSÓRIO, B.L.; DUTRA, C.L. Alterações hematológicas em equinos experimentalmente infectados com Babesia equi. **Ciência Rural**, v.28, n.2, p.283-286, 1998.

DA COSTA A. P.D.; CAMARGOS A.S.; GUIDI R.C.; QUIRINO C.R.; ALBERNAZ A.P.; JÚNIOR O.A.M. Hemograma de equinos Puro Sangue Inglês em páreos de 1300m. **Revista de Ciência. da Vida**, RJ, EDUR, v. 29, n. 2, p.01-08, 2009.

DE WAAL D.T.; VAN HEERDEN J.; POTGIETER, F.T. An investigation into the clinical pathological changes and serological response in horses experimentally infected with Babesia equi and Babesia caballi. **Onderstepoort Journal Veterinary Research**, v.54, n.4, p.561-568, 1987.

DE WAAL, D.T. Equine piroplasmiasis: a review. **British Veterinary Journal**, v.148, p.6-14, 1992.

DE WALL, D.T.; VAN HEERDEN, J. Equine babesiosis. In: **Infectious Diseases of Livestock**. COETZER, J.A.W.; THOMSON, G.R.; TUSTIN, R.C. New York: Oxford University Press, v.1, p.295-304, 1994.

EATON, M.D., ROSE, R.J., EVANS, D.L., HODGSON, D.R. The assessment of anaerobic capacity of thoroughbred horses using maximal accumulated oxygen deficit. **Australian Equine Veterinary**, v.10, p.86-9, 1992.

EVANS, D.L. Training and Fitness in Athletic Horses. **Rural Industries Research and Development Corporation**, Sydney, p.1-64, 2000.

EVANS, D.L. Physiology of equine performance and associated test of function, Review Article. **Equine Veterinary Journal**, v.39, n.4, p.373-383, 2007.

EVANS, G.O. Animal clinical chemistry: **a practical handbook for toxicologists and biomedical researchers**. Editora CRC Press – 2<sup>a</sup> ed, 2009.

FERRAZ, G.C.; TEIXEIRA-NETO A.R.; Lacerda-Neto, J.C.; PEREIRA, M.C.; QUEIROZ-NETO, A. Respostas ao exercício de intensidade crescente em equinos: alterações na glicose, insulina e lactato. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, n. 4, 2009.

FERRAZ, G.C.; TEIXEIRA-NETO, A.R.; PEREIRA, M.C.; LINARDI, R.L.; LACERDA-NETO, J.C.; QUEIROZ-NETO, Influência do treinamento aeróbio sobre o cortisol e glicose plasmáticos em equinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.62, n.1, p.23-29, 2010.

GRAMKOW, H. L.; EVANS, D. L. Correlation of race earnings with velocity at maximal heart rate during a field exercise test in thoroughbred racehorses. **Equine Veterinary Journal, Supplement**, v. 36, p. 118-122, 2006.

FRERICHS, W.M.; ALLEN, P.C.; HOLBROOK, A.A. Equine piroplasmiasis (*Babesia equi*): Therapeutic trials of imidocarb dihydrochloride in horses and donkeys. **Veterinary Record**, v.93, n.1, p.73-75, 1973.

FROSCHER, B.G.; NAGODE, L.A. Isoenzymes of equine alkaline phosphatase. **American Journal of Veterinary Research**, v.40, p.1514-1517, 1979.

GONZÁLEZ, F.H.D.; SILVA, S.C. **Introdução a bioquímica clínica veterinária**. Porto Alegre: 2<sup>a</sup> ed, editora UFRGS, p.364, 2003.

HAILAT, N.Q.; LAFI, S.Q.; AL-DARRAJI, A.M.; AL-ANI, F.K. Equine babesiosis associated with strenuous exercise: clinical and pathological studies in Jordan. **Veterinary Parasitology**, v.69, p.1-8, 1997.

HARRIS, R.C.; MARLIN, D.J.; SNOW, D.H. Metabolic response to maximal exercise of 800 and 2,000 min in the thoroughbred horse. **Journal of Applied Physiology**, v.63, p.12–19, 1987.

HARRIS, P.A.; MARLIN, D.J.; GRAY, J. Plasma aspartate aminotransferase and creatine kinase activities in thoroughbred racehorses in relation to age, sex, exercise and training. **Veterinary Journal**, v.155, p.295-304, 1998.

HEUCHERT, C.M.S.; GIULLI J.R.V.; ATHAIDE, D.F.; BÖSE, R.; FRIEDHOFF, K.T. Seroepidemiologic studies on Babesia equi and Babesia caballi infections in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v.85, p.1-11, 1999.

HINCHCLIFF, K.W. et al. High intensity exercise conditioning increases accumulated oxygen deficit of horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 34, n.1, p. 9-16, 2002.

HINCHCLIFF, W.K ; KANEPS, A.J.; GEOR, R.J **Equine Sports Medicine and Surgery**. Chapter 1, Integrative physiology of exercise Sunders... p. 3-8, 2004.

HODGSON, D.R.; ROSE, R.J. **The athletic horse: principles and practice of equine sports medicine**. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p.245-258, 1994.

HOMER M.J.; DELFIN I.A.; TELFORD S.R., KRAUSE P.J.; PERSING D.H. Babesiosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v.13, n.3, p.451-469, 2000.

JOHNSON, P.J. Physiology of body fluids in the horse. **The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.14, n.1, p.01-22, 1998.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. Appendixes. In: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of domestic animals**. 5<sup>th</sup> ed. London: Academic Press, 1997. p.885-906

KINGSTON, J.K. Hematologic and serum biochemical responses to exercise and training. In: **Equine sports medicine and surgery: basic and clinical sciences of the equine athlete**. HINCHCLIFF, K.W., KANEPS, A.J., GEOR, R.J. Philadelphia: Saunders, p. 939-948, 2004.

KIOTAKA, Y.; MASUDA, H.; MUKAI, K.; HIRAGA, A.; TAKEMASA, T.; HATTA, H. Effect of training and detraining on monocarboxylate transporter (MCT) 1 and MCT4 in Thoroughbred horses. **Experimental Physiology**, v.96, p.348–355, 2011.

KNOWLES, R.C.; HOURRIGAN, J.L.; HOLBROOK, A.A. Equine piroplasmiasis. **Equine Practice**, v.2, p.10-14, 1980.

LACOMBE, V.A.; HINCHCLIFF, K.W.; TAYLOR, L.E. Interactions of substrate availability, exercise performance, and nutrition with muscle glycogen metabolism in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 223, n. 11, p. 1576-1585, 2003.

LAPOSY, C.B. **Valores hematológicos e bioquímicos de eqüinos da raça Puro Sangue inglês (PSI) do nascimento aos seis meses de idade**. Botucatu: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária, 95p 2001.

LOPES, S.T.A.; KRAUSE, A.; COSTA, P.R.S. Determinação dos valores médios das enzimas AST, DHL, GGT e FAS no soro de equinos sadios em Santa Maria, RS. **Ciência Rural**, v.23, n.3, p.301-303, 1993.

MARQUES, M.S.; FERNANDES, W.R.; COELHO, C.S.; MIRANDOLA, R. Influência do exercício físico sobre as concentrações de lactato plasmático e de

cortisol sérico em cavalos de corrida. **A Hora Veterinária**. v. 22. n.129, p.29-32, 2002.

MEYER, D.J.; COLES, E.H.; RICH, L.J. **Medicina de laboratório veterinária**. São Paulo: editora Roca, 1ª ed, p. 308, 1995.

MEYER, C. **Effect of multiple doses of imidocarb dipropionate on renal and hepatic function of ponies**. 1999. 101f. Degree of M. Med. Vet. (Veterinary Science). University of Pretoria. 1999.

NOGUEIRA, C. E. W; SILVA, S. S.; NIZOLI, L. Q.; RIBAS, L. M.; ALBUQUERQUE, L. P. A. N. Efeito quimioprolático do Dipropionato de Imidocarb na prevenção da agudização de babesiose em cavalos portadores da infecção. **A Hora Veterinária**, ano 25, n. 146, p. 14 – 17, jul/ago, 2005.

NOONAN, N.E. Variations of plasma enzymes in the pony and the dog after carbon tetrachloride administration. **American Journal of Veterinary Research**. v.42, p.674-677, 1981.

NIZOLI, L.Q. **Alterações hematológicas e humorais de equinos expostos à infecção por Babesia equi, na região sul do Rio Grande do Sul**. 39f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2005.

OCKNER R.K. The liver in systemic disease - **Hepatology**. v.18, n. 6, p. 1540–1541, Edited by RUSTGI, V.K.; VAN THIEL, D.H. pp. 383. New York: Raven Press.1993.

OLSMAN, A.F.; SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, M.M. Primary liver disease in the horse. **Tijdschr. Diergeneeskd**, v. 129, p. 510-522, 2004.

OROZCO, C.A.G.; MARTINS, C.B.; SAMPAIO, R.C.L.; D'ANGELIS, F.H.F.; FREITAS, E.V.V.; CHRISTOVÃO, F.G.; GOMIDE, L.M.W.; RIBEIRO, G.;

POGGIANI, F.M.; LINARDI, J.L.; QUEIROZ-NETO, A.; LACERDA NETO, J.C. Valores hematológicos de éguas gestantes da raça Brasileiro de Hipismo e Bretão no primeiro terço da gestação. **Revista Universidade Rural. Série Ciências Exatas e da Terra**, v.23, n.1, p.170-180, 2003.

PEREIRA, M.A.V.C.; MASSARD, C.L.; FACCINI, J.L.H.; SIQUEIRA, L.F.G. Ocorrência de Babesia equi (Lavran, 1901) e Babesia caballi (Nuttall & Stickland, 1912) em eqüinos de raça Puro Sangue Inglês de pequenos estabelecimentos equestres. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v.71, n.4, p.405-409, 2004

PHYSICK-SHEARD, P.W. Cardiovascular response to exercise and training in the horse. **Veterinary Clinics of North America Equine Practice**, v.1, n.2, p.383-417, 1985.

PIOTTO, M.A.. **Determinação da infecção por Theileria equi e Babesia caballi em equinos alojados no Jockey Clube de São Paulo por meio da técnica de C-ELISA (Competitive Enzyme Lynked Immunosorbent Assay)**. 63f. 2009. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica Veterinária) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. São Paulo.

PÖSÖ, A.R. Monocarboxylate Transporters and Lactate Metabolism in Equine Athletes: A Review. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.43, n.2, p.63-74, 2002.

POSTNET, E.S.; FEHRSEN, J.; DE WAAL, D.T.; AMBROSIO, R. E. Detection of Babesia equi infected horses and carrier animals using a DNA probe. **Veterinary Parasitology**, v. 39, p. 19-32 1991.

POWERS, S.K.; HOWLEY, E.T. Metabolismo do Exercício. In: POWERS, S.K.; HOWLEY, E.T. **Fisiologia do Exercício: Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho**, São Paulo: Manole (Ed.), p. 45-62, 2000.

PRAUSE, L.C.; GRAUER, G.F. Association of gastrointestinal hemorrhage with increased blood urea nitrogen and BUN/creatinine ratio in dogs: A literature

review and a retrospective study. **Veterinary Clinical Pathology**, v.27, p.107–111, 1998.

RAMPERSAD, J.; CESAR, E.; SAMLAL, C.M.D.; DAVID, A. A field evaluation of PCR for the routine detection of *Babesia equi* in horses. **Veterinary Parasitology**, v.114, p.81-87, 2003.

REED, S. M.; BAYLY, W. M. **Medicina interna equina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, 491 p.

RIBAS, L.M.; SILVA, S.; NOGUEIRA, C.E.W.; NIZOLI, L.Q.; KRAUSE, L. Avaliação da eficácia terapêutica do dipropionato de imidocarb no tratamento de eqüinos durante infecção aguda por *Babesia equi*. **A Hora Veterinária**, v. 137, p. 33-36, 2004.

RIBEIRO, M.F.B.; SAITO, J.F.; PIMENTEL, P.V.; JUNQUEIRA, L.A.C.; LOPES, M.A.F. Babesiose equina I – Primo-infecção de potros em área endêmica. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.47, n.5, p.641-647, 1995.

ROBERGS, R.A. Exercise-induced metabolic acidosis: where do the protons come from? *Sportscience*, v.5, n.2, p.1-20, 2001.

RONCATI, N.V. **Ocorrência de Theileria equi congênita em potros puro sangue lusitano no Brasil, diagnosticada através da técnica de RT-PCR**. 2006. 69f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. São Paulo.

SADA, E.; TASHIRO, S.; MORINO, Y.. The significance of serum mitochondrial aspartate aminotransferase activity in obstructive jaundice: Experimental and clinical studies. **Japanese Journal of Surgery**. v. 20, n4, p.392–405, 1990.

SANTOS, V.P. **Variações Hemato-Bioquímicas em Equinos de Saltos Submetidos a diferentes protocolos de exercícios físicos**. 2006. 95f.

Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

SCHOTT, H.C.O Sistema urinário In: REED, S.M.; BAYLY, W.M. **Medicina interna equina**. Philadelphia: Saunders, p.701-702, 2000.

SHAH-FISCHER, M.; SAY, R.R. Tick-Borne Diseases. In: **Manual of Tropical Veterinary Parasitology**, Wallingford: CAB International, 1989, p.353-390.

SILVA, I.A.C.; DIAS R.V.C.; SOTO-BLANCO, B. Determinação das atividades séricas de creatina quinase, lactato desidrogenase e aspartato aminotransferase em equinos de diferentes categorias de atividade. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.1, p.250-252, 2007.

SNOW, D.H.; RICKETTS, S.W.; MASON, D.K. Haematological response to racing and training exercise in thoroughbred horses, with particular reference to the leucocyte response. **Equine Veterinary Journal**, v.15, p.149-154, 1983.

STILLER, D.; GOFF, W.; JOHNSON, L.; KNOWLES, D.. Dermacentor variabilis and Boophilus microplus (Acari: Ixodidae): experimental vectors of Babesia equi to equids. **Journal of Medical Entomology**, v. 39, n. 4, p. 667-670, 2002

STOBBE, N.S.; BRACCINI, G.L.; CANTO, J.I.; CHAPLIN, E.L.; ARAÚJO, F.A.P.; SILVA, M.R.S. Detecção de Babesia equi em equinos clinicamente saudáveis de Porto Alegre, RS. **Arquivos da Faculdade de Veterinária**, UFRGS, v. 20, p. 250-256, 1992.

TARLOFF, J.B.; LASH, L.H. **Toxicology of the kidney**. Target organ toxicology series, 3<sup>rd</sup> ed. Boca Raton, FL: CRC Press. 2004.

THOMASSIAN, A. **Enfermidade dos cavalos**. 4<sup>a</sup>ed. São Paulo: Livraria Varela LTDA, p.65, 2005.

THOMASSIAN, A.; CARVALHO, F.; WATANABE, M.J.; SILVEIRA, V.F.; ALVES, A.L.G.; HUSSNI, C.A.; NICOLETTI J.L.M. Atividades séricas da

aspartato aminotransferase, creatina quinase e lactato desidrogenase de equinos submetidos ao teste padrão de exercício progressivo em esteira. **Brazilian Journal of Veterinary Research Animal Science** São Paulo, v.44, n.3, p.183-190, 2007.

THOREN-TOLLING, K. Serum alkaline phosphatase isoenzymes in the horse - variation with age, training and in different pathological conditions. **Journal of Veterinary Medicine**, v.35, p.13-23, 1988.

VIAL, J.H.; GORENFLOT, A. Chemotherapy against babesiosis. **Veterinary Parasitology**, v.138, p.147–160 2006.

VINNAKOTA, K.C; KUSHMERICK, M.J. Point: Muscle lactate and H<sup>+</sup> production do have a 1:1 association in skeletal muscle. Journal of Applied Physiology. **Journal of Applied Physiology**. v.110, n.5, p.1487-1489, 2011.

WASSERMAN, K.; HANSEY, J.E.; SUE, D.Y.; CASABURI, R.; WHIPP, B.J. Fisiologia do Exercício. In: WASSERMAN, K.; HANSEY, J.E.; SUE, D.Y.; CASABURI, R.; WHIPP, B. J. **Prova de Esforço: Princípios e Interpretação**, Rio de Janeiro: Revinter, p.10-61, 2005.

## **CAPÍTULO 2 – EFEITOS DO DIPROPIONATO DE IMIDOCARB SOBRE VARIÁVEIS DE DESEMPENHO EM EQUINOS PURO SANGUE ÁRABE PORTADORES ASSINTOMÁTICOS DE *THEILERIA EQUI* (MEHLHORN & SCHEIN, 1998).**

**RESUMO** – Objetivou-se avaliar a influência do dipropionato de imidocarb (imizol<sup>®</sup>) sobre variáveis preditivas de desempenho em equinos portadores assintomáticos de Teileriose. Para tanto, onze equinos Puro Sangue Árabe (seis positivos e cinco negativos para *T. equi*) diagnosticados por meio de PCR modelo *nested* (nPCR), foram submetidos a dois testes incrementais em esteira rolante de alto desempenho. Administrou-se dose de 2,4mg/Kg, IM, uma aplicação por dia durante dois dias iniciando 24hs após o 1º teste, sendo que, o segundo teste ocorreu dez dias após o primeiro. No decorrer do 1º e 2º teste foram coletadas amostras sanguíneas seriadas para análise de lactato (limiar de lactato) e glicose (limiar glicêmico), e a frequência cardíaca (V150, V180), aferida por meio de frequencímetro específico para a espécie. Após a análise das variáveis mensuradas (lactato, glicose e frequência cardíaca), observou-se não haver diferença ( $p>0,05$ ) entre os grupos estudados. Desta maneira, depreende-se não haver influência do dipropionato de imidocarb nas variáveis estudadas.

**Palavras chave:** Imidocarb, Teileriose, desempenho atlético, lactato, glicose, frequência cardíaca.

## **CHAPTER 2 - IMIDOCARB DIPROPIONATE EFFECTS UPON VARIABLES OF PERFORMANCE AMONG *THEILERIA EQUI* (MEHLHORN & SCHEIN, 1998) ARABIAN PUREBRED ASYMPTOMATIC CARRIERS.**

**SUMMARY** - This study aimed to evaluate the influence of imidocarb dipropionate (imizol<sup>®</sup>) under predictive performance variables in horses suffering from subclinical Theileriosis. Eleven Arabian thoroughbred horses (six positive and five negative for *T equi* infection) diagnosed by nested PCR model, were subjected to two progressive treadmill speed tests. A imidocarb dipropionate commercial dosage was administered (2.4 mg/kg, IM, one injection per day – during 2 days) starting 24 hours after the 1<sup>st</sup> test. A second test was done ten days after the first test. During the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> test, samples were collected for analysis of serial blood lactate (lactate threshold) and glucose (glucose threshold), as well as heart rate (V150, V180) was measured over a frequency distinguishing feature. After examining the measured variables (lactate, glucose and heart rate), there was no statistical difference ( $p>0.05$ ) between groups for the two speed tests, thus, it revealed no influence of imidocarb dipropionate in the above-mentioned performance variables.

**Keywords:** imidocarb, theileriose, athletic performance, lactate, glucose, heart rate.

## INTRODUÇÃO

A análise do desempenho atlético é uma ciência complexa e repleta de interações entre variáveis fisiológicas sempre em processo de redescoberta. A concentração sanguínea de lactato em resposta ao exercício (limiar de lactato) é considerada como indicador de condicionamento físico, refletindo o grau de contribuição da via metabólica anaeróbia para geração de energia durante o mesmo (WASSERMAN et al., 2005). Neste mesmo contexto fisiológico, a glicemia reflete tanto o balanço entre a glicose mobilizada para o suprimento energético durante a atividade física, como àquela suprida pela glicogenólise hepática (LINDHOLM & SALTIN, 1974). Adicionalmente, estudos iniciais sobre a resposta glicêmica ao exercício progressivo tanto em indivíduos da espécie humana (SIMÕES et al., 1999) como equina (FERRAZ, 2007) sugeriram a identificação do limiar glicêmico (LG) como uma alternativa para avaliação da capacidade aeróbia. A frequência cardíaca é avaliada devido ao seu comportamento linear em relação à intensidade do exercício (SANTOS, 2006).

Complementarmente, é prudente que não olhemos as alterações de desempenho de forma isolada. Afecções parasitárias importantes como a *teileriose* seguem agindo de forma silenciosa ocasionando perdas importantes a equideocultura nacional. Restrições no trânsito de animais, gastos com medicamentos e mão de obra Veterinária, e redução do desempenho em competições são alguns dos importantes reflexos advindos das infecções por *Theileria equi*.

Considerando a prática corrente de administrações de agentes teilericidas sem supervisão Médico-Veterinária (PIOTTO, 2009), faz-se importante considerar o reflexo positivo ou negativo de tais fármacos teilericidas no desempenho atlético propriamente dito, por meio da análise de variáveis fisiológicas diretamente relacionadas ao exercício.

Uma forma cientificamente efetiva de se avaliar o desempenho atlético de equinos é por meio do desafio controlado em esteira rolante, em conjunto com o estudo da eficiência do metabolismo energético por meio de variáveis como a glicose plasmática, lactato sanguíneo e a frequência cardíaca (FERRAZ et al., 2006; ROGERS et al., 2007).

Durante os últimos vinte anos, o estudo das variações das concentrações de lactato tornou-se importante objeto de estudo em fisiologia do exercício e, a mensuração do limiar de lactato é atualmente considerada como um efetivo indicador de desempenho atlético (FAUDE et al., 2009), referindo-se como o ponto estacionário dinâmico entre a produção, uso e remoção de lactato durante o exercício (FERRAZ et al., 2008). Esse equilíbrio pode ser pré-definido por métodos que fixam a lactatemia (HECK et al., 1985) ou mensurado com base na observação do seu acúmulo (SJODIN & JACOBS, 1981).

Durante o exercício há também uma elevação na atividade de hormônios metabólicos como catecolaminas, cortisol e glucagon, mantendo os mesmos, estreita relação com a concentração de lactato (SCHINNABEL et al., 1982; PORT, 1991). Esses hormônios metabólicos, em especial o glucagon, são capazes de elevar a biodisponibilidade de glicose durante o exercício por estímulo a glicogenólise e gliconeogênese hepática (WASSERMAN et al., 1991). Adicionalmente, há a inibição do influxo da glicose disponível para os tecidos, priorizando a mobilização para o sistema nervoso central e mantendo a glicemia constante durante o exercício prevenindo a fadiga central (FERRAZ et al., 2010). Tais interações, entre hormônios metabólicos, concentração de lactato e controle glicêmico, fazem da glicemia uma importante ferramenta na análise do desempenho atlético (SIMÕES, 2000).

A frequência cardíaca (FC) é facilmente aferida durante o exercício e fornece um índice indireto da capacidade e função cardiovasculares, possuindo uma relação linear com o exercício de intensidade crescente (HODGSON & ROSE, 1994). De forma semelhante, tanto sua relação com a lactatemia (LELEU et al., 2005) quanto sua relação com a velocidade (COUROUCÉ, 1998) são frequentemente utilizadas para avaliar o condicionamento do cavalo atleta.

A teileriose, doença parasitária intra-eritrocitária de equinos transmitida por vetores do gênero *Amblyomma*, *Demacentor*, *Rhipcephalus* e *Boophilus microplus* (STILLER et al., 2002), destaca-se entre uma das mais influentes afecções no desempenho de equinos atletas. Os prejuízos estão relacionados a fatores clínicos (queda de desempenho) e econômicos (restrição ao trânsito internacional de animais) (REED & BAYLY, 2000).

O crescimento das áreas endêmicas, aliado a intensificação do comércio entre países, amplifica o risco de contaminação em áreas livres, chegando, segundo DE WALL, 1992, haver mais de 90% da população total de equinos do mundo habitando regiões infectadas pela *T. equi*, direcionando as atenções para, dentre outras medidas, o tratamento dos animais acometidos (KNOWLES et al., 1980; BRUNING, 1996).

Apesar de ainda amplamente utilizada, a técnica de detecção parasitária em esfregaço sanguíneo corado com o *Giemsa* ou *Wright* (BALDANI et al., 2008) possui baixa sensibilidade nas fases crônicas e subclínicas da enfermidade devido às baixas parasitemias (BHOORA et al., 2009).

Nos últimos anos, com o advento de técnicas baseadas na reação em cadeia da polimerase (PCR), o diagnóstico molecular tornou-se amplamente difundido. Essas técnicas proporcionaram uma maior sensibilidade e especificidade comparadas aos testes sorológicos e ao exame microscópico de esfregaço sanguíneo (CANOLA et al., 2007)

Primeiramente o tratamento da teileriose equina baseia-se na resolução dos sinais clínicos (HINCHCLIFF et al., 2004). Contudo, os objetivos terapêuticos devem considerar fatores como a localização e aptidão do animal. Em áreas endêmicas, a supressão dos sinais clínicos sem a total eliminação do organismo pode ser desejada, porque a presença do mesmo em concentrações controladas manteria o estímulo à resposta imune e a tendência sequencialmente tênue dos eventos clínicos de recrudescência (SELLON, 2004). A quimioesterilização é recomendada para equinos destinados a países considerados área livre da infecção ou atletas de alto desempenho mantidos em entidades regulamentadas e com um controle efetivo de vetores (DE WALL et al., 2004).

Partindo dessa premissa e apesar das disponibilidades farmacológicas não há o protocolo de eleição efetivamente estabelecido (DE WALL et al., 2004; RADOSTITS et al., 2007). Destes, o mais conhecido é o dipropionato de imidocarb<sup>1</sup>, que se constitui de uma base lipofílica fraca e possui um amplo volume de distribuição por todo corpo (ALIU et al., 1997). Em seu mecanismo de ação, age ao combinar-se com os ácidos nucleicos do DNA do parasita,

---

<sup>1</sup> Imizol®

levando a desnaturação e desestruturação da hélice do DNA, dilatação das cisternas nucleares, formação de vacúolos citoplasmáticos e redução ribossomial; provocando mudanças degenerativas em 90% dos parasitas após 48hs de tratamento (CARBREY et al., 1971; SIMPSON & NEAL, 1980). Adicionalmente, o imidocarb também inibe a entrada de inositol no eritrócito parasitado resultando na morte do parasita impedido de se alimentar (VIAL & GORENFLOT, 2006).

Apesar de considerada a droga teilericida mais segura atualmente disponível (BELLOLI et al., 2002), não há exceção quanto à potencial toxicidade, principalmente em terapêuticas múltiplas (MCDUGALD & ROBERSON, 1992). Em atletas equinos de alto desempenho, infecções inicialmente assintomáticas apresentam relevância particular, agindo de forma silenciosa e exercendo efeitos devastadoramente negativos no desempenho dos mesmos quando recrudescentes (PEREIRA et al., 2004). BOTTEON et al., (2005) observaram que o déficit atlético antecedeu o quadro clínico de *Theileriose* que a diminuição de desempenho nem sempre é corretamente diagnosticada e tratada. Tais interpretações resultam em uma prática corrente do meio equestre, sendo os animais submetidos a tratamentos antiteilericidas a qualquer sinal de queda de desempenho, mesmo que o diagnóstico final não tenha sido realizado (PIOTTO, 2009).

A constatação de que em equinos atletas são tratados preventivamente com agente teilericida sem qualquer sinal de diminuição de desempenho e sem considerar o correto diagnóstico (BOTTEON et al., 2005) é preocupante. Tal atitude nos faz considerar duas linhas de pensamento por parte dos que à utilizam: 1) O dipropionato de imidocarb exerce influência positiva no desempenho atlético; 2) Déficit brandos de desempenho estão diretamente relacionados a infecção por *Theileria equi*, não necessitando de diagnóstico apropriado. Diante do exposto, o propósito desse estudo foi avaliar as possíveis alterações da administração do dipropionato de imidocarb sobre as variáveis fisiológicas (limiar de lactato, limiar glicêmico e frequência cardíaca), em equinos Puro Sangue Árabe (PSA) com diagnóstico positivo e negativo para *Theileria equi*, submetidos a um teste progressivo em esteira.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **ANIMAIS**

Utilizaram-se onze equinos Puro Sangue Árabe (PSA) pertencentes ao Laboratório de Farmacologia e Fisiologia do Exercício Equino (LAFEQ) e alojados no Setor de Equideocultura do Departamento de Zootecnia da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP Jaboticabal, com peso corpóreo médio de  $418 \pm 4,4$  e idade média de  $8,6 \pm 3$  anos ( $\pm EP$ ), selecionados de forma uniforme em relação ao manejo, alimentação e constituição corporal. Cada animal teve sua higidez avaliada por meio de exame clínico e laboratorial, objetivando a exclusão dos portadores de qualquer afecção cujas alterações de parâmetros pudessem interferir nos resultados. Os cavalos participantes do processo experimental permaneceram em piquete separado dos demais equinos, objetivando a identificação de alterações clínicas intercorrentes.

### **DETECÇÃO MOLECULAR DE *T. equi***

A técnica *nested* PCR (nPCR) foi realizada segundo descrito por NICOLAIEWSKY et al., (2001).

### **GRUPOS EXPERIMENTAIS**

Os equinos utilizados no presente estudo compuseram dois grupos experimentais, baseados no resultado do teste molecular nPCR: positivo (TP, n=6) sem sintomatologia clínica (portador assintomático) e negativo (TN, n=5) (não portador).

### **TESTE DE EXERCÍCIO PROGRESSIVO**

Aos equinos selecionados e já adaptados ao exercício em esteira rolante de alto desempenho, propôs-se um 1º teste de exercício progressivo (D1), com duração total de 23 minutos, dividido em três fases: 1ª- aquecimento (uma etapa de dois minutos, 0% de inclinação e velocidade de  $3,5 \text{ m.s}^{-1}$ ); 2ª- teste (nove etapas de 2 minutos, 10% de inclinação e incremento de  $0,5 \text{ m.s}^{-1}$  a cada etapa, iniciando com  $3,5 \text{ m.s}^{-1}$  e finalizando com  $7,5 \text{ m.s}^{-1}$ ); 3ª- desaquecimento (uma etapa de cinco minutos com 0% de inclinação e  $1,5 \text{ m.s}^{-1}$ ). Ambos os

grupos experimentais (TP e TN), foram submetidos ao teste de velocidade crescente (Figura 1).

Dez dias após o 1º teste realizou-se um 2º teste exercício progressivo (D10) idêntico ao 1º, objetivando a comparação entre os resultados das variáveis mensuradas.

## **VARIÁVEIS ANALISADAS**

Durante os testes progressivos, dez mililitros de sangue foram coletados 15 segundos antes do final de cada etapa das três fases do teste progressivo por intermédio de um cateter<sup>2</sup> fixado na veia jugular esquerda conectado a um extensor<sup>3</sup>, possibilitando as coletas com os animais em movimento. Após cada coleta todo o conjunto era lavado com solução de cloreto de sódio 0,9%<sup>4</sup>.

## **LACTATO / GLICOSE**

Para mensuração da concentração de lactato e glicose cinco mililitros de sangue foram coletados e distribuídos em tubos com pressão negativa contendo anticoagulante EDTA e fluoreto de sódio<sup>5</sup> (tampa cinza). O fluoreto de sódio provoca hemólise e inibição da glicólise, prevenindo assim a coagulação sanguínea e a produção de lactato pelas hemácias (SIMÕES et al., 1998). As amostras foram imediatamente analisadas eletro-enzimaticamente em lactímetro/glicosímetro de bancada<sup>6</sup>. As concentrações de lactato e glicose foram relacionadas com a velocidade do teste de esforço para determinação dos limiares de lactato e glicêmico ( $m.s^{-1}$ ) que foram quantificados por meio da observação independente de três pesquisadores experientes (MUKAY et al., 2007)

---

<sup>2</sup> Cateter Intravenoso BD Insyte® 14GA – BD. São Paulo – SP, Brasil.

<sup>3</sup> Extensor 10 Fr5 x 60 cm, Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda, SP, Brasil.

<sup>4</sup> NaCl0,9% Fresenius SE & Co. KGaA Ribeirão Preto - SP

<sup>5</sup> LABOR IMPORT – FLUORETO+K<sub>3</sub>EDTA - Labor Import - Produtos para laboratórios - Rua Padre Damasco, 173 - Osasco/SP

<sup>6</sup> Yelow Springs Instrument Co., Yelow Springs, Ohio, EUA

## **FREQUÊNCIA CARDÍACA**

Frequência cardíaca (FC) (batimentos/minuto - BPM) foi determinada por meio de frequencímetro digital de frequência cardíaca<sup>7</sup>, aferida 15 segundos antes do final de cada tempo. Os resultados foram tabulados e analisados por regressão linear para derivar a V150 e V180 (velocidades em que a FC atingiram 150 e 180 bpm, respectivamente).

## **ADMINISTRAÇÃO DO DIPROPIONATO DE IMIDOCARB**

Passadas vinte e quatro horas do 1º teste progressivo, todos os cavalos dos dois grupos experimentais (TP e TN) receberam 2,4mg/Kg, IM, uma vez ao dia em duas administrações 24/24hs de dipropionato de Imidocarb. Todas as aplicações foram feitas alternadamente na “tábua” do pescoço.

## **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa computacional *Sigma Plot 11* e os resultados estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão ( $X \pm DP$ ) para tabelas e como média  $\pm$  erro padrão ( $X \pm EP$ ) para figuras. Para a comparação das variáveis de desempenho obtidas nos testes progressivos, objetivando avaliar as diferenças entre ambos os dias de mensuração (D1 Vs.D10) e a comparação das variáveis de desempenho entre o grupo TP e TN dentro de cada teste progressivo, foi realizada análise de variância em blocos e as médias submetidas ao teste de Tukey (variáveis paramétricas e teste de Dunn's (variáveis não paramétricas) segundo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para todas análises realizadas, estabeleceu-se como nível de significância  $p \leq 0,05$ .

## **COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)**

Este experimento foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais, anteriormente denominada Comissão de Ética e Bem-Estar Animal (CEBEA), da UNESP/FCAV, protocolo nº 012463/11, estando de acordo com

---

<sup>7</sup> S610Polar, PortWashington, NY

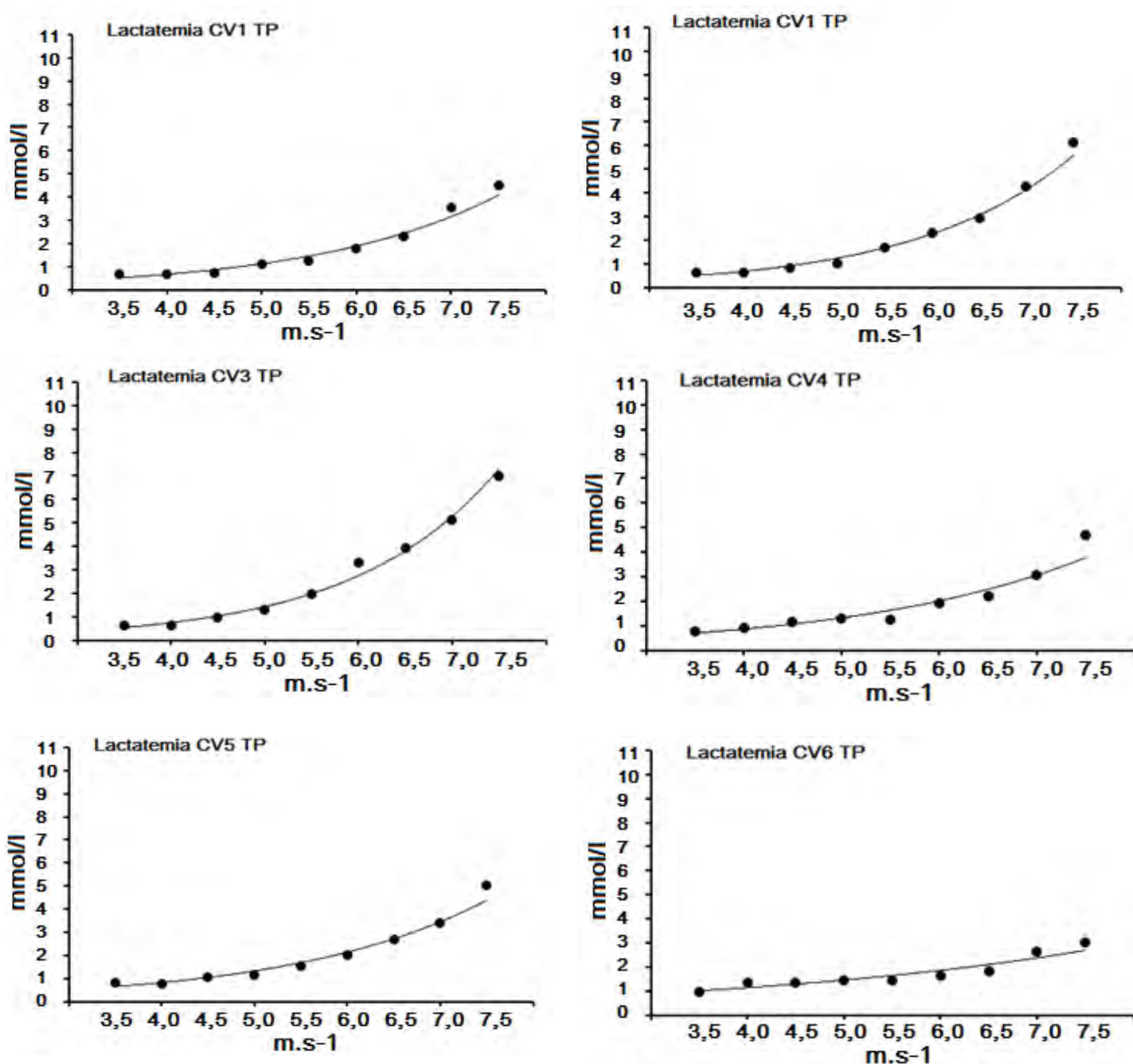
os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Variável	LACTATO - GLICOSE - FREQUÊNCIA CARDÍACA										
	1ª FASE AQUECIMENTO			2ª FASE - TESTE							3ª FASE DESAQUECIMENTO
Fases	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T9	T9	T10
Momento											
Duração	0min	2min	2min	2min	2min	2min	2min	2min	2min	2min	5min
Velocidade	0m.s <sup>-1</sup>	3,5m.s <sup>-1</sup>	4m.s <sup>-1</sup>	4,5m.s <sup>-1</sup>	5m.s <sup>-1</sup>	5,5m.s <sup>-1</sup>	6m.s <sup>-1</sup>	6,5m.s <sup>-1</sup>	7m.s <sup>-1</sup>	7,5m.s <sup>-1</sup>	1,5m.s <sup>-1</sup>
Inclinação	0%	0%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	0%

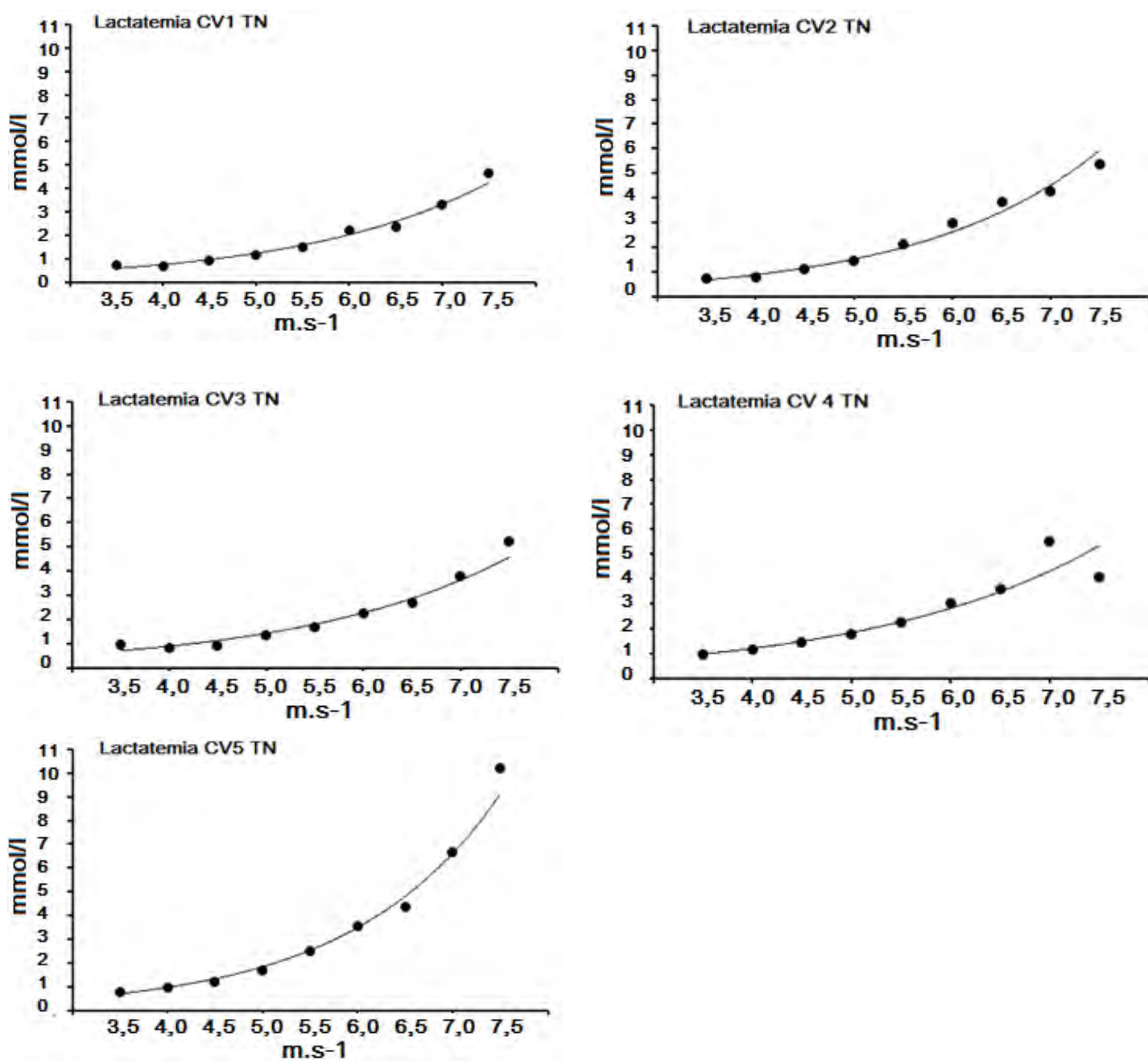
**Tabela 1.** Delineamento das fases do teste de exercício progressivo e etapas de coleta à mensuração das variáveis lactato (Lact), glicose (Glic) e frequência cardíaca (FC) em esteira rolante de alto desempenho.

## RESULTADOS

As Figuras 1 e 2 representam composições individuais das curvas lactatêmicas dos diferentes grupos TP e TN nos momentos de aferição (T1-T9) durante o 1º teste progressivo de velocidade.

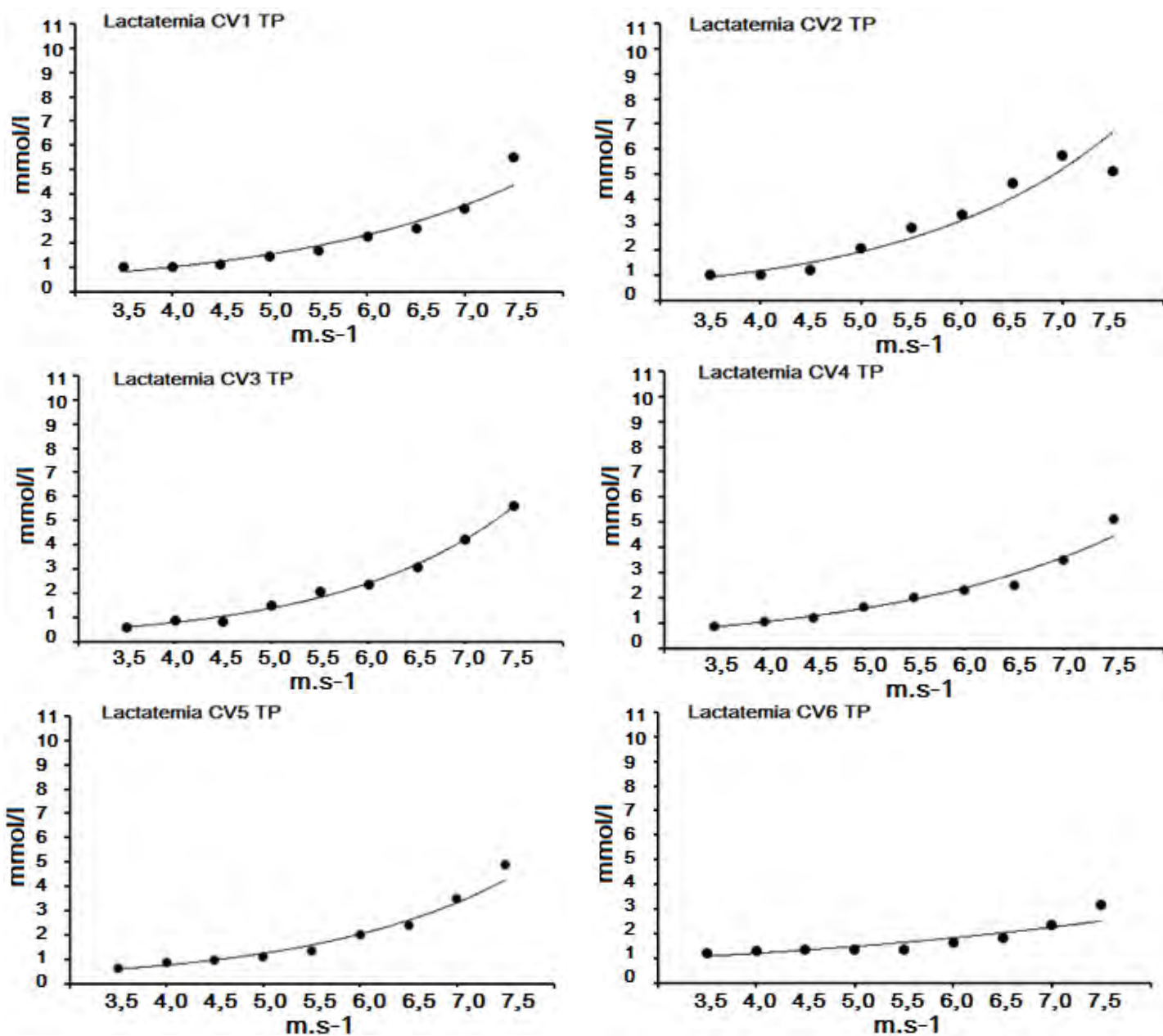


**Figura 1.** Composição de curvas lactatêmicas (mmol/L vs. m.s<sup>-1</sup>) para os equinos do grupo *Theileria equi* positivo (TP) durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

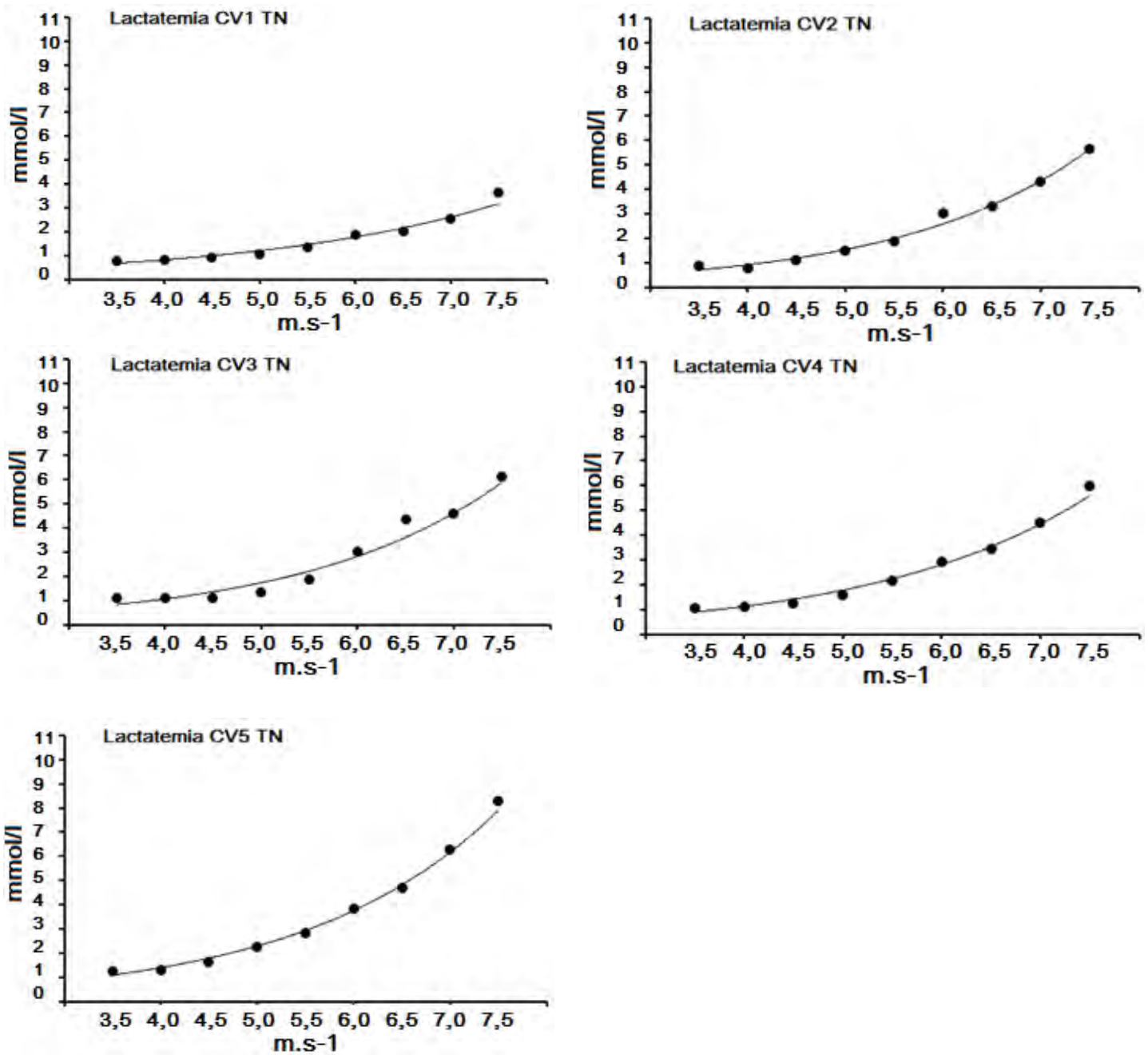


**Figura 2.** Composição de curvas lactatêmicas (mmol/L vs. m.s<sup>-1</sup>) para os equinos do grupo *Theileria equi* negativo (TN), durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

As Figuras 3 e 4 representam composições individuais das curvas lactatêmicas dos diferentes grupos TP e TN nos momentos de aferição (T1-T9) durante o 2º teste progressivo de velocidade.



**Figura 3.** Composição de curvas lactatêmicas (mmol/L vs. m.s<sup>-1</sup>) para os equinos do grupo *Theileria equi* positivo (TP), durante o 2º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.



**Figura 4.** Composição de curvas lactatêmicas (mmol/L vs. m.s<sup>-1</sup>) para os equinos do grupo *Theileria equi* negativo (TN), durante o 2º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

Na Tabela 2 observa-se as médias lactatêmicas dos grupos TP e TN em cada um dos nove tempos (T1-T9) de mensuração considerados durante o 1º e 2º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

**Tabela 2.** Lactatemia ( $X \pm DP$ ) para os equinos dos grupos *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) nos tempos de mensuração (T1 a T9) durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

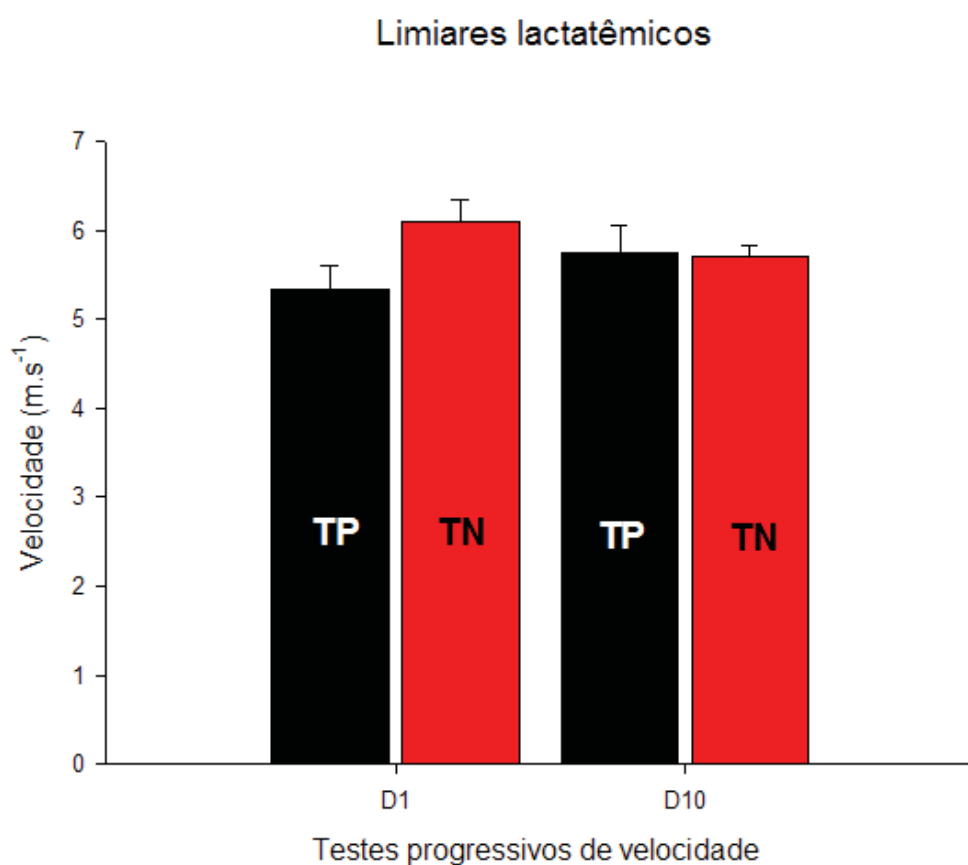
	Teste progressivo de velocidade								
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
	mmol/L								
D1TP n=5	0,74 ± 0,13	0,83 ± 0,27	1,01 ± 0,24	1,21 ± 0,16	1,52 ± 0,28	2,17 ± 0,60	2,65 ± 0,723	3,69 ± 0,89	5,07 ± 1,36
D10TP n=5	0,89 ± 0,24	1,07 ± 0,27	1,11 ± 0,19	1,51 ± 0,31	1,9 ± 0,57	2,33 ± 0,59	2,84 ± 0,98	3,79 ± 1,13	4,91 ± 0,89
D1TN n=6	0,82 ± 0,12	0,89 ± 0,19	1,12 ± 0,23	1,47 ± 0,26	2,02 ± 0,42	2,81 ± 0,56	3,37 ± 0,84	4,71 ± 1,36	5,91 ± 2,45
D10TN n=6	0,89 ± 0,24	1,07 ± 0,27	1,11 ± 0,19	1,51 ± 0,31	1,9 ± 0,57	2,33 ± 0,59	2,84 ± 0,98	3,79 ± 1,13	4,91 ± 0,89

Na Tabela 3 que representa a análise estatística da comparação entre os limiares lactatêmicos dos grupos TP e TN durante o 1º e 2º teste progressivo de velocidade ante a observação de três pesquisadores experientes, observa-se haver diferença estatística significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre os grupos apenas para o 1º teste progressivo (TP vs. TN). Os demais momentos de comparação entre os limiares lactatêmicos mantiveram-se semelhantes estatisticamente. A Figura 6 permite uma percepção gráfica do confronto entre os grupos durante os dois testes progressivos de velocidade.

**Tabela 3.** Limiares lactatêmicos (Vm.s-1) ( $X \pm DP$ ) para os equinos dos grupos *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) no 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

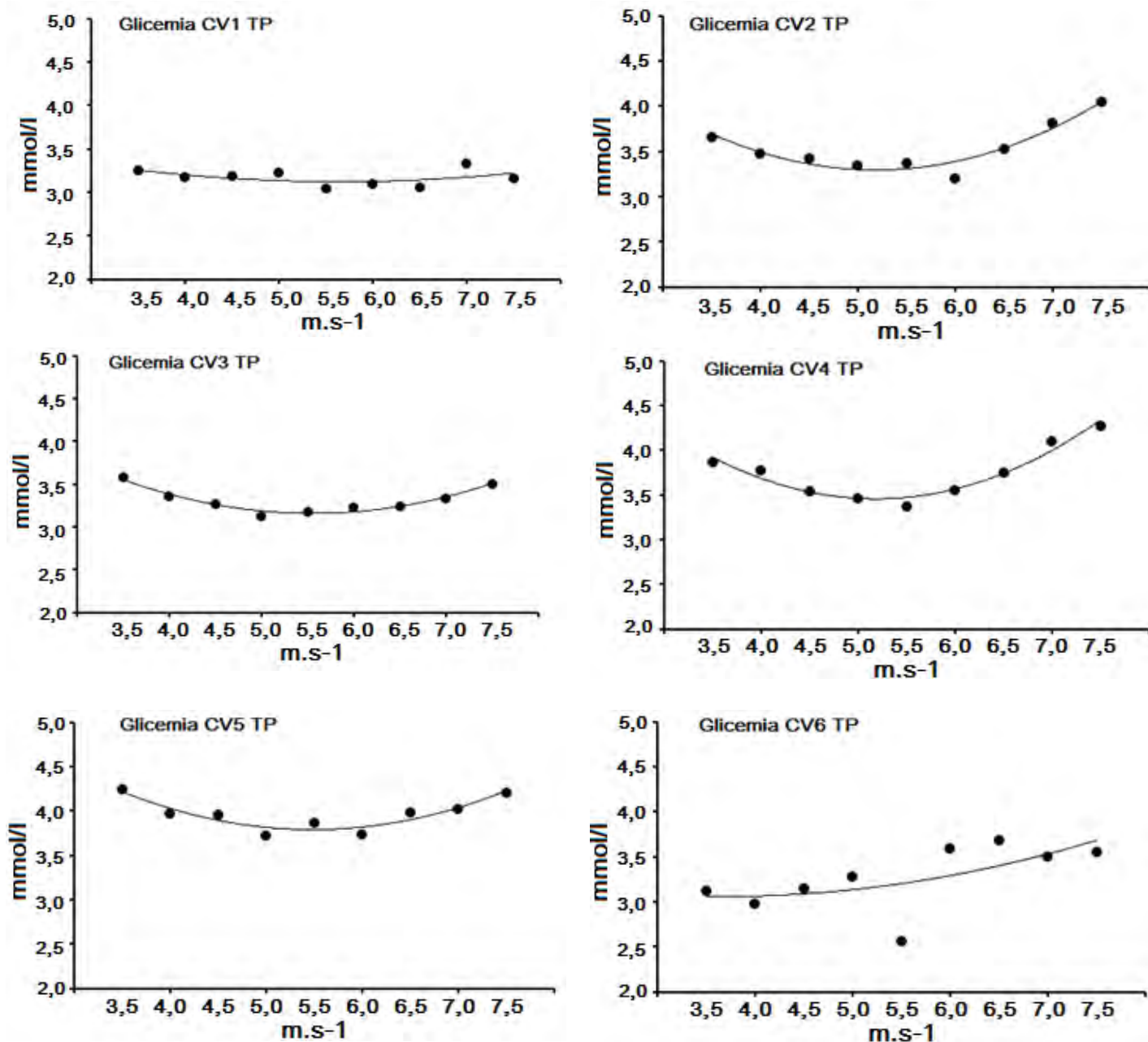
Grupo	Dia	CV1	CV2	CV3	CV4	CV5	CV6	X±DP
TP n=5	1	5,5	5,0	5,0	5,5	4,5	6,5	5,33 ± 0,68A
	10	5,5	4,5	6,0	6,5	5,5	6,5	5,75 ± 0,7AB
TN n=6	1	5,5	5,5	6,5	6,5	6,5		6,1 ± 0,55B
	10	5,5	5,5	5,5	6,0	6,0		5,7 ± 0,27AB

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste de Tukey

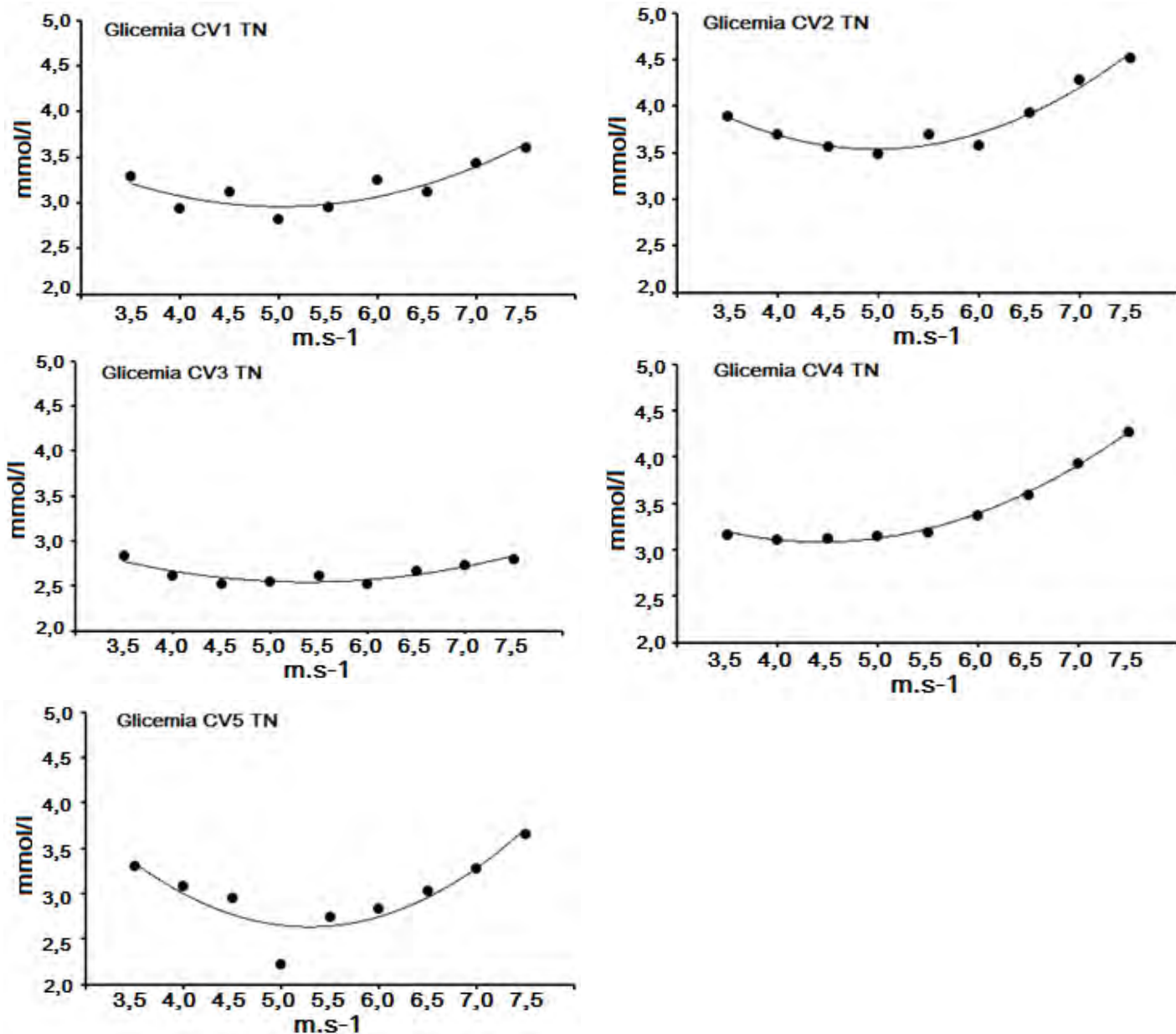


**Figura 5.** Representação gráfica referente aos limiares lactatêmicos ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

As Figuras 6 e 7 representam composições individuais das curvas glicêmicas dos diferentes grupos TP e TN nos momentos de aferição (T1-T9) durante o 1º teste progressivo de velocidade

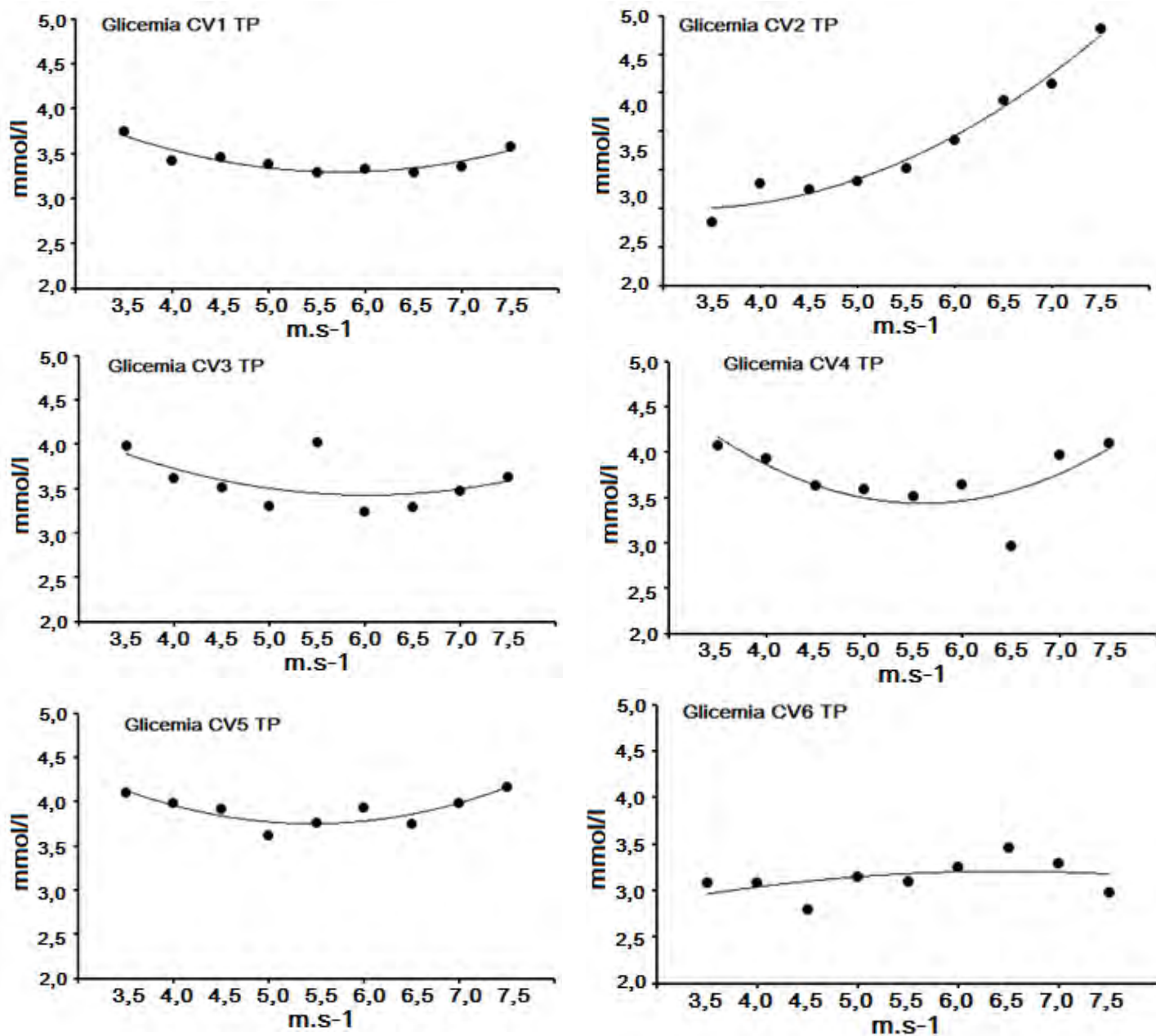


**Figura 6.** Composição de curvas glicêmicas (mmol/L vs. m.s<sup>-1</sup>) para os equinos do grupo *Theileria equi* positivo (TP), durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

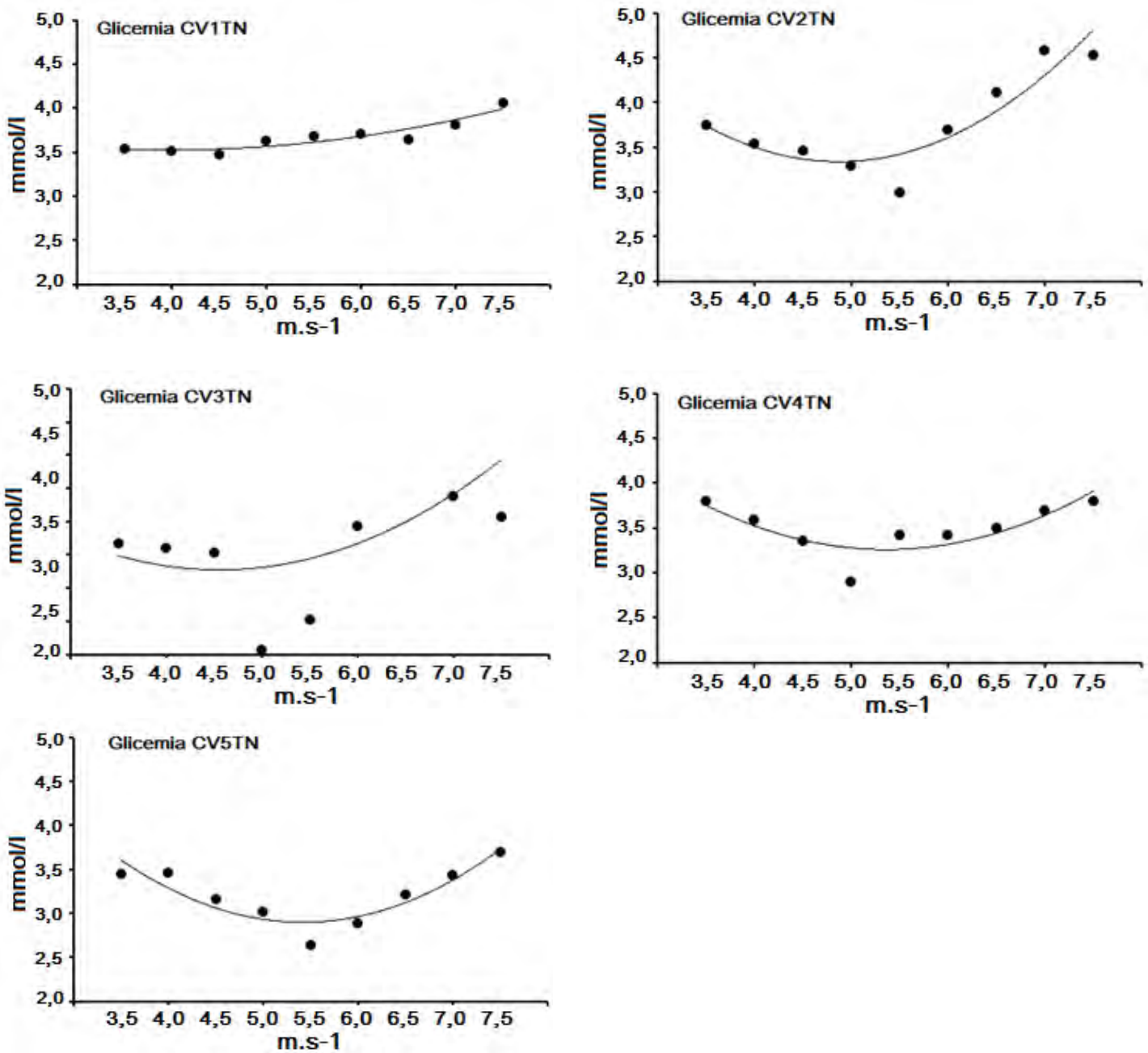


**Figura 7.** Composição de curvas glicêmicas (mmol/L vs. m.s<sup>-1</sup>) para os equinos do grupo *Theileria equi* negativo (TN), durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

As Figuras 8 a 9 representam composições individuais das curvas glicêmicas dos diferentes grupos TP e TN nos momentos de aferição (T1-T9) durante o 2º teste progressivo de velocidade



**Figura 8.** Composição de curvas glicêmicas (mmol/L vs. m.s<sup>-1</sup>) para os equinos do grupo *Theileria equi* positivo (TP), durante o 2º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.



**Figura 9.** Composição de curvas glicêmicas (mmol/L vs. m.s<sup>-1</sup>) para os equinos do grupo *Theileria equi* negativo (TN), durante o 2º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

A Tabela 4 representa as médias dos grupos (TP e TN) em cada ponto de mensuração (T1-T9). Podemos observar tendência de queda da glicemia até aproximadamente metade dos pontos de mensuração e subsequente elevação da mesma correspondente ao aumento de intensidade do exercício proposto nos testes.

**Tabela 4.** Glicemia (mmol/L) ( $X \pm DP$ ) para os equinos dos grupos *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) nos nove tempos de mensuração (T1-T9) durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

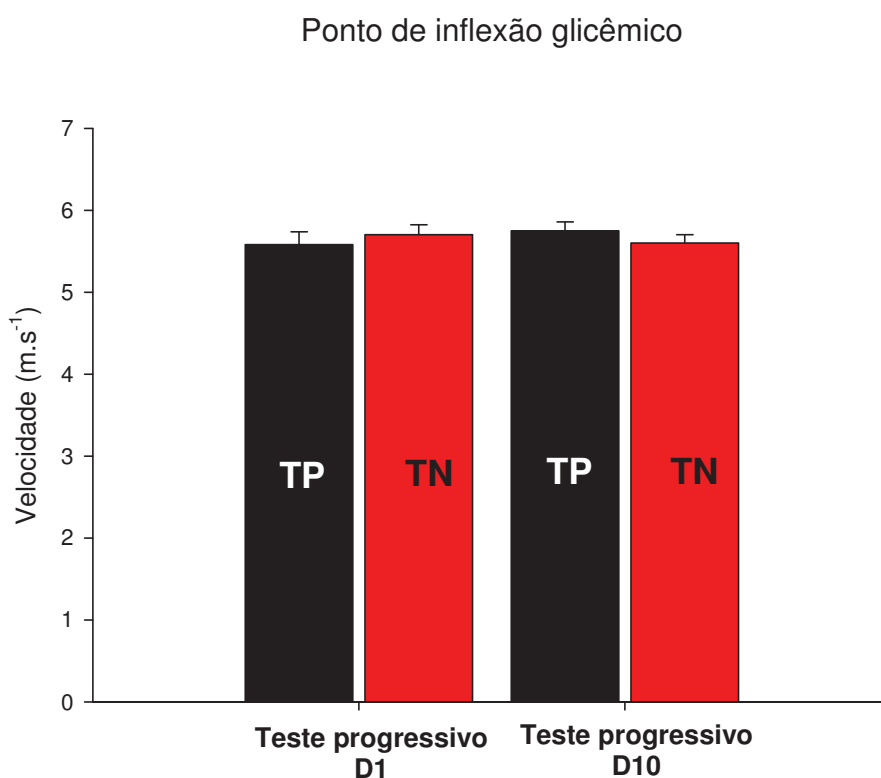
		Teste progressivo de velocidade								
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
		mmol/L								
D1TP n=6		3,62	3,46	3,42	3,36	3,23	3,40	3,54	3,69	3,79
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
D10T P n=6		3,64	3,56	3,43	3,40	3,54	3,55	3,53	3,78	3,97
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
D1TN n=5		3,3	3,08	3,06	2,85	3,04	3,114	3,27	3,54	3,77
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
D10TN n=5		3,44	3,34	3,2	2,79	2,85	3,33	3,9	3,78	3,84
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
		0,41	0,37	0,30	0,2	0,43	0,26	0,34	0,34	0,45
		0,55	0,35	0,38	0,18	0,33	0,31	0,5	0,51	0,79
		0,38	0,39	0,38	0,5	0,43	0,42	0,5	0,60	0,67
		0,45	0,42	0,39	0,99	0,85	0,40	0,71	0,48	0,53

Como demonstrado na Tabela 5 e representado graficamente pela Figura 10, não houve diferença ( $p \leq 0,05$ ) entre ambos os grupos (TP e TN) quando considerados os limiares glicêmicos entre o 1º (D1) e 2º (D2) teste progressivo em esteira rolante de alto desempenho.

**Tabela 5.** Limiares glicêmicos ( $Vm.s^{-1}$ ) ( $X\pm DP$ ), para os equinos dos grupos *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) no 1<sup>a</sup>(D1) e 2<sup>o</sup>(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

Grupo	Dia	Cavalos						$X\pm DP$
		1	2	3	4	5	6	
		$m.s^{-1}$						
TP	1	6	6	5	5,5	5,5	5,5	$5,58 \pm 0,38A$
	10	5,5	5,5	6	6	6	5,5	$5,70 \pm 0,27A$
TN	1	5,5	6	5,5	6	5,5		$5,75 \pm 0,27A$
	10	6	5,5	5,5	5,5	5,5		$5,60 \pm 0,22A$

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais, não diferem entre si ( $p\leq 0,05$ ) pelo teste de Tukey



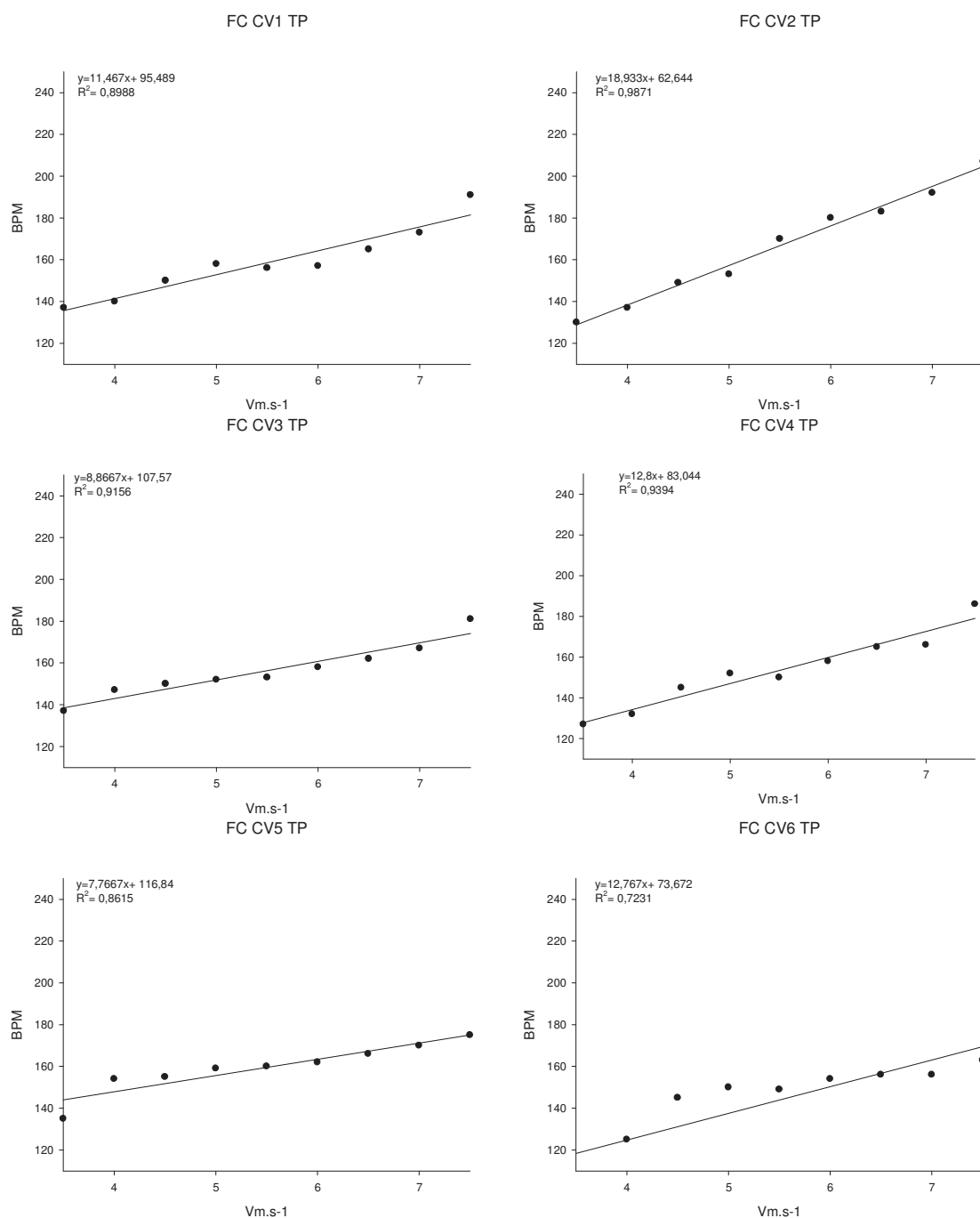
**Figura 10.** Representação gráfica referente aos pontos de inflexão glicêmicos ( $X\pm EP$ ) dos equinos dos grupos *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) durante o 1<sup>o</sup>(D1) e 2<sup>o</sup>(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

**Tabela 6.** Frequência cardíaca (BPM) ( $X \pm DP$ ) para os equinos dos grupos *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) nos treze tempos de mensuração (T1-T13) durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

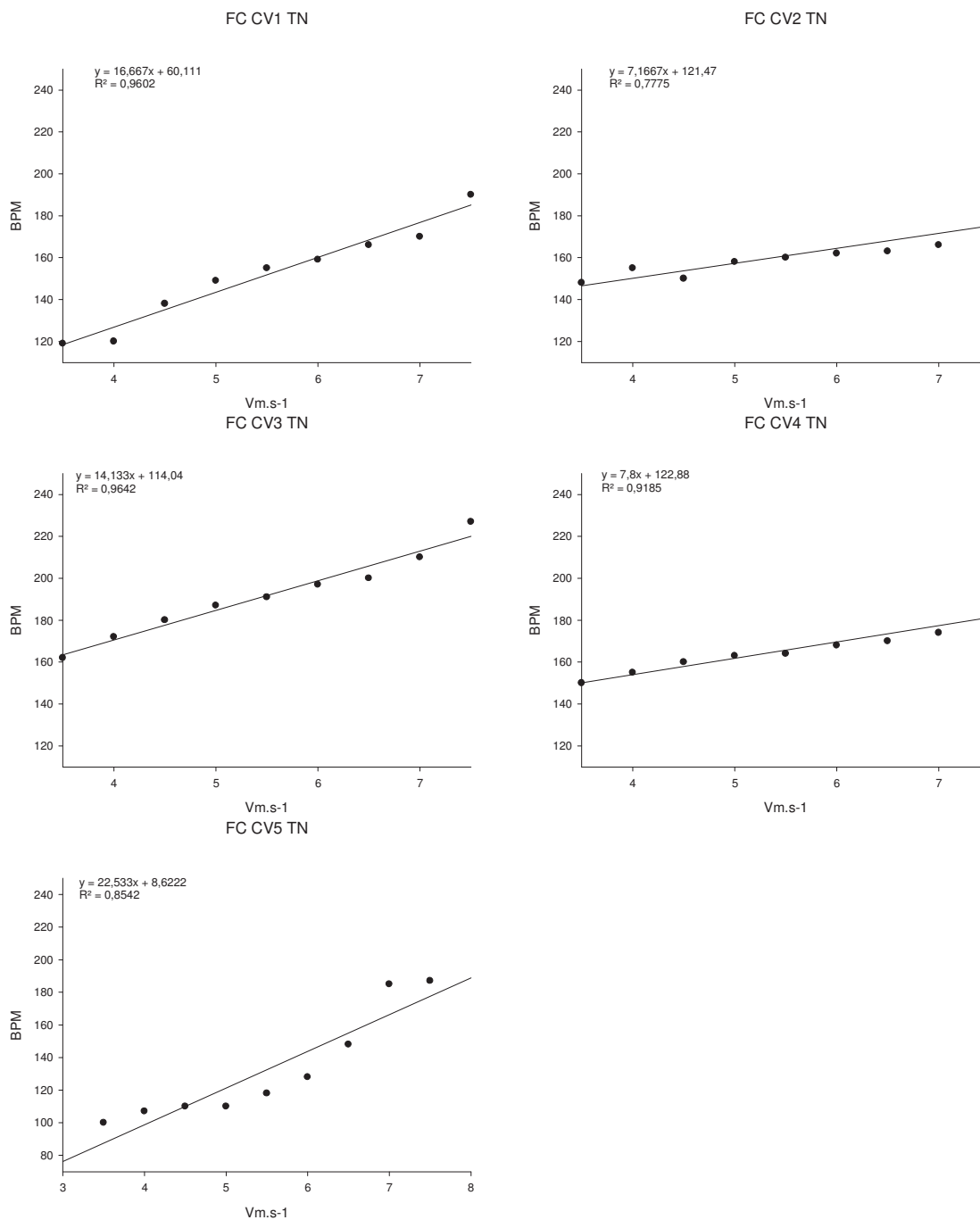
	Teste progressivo de velocidade											
	T basal	T aquec	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	
	<b>PRÉ-EXERCÍCIO</b>	<b>AQUECIMENTO</b>	<b>TESTE</b>									<b>DESAQUECIMENTO</b>
(n=6)	67,67	121,33	127,17	139,17	149	154	156,33	161,50	166,17	170,67	183,83	123.665
D1TP	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	16,72	20,98	15,31	10,38	3,74	3,63	7,81	9,42	9,02	11,93	14,92	31.735
(n=6)	67,33	115,5	127,83	145,50	149,67	155,17	158	165,67	166,17	171	180,67	97.415
D10TP	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	18,00	11,06	5,78	8,21	8,31	10,65	10,47	7,99	9,06	5,37	9,77	11.865
(n=5)	62,2	123,8	135,80	141,80	147,60	153,40	157,60	162,80	169,40	181	195,60	114.9
D1TN	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	16,72	22,82	25,50	27,14	26,05	28,04	26,16	24,61	19,02	17,69	17,61	23.715
(n=5)	71,2	119,2	133,2	140,6	147,4	154,6	161,2	167	173,2	182,2	189,4	102.4
D10TN	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	17,74	16,18	19,43	17,89	18,50	16,10	16,61	15,92	14,41	12,09	14,99	10.99

Para as avaliações referentes a frequência cardíaca (FC), foram consideradas apenas as nove (T1-T9) tomadas de tempo destacadas em cinza na tabela.

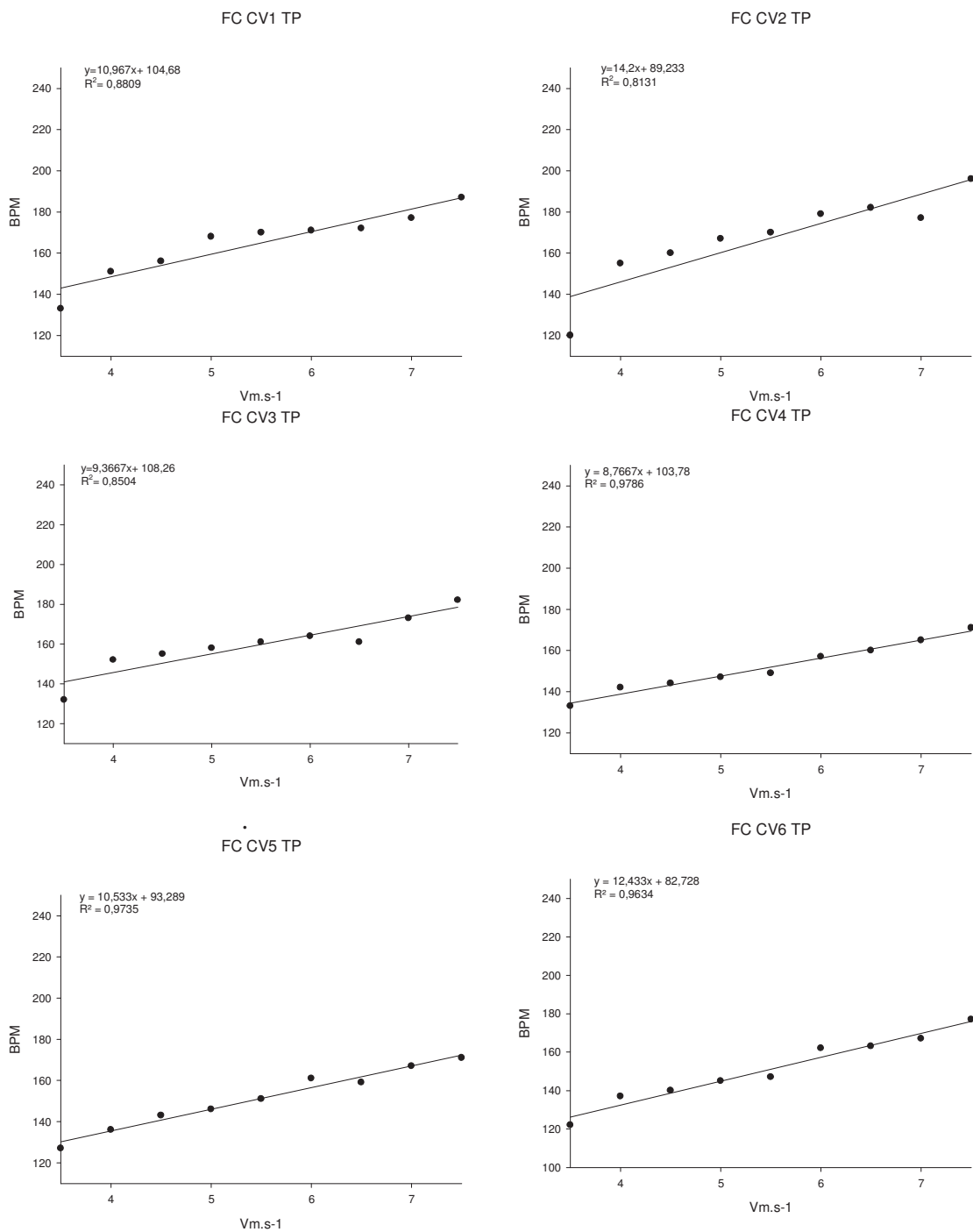
As Figuras 11 e 12; 13 e 14 representam composições individuais das regressões lineares dos equinos pertencentes aos grupos experimentais TP e TN durante respectivamente o 1º e 2º teste progressivo referente a frequência cardíaca (BPM) Vs. velocidade (m.s<sup>-1</sup>). Observa-se caráter de roportionalidade direta entre a gradação crescente de esforço dos testes e a elevação das frequências cardíacas correspondentes.



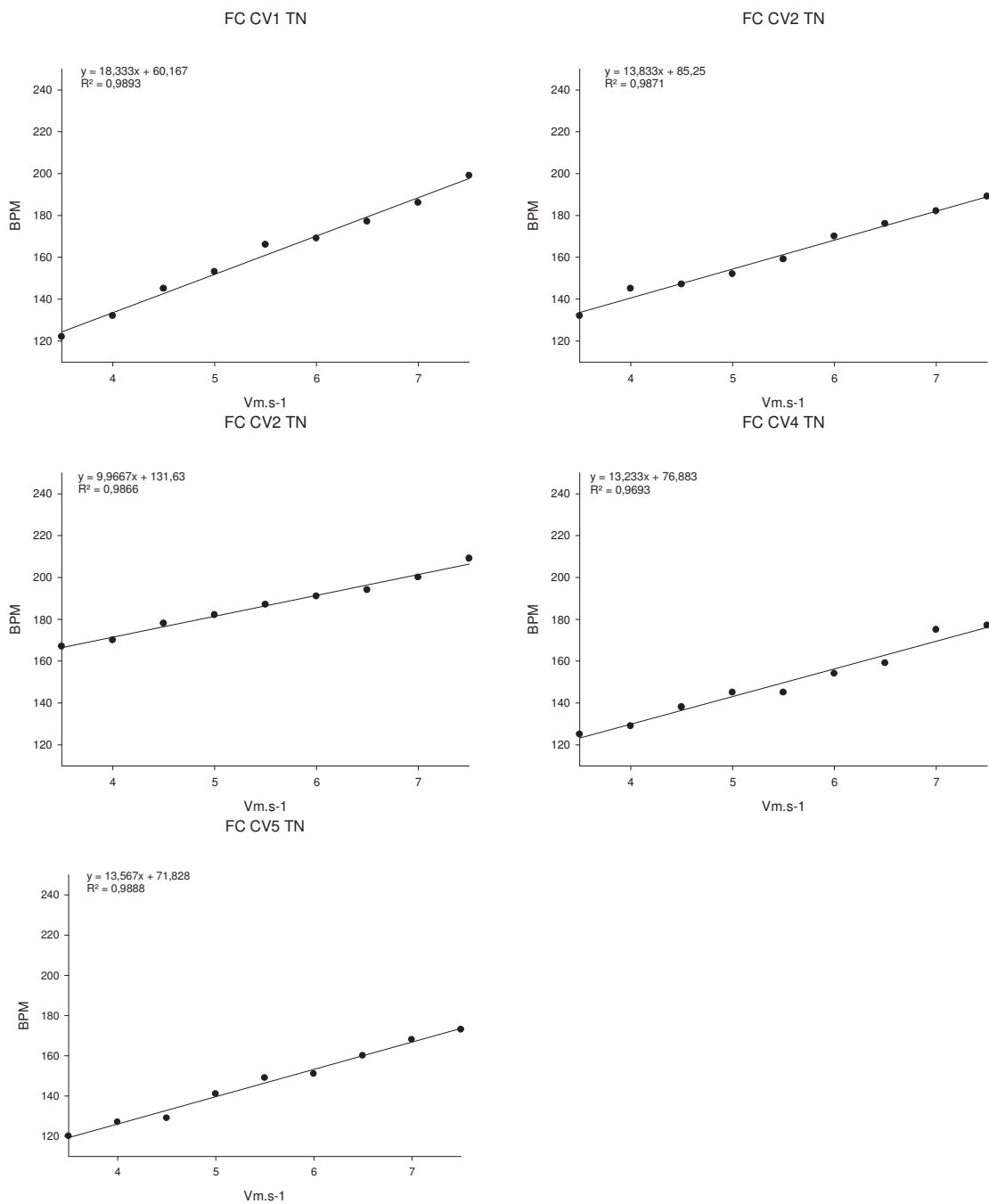
**Figura 11.** Regressão linear das frequências cardíacas (TESTE T1-T9) para os equinos do grupo TP durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.



**Figura 12.** Regressão linear das frequências cardíacas (TESTE T1-T9) para os equinos do grupo TN durante o 1º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.



**Figura 13.** Regressão linear das frequências cardíacas (TESTE T1-T9) para os equinos do grupo TP durante o 2<sup>o</sup> teste progressivo de velocidade em esteira rolante.



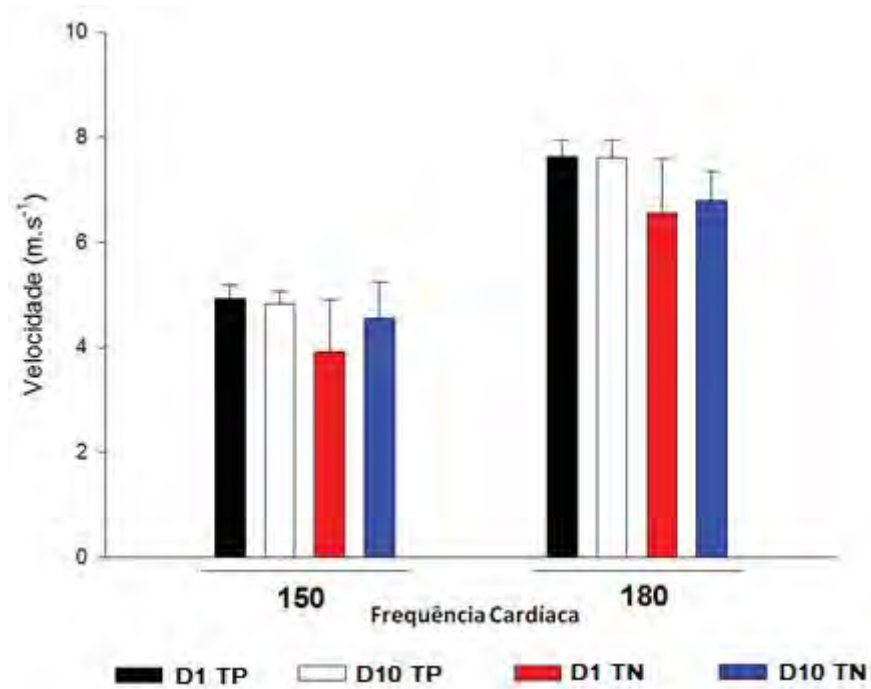
**Figura 14.** Regressão linear das frequências cardíacas (TESTE T1-T9) para os equinos do grupo TN durante o 2º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

**Tabela 7.** V150 e V180 (X±DP) para os equinos dos grupos theileria positivo (TP) e theileria negativo (TN) durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante.

BPM	CV1		CV2		CV3		CV4		CV5		CV6		X±DP	
	150	180	150	180	150	180	150	180	150	180	150	180	150	180
	V (m.s <sup>-1</sup> )													
D1TP	4,75	7,37	4,61	6,20	4,78	8,17	5,23	7,57	4,27	8,13	5,98	8,33	4,93 ± 0,60A	7,63 ± 0,79A
D10TP	4,13	6,86	4,28	6,39	4,46	7,66	5,27	8,69	5,38	8,23	5,8	10,71	4,88 ± 0,59A	7,61 ± 0,85A
D1TN	5,40	7,19	3,98	8,17	0,42	2,54	3,48	7,32	6,27	7,60	-	-	3,91 ± 2,24A	6,57 ± 2,28A
D10TN	4,9	6,53	4,68	6,85	1,84	4,85	5,52	7,79	5,76	7,97	-	-	4,54 ± 1,57A	6,80 ± 1,25A

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste de Tukey. CV- cavalo. BPM – Batimentos por minuto.

A Tabela 7 e a Figura 16 que representam a V150 V180 BPM demonstram não haver diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) ante as comparações dos grupos TP e TN tanto para o 1º quanto para o 2º teste progressivo de velocidade em esteira rolante.



**Figura 15.** Representação gráfica referente a V150 e V180 ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos *theileria* positivo (TP) e *theileria* negativo (TN), durante o 1º(D1) e 2º(D10) teste progressivo de velocidade em esteira rolante. Teste Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

A demanda pelo diagnóstico dos distúrbios que podem afetar o desempenho atlético equino torna-se a cada dia mais imperativo. A avaliação de algumas variáveis durante o treinamento e/ou provas pode direcionar a intensidade e tipo de esforço apropriado à capacidade atlética de cada animal. Adicionalmente, por meio da avaliação de tais variáveis, pode-se analisar possíveis alterações em biomarcadores metabólicos frente a diferentes intensidades de exercício e ainda traçar a tendência de tais indicadores para determinado grupo de animais em determinada modalidade esportiva.

Outra maneira de aumentar a capacidade orgânica é por meio do emprego de práticas ilícitas, mediante a administração de substâncias que melhoram artificialmente o desempenho, caracterizado como doping. Assim, a avaliação da aptidão física de equinos submetidos à administração de substâncias ilegais, torna-se necessária. O cotidiano das atividades esportivas equestres mostra a utilização destes agentes com o objetivo de se obter êxito nas competições de elite que estão fortemente relacionadas com aspectos comerciais, sendo o sucesso atlético não somente associado ao prestígio, mas também a uma considerável compensação financeira (KUIPERS, 2001). Estes mesmos autores afirmaram que as organizações esportivas internacionais possuem um forte posicionamento contra o doping, juntamente com a comunidade científica que se posiciona contra a utilização de substâncias ilegais. Para a proteção do bom atleta e para obtenção de bases científicas sólidas que visam banir o emprego de procedimentos ilegais nas diversas competições esportivas, estudos devem ser conduzidos para determinação dos possíveis efeitos sobre a capacidade esportiva e seus riscos à saúde.

No contexto do presente trabalho, considerou-se o fármaco teilericida dipropionato de imidocarb, amplamente utilizado em Medicina Veterinária equina como fármaco de escolha no controle e prevenção da infestação pelo parasita intraeritrocitário *Theileria equi* (BELLOLI et al., 2002) como elemento possivelmente influente no desempenho atlético dos equinos.

Essa escolha baseou-se no fato de que se tem tornado a cada dia mais comum o uso profilático do dipropionato de imidocarb, sem qualquer justificativa. Inclusive, segundo relatos, alguns profissionais preconizaram

regimes posológicos semelhantes à vacinações, com datas fixas coincidentes à sazonalidade de maior infestação de vetores. Adicionalmente, outra motivação para a presente análise residiu na prática já conhecida entre treinadores e até Médicos Veterinários, relatada por PIOTTO (2009), que trata da interpretação da redução de desempenho nos treinamentos e provas como sinal de início de recrudescência da Teileriose. Entretanto, sem embasamento diagnóstico adequado tanto para queda de desempenho – que requer uma minuciosa análise de fatores intrínsecos e extrínsecos interrelacionados – quanto para o diagnóstico laboratorial adequado para Teileriose.

Para o diagnóstico da Teileriose, e, subsequente divisão dos grupos experimentais (positivos e negativos), não se realizou a pesquisa do hematozoário por microscopia ótica em esfregaços sanguíneos corados, porque nenhum dos selecionados apresentava sintomatologia clínica para Teileriose (portadores assintomáticos) e durante a fase assintomática da enfermidade, quando os animais em geral apresentam parasitemias inferiores a 0,01%, a sensibilidade desta técnica torna-se muito baixa, incorrendo em um grande número de falsos negativos (DE WALL et al., 1987; CUNHA et al., 1998; DE WALL E HEERDEN et al., 2004). Sob este ponto de vista é prática frequente a utilização de esfregaços sanguíneos após fracassos em provas, sendo rotina a administração de imidocarb por parte dos responsáveis pelos animais apenas com o achado de um único parasita na lâmina.

Devido ao caráter assintomático dos grupos, utilizou-se no presente estudo a técnica molecular de reação em cadeia da polimerase (PCR), pois a mesma utiliza duas etapas de amplificação (nested-PCR) e o gene EMA-1 de *T. equi* como molde, possuindo alta sensibilidade e podendo detectar parasitemias equivalentes a 0,000006% (NICOLAIEWSKY et al., 2001; RAMPERSAD et al., 2003).

O regime posológico adotado no presente estudo foi fiel ao preconizado pelo laboratório fabricante (2,4mg/Kg, IM, uma vez ao dia em duas administrações - 24/24hs) para o uso preventivo e controle em casos de recrudescência clínica da Teileriose por um período de aproximadamente 4 semanas. Contudo, apesar da administração terapêutica em questão ser a explicitamente determinada “vide bula”, a disparidade de protocolos terapêuticos empregados por diversos autores (DE WALL & HEERDEN, 2004;

PLUMB, 2005; RIBAS et al., 2003; VIAL et al., 2006; TAKEET et al., 2009), com relatos de eficiência, alimenta a controvérsia sobre a correta utilização do fármaco.

A opção pelo tratamento de ambos os grupos (positivo e negativo) com o dipropionato de imidocarb, objetivou mimetizar a resposta do fármaco ante a duas situações próximas à realidade clínica vigente. Na primeira, o grupo positivo (TP, n=6) representou os casos em que o correto diagnóstico caracteriza a presença do parasita e o regime terapêutico é oportunamente empregado, mas sem qualquer sinal clínico presente. No segundo, o grupo negativo (TN, n=5) representou a utilização empírica do tratamento, sem diagnóstico prévio, e conseqüentemente, incorrendo em tratamento desnecessário. Importante levantar uma questão: será que na primeira situação descrita existe a necessidade de tratamento? Nossos resultados indicaram que não.

Todos os onze equinos pertencentes aos grupos experimentais encontravam-se já adaptados à rotina de exercícios na esteira rolante de alto desempenho, e a montagem do teste progressivo de velocidade foi baseada em rotinas prévias de exercício. Não obstante, apesar dos testes em esteira rolante serem altamente recomendados devido ao justo controle e manipulação de influências extrínsecas ao desafio (temperatura, umidade, cavaleiro, pista) (EVANS, 2007), devemos considerar que durante as provas os fatores antes controlados em ambiente experimental, são capazes de exercer considerável influência, e, adicionalmente, limitar o desempenho do atleta.

O limiar de lactato foi utilizado como índice preditivo de condicionamento físico (WASSERMAN et al., 2005), sendo comparado entre os dois grupos (TP, TN durante os testes de esforço, frente a administração do dipropionato de imidocarb.

Quando analisados os limiares de lactato intra-grupos (TP D1 vs. D10) e (TN D1 vs. D10), ausência de diferença estatística ( $p > 0,05$ ) mostrou que a administração do dipropionato de imidocarb, seja no grupo portador assintomático (TP), seja no grupo não portador (TN), não exerceu qualquer efeito positivo ou negativo sob a produção e/ou consumo de lactato, por conseguinte, não exercendo efeito sobre a capacidade aeróbia e/ou anaeróbia (Tabela 3). Deste fato podemos depreender que a Teileriose assintomática

caso exerça efeito negativo ao desempenho, não o faz alterando os limiares lactatêmicos. Se o fizesse, o tratamento com dipropionato de imidocarb evidenciaria alteração benéfica no limiar de lactato do 1º para o 2º teste, a não ser que o interstício do 1º para o 2º teste fosse insuficiente para observação de possíveis alterações. Diante do exposto, a não alteração no limiar lactatêmico do grupo negativo (TN) ratifica o fato da não influência (positiva ou negativa) do dipropionato de imidocarb sob o desempenho por meio da aferição de variáveis específicas. Dado ao caráter de ineditismo deste estudo e a dificuldade de discuti-lo, outros fármacos comumente utilizados de maneira ilícita também não evidenciaram efeitos sobre o limiar de lactato como o clenbuterol (FERRAZ et al., 2007) e aminofilina (FERRAZ et al., 2008).

Considerando que o limiar de lactato indica o quanto de esforço que o cavalo poderia sustentar antes do incremento acelerado da glicólise anaeróbia, uma alteração benéfica no limiar de lactato sanguíneo representaria, de um teste para o outro, um deslocamento do limiar à um ponto de maior esforço (deslocamento à direita); o que não ocorreu sob a administração do IMZ (LINDNER et al., 2009).

Em uma comparação inter-grupos, houve diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) apenas entre os grupos TP D1 e TN D1 (Tabela 3). Tal diferença não tem qualquer relevância nos resultados, considerando tratar-se do 1º teste (sem influência do dipropionato de imidocarb) e, adicionalmente, o 2º teste (D10 TP vs. TN) não mostrou qualquer diferença entre os mesmos grupos.

Em uma análise fisiológica, é sabido que a Teileriose assintomática ou crônica só exerce papel prejudicial ao desempenho atlético em períodos de recrudescência, onde súbitos estados anemiantes em associação a alterações de outros sistemas (hepático e renal) exercem significativos desequilíbrios a homeostase (DE WALL & HEERDEN, 2004).

Não obstante, considerando mais especificamente relatos sobre o gênero *Babesia*, o principal mecanismo de produção de energia do parasita é a glicólise anaeróbia dentro da hemácia. Os parasitos absorvem substratos pré-formados e excretam produtos, como lactato, pela mesma via (O'DWYER & MASSARD, 2002). Não existem relatos de que essa excreção de lactato do parasita, mesmo em grandes infestações, exerça efeito no metabolismo geral do hospedeiro.

Alterações lactatemias foram observadas em cães positivos para babesiose (*B. canis* ou *B. gibsoni*) e com sintomatologia clínica aguda em curso (NEL et al., 2004). Contudo, tais alterações relacionam-se à síndrome clínica que se inicia com uma crise hemolítica seguida de hipóxia anêmica indicando amplificação do metabolismo anaeróbio e consequente “acidose metabólica” pelo acúmulo de íons hidrogênios (BUTTON, 1979). Durante tais condições de anaerobiose, o piruvato é convertido a lactato (substrato energético) e transportado ao fígado para metabolização. A capacidade hepática, quando excedida, ocorre aumento da lactatemia (HUGHES, 2000). Tais elevações lactatemias, que em nada referem-se ao exercício, são referidas como “hiperlactatemias patológicas” e mantém direta relação com o volume de infestação, hipóxia tecidual e consequente aumento da taxa metabólica (NEL et al., 2004).

As curvas glicêmicas dos equinos testados mostraram, em sua maioria, a tendência de queda no início dos testes progressivos, com subsequente elevação à medida que o desafio é intensificado (Figuras 6 a 9). Tal cinética, corroborando os achados de (FERRAZ et al., 2008) deve-se ao consumo da glicose sérica nos momentos iniciais dos testes progressivos em resposta ao consumo exercido pela atividade muscular. A progressiva elevação que se segue, relaciona-se aos efeitos das catecolaminas e glucagon no fígado, aumentando sua liberação e reduzindo sua absorção (SIMÕES et al., 1999).

Tal característica, sinteticamente representada pelos limiares glicêmicos (ponto de inflexão), não foi alterada do 1º para o 2º teste progressivo, seja para o grupo positivo (TP) ou para o grupo negativo (TN), ambos tratados com a mesma dosagem de imidocarb (Tabela 4). Nesse contexto, os limiares glicêmicos representam a intensidade de exercício (velocidade) na qual a concentração de glicose plasmática se eleva como resultado da glicogenólise hepática (SIMÕES et al., 2003).

Apesar da sua longa atividade residual e já sedimentados efeitos nocivos à homeostase hepática (BOOTH & MCDONALD, 1983), no presente estudo, a administração do dipropionato de imidocarb na posologia preconizada pelo fabricante, não foi capaz de exercer qualquer efeito na dinâmica glicêmica perante os testes progressivos de velocidade. Adicionalmente, não há relatos

na literatura nacional e/ou internacional da influência do dipropionato de imidocarb sobre variáveis glicêmicas em correlação ao exercício.

As principais circunstâncias relatadas em que o dipropionato de imidocarb é capaz de alterar a frequência cardíaca é sob dosagem elevada (DE WALL & HEERDEN, 2004) ou sensibilidade individual (KUTTER et al., 1987). De maneira geral, a alteração da frequência cardíaca resulta da quebra da homeostase representada pela série de efeitos adversos provocados pelos diferentes regimes posológicos do IMZ. Dentre os quais destacam-se graves efeitos colinérgicos como síndrome de cólica, salivação, hipermotilidade intestinal (FRERICH & HOLBROOK, 1974), irritação no local da aplicação (MEYER et al., 2005) somado aos efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos (DONNELLAN et al., 2003).

No presente estudo, a comparação das frequências cardíacas por meio da mensuração da média das velocidades em que os equinos pertencentes a ambos grupos experimentais alcançaram 150 (V150) e 180 (V180) batimentos por minuto (BPM) (BITSCHNAU et al., 2010; FERRAZ, et al., 2007) não apresentou diferença estatística (Tabela 6). Adicionalmente, em uma análise comparativa individual cavalo a cavalo, as regressões lineares das frequências mantiveram um alto valor de  $R^2$  (coeficiente de determinação) (0,7231 – 0,9893), representando o grau de correlação entre a frequência e a velocidade força dos pontos de dados em relação a linha de regressão.

Os animais pertencentes ao experimento não apresentaram qualquer sinal clínico que nos fizesse supor alterações adversas da dose ou sensibilidade individual. Caso tivessem ocorrido, aconteceriam após a 1ª administração e se intensificariam após a 2ª, diante disso, fica caracterizado que a dosagem de 2,4mg/Kg administrada duas vezes no intervalo de 24 horas foi adequada aos propósitos da corrente avaliação, e que a droga sob investigação, da maneira como foi administrada não exerceu efeito observável sobre variáveis de desempenho tais como limiar de lactato e velocidade a uma mesma frequência cardíaca.

Pode-se concluir que o dipropionato de imidocarb, na dosagem proposta pelo presente estudo, não exerce qualquer efeito benéfico ou prejudicial ao desempenho atlético dos equinos estudados, tendo como base a análise

das variáveis preditoras de desempenho - lactato e glicose sanguínea e frequência cardíaca (V150 e V180). Diante do exposto, fica clara a desnecessidade de utilização do dipropionato de imidocarb seja para fins de melhora de desempenho ou àqueles em que não haja diagnóstico clínico e laboratorial adequado da influência da teileriose no desempenho dos equinos.

## **REFERÊNCIAS**

ALIU, Y.O.; DAVIS, R.H.; CAMP, B.J.; KUTTLER, K.L. Absorption, distribution and excretion of imidocarb in sheep. **American Journal of Veterinary Research**, v.38, p. 2001-2007, 1997.

BALDANI C.D., CANOLA, P. A., NETO J. C. L., MACHADO R.Z. In vitro culture, PCR, and nested PCR for the detection of *Theileria equi* in horses submitted to exercise. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, n.3, p.550-558, 2008.

BELLOLI, C.; CRESCENZO, G.; L.A.I, O.; CAROFIGLIO, V.; MARANG, O.; ORMAS, P. Pharmacokinetics of imidocarb dipropionate in horses after intramuscular administration. **Equine Veterinary Journal**, v.34, p.625-629, 2002.

BHOORA R.; FRANSSEN L.; OOSTHUIZEN M.C.; GUTHRIE A.J.; ZWEYGARTH E.; PENZHORN B.L.; JONGEJAN F.; COLLINS N.E. Sequence heterogeneity in the 18S rRNA gene within *Theileria equi* and *Babesia caballi* from horses in South Africa. **Veterinary Parasitology**, v.159, p.112-120, 2009.

BITSCHNAU, C.; WIESTNER, T.; TRACHSEL, D.S.; AUER, J.A.; WEISHAUPT, M.A. **Performance parameters and post exercise heart rate recovery in Warmblood sports horses of different performance levels.** *Equine Veterinary Journal*, v.42, n.38, p.17-22, 2010.

BOOTH, N. H.; MCDONALD, L. E. Chemotherapy of parasitic diseases. In: **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 6. ed. Iowa: Iowa State University Press, p.962-967, 1983.

BOTTEON, P.T.L.; BOTTEON R.C.C.M.; REIS, T.P.; MASSARD, C.L. Babesiose em cavalos atletas portadores. **Ciência Rural**, v.35, n.5, p.1136-1140, 2005.

BRUNING, A. Equine piroplasmiasis: an update on diagnosis, treatment and prevention. **British Veterinary Journal** v.152, p.139-151, 1996.

BUTTON C. Metabolic and electrolyte disturbances in acute canine babesiosis. **Journal of American Veterinary Association**, p.475-479, 1979

CANOLA, P.A.; OLIVEIRA R.; BALDANI C.D.; MACHADO R.Z. Estudo Comparativo entre técnicas de extração de DNA e realização da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para o diagnóstico de Theileria equi e Babesia caballi. **ARS Veterinária**, v.23, n.3, p.165-171, 2007.

CARBREY, E.A.; AVERY, R.J.; KNOWLES, R.C.; SASH, S.C. Chemotherapy of equine babesiosis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.159, n.11, p.1538-1545, 1971.

CUNHA, W.C.; SILVA, S.S.; OSÓRIO, B.L.; DUTRA, C.L. Alterações hematológicas em equinos experimentalmente infectados com Babesia equi. **Ciência Rural**, v.28, n.2, p.283-286, 1998.

COUROUCÉ, A. Endurance and sprint training. In: CONFERENCE ON EQUINE SPORTS MEDICINE AND SCIENCE, Cordoba, Espanha. Anais... **The Netherlands: Wageningen Academic Publishers**, v.272, p.190-202, 1998.

DE WAAL D.T.; VAN HEERDEN J.; POTGIETER, F.T. An investigation into the clinical pathological changes and serological response in horses experimentally infected with Babesia equi and Babesia caballi. **Onderstepoort Journal Veterinary Research**, v.54, n.4, p.561-568, 1987.

DE WAAL, D.T. Equine piroplasmiasis: a review. **British Veterinary Journal** v.148, p.6-14,1992.

DE WAAL, D.T.; HEERDEN, J.V. Equine Piroplasmiasis. In: COETZER, J.A.W., TUSTIN, R.C., **Infectious Diseases of Livestock**. Segunda edição, USA: Oxford. University Press, p.425-432. 2004

DONNELLAN C., PAGE P., NURTON P., VAN DER BERG J.S., GUTHRIE A. Piroplasmiasis - current trends. Conference **Proceedings of the Equine Practitioners Group of South Africa**, p. 86-87, 2003.

EVANS, D.L. Physiology of equine performance and associated test of function, Review Article. **Equine Veterinary Journal**, v.39, n.4, p.373-383, 2007.

FAUDE, O.; KINDERMANN, W.; MEYER, T. Lactate Threshold Concepts How Valid are They? **Sports Medicine**, v.39, n.6, p.469-490, 2009.

FERRAZ, G.C.; TEIXEIRA-NETO, A.R.; D'ANGELIS, F.H.F.; LACERDA-NETO, J.C.; QUEIROZ-NETO, A. Long-term creatine supplementation improves the aerobic capacity of horses. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.36, n.2, p.514-519, 2006.

FERRAZ, G ; TEIXEIRANETO, A ; DANGELIS, F ; LACERDANETO, J ; QUEIROZNETO, A ; FERRAZ, G. C. . Effect of Acute Administration of Clenbuterol on Athletic Performance in Horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 27, p. 446-449, 2007.

FERRAZ, G.C.; D'ANGELIS, F.H.F.; TEIXEIRA-NETO, A.R.; FREITAS, E.V.V., LACERDA-NETO, J.C.; QUEIROZ-NETO, A. Blood lactate threshold reflects glucose responses in horses submitted to progressive exercise test. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, n.1, p.256-259, 2008.

FERRAZ, G ; TEIXEIRANETO, A ; LACERDANETO, J ; PEREIRA, G ; QUEIROZNETO, A ; FERRAZ, G. C. . Aminophylline Affects Glycemia Control and Increases Anaerobic Glycolysis in Horses during Incremental Exercise. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 28, p. 403-407, 2008.

FERRAZ, G.C.; TEIXEIRA-NETO, A.R.; PEREIRA, M.C.; LINARDI, R.L.; LACERDA-NETO, J.C.; QUEIROZ-NETO, Influência do treinamento aeróbio sobre o cortisol e glicose plasmáticos em equinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.62, n.1, p.23-29, 2010.

FRERICHS, W.M.; ALLEN, P.C.; HOLBROOK, A.A. Equine piroplasmiasis (Babesia equi): Therapeutic trials of imidocarb dihydrochloride in horses and donkeys. **Veterinary Record**, v.93, n.1, p.73-75, 1973.

FRERICHS, W.M.; HOLBROOK, A.A. Treatment of equine piroplasmiasis with imidocarb dipropionate. **Veterinary Record**, v.95, n.8, p.188-189, 1974.

HECK, H.; MADER, A.; HESS, G.; MADER A., HESS G.; MUCHE, S.; MULLER, S.; HOLLMAN, W. Justification of the 4-mmol/L lactate threshold. **Internal Journal of Sports Medicine**, v.6, n.3, p.117-130, 1985.

HIGA, M.N.; SILVA, E.; NEVES, V.F.C.; CATAI, A.M.; GALO, Jr.; DE SÁ, S.M.F. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.40, p.501-508, 2007.

HINCHICLIFF, K.W.; KANEPS, A.J.; GEOR, R.J. **Equine Sports Medicine and Surgery**. Saunders Ltd. p.1364, 2004.

HODGSON, D.R.; ROSE, R.J. **The Athletic Horse**. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 497, 1994.

HUGHES D. Lactate measurement: diagnostic, therapeutic, and prognostic implications. In Kirk R., Bonagura JD., ed. **Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice**. Philadelphia: WB Saunders Company, p.112-116. 2000.

KNOWLES, R.C.; HOURRIGAN, J.L.; HOLBROOK, A.A. Equine piroplasmosis. **Equine Practice**, v.2, p.10-14, 1980.

KUIPERS H. Doping in Sport: Exercise scientists have to take responsibility. International **Journal of Sports Medicine**, New York, v. 22, n. 8, p. 545, 2001.

KUTTERR, K.L.; ZAUGG, J.L.; GIPSON C.A. Imidocarb and parvaquone in the treatment of piroplasmosis (*Babesia equi*) in equids. **American Journal of Veterinary Research**, v.48, p.1613-1616, 1987.

LELEU, C.; COTREL, C.; COUROUCE-MALBLANC, A. Relationships between physiological variables and race performance in French standardbred trotters **The Veterinary Record**, London, v.156, n.11, p.339-342, 2005.

LINDNER, A.; MOSEN, H.; KISSENBECK, S.; FUHMANN, H.; SALLMANN, H.P. Effect of blood lactate-guided conditioning of horses with exercise of differing durations and intensities on heart and biochemical blood variables. **Journal of Animal Science**, v.87, p.3211-3217, 2009b.

LINDHOLM, A.; SALTIN, B. The physiological and biochemical response of Standardbred horses to exercise of varying speed and duration. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 15, n. 3, p. 310-324, 1974

MCDUGALD, L. R.; ROBERSON, E. L. Drogas antiprotozoários. In: BOOTH, N. H. MCDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Sexta edição. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, cap.57, p.768-782, 1992.

MEYER, C.; GUTHRIE, A.; STEVENS, K.B. Clinical and clinicopathological changes in 6 healthy ponies following intramuscular administration of multiple doses of imidocarb dipropionate. **Journal Of The South African Veterinary Association**, v.76, p.26-32, 2005.

MUKAY, K.; TAKAHASHI, T.; ETO, D.; OHMURA, H.; TSUBONE, H.; HIRAGA, A. Heart rate and blood lactate response in thoroughbred horses during a race. **Journal of Equine Science**, v.18, n.4, p.153-160, 2007

NEL, M.; LOBETTI, R.G.; KELLER, N.; Thompson, N.P. Prognostic value of blood lactate, blood glucose and hematocrit in canine babesiosis. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v.18, n.4, p.471-476, 2004.

NICOLAIEWSKY, T. B. **Detecção de Babesia equi (Laveran, 1901) pela Técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)**. 1997, Dissertação. (Mestrado em Ciências Veterinárias) Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2001.

O'DWYER, L.H.; Massard, C.L. Babesiose em pequenos animais domésticos e como zoonose. In: Almosny, N.R.P, **Hemoparasitoses em Pequenos Animais Domésticos e como Zoonoses**, 1ªed Cap. 2. p.132 L.F.Livros. 2002.

PIOTTO, M.A.. **Determinação da infecção por Theileria equi e Babesia caballi em equinos alojados no Jockey Clube de São Paulo por meio da técnica de C-ELISA (Competitive Enzyme Lynked Immunosorbent Assay)**. 2009. 63f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica Veterinária) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. São Paulo.

PEREIRA, M.A.V.C.; MASSARD, C.L.; FACCINI, J.L.H.; SIQUEIRA, L.F.G. Ocorrência de Babesia equi (Lavrán, 1901) e Babesia caballi (Nuttall & Stickland, 1912) em eqüinos de raça Puro Sangue Inglês de pequenos estabelecimentos equestres. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v.71, n.4, p.405-409, 2004.

PLUMB, D.C. (2005). **Plumb's Veterinary Drug Handbook**. (5th ed.). Iowa: Blackwell Publishing.

PORT, K. Serum and saliva cortisol responses and blood lactate accumulation during incremental exercise testing. **Internal Journal of Sports Medicine**, v.12, p.490-494. 1991.

RAMPERSAD, J.; CESAR, E.; CAMPBELL, M. D.; SAMLAL, M.; AMMONS, D. A field evaluation of PCR for the routine detection of *Babesia equi* in horses. **Veterinary Parasitology**, v.114, p.81-87, 2003.

RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; HINCHCLIFF, K.W.; CONSTABLE, P.D. (Ed). **Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats**. (10<sup>th</sup>Ed.) Saunders Elsevier. 2007.

REED, S.M.; BAYLY, W.M. **Medicina interna equina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.491, 2000.

RIBAS, L. M.; SILVA, S. S.; NOGUEIRA, C. E. W.; NIZOLI, L. Q.; KRAUSE, L. E. Avaliação da eficácia terapêutica do dipropionato de imidicarb no tratamento de eqüinos durante infecção aguda por *Babesia equi*. **A Hora Veterinária**. Porto Alegre-RS, v.139, p.21-24, 2003.

ROGERS, C.W.; RIVEIRO, J.L.L.; VAN BREDA, E.; LINDNER, A.; SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, M.M. Describing workload and scientific information on conditioning horses. **Equine Comparative Exercise Physiology**, v.4, p.1-6, 2007.

SANTOS, V.P. 2006. **Variações hemato-bioquímicas em equinos de saltos submetidos a diferentes tipos de protocolos de exercício**. Dissertação em Mestrado, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 94p.

SCHINNABEL, A.; KINDERMANN, W.; SCHMITT, W.M.; BIRO, G.; STEGMANN, H. Hormonal and metabolic consequences of prolonged running at the individual anaerobic Threshold. **Internal Journal of Sports Medicine**, v.3, p.163-168, 1982.

SELLON, D.C. Disorders of the hematopoietic system. In: **Equine internal medicine**, REED M, BAYLY W.M, SELLON D.C (eds), Philadelphia, Elsevier, p. 35, 2004.

SIMÕES, H.G.; CAMPBELL, C.S.G.; BALDISSERA, V.; DENADAI, B.S.; KOKUBUN, E. Determinação do limiar anaeróbio por meio de dosagens glicêmicas e lactacidêmicas em teste de pista para corredores. **Revista Paulista de Educação Física**, São Paulo, v.12, n.1, p.17-30, 1998.

SIMÕES, H.G.; CAMPBELL, C.S.G.; KOKUBUM, E. et al. Blood glucose responses in humans mirror lactate responses for individual anaerobic threshold and for lactate minimum in track tests. **European journal of applied physiology and occupational physiology**, v.80, p.34-40, 1999.

SIMÕES, H.G. Limiar glicêmico. In: DENADAI, S.B. **Avaliação aeróbia – Determinação indireta da resposta do lactato sanguíneo**. Rio Claro: Motrix, 2000. p 154.

SIMÕES, H.G.; CAMPBELL, C.S.; KUSHNICK, M.R. et al. Blood glucose threshold and the metabolic responses to incremental exercise tests with and without prior lactic acidosis induction. **European Journal of Applied Physiology** v.89, p.603-611, 2003.

SIMPSON, C.F.; NEAL, F.C. Ultrastructure of Babesia equi in ponies treated with imidocarb. **American Journal of Veterinary Research**, v.41, n.2, p.267-271, 1980.

SJODIN, B.; JACOBS, I. Onset of blood lactate accumulation and marathon running performance. **Internal Journal of Sports Medicine** v.2, n.1, p.23-26, 1981.

STILLER, D.; GOFF, W.L.; JOHNSON, L.W.; KNOWLES, D.P. Dermacentor variabilis and Boophilus 236 microplus (Acari: Ixodidae): experimental vectors of Babesia equi to equids. **Journal of Medical Entomology**, v.39, p.667-670, 2002

TAKEET, M. I.; ADELEYE, A. I.; ADEBAYO, O. O.; AKANDE, F. A. Haematology and serum biochemical alteration in stress induced equine theileriosis, a case report. **Science World Journal** v.4, n.2, 2009.

VIAL H.J.; GORENFLOT A. Chemotherapy against babesiosis. **Veterinary Parasitology**, v.138, p.147–160, 2006.

WASSEMAN, D.H.; CONNOLLY, C.C.; PAGLIASSOTTI, M.J. Regulation of hepatic lactate balance during exercise. Monograph nº4. Human Kinetics, Champaign, Ill. In: SIMÕES H.G.; CAMPBELL C.S.G.; KOKUBUN E.; DENADAI B.S.; BALDISSERA V. Blood glucose responses in human mirror lactate responses for individual anaerobic threshold and for lactate minimum in track tests. **European Journal of Applied Physiology**, v.80, p.34-40, 1991.

WASSERMAN, K.; HANSEY, J.E.; SUE, D.Y.; CASABURI, R.; WHIPP, B.J. Fisiologia do Exercício. In: WASSERMAN, K.; HANSEY, J.E.; SUE, D.Y.; CASABURI, R.; WHIPP, B. J. **Prova de Esforço: Princípios e Interpretação**, Rio de Janeiro: Revinter, p.10-61, 2005.

### **CAPÍTULO 3 – AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO DIPROPIONATO DE IMIDOCARB SOBRE A BIOQUÍMICA SÉRICA E HEMATOLOGIA EM EQUINOS PURO SANGUE ÁRABE PORTADORES ASSINTOMÁTICOS DE *THEILERIA EQUI* (MEHLHORN & SCHEIN, 1998).**

**RESUMO** – Objetivou-se avaliar a influência do fármaco teilericida dipropionato de imidocarb (imizol<sup>®</sup>) sobre variáveis de bioquímica muscular - creatina quinase, aspartato aminotransferase; renal - uréia , creatinina; hepática - gama glutamil transferase, fosfatase alcalina; hematimetria – contagem de hemácias, hematócrito, índices hematimétricos absolutos e leucometria total. Os equinos formaram o próprio grupo controle (CT, n=11), sendo submetidos a teste de exercício progressivo em esteira rolante de alto desempenho e, durante 40 dias, foram feitas coletas seriadas em momentos pré-determinados de amostras para análise sanguínea. Findada essa etapa, dois grupos experimentais foram formados com base no resultado do diagnóstico molecular (*nested-PCR*): positivo (TP, n=6) para *T. equi* (portadores subclínicos) e negativo (TN, n=5). Ambos foram submetidos a teste de exercício progressivo em esteira rolante de alto desempenho (dias 1 e 10) e administrou-se quatro doses de imizol<sup>®</sup> (2,4mg/Kg, IM, uma vez ao dia durante dois dias): duas dosagens 24 e 48hs após o 1<sup>o</sup> teste (dias 2 e 3) e outras duas dosagens 30 dias após a 1<sup>a</sup> dose (dias 30 e 31). As coletas, quando coincidiram, foram realizadas sempre antes da administração de IMZ. As variáveis hematimétricas e leucométricas não apresentaram diferença estatística ( $P \leq 0,05$ ) em relação ao controle. As mensurações de creatina quinase e aspartato aminotransferase diferiram expressivamente em relação ao controle, principalmente após as dosagens de IMZ. As mensurações de gama glutamil transferase e uréia evidenciaram diferença significativa em relação ao controle após a 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> doses. A fosfatase alcalina apresentou disparidade estatística com o grupo controle a partir da 3<sup>a</sup> dose de IMZ. Os valores de creatinina mantiveram-se praticamente uniformes durante todas as mensurações.

**Palavras chave:** dipropionato de imidocarb, bioquímica sérica, hematologia, leucometria, esteira rolante de alto desempenho.

### **CHAPTER 3 - IMIDOCARB DIPROPIONATE EFFECTS UPON BLOOD BIOCHEMISTRY AND HEMATOLOGY VARIABLES AMONG *THEILERIA EQUI* (MEHLHORN & SCHEIN, 1998) ARABIAN PUREBRED ASYMPTOMATIC CARRIERS.**

**SUMMARY** - The aim of this study was to evaluate the influence of the imidocarb dipropionate (imizol<sup>®</sup>) on muscle biochemistry - creatine kinase, aspartate aminotransferase; kidney biochemistry - urea, creatinine, liver biochemistry - gamma glutamyl transferase, alkaline phosphatase, red cell count - count RBC, hematocrit, absolute hematimetric indices and leukocyte total counts). The Horses formed the own control group (CT, n = 11). in a very preliminary stage, where all were subjected to progressive speed exercise test on a high-performance treadmill, and during 40 days, serial collection of samples for biochemical analysis, erythrocyte and leukocyte counts were made without the administration of imidocarb dipropionate (IMZ). With the end of this step, two experimental groups were formed based on the result of molecular diagnosis (nested-PCR), *T. equi* positive (TP, n = 6) (subclinical carriers) and *T. equi* negative (TN, n = 5). Both groups (TP, TN) were subjected to two progressive exercise tests on a high performance treadmill with an interval of ten days. Four doses of imizol<sup>®</sup> (2.4 mg / kg, IM, SID): two 24 and 48 hours after the 1<sup>st</sup> test (Days 2 and 3) and two other doses 30 days after the 1<sup>st</sup> dose (day 30 and 31). All samples collect were made before the administration of imizol<sup>®</sup> when performed at the same day. The hematological and leukocyte variables showed no statistical difference ( $P > 0.05$ ) compared to control. The Measurements of creatine kinase and aspartate aminotransferase showed significant changes compared to control, especially after IMZ dosages. Measurements of gamma-glutamyl transferase and urea showed significant difference compared to control after the 1st and 2nd doses. Alkaline phosphatase showed statistical difference compared to control from the 3<sup>rd</sup> dose of imizol<sup>®</sup>. Creatinine values remained practically steady during all measurements.

**Keywords:** imidocarb dipropionate, blood biochemistry, high-performance treadmill.

## INTRODUÇÃO

A teileriose equina encontra-se amplamente disseminada em áreas tropicais e subtropicais de quase todos os continentes (UILENBERG, 2006). O Brasil, em especial, aonde se observa ampla variedade de vetores (carrapatos dos gêneros *Anocentor*, *Rhipicephalus* e *Boophilus*) (BARBOSA et al., 1995; RIBEIRO et al., 1999), é considerado uma área endêmica com prevalências que alcançam 96% (COSTA-PEREIRA et al., 2007; HEIM et al., 2007).

Devido à característica particular de infecção (estágio pré-eritrocitário) (MEHLHORN & SCHEIN, 1998) e sintomatologia clínica silenciosa, inespecífica e tendendo a cronicidade, circunstâncias decorrentes do estresse de treinamento, viagens ou doenças intercorrentes são os principais fatores responsáveis pela recrudescência clínica (NICOLAIEWSKY et al., 2001) que culmina em queda do desempenho atlético nem sempre adequadamente diagnosticado (BOTTEON et al., 2005).

A teileriose equina integra as listas de doenças de notificação obrigatória, incorrendo em restrições de trânsito internacional para cavalos infectados (OIE, 2008). Tal atitude torna imprescindível a vigilância epidemiológica para o seu controle, prevenção e monitoramento em países livres e endêmicos (CAMACHO et al., 2005) e redução dos prejuízos consequentes da mortalidade, morbidade, tratamento (ALLSOP et al., 2007).

Na busca pelo controle da afecção, a despeito da falta de métodos diagnósticos acessíveis em todas as localidades, droga teilericidas vem sendo indiscriminadamente administradas, destas, o dipropionato de imidocarb segue como a mais usada (VIAL et al., 2006). Apesar da eficácia variável (RADOSTITS et al., 2007), sabe-se que a quimioterapia contra a teileriose equina produz variados graus de toxicidade nervosa, hepática, renal e muscular (ADAMS, 1981).

Dessa forma, supõe-se que o uso empírico e sem fundamentação diagnóstica de um fármaco com ampla potencialidade colateral, como o dipropionato de imidocarb, aliado ao desafio extra-fisiológico representado pela intensa rotina de exercícios impostas aos atletas equinos, possa representar um desafio ainda mais sério e silencioso que cada um dos anteriores de forma isolada.

Na busca por diagnósticos precoces e precisos, os testes que objetivam a identificação da teileriose caminham em franca evolução. Nos últimos anos o teste PCR no modelo *nested* (nPCR), apesar de requerer um maior tempo de execução e custo (RAMBERSAD et al., 2003), tem sido vastamente considerado devido a sensibilidade e especificidade (NICOLAIEWSKY et al., 2001; ALHASSAN et al., 2005).

Em casos agudos, dentre as múltiplas características clínicas, podemos destacar picos febris intermitentes, anorexia, anemia, petéquias nas mucosas, icterícia, edema em regiões baixas do corpo e cabeça e desconforto abdominal (THOMASSIAN, 2005) e constipação seguida por diarreia relacionada ao grau de parasitemia (DE WAAL et al., 2004).

Casos crônicos apresentam-se com histórico de sinais clínicos não específicos incluindo moderada inapetência, queda de desempenho e perda de peso (DE WALL, 1992). O hematócrito não sofre alterações significativas (CUNHA et al., 1998). Nas recrudescências das parasitemias, a redução do hematócrito é menor do que na primo-infecção, caracterizando a cronicidade (RIBEIRO et al., 1995).

Adicionalmente, avaliações clinico-patológicas revelam queda na concentração de hemoglobina, eritrócitos e plaquetas (CAMACHO et al., 2005). As concentrações totais séricas de ureia (UR), aspartato aminotransferase (AST), creatina quinase (CK), gama-glutamil transferase (GGT) e lactato desidrogenase (LDH) podem elevar-se, indicando anemia hemolítica, degeneração centrolobular e necrose de hepatócitos (CAMACHO et al., 2005).

Macroscopicamente observa-se extenso dano renal, incluindo degeneração tubular por deposição epitelial de hemoglobina nos túbulos renais e linfadenopatia generalizada (PHIPPS, 1996).

O tratamento para teileriose baseia-se na combinação de terapia de suporte e quimioterapia. O tratamento de suporte é essencial em quadros agudos e pode incluir transfusão de sangue, fluidoterapia, vitaminas e aporte nutricional adequado (PHIPPS, 1996). Sabe-se que as drogas empregadas na quimioterapia da teileriose equina produzem variados graus de toxicidade nervosa, hepática, renal e muscular (ADAMS, 1981). Mesmo assim, a falta de uma técnica de diagnóstico de baixo custo, rápida e precisa tem induzido a preconização indiscriminada da terapia química. Do ponto de vista clínico, a

administração excessiva de fármacos teilericidas leva o equino a distúrbios digestivos, por insuficiência na secreção de enzimas hepáticas fundamentais à digestão, predispondo o aparecimento da síndrome cólica, assim como importantes alterações na função neuromotora e sistema excretor renal, que indiretamente condenam o cavalo à diminuição de sua vida atlética útil (DE WAAL, 1992).

Embora existam diferentes drogas teilericidas disponíveis, o dipropionato de imidocarb<sup>8</sup> segue como a droga de escolha (VIAL et al., 2006). Seguido de injeção parenteral intramuscular, o imidocarb promove concentrações transitórias no sangue, com tendência acúmulo renal, absorção inalterada e biotransformado hepática e ainda acúmulo por período prolongado no sistema nervoso central (BOOTH & MCDONALD, 1983). Os equinos tratados com imidocarb apresentam picos plasmáticos intermitentes. Nos rins, o pico ocorre no terceiro dia, e, no fígado, o pico ocorre no sexto dia (FRERICHS et al., 1973). Em equinos tratados com a dosagem de 2,4mg/kg IM, uma vez ao dia em duas aplicações 24/24hs, ocorrem três picos plasmáticos do medicamento que correspondem ao 4º, 16º e 22º subsequentes a administração (ALMEIDA, 2001).

O imidocarb é considerado como de baixa toxicidade, embora com variável margem de segurança (BOOTH & MCDONALD, 1983). Para equinos, a DL 50 é de duas doses de 15,99±1,49mg/kg com mortalidade ocorrendo a partir do 6º dia após a primeira injeção. Altas concentrações de dipropionato de imidocarb estão relacionados com o aumento da taxa de morbidade, mortalidade, reação local e sistêmica, elevadas atividades de enzimas hepáticas, musculares e renais no soro, neutrofilia, significativas lesões renais, hepáticas e pulmonares (ADAMS, 1981). Cavalos tratados com a dose de 2 mg/kg do imidocarb não demonstram reação adversa e, todos tratados com 4 mg/kg ou mais, apresentam sinais compatíveis com estimulação excessiva das porções cranial e caudal da divisão parassimpática do sistema nervoso autônomo (ADAMS, 1981). Doses maiores que as recomendadas pelo fabricante podem causar irritação no local de aplicação, salivação profusa, moderada dispneia, cólica e excesso de motilidade intestinal resultando em

---

<sup>8</sup> Shering-Plough Saúde animal

diarréia (FRERICHS & HOLBROOK, 1974). Para muare a DL50 é menor que 2 mg/kg (FRERICHS et al., 1973).

O exercício é provavelmente o principal estímulo orgânico e o melhor exemplo de um “estresse normal” ao qual um animal pode ser submetido (NOGUEIRA et al., 2005). Embora os equinos apresentem características excepcionais de compensação fisiológica durante o exercício (DERMAN & NOAKES, 1994); os mesmos sofrem desafios que não ocorreriam naturalmente no ambiente selvagem, afetando sua saúde, bem estar, e, conseqüentemente, seu desempenho (MELEIRO, 2006).

Podemos considerar que a administração sem fundamentação diagnóstica de qualquer fármaco – em especial do dipropionato de imidocarb – a equinos esportistas amplifica o desafio imposto pelo exercício. Adicionalmente, é prática usual no meio equestre a administração de fármacos teilericidas a qualquer sinal de queda de desempenho, mesmo que o diagnóstico final não tenha sido realizado (PIOTTO, 2009). O que não se tem completo conhecimento é o quanto as alterações fisiológicas impostas pelo duplo desafio (exercício + droga teilericida) repercutem de forma deletéria na homeostase do atleta.

Dentre as principais estratégias de avaliação e acompanhamento clínico, destaca-se a avaliação da atividade de enzimas marcadoras de alterações fisiológicas cujas variações podem ocorrer principalmente por alterações na permeabilidade da membrana celular (HARRIS et al., 1998). Na maioria das situações não há diminuição na taxa de eliminação de tais substâncias, mas o aumento do influxo para o plasma oriundo de uma lesão celular, podendo ser detectadas durante o exercício ou como resposta a lesões, dificultando a distinção entre um aumento patológico e fisiológico (HARRIS et al., 1998).

O presente estudo buscou avaliar o efeito da administração do fármaco teilericida dipropionato de imidocarb (bioquímica sérica, hematologia e leucometria) em equinos Puro Sangue Árabes portadores assintomáticos de teileriose (*nested* PCR), concomitantemente submetidos a protocolo progressivo de velocidade em esteira rolante de alto desempenho.

## MATERIAL E MÉTODOS

### ANIMAIS

Utilizaram-se onze equinos Puro Sangue Árabes (PSA) pertencentes ao Laboratório de Farmacologia e Fisiologia do Exercício Equino (LAFEQ) e alojados no Setor de Equideocultura do Departamento de Zootecnia da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP Jaboticabal, com peso corpóreo médio de  $418\pm 4,4$  e idade média de  $8,6\pm 3$  anos, ( $X\pm EP$ ), selecionados de forma uniforme em relação ao manejo, alimentação e constituição corporal. Cada animal teve sua higidez avaliada por meio de exame clínico e laboratorial, objetivando a exclusão dos portadores de qualquer afecção cujas alterações de parâmetros pudessem interferir nos resultados.

Os equinos utilizados no presente estudo formaram grupos experimentais aonde os próprios animais compuseram previamente o próprio controle. Em uma primeira etapa, todos os onze equinos submeteram-se ao teste de exercício progressivo em esteira rolante de alto desempenho<sup>9</sup> e coleta seriada de amostras para análise bioquímica, hematologia e leucométrica sem a administração de dipropionato de imidocarb **controle** (CT, n=11). Findada essa etapa, dois grupos experimentais foram formados com base no resultado do diagnóstico molecular (*nested*-PCR) para detecção e *Theileria equi*: **positivo** (TP, n=6) – portador assintomático e **negativo** (TN, n=5) – não portador

### DETECÇÃO MOLECULAR DE *T. EQUI*

A técnica *nested* PCR (nPCR) foi realizada segundo descrito por NICOLAIEWSKY et al., (2001) e BALDANI et al., (2008).

### TESTE DE EXERCÍCIO PROGRESSIVO

O equinos selecionados (grupos CT, TP e TN) e já adaptados ao exercício em esteira rolante de alto desempenho, foram submetidos a um teste progressivo de velocidade com duração total de 23 minutos dividido em três fases: 1<sup>a</sup>- **aquecimento** (uma etapa de dois minutos, 0% de inclinação e

---

<sup>9</sup> Esteira Galloper®, Sahinco LTDA, Palmital, SP, Brasil

velocidade de  $3,5 \text{ m.s}^{-1}$ ); 2<sup>a</sup>- **teste** (nove etapas de 2 minutos, 10% de inclinação e incremento de  $0,5 \text{ m.s}^{-1}$  a cada etapa, iniciando com  $3,5 \text{ m.s}^{-1}$ ); 3<sup>a</sup>- **desaquecimento** (uma etapa de cinco minutos com 0% de inclinação e  $1,5 \text{ m.s}^{-1}$ ) (Figura 1).

Dez dias após o 1<sup>o</sup> teste progressivo (D1), realizou-se um 2<sup>o</sup> teste progressivo (D10) idêntico ao 1<sup>o</sup>, objetivando manutenção e continuidade no condicionamento.

Fases	1ª FASE AQUECIMENTO		2ª FASE - TESTE								3ª FASE DESAQUECIMENTO
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T9	T9	T10
Momento											
Duração	0min	2min	2min	2min	2min	2min	2min	2min	2min	2min	5min
Velocidade	0m.s <sup>-1</sup>	3,5m.s <sup>-1</sup>	4m.s <sup>-1</sup>	4,5m.s <sup>-1</sup>	5m.s <sup>-1</sup>	5,5m.s <sup>-1</sup>	6m.s <sup>-1</sup>	6,5m.s <sup>-1</sup>	7m.s <sup>-1</sup>	7,5m.s <sup>-1</sup>	1,5m.s <sup>-1</sup>
Inclinação	0%	0%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	0%

**Tabela 1.** Representação esquemática das fases do teste de exercício progressivo

## ADMINISTRAÇÃO DE IDIPROPIONATO DE IMIDOCARB

Passadas vinte e quatro horas do 1º teste, todos os cavalos dos grupos experimentais TP e TN receberam dosagem de 2,4mg/Kg, IM/SID – em duas administrações (24/24hs) de Dipropionato de imidocarb. Trinta dias após as duas primeiras administrações, duas novas dosagens foram administradas (iguais a 1ª), seguindo proposta para fins profiláticos. As administrações de IMZ, quando coincidentes com os dias de coleta de material biológico à mensuração das variáveis propostas, deram-se sempre após a coleta das mesmas (Figura 2).

## COLETA DE AMOSTRAS

Amostras para avaliação de bioquímica sérica<sup>10</sup> (BQS) renal (ureia<sup>11</sup> – UR; creatinina<sup>12</sup> – CR), hepática (fosfatase alcalina<sup>13</sup> – FA; aspartato aminotransferase<sup>14</sup> – AST; gama glutamiltransferase<sup>6</sup> – GGT) e muscular (aspartato aminotransferase<sup>6</sup> – AST; creatina kinase<sup>15</sup> – CK); foram coletadas assepticamente em tubos com pressão negativa sem EDTA<sup>16</sup>. Após a retração do coágulo, o soro obtido foi separado, congelado e posteriormente submetido à determinação da atividade das enzimas referidas. As coletas foram realizadas nos seguintes tempos (Figura 2):

**D1** – antes do aquecimento do 1º teste progressivo; **D2** – 24hs após o exercício progressivo e antes da administração da 1ª dosagem de IMZ; **D3** – 24hs após a 1ª dosagem e antes da 2ª; **D4** – 24hs após a 2ª dosagem de IMZ; **D5** – 48hs após a 2ª dosagem de IMZ; **D10** – antes do 2º teste progressivo; **D30** – antes da 3ª dosagem de IMZ; **D31** - 24hs após a 3ª e antes da 4ª dosagem de IMZ; **D32** – 24hs após a 4ª dosagem de IMZ; **D33** – 48hs após a 4ª dosagem de IMZ; **D34** - 72hs após a 4ª dosagem de IMZ.

---

<sup>10</sup> Analisador bioquímica semi automatico Labquest (Bio 2000), Barueri, SP.

<sup>11</sup> Labtest Sistema enzimático-colorimétrico (Urease-CE).

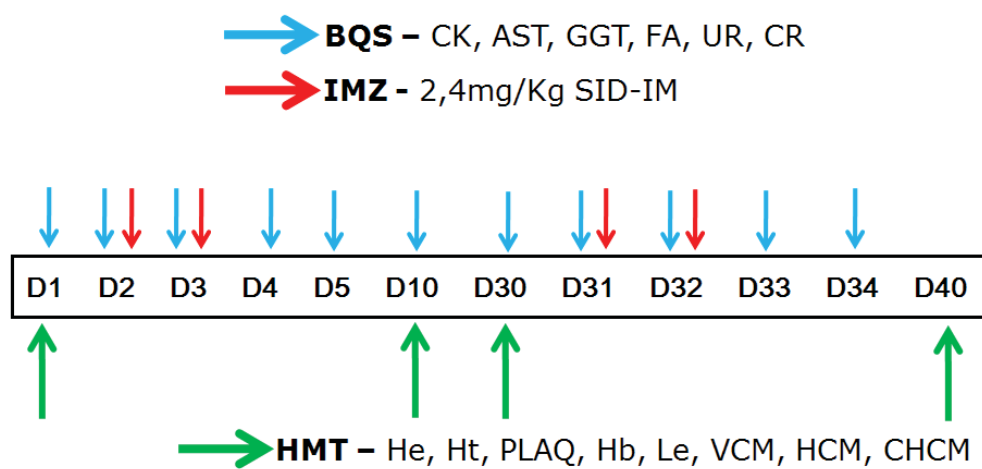
<sup>12</sup> Labtest Sistema enzimático-colorimétrico Creatinina K (Picrato alcalino - Jaffé).

<sup>13</sup> Labtest Sistema cinético de tempo fixo e colorimétrico (Roy modificado).

<sup>14</sup> Labtest determinação quantitativa (Cinética UV-IFCC).

<sup>15</sup> Labtest quantitativa em modo cinético CK-NAC (UV – IFCC).

<sup>16</sup> Tubos s/ EDTA, 5,0 mL Vacueteiner BD®, BD – São Paulo – SP, Brasil.



**Figura 1.** Delineamento dos momentos de administração de Dipropionato de imidocarb – IMZ (setas vermelhas), coleta de material para mensuração de bioquímica – BQS (setas azuis) e hematologia – HMT (setas verdes). D1-D40 – dias de coleta. CK-creatina quinase, AST-aspartato aminotransferase, GGT-gama-glutamil transferase, FA-fosfatase alcalina, UR-uréia, CR-creatinina, He-hemácia, Ht-hematócrito, PLAQ-plaquetas, Hb-hemoglobina, Le-leucócito, VCM-volume corpuscular médio, HCM-hemoglobina corpuscular média, CHCM-concentração de hemoglobina corpuscular média.

Amostras para avaliação hematimétrica (HMT) (contagem de hemácias – He; contagem de plaquetas – PLAQ; hemoglobina – Hb e hematócrito - Ht) e leucométrica (LCM) (leucócitos totais – Le) foram coletadas assepticamente em tubos com pressão negativa com EDTA<sup>17</sup> e submetidas à avaliação em aparelho automático<sup>18</sup>. As amostras para as variáveis citadas foram adquiridas nos seguintes tempos: **D1** – antes do aquecimento do 1º teste progressivo; **D10** – antes do 2º teste progressivo; **D30** – antes da 3ª dose de IMZ e **D40** (Figura 2). Para o mesmo período, e considerando as variáveis HMT, também foram calculados os índices hematimétricos absolutos (IHA) (volume corpuscular médio – VCM; hemoglobina corpuscular média – HCM e concentração de hemoglobina corpuscular média – CHCM).

### **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa computacional *Sigma Plot 11*<sup>19</sup> e os resultados estão apresentados como média ± erro padrão (X±EP) nas figuras e média ± desvio padrão (X±DP) nas tabelas.

Para a comparação das variáveis (BQS, HMT e LCM obtidas durante o período experimental, objetivando avaliar os resultados de cada grupos (CT, TP e TN) no decorrer dos dias de avaliação, foi realizada análise de variância em blocos e as médias submetidas ao Teste de Tukey para variáveis paramétricas e teste de Dunn's para variáveis não paramétricas segundo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para todas análises realizadas, estabeleceu-se como nível de significância  $p \leq 0,05$

### **COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)**

Este experimento foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais, anteriormente denominada Comissão de Ética e Bem-Estar Animal (CEBEA), da UNESP/FCAV, protocolo nº 012463/11, estando de acordo com

---

<sup>17</sup> Tubos c/ EDTA, 5,0 mL Vaccuteiner BD®, BD – São Paulo – SP, Brasil..

<sup>18</sup> poch-100iV Diff – Sysmex do Brasil Indústria e Comércio Ltda. São José dos Pinhais – PR, Brasil.

<sup>19</sup> Systat Software Inc

os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

## **RESULTADOS**

### **BIOQUÍMICA SÉRICA (BQS)**

#### **CREATINA QUINASE (CK)**

A análise da Tabela 1, considerando o grupo CT em uma avaliação contínua durante os dias de coleta, indica significativa ( $p \leq 0,05$ ) queda nas concentrações de CK no momento de mensuração seguinte ao 1º teste progressivo de velocidade (D2), com estabilização a partir de D10. Nos momentos 1, 2 e 31 os valores excederam o limite de referência (18-217U/L).

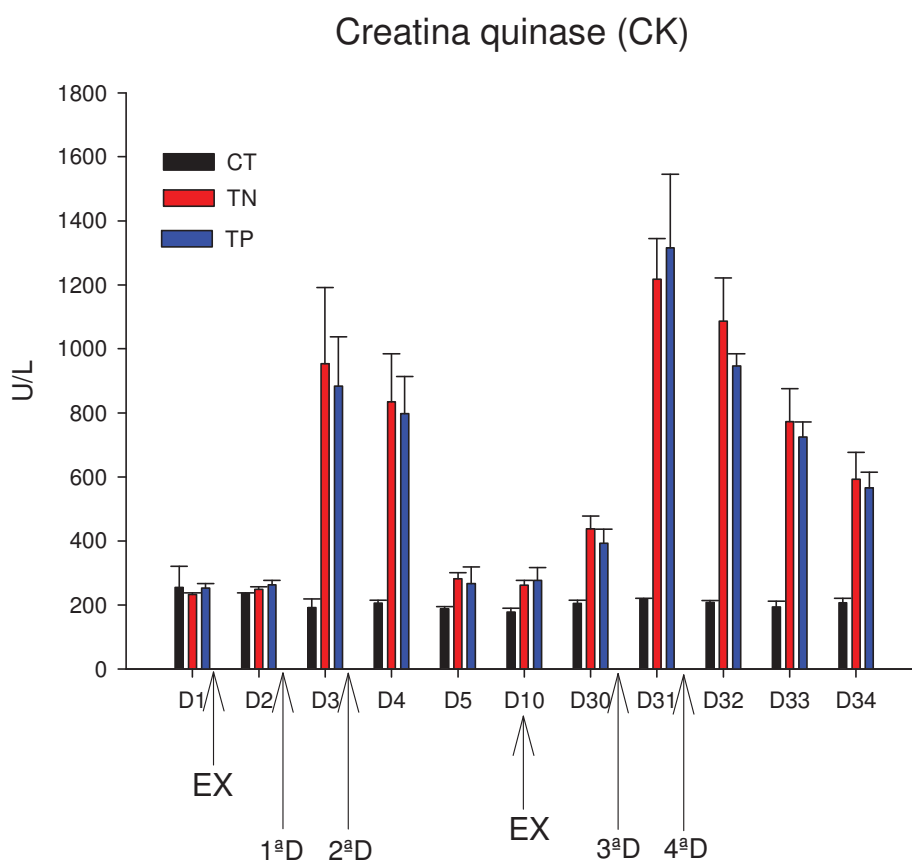
Os grupos tratados (TP e TN) não apresentaram aumento significativo dos valores de CK após o exercício progressivo. Contudo, evidenciaram expressiva elevação ( $p \leq 0,05$ ) nos valores 24hs após a 1ª dosagem de IMZ (D3) e mantendo a diferença – em menor proporção - após a 2ª dosagem (D4); atingindo concentrações que superaram em 4X o limite máximo de referência (217/L). Adicionalmente, 24hs após a terceira administração de IMZ (D31) o incremento nos valores séricos de CK foi ainda superior às medições das 1ª e 2ª dosagens alcançando concentrações 5X maiores, com tendência gradativa de regresso aos valores dentro da margem de referência, não registrados até o último momento de coleta de amostras para a referida variável (D34).

Uma análise conjunta da Tabela 1 e da Figura 3 indica não haver diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre os grupos TP e TN. As únicas igualdades estatísticas entre grupo CT e os grupos TP e TN foram nos dias 1, 4, 5 e 10 .

**Tabela 2.** Variações das concentrações séricas de creatina quinase (CK-U/L) intra e entre os grupos controle (CT) Theileria positivo (TP) e Theileria negativo (TN) durante os 34 dias de avaliação.

	Dias											
	Exercício					Exercício						
	1	2	3	4	5	10	30	31	32	33	34	
CT n=11	254,15 ±	235,7 ±	191,7 ±	205,6 ±	187,1 ±	177,9 ±	204,35 ±	217,8 ±	208,1 ±	193,5 ±	207,3 ±	
	219,12Ba	7,32Aa	89,56ABa	29,11Ba	23,18Ba	39,62ABa	33,69ABa	8,62ABa	17,90ABa	59,77ABa	45,21Ba	
TP n=6	253 ±	263,17 ±	883,5 ±	797,17 ±	266,83 ±	276,83 ±	392,62 ±	1315,52 ±	946,94 ±	724,5 ±	565,8 ±	
	32,5Aa	31,25Ab	378,2Bb	284,82Ba	127,53Aa	96,32Aab	106,86Ab	562,21Cb	93,28BCb	116,37Bb	120,72Bb	
TN n=5	232,2 ±	248,6 ±	953,2 ±	835 ±	281,4 ±	261,8 ±	437,12 ±	1217,98 ±	1086,96 ±	772,27 ±	592,7 ±	
	12,97Aa	17,44Ab	531,43Bb	335,11Ba	44,29Aa	31,7Ab	90,88Ab	282,55Cb	299,93Cb	230BCb	188,8Bb	

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais na mesma linha, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ), Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p > 0,05$ ) pelo teste de Dunn's ( $X \pm DP$ ), Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN), Referência – 18-217 U/L (ROBINSON, 2003), As coletas – nos dias em que coincidiram – foram feitas antes da administração de IMZ e do exercício progressivo.



**Figura 2.** Representação gráfica referente às concentrações séricas de creatina quinase (CK-U/L), ( $\bar{X} \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX-exercício, 1<sup>a</sup>D, 2<sup>a</sup>D, 3<sup>a</sup>D, 4<sup>a</sup>D-dosagens de IMZ.

#### 4.1.2. ASPARTATO AMINOTRANSFERASE (AST)

A Tabela 3 evidencia o grupo controle sem diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre os dias de mensuração, independente da existência de teste de exercício incremental, não excedendo o limite de referência (330U/L). Os grupos tratados (TP e TN), de forma similar, apresentaram elevação significativa ( $p \leq 0,05$ ) nos valores de AST após a 1<sup>a</sup> (D3) e 2<sup>a</sup> (D4) dosagem de IMZ, e, valores significativamente superiores após a 3<sup>a</sup> (D31) e 4<sup>a</sup> (D32) administração.

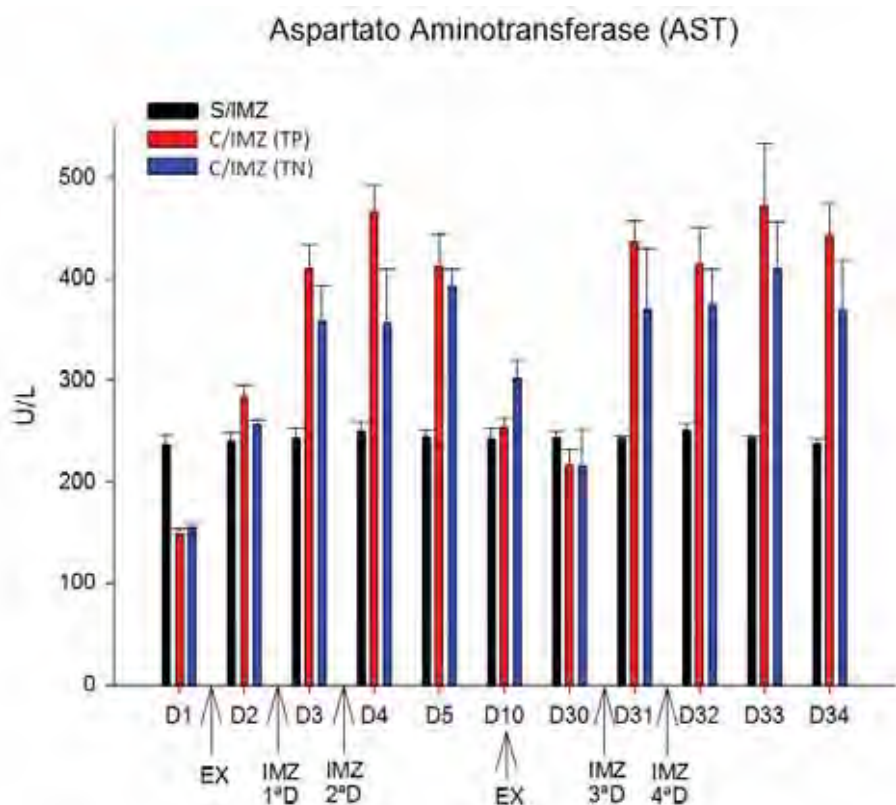
A figura 3 representa discrepância significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre os grupos. O único momento de uniformidade entre os três grupos foi D30. Não obstante, não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre os grupos tratados (TP e TN) no decorrer dos dias experimentais, inclusive ante aos quatro momentos de administração de IMZ.

**Tabela 3.** Variações das concentrações séricas de aspartato aminotransferase (AST-U/L) intra e entre os grupos controle (CT) Theileria positivo (TP) Theileria negativo (TN) durante os 34 dias de avaliação

	Dias										
	Exercício					Exercício					
	1	2	3	4	5	10	30	31	32	33	34
CT n=11	236,72 ± 33,38 Aa	240,44 ± 28,11 Aa	242,65 ± 34,85 Aa	250,22 ± 32,53 Aa	243,92 ± 22,36 Aa	242,25 ± 34,8 Aa	243,52 ± 22,27 Aa	243,15 ± 9,47 Aa	250,7 ± 22,76 Aa	243,11 ± 9,21 Aa	237,71 ± 13,36 Aa
TP n=6	148.59 ± 13.91 Ab	284.48 ± 28.47 Ab	409.55 ± 63.94 Bb	465.32 ± 72.34 Bb	412.23 ± 82.59 Bb	254.05 ± 24.33 Ab	216.5 ± 40.78 Aa	435.55 ± 55.86 Bb	414.84 ± 93.72 Bb	471.4 ± 162.4 Bb	442.63 ± 82.76 Bb
	155.46 ± 9.12 Ab	256.66 ± 9.09 Aab	358.62 ± 76.94 Bb	356.18 ± 120.3 Bab	393.56 ± 35.94 Bb	301.68 ± 42.34 Bc	215.64 ± 82.2 Aa	369.8 ± 133.6 Bab	374 ± 79.64 Bb	409.6 ± 102.61 Bb	368.78 ± 110.85 Bab
TN n=5											

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p > 0,05$ ) pelo teste de Dunn's ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN). EX – exercício. Referência: 141-330 U/L (ROBINSON, 2003)

As coletas – nos dias em que coincidiram – foram feitas antes da administração de IMZ e do exercício progressivo.



**Figura 3.** Representação gráfica referente às concentrações de aspartato aminotransferase (AST-U/L), ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT) *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX-exercício, 1<sup>a</sup>D, 2<sup>a</sup>D, 3<sup>a</sup>D, 4<sup>a</sup>D-dosagens de IMZ.

### FOSFATASE ALCALINA (FA)

A análise da Tabela 4 indica um comportamento quase uniforme em uma avaliação intra-grupos no decorrer dos dias de mensuração. Enquanto o grupo controle (S/IMZ) não evidenciou alterações significativas ( $p > 0,05$ ) nos valores de FA, os grupos tratados (TP e TN), de forma semelhante, apresentaram dissimilaridade estatística ( $p \leq 0,05$ ) entre as mensurações anteriores a 1<sup>o</sup> dose de IMZ (D1/D2) e após a 4<sup>a</sup> dose de IMZ (D32/D33).

A figura 7 caracteriza graficamente a diferença estatística entre os grupos. Observa-se que os dois primeiros momentos de diferença entre os grupos (D1 e D2) deveram-se às concentrações superiores de FA no grupo controle (S/IMZ), e, no dia 32 (D32), a diferença ocorreu pela superioridade dos valores de FA no grupo TP em comparação ao grupo TN e controle (S/IMZ). Não obstante, nenhum dos valores de FA excedeu o limite de referência (395U/L).

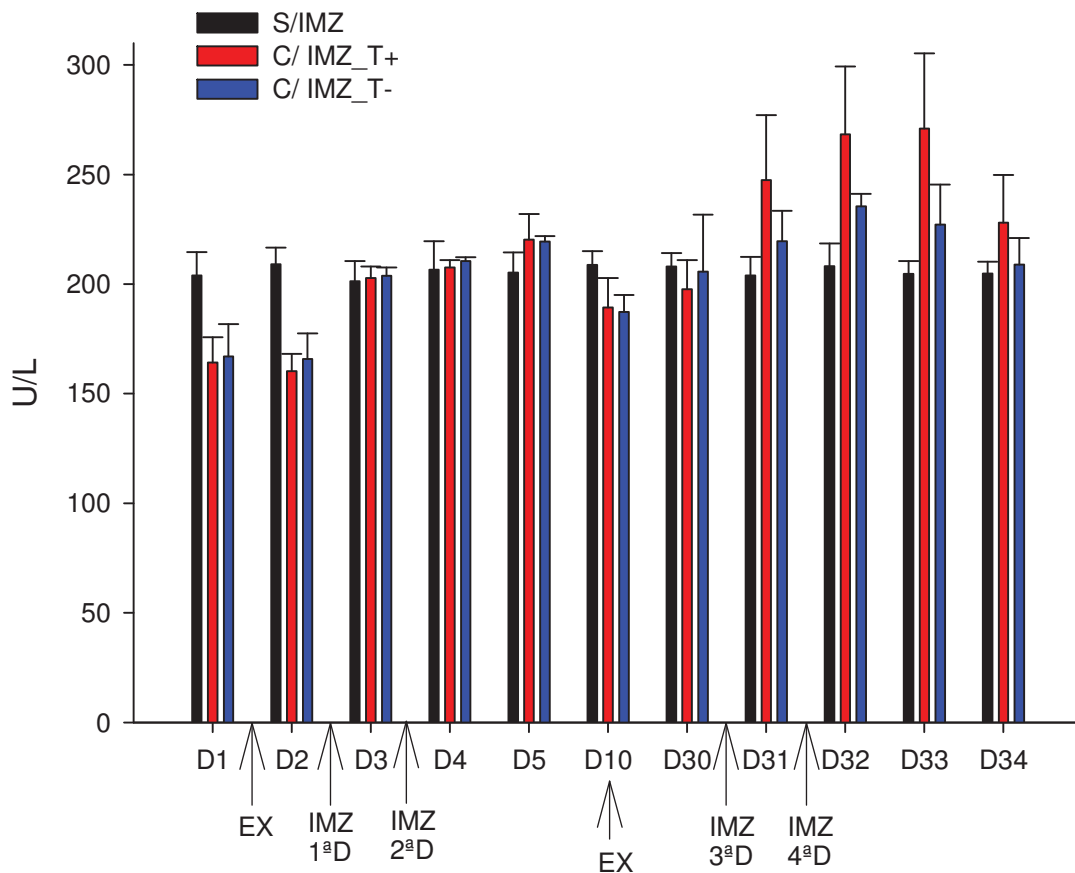
**Tabela 4.** Variações das concentrações séricas de fosfatase alcalina (FA-U/L) intra e entre os grupos controle (CT), Theileria positivo (TP) e theileria negativo (TN) durante os 34 dias de avaliação.

	Dias										
	Exercício					Exercício					
	1	2	3	4	5	10	30	31	32	33	34
CT n=11	203,95 ± 35,64Aa	209,05 ± 24,87Aa	201,39 ± 30,36Aa	206,5 ± 43,43Aa	205,24 ± 30,69Aa	208,7 ± 20,85Aa	208,11 ± 20,16Aa	203,93 ± 28,41Aa	208,2 ± 34,19Aa	204,64 ± 19,47Aa	204,75 ± 18,27Aa
TP n=6	164,22 ± 28,39Ab	160,3 ± 19,37Ab	202,8 ± 12,75ABa	207,6 ± 8,15ABa	220,38 ± 28,41ABa	189,32 ± 32,96ABa	197,63 ± 32,51ABa	247,37 ± 72,74ABa	268,43 ± 75,66Bb	271,03 ± 83,67Ba	228,03 ± 53,43ABa
	167,08 ± 32,79Ab	165,82 ± 26,21Ab	203,76 ± 8,508ABa	210,56 ± 3,91ABa	219,46 ± 5,39ABa	187,38 ± 17,21ABa	205,64 ± 58,12ABa	219,58 ± 30,98ABa	235,52 ± 12,59Bab	227,2 ± 40,88Ba	208,96 ± 27,15ABa

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN). Referência: 143-395 U/L.

As coletas – nos dias em que coincidiram – foram feitas antes da administração do IMZ e do exercício progressivo.

## Fosfatase alcalina (FA)



**Figura 4.** Representação gráfica referente às concentrações de fosfatase alcalina (FA-U/L), ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ.

## GAMAGLUTAMIL TRANSFERASE (GGT)

A Tabela 5 indica para o grupo controle, em uma avaliação contínua entre os dias de mensuração, diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) apenas para os dias D2 e D3 após o 1º teste progressivo de velocidade, contudo, sem exceder o limite de referência. Para o grupo TP, elevações acima o valor de referência (44U/L) após a administração de IMZ caracterizaram diferenças estatísticas ( $p \leq 0,05$ ), mais marcantes após a 3ª e 4ª administração de IMZ.

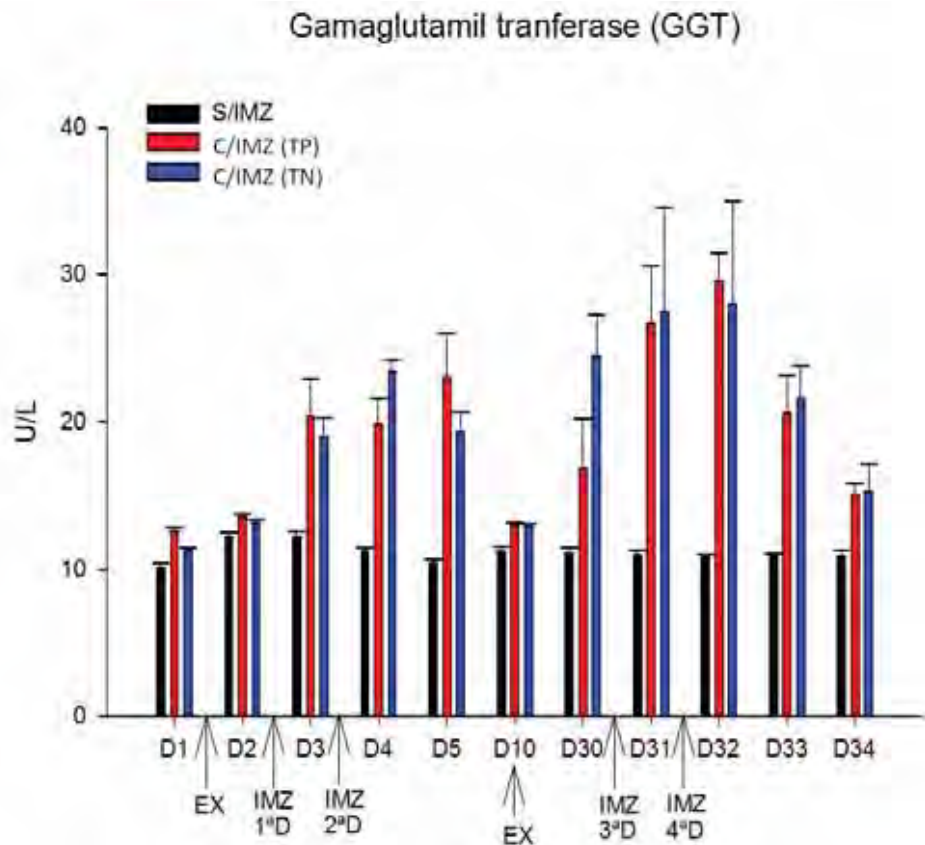
A Figura 5, em uma análise conjunta com a Tabela 5, representa, apesar da similaridade entre os grupos TP e TN, diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) entre o grupo CT e TP/TN em quase todos os momentos de mensuração, exceto D2, onde o grupo TN foi semelhante ao controle.

**Tabela 5.** Variações das concentrações séricas de gama glutamil transferase (GGT-U/L) intra e entre os grupos controle (CT) Theileria positivo (TP) e Theileria negativo (TN) durante os 34 dias de avaliação.

	Dias										
	Exercício					Exercício					
	1	2	3	4	5	10	30	31	32	33	34
CT n=11	10,14 ± 0,99 Aa	12,18 ± 1,15 Ba	12,21 ± 1,22 Ba	11,26 ± 0,84 ABa	10,41 ± 0,84 ABa	11,22 ± 1,14 ABa	11,08 ± 1,35 ABa	10,99 ± 1,18 ABa	10,83 ± 0,56 ABa	10,89 ± 0,53 ABa	10,95 ± 1,24 ABa
	Exercício	Administração IMZ				Exercício	Administração IMZ				
	1	2	3	4	5	10	30	31	32	33	34
TP n=6	12,58 ± 0,76 Bb	13,6 ± 0,29 Bb	20,4 ± 6,25 Ab	19,85 ± 4,35 Ab	23,05 ± 7,21 Ab	13,1 ± 0,43 Bb	16,89 ± 8,23 Bb	26,77 ± 9,37 Ab	29,62 ± 4,66 Ab	20,61 ± 6,42 Ab	15,11 ± 1,79 Bb
TN n=5	11,33 ± 0,38 Ab	13,21 ± 2,83Aab	19,02 ± 1,81 Bb	23,47 ± 3,07 Bb	19,50 ± 0,39 Bb	12,94 ± 6,4 Ab	24,48 ± 15,86 Bb	27,50 ± 15,73 Bb	28,04 ± 5,07 Bb	21,61 ± 4,31 Ab	15,27 ± 2,83 Ab

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN). Referência: 4-44 U/L (ROBINSON, 2003).

As coletas – nos dias em que coincidiram – foram feitas antes da administração de IMZ e do exercício progressivo.



**Figura 5.** Representação gráfica referente as concentrações de gama glutamil transferase (GGT-U/L), ( $\bar{x} \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX-exercício, 1<sup>a</sup>D, 2<sup>a</sup>D, 3<sup>a</sup>D, 4<sup>a</sup>D-dosagens de IMZ.

### URÉIA (UR)

A Tabela 6 indica que numa avaliação intra-grupos, o grupo TP as diferenças estatísticas ( $p \leq 0,05$ ) com valores acima do limite superior de referência (24mg/dL) residiram após a 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> dosagem de IMZ (D3-D4). Nos demais dias de medição, a despeito das diferenças, as concentrações de ureia mantiveram-se em tendência decrescente. Para o grupo TN, houve diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) entre o momento D3, D4 e D5. Para os demais momentos de mensuração, as concentrações de ureia mantiveram-se estatisticamente semelhantes.

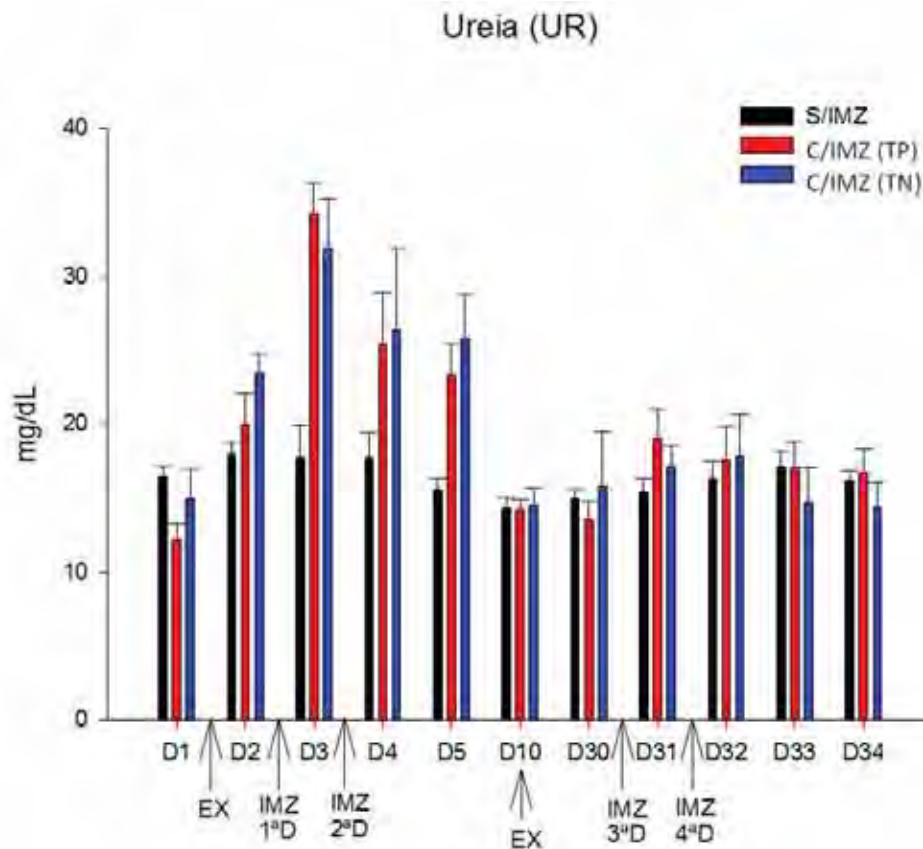
A Tabela 6 e a Figura 6 evidenciam diferenças estatísticas ( $p \leq 0,05$ ) entre os grupos controle e TP/TN após a 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> dosagem de IMZ. A partir de D30, mesmo ante a terceira e quarta dosagem, não houve diferença entre o grupo controle e grupos tratados.

**Tabela 6.** Variações das concentrações séricas de uréia (UR-mg/dL) intra e entre os grupos controle (CT), Theileria positivo (TP) e Theileria negativo (TN) durante os 34 dias de avaliação.

	Dias										
	Exercício					Exercício					
	1	2	3	4	5	10	30	31	32	33	34
CT n=11	16,4 ± 2,3 Aa	18,01 ± 2,62 Aa	17,76 ± 7,06 Aa	17,73 ± 5,51 Aa	15,53 ± 2,57 Aa	14,29 ± 2,49 Aa	14,99 ± 1,86 Aa	15,43 ± 2,96 Aa	16,35 ± 3,82 Aa	17,13 ± 3,57 Aa	16,19 ± 2,19 Aa
TP n=6	Exercício	Administração IMZ			5	Exercício	Administração IMZ		32	33	34
	1	2	3	4		10	30	31			
	12,25 ± 2,56 Ab	20,04 ± 5,01 ABab	34,27 ± 5,03 Cab	25,41 ± 8,5 Bb	23,33 ± 5,28 Bb	14,2 ± 1,73Ab	13,53 ± 3,07 Aa	19,04 ± 4,81 Ba	17,55 ± 5,61 ABa	17,08 ± 4,25 ABa	16,73 ± 3,94 Aa
TN n=5	15,01 ± 0,38 Aab	23,46 ± 2,83 ABb	31,87 ± 1,81 Cc	26,33 ± 3,07 Bb	25,75 ± 0,39 Bb	14,56 ± 6,4 Ab	15,85 ± 15,86 Aa	17,11 ± 15,73 Aa	17,81 ± 5,07 Aa	14,70 ± 4,31 Aa	14,42 ± 2,83 Aa

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN).. Referência: 11-24 mg/dL (ROBINSON, 2003).

As coletas – nos dias em que coincidiram – foram feitas antes da administração IMZ e do exercício progressivo (EX)..



**Figura 6.** Representação gráfica referente as concentrações de ureia (UR-mg/dL), ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX-exercício, 1<sup>a</sup>D, 2<sup>a</sup>D, 3<sup>a</sup>D, 4<sup>a</sup>D-dosagens de IMZ.

### CREATININA (CR)

A Tabela 7 indica pouca diferença intra-grupos no decorrer dos dias de mensuração. Somente houve diferença significativa ( $p \leq 0,05$ ) para o grupo TN entre D4 e D33, não exercendo a administração de IMZ qualquer influência nos concentrações de CR.

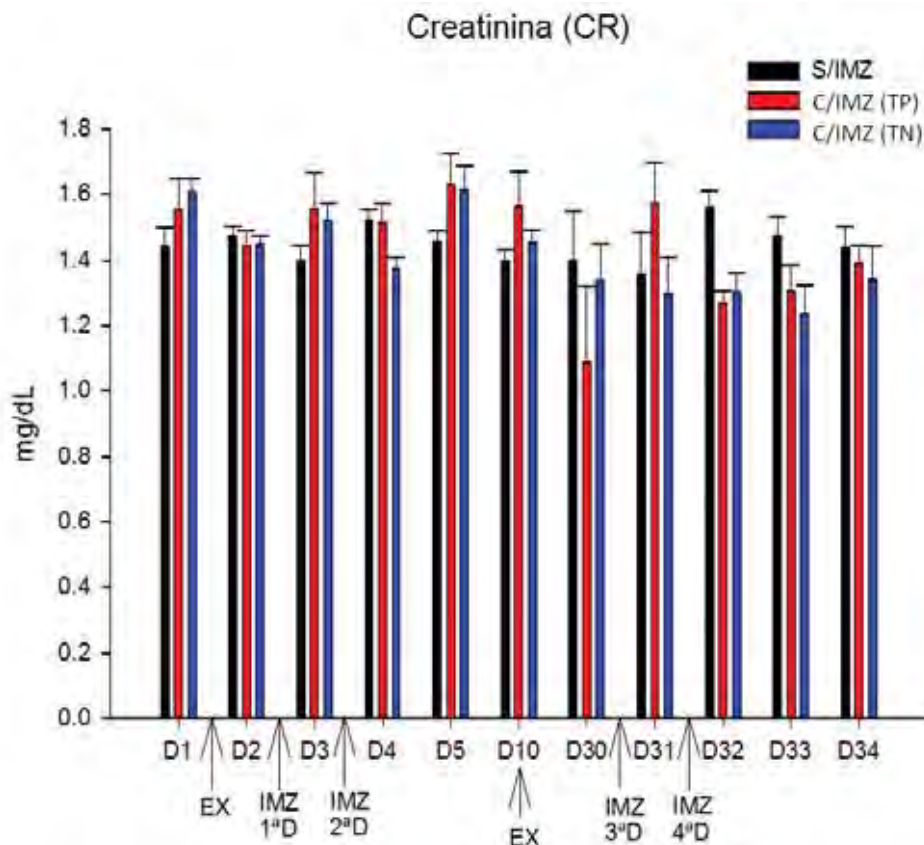
A Figura 7 evidencia a diferença estatística entre os grupos CT e TP/TN apenas após a 2<sup>a</sup> administração de IMZ (D4) e após a 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> administrações de IMZ (D31 e D32).

**Tabela 7.** Variações das concentrações séricas de creatinina (CR-mg/dL) intra e entre os grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) durante os 34 dias de avaliação

	Dias										
	Exercício					Exercício					
	1	2	3	4	5	10	30	31	32	33	34
CT n=11	1,44 ± 0,19 Aa	1,47 ± 0,09 Aa	1,4 ± 0,15 Aa	1,52 ± 0,11 Aa	1,46 ± 0,1 Aa	1,4 ± 0,1 Aa	1,4 ± 0,5 Aa	1,36 ± 0,42 Aa	1,56 ± 0,16 Aa	1,47 ± 0,19 Aa	1,44 ± 0,21 Aa
	Exercício	Administração IMZ				Exercício	Administração IMZ				
	1	2	3	4	5	10	30	31	32	33	34
TP n=6	1,55 ± 0,23 Ba	1,44 ± 0,11 Ba	1,56 ± 0,26 Ba	1,51 ± 0,14 Bb	1,63 ± 0,24 Ba	1,56 ± 0,26 Ba	1,09 ± 0,57 Ba	1,57 ± 0,32 Ba	1,27 ± 0,09 Bb	1,3 ± 0,2 Bb	1,39 ± 0,13 Ba
TN n=5	1,61 ± 0,09 Aa	1,45 ± 0,06 ABa	1,52 ± 0,12 ABa	1,37 ± 0,08 ABab	1,62 ± 0,16 Aa	1,45 ± 0,08 ABa	1,34 ± 0,24 ABa	1,3 ± 0,25 ABa	1,3 ± 0,13 ABa	1,24 ± 0,19 Bab	1,34 ± 0,23 ABa

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN). Referência: 0,9-2,1 mg/dL (ROBINSON, 2003).

As coletas – nos dias em que coincidiram – foram feitas antes da administração de IMZ e do exercício progressivo.



**Figura 7.** Representação gráfica referente as concentrações de creatinina (CR- mg/dL) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ.

### HEMÁCIAS (He)

A Tabela 8 e a Figura 10 indicam a não existência de diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre os grupos CT e tratado (TP e TN). Não obstante, para os grupos TP, observa-se diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) em D40. Para o grupo TN, as diferenças puderam ser observadas entre D10, D30 e D40. Apesar das diferenças, nenhuma das mensurações excedeu o limite máximo de referência ( $12 \times 10^6 \mu\text{L}$ ).

### HEMATÓCRITO (Ht)

A Tabela 9 e a Figura 9 indicam a não existência de diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre os grupos CT e tratado (TP e TN). Não obstante, para os grupos TP, observa-se diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) entre D40 e os demais dias de mensuração. Para o grupo TN, as diferenças puderam ser observadas em D30 e D40. Apesar das diferenças, nenhuma das mensurações excedeu o limite máximo de referência (53%).

## **PLAQUETAS (PLQ)**

A Tabela 10, em análise intra-grupos, indica diferenças estatísticas significativas ( $p \leq 0,05$ ) para o grupo TP na mensuração de D30. Para o grupo TN, as diferenças estatísticas quanto a contagem de plaquetas foram observadas em D30 e D40.

A Figura 10 representa a existência de diferenças estatísticas entre os grupos em D30 (superioridade de valores para o grupo controle) e D40 (superioridade de valores para os grupos TP e TN). Observa-se para os grupos TP e TN tendência de queda dos valores plaquetários mensurados de D1 até D30, contudo, em D40, os valores superaram os dias de medições anteriores.

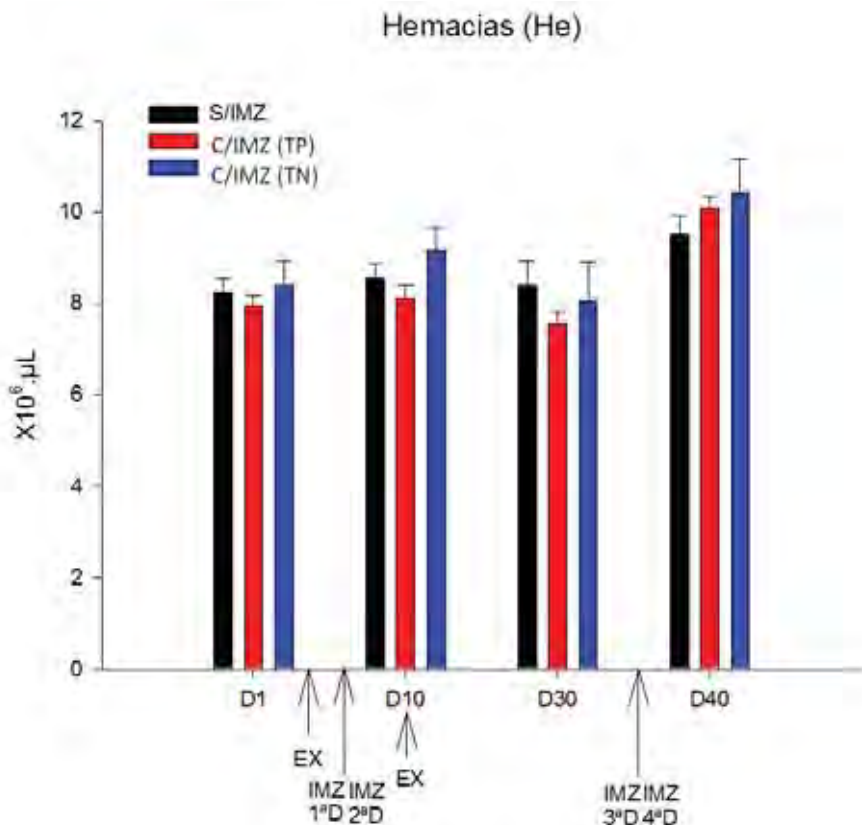
## **HEMOGLOBINA (Hb)**

Conforme revela a Tabela 9 e a Figura 11, houve diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) dos valores séricos de hemoglobina, entre os grupos experimentais, no primeiro (D1) e último (D40) dias de mensuração. O grupo TP a concentração de hemoglobina comportou-se de forma crescente com diferenças estatísticas entre D1, D10-D30 e D40. O grupo TN mostrou similaridade estatística ( $p > 0,05$ ) entre D1 e 30, contudo, D10 e D40 diferiram estatisticamente ( $p \leq 0,05$ ) dos demais e entre si.

**Tabela 8.** Contagem de hemácias (He) intra e entre os grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) durante os dias de avaliação.

	Dias					
	Exercício		Exercício		30	40
	1	2	3	10		
CT n=11	8,24±1,08 Aa		8,55±1,09 Aa		8,4±1,77 Aa	9,53±1,31 Aa
TP n=6	7,94±0,53 Aa			8,13±0,6 Aa	7,55±0,58 Aa	10,11±0,53 Ba
TN n=5	8,41±1,21 ABa			9,17±1,13 Aa	8,06±1,93 Ba	10,44±1,62 Ca

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais na mesma linha, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN). Referência: 6-12  $\times 10^6 \cdot \mu L$  (Cowell and Tyler, 2002). As coletas – nos dias em que coincidiram – foram feitas antes da administração de IMZ

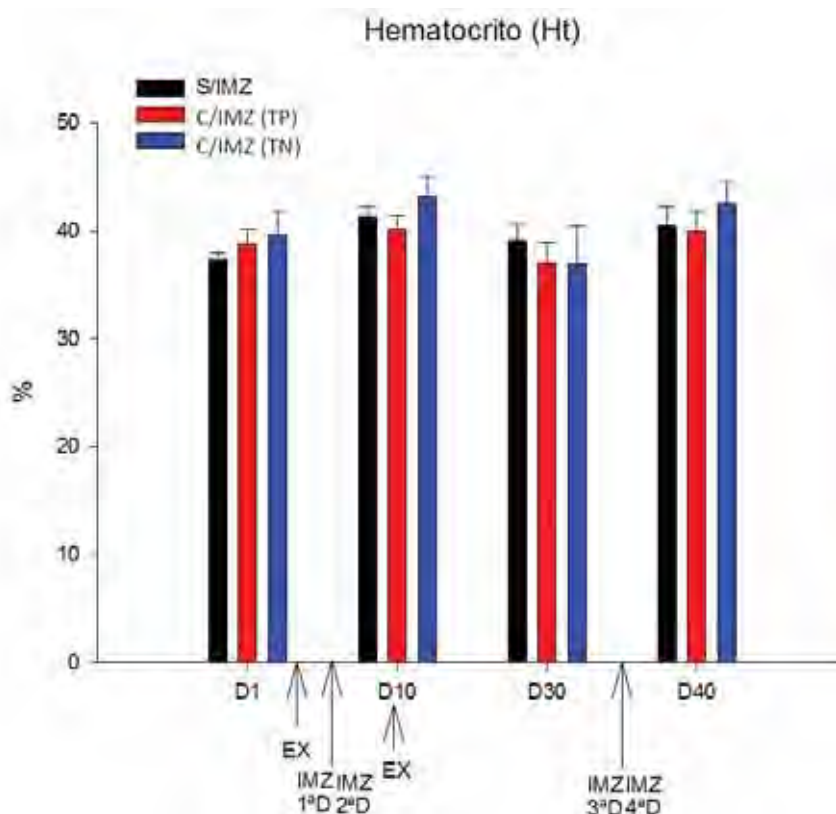


**Figura 8.** Representação gráfica referente a contagem de hemácias (He- $X10^6 \cdot \mu L$ ), ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ.

**Tabela 9.** Hematócrito (Ht-%) intra e entre os grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) durante os dias de avaliação

	Dias					
	Exercício		Exercício		30	40
	1	2 3	10	31		
CT n=11	37,38±2,04Aa		41,31±3,32 Aa		39,08±4,91Aa	40,44±6,18 Aa
TP n=6	38,83±3,34Aa		40,13±3,19 Aa		37,05±4,49Aa	40±4,41 Ba
TN n=5	39,62±4,9 Aa		43,24±4,12 Aa		36,96±7,84Ba	42,54±4,41 Aca

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais na mesma linha, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN). Referência: 29-53% (ROBINSON, 2003).

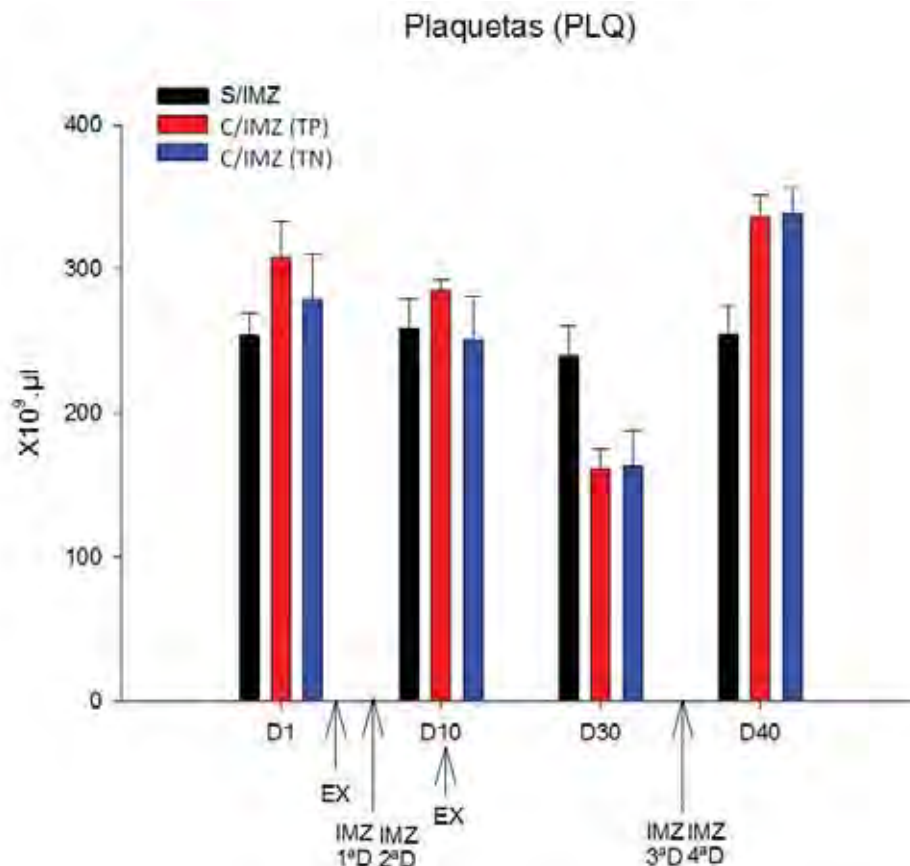


**Figura 9.** Representação gráfica referente ao hematócrito (Ht-%) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ.

**Tabela 10.** Contagem de plaquetas (PLQ) intra e entre os grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) durante os dias de avaliação.

	Dias			
	Exercício		Exercício	
	1	10	30	40
CT n=11	254 ± 51,86 Aa	259 ± 66,95Aa	240,18 ± 69,33Aa	254,81 ± 68,16Aa
TP n=6	308,33± 60,34Aa		285,5± 17,76Aa	161,67 ± 32,9Bab
				336,17 ± 38,16Ab
TN n=5	278,6 ±70,67ACa		250,8± 67,52Aa	163 ± 54,77 Bb
				338,6 ± 39,97 Cb

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais na mesma linha, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN). Referência:  $80-397 \times 10^9 \mu\text{l}$  (Cowell and Tyler, 2002).

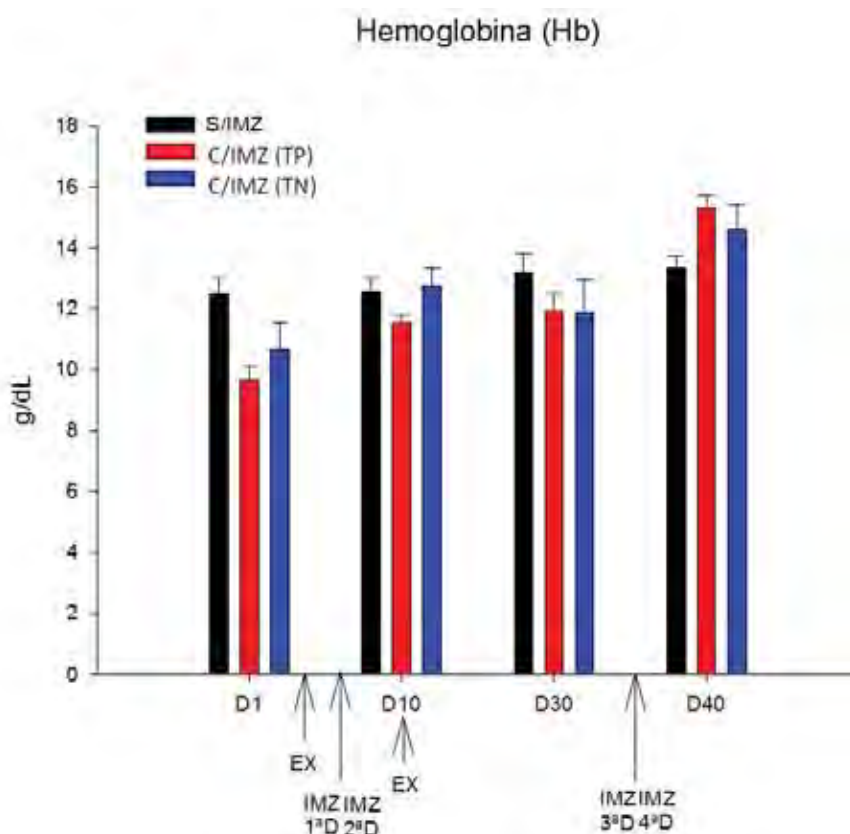


**Figura 10.** Representação gráfica referente a contagem de plaquetas (PLQ-  $X10^9 \mu\text{l}$ ) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT, *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX- exercício, 1<sup>a</sup>D, 2<sup>a</sup>D, 3<sup>a</sup>D, 4<sup>a</sup>D-dosagens de IMZ.

**Tabela 11.** Hemoglobina (Hb) intra e entre os grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) durante os dias de avaliação.

	Dias					
	Exercício		Exercício		30	40
	1	10	10	30		
CT n=11	12,52 ± 1,66 Aa	12,56 ± 1,44Aa	13,18 ± 2,06 Aa	13,34 ± 1,34 Aa		
TP n=6	9,67 ± 1,07 Ab		11,53 ± 0,69Ba	11,92 ± 1,41 Ba		15,3 ± 1,05 Cb
TN n=5	10,7 ± 1,86 Aab		14,8 ± 1,28 Ba	11,9 ± 2,38 Aa		14,6 ± 1,87 abC

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais na mesma linha, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN). Referência: 11-19g/dL (COWELL & TYLER, 2002).



**Figura 11.** Representação gráfica referente a hemoglobina (Hb-g/dL) média  $\pm$  erro padrão da média ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ.

### **Leucócitos (Le)**

Conforme análise da Figura 10 e Tabela 16, não se observa diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre os grupos controle (S/IMZ) e tratado (TP e TN) em qualquer dos dias de mensuração. Em análise comparativa intra-grupos, somente o grupo T- evidenciou diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) entre D30 e D40.

### **Volume corpuscular médio (VCM)**

Analisando os resultados para o volume corpuscular médio (VCM), representados na Tabela 13 e Figura 13, vê-se não haver diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre os grupos controle (S/IMZ) e tratado (TP e TN). Não obstante, para o grupo TP, o momento D40 diferiu estatisticamente ( $p \leq 0,05$ ) dos demais, e, para o grupo TN, observa-se diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) apenas entre os momentos D30 e D40.

### **Hemoglobina corpuscular média (HCM)**

A análise da Tabela 14, indica em análise intra-grupo, diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) para o grupo controle em D10, mesmo não excedendo os valores de referência (19pg). Para o grupo TN, observa-se diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) apenas entre os momentos D30 e D40. A Figura 14 representa a existência de diferença estatística entre os grupos avaliados apenas durante o 1º dia (D1).

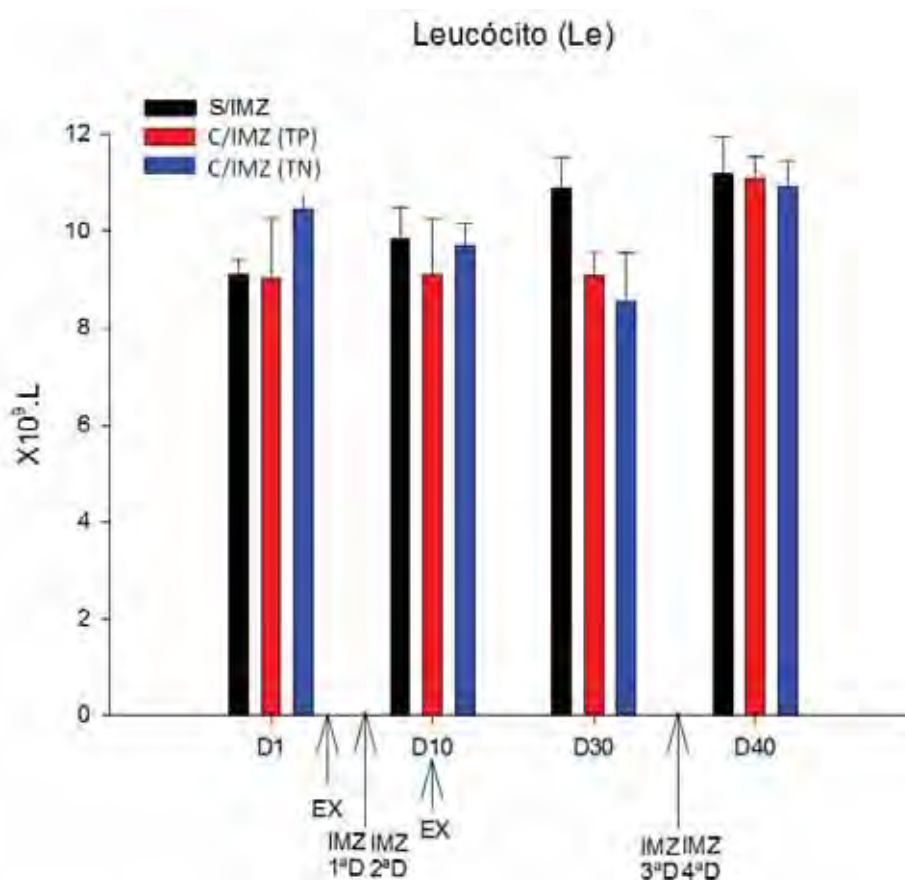
### **Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)**

Avaliando a Tabela 15, nota-se apesar de ainda dentro dos valores máximos de referência (37g/dL), o grupo controle evidenciou diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) entre D1-D30 e D40. Para o grupo TP observa-se haver diferença estatística entre os momentos D10 e D40. Para o grupo TN, observa-se haver diferença estatística entre os momentos D30 e D40.

**Tabela 12.** Contagem de leucócitos totais (Le) intra e entre os grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) durante os dias de avaliação.

	Dias					
	Exercício		Exercício		30	40
	1	2 3	10	31		
CT n=11	9,11±1,06Aa		9,84±2,09Aa		10,88±2,08Aa	11,18±2,52 Aa
TP n=6	9,03±2,99Aa		9,1±2,82 Aa		9,08±1,21 Aa	11,08±1,15 Aa
TN n=5	10,46±2,88Aa		9,72±1,01Aa		8,54±2,27ABa	10,92±1,16ACa

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais na mesma linha, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN). Referência:  $6-12 \times 10^9$ .L (COWELL & TYLER, 2002).

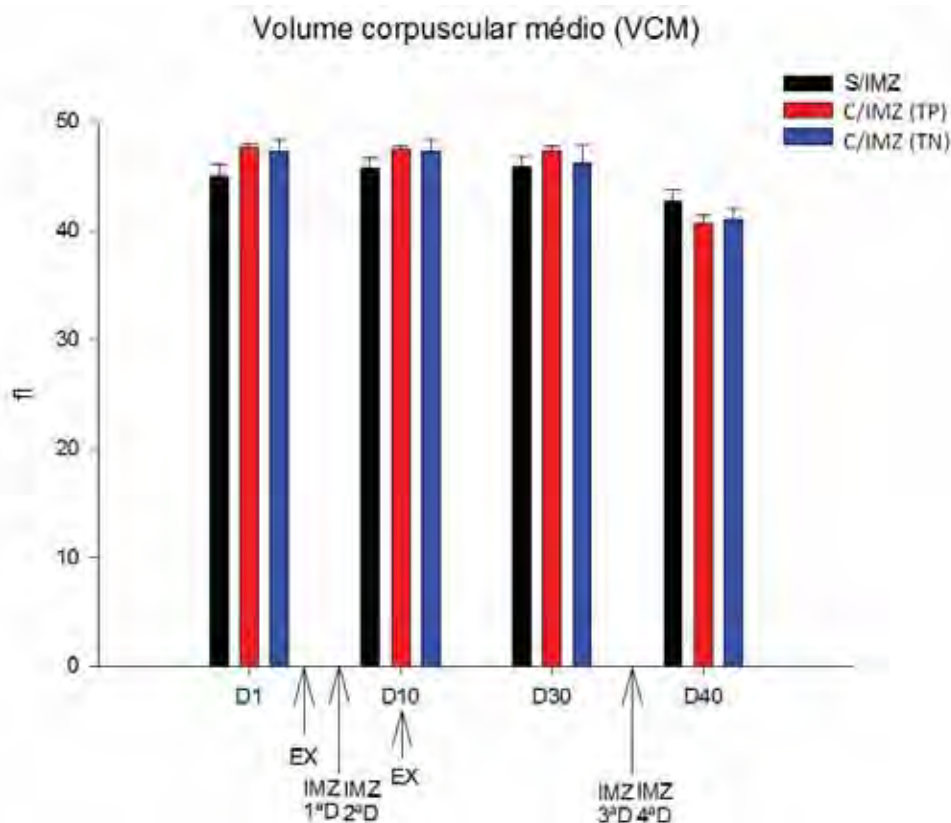


**Figura 12.** Representação gráfica referente a contagem de leucócitos (Le- $X10^9.L$ ) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT, *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX-exercício, 1<sup>a</sup>D, 2<sup>a</sup>D, 3<sup>a</sup>D, 4<sup>a</sup>D-dosagens de IMZ.

**Tabela 13.** Volume corpuscular médio (VCM) intra e entre os grupos controle CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) durante os dias de avaliação.

	Dias					
	Exercício		Exercício		30	40
	1	2 3	10	31		
CT n=11	45,1±3,49 Aa		45,79±3,29Aa		45,93±2,93 Aa	42,7±3,43 Aa
TP n=6	47,73±0,78Aa		47,51±0,61Aa		47,35±1,09 Aa	40,69±1,81Ba
TN n=5	47,28±2,51Aa		47,29±2,54Aa		46,19±3,88ABa	41±2,44 ACa

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais na mesma linha, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN). Referência: 34-58 fl (COWELL & TYLER, 2002).

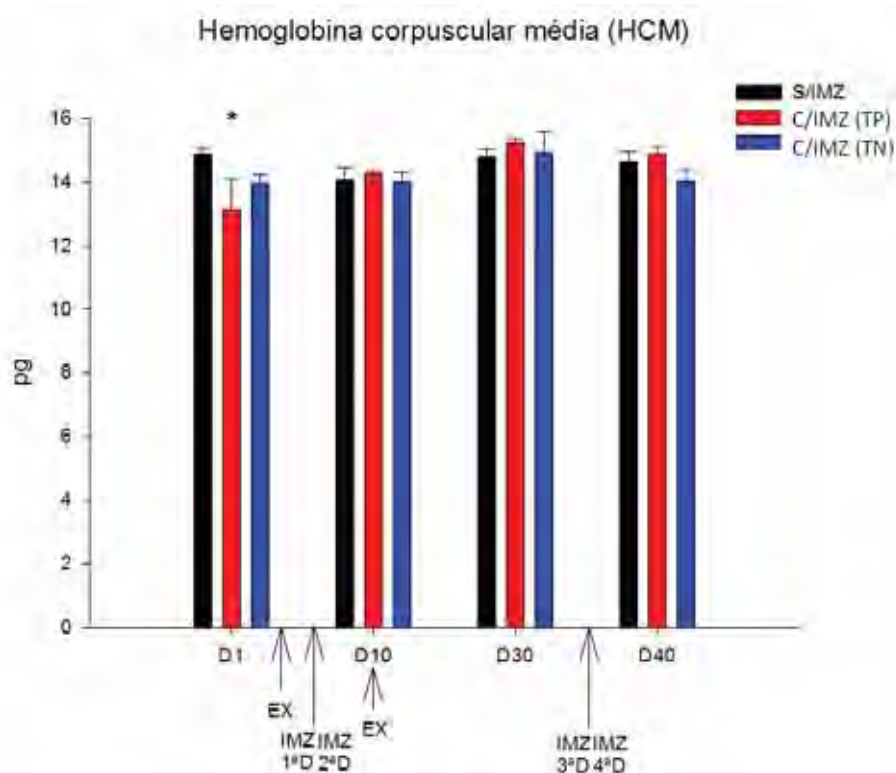


**Figura 13.** Representação gráfica referente ao volume corpuscular médio (VCM-fl) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ

**Tabela 14.** Hemoglobina corpuscular média (HCM) intra e entre os grupos controle CT), Ttheileria positivo (TP) e Theileria negativo (TN) durante os dias de avaliação.

	Dias							
	Exercício		Exercício					
	1	2	3	10	30	31	40	
CT n=11	14,87±0,56Aa		14,04±1,26Ba				14,77±0,82 Aa	14,63±1,06ABa
TP n=6	13,13±2,34Ab			14,25±0,18Ab	15,23±0,32 Ab		14,88±0,63 Ab	
TN n=5	13.95±0.6Aab		13.97±0.73Aa				14.91±1.47 Ba	14.04±0.8 ACa

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais na mesma linha, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN). Referência: 13-19 pg (COWELL & TYLER, 2002).

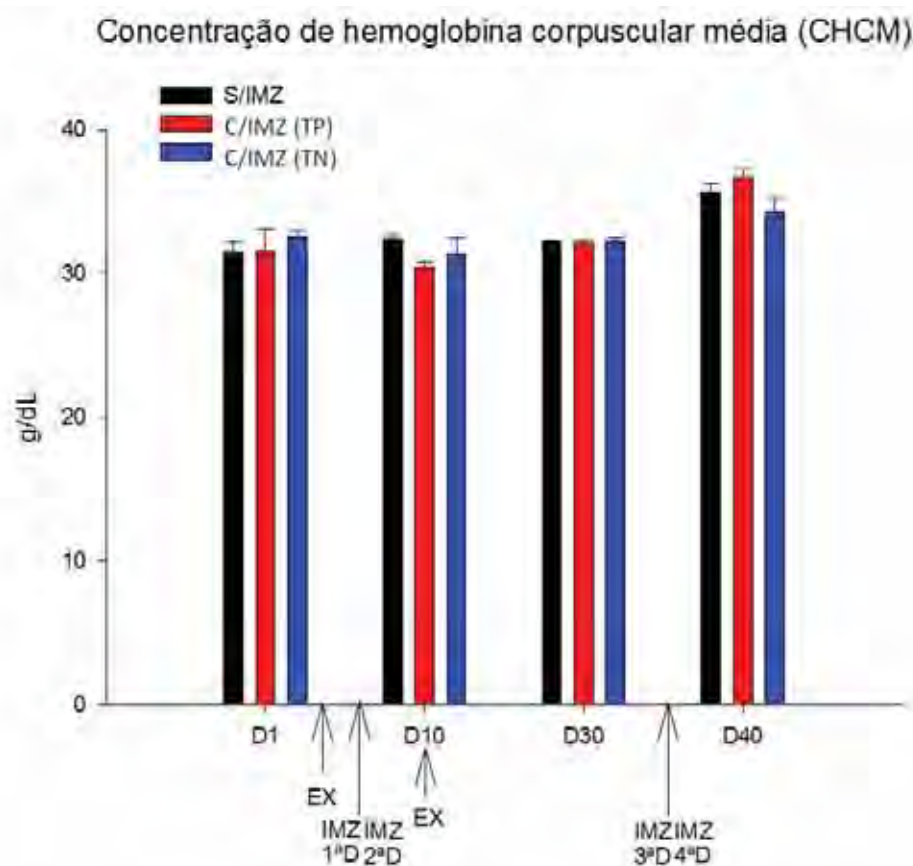


**Figura 14.** Representação gráfica referente a hemoglobina corpuscular média (HCM-pg) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), Theileria positivo (TP) e Theileria negativo (TN). EX-exercício, 1ªD, 2ªD, 3ªD, 4ªD-dosagens de IMZ

**Tabela 15.** Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) intra e entre os grupos controle CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN) durante os 40 dias de avaliação.

	Dias				
	Exercício		Exercício		40
	1	10	30	40	
CT n=11	31,45±2,46 Aa	32,38±1,05 ABa	32,19±0,42 Aa	35,68±2,06 Ba	
TP n=6	31,54±3,64 ABa		30,49±0,64 Aab	32,17±0,31 ABa	36,68±1,42 Ba
		2 3		30 31	
TN n=5	32,58±0,84 Aa		31,34±2,62 Ab	32,25±0,56 Ba	34,29±2,16 ACa

Médias seguidas de letras maiúsculas iguais na mesma linha, não diferem entre si  $p \leq 0,05$  pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Médias seguidas de letras minúsculas iguais na mesma coluna, não diferem entre si ( $p \leq 0,05$ ) pelo teste Tukey ( $X \pm DP$ ). Colunas em cinza – momentos de administração de IMZ (grupos TP e TN). Referência: 31-37 g/dl (COWELL & TYLER, 2002).



**Figura 15.** Representação gráfica referente a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM-g/dl) ( $X \pm EP$ ) dos equinos dos grupos controle (CT), *Theileria* positivo (TP) e *Theileria* negativo (TN). EX-exercício, 1<sup>a</sup>D, 2<sup>a</sup>D, 3<sup>a</sup>D, 4<sup>a</sup>D-dosagens de IMZ

## DISCUSSÃO

Objetivando a resolução dos sinais clínicos, e eliminação dos parasitas do sangue a terapêutica contra a Teileriose, à despeito das diferentes opções farmacológicas disponíveis, considera o dipropionato de imidocarb como a droga de escolha (VIAL, et al., 2006). Contudo, a ampla diversidade e disparidade de regimes posológicos (Tabela 16) devem ser cuidadosamente consideradas ao tratar-se de um fármaco com possíveis múltiplos efeitos colaterais.

**Tabela 16.** Relação de regimes posológicos frequentemente utilizados na terapêutica contra *Teileriose*.

DOSE	VIA	FREQUÊNCIA	REFERÊNCIA
4mg/kg	IM	SID/ 3X 24-24hs	FERREIRA & DELL'PORTO, 1999
4mg/kg	IM	SID/ 4X 72-72hs	ZWEYGARTH & LOPEZ-REBOLLAR, 2002 KOBLOCK, 1995; KERBER et al, 1999 ZEIMER & BLOOM, 1999
4mg/kg	IM	SID/ 3X 72-72hs	TAKEET et al., 2009
4mg/kg	IM	SID/ 3X 24-24hs	SAKHA, 2007
2-4mg/Kg	IM	SID/ 2X 24-24hs	PHIPPS et al. 1996
2,4mg/Kg	IM	SID/ 2X 24-24hs	BELLOLI et al. 2002

Talvez, avaliando tais características (discrepâncias posológicas) compreendamos a potencial toxicidade do fármaco descrito por diversos autores (WALL et al. 2004; MEYER et al., 2005).. Adicionalmente, a administração do dipropionato de imidocarb sem confirmação diagnóstica de *Teileriose*, justificada apenas pela redução do desempenho atlético (PIOTTO, 2009; BOTTEON, et al., 2005), pode exercer um caráter multiplicador e amplificador em disfunções orgânicas, que, aí sim, são capazes de exercer influência deletéria no desempenho atlético desses animais. Ademais, vale salientar que os competidores equinos não raro são submetidos a intensas rotinas de treinamento, trânsito constante entre eventos e sucessivas inscrições em provas semanais, fato que por si só representa um considerável desafio psicológico e fisiológico.

No presente trabalho, optou-se pela separação dos grupos experimentais em *Theileria equi* positivo (TP) e negativo (TN), baseados no teste diagnóstico molecular (*nested-PCR*) e ainda submetendo-os a dois testes progressivos de velocidade em esteira rolante de alta performance com um intervalo de 10 dias, buscou do decorrer do período de avaliação reproduzir duas seções de treinamento aos distintos grupos experimentais.

Uma questão importante foi a utilização dos equinos como controle próprio, antes da efetiva separação diagnóstica entre positivos e negativos. Tal fato torna a comparação entre os grupos mais uniforme e livre de discrepâncias individuais.

A administração do dipropionato de imidocarb a ambos os grupos, objetivou, com o grupo positivo (TP), representar um protocolo de tratamento a um grupo corretamente caracterizado como positivo (*nested-PCR*), contudo em caráter assintomático, e, com o grupo negativo (TN), mimetizar a prática corrente de administração inadvertida do dipropionato de imidocarb sem comprovação diagnóstica.

A seleção dos 40 dias de coleta de material biológico para a avaliação bioquímica e hematológica foi baseada no intervalo de aproximadamente 30 dias entre as duas administrações preconizadas pelo fabricante. A primeira, representando o objetivo de remissão clínica e a segunda, representando caráter profilático. Adicionalmente, os momentos de coleta foram concentrados nos dias subsequentes a administração do fármaco, buscando determinar as possíveis alterações evidenciadas pela elevação ou queda dos marcadores biológicos (bioquímicos e hematológicos) selecionados.

Em observação ao delineamento experimental, é relevante considerar que a 1ª dosagem de IMZ é feita 24hs após o 1º teste progressivo de velocidade (D2), e que a coleta de material para avaliação das variáveis nesse dia, e em todos os demais coincidentes, foi feita antes da administração do fármaco. Dessa forma faz-se clara a distinção entre alterações devidas ao exercício e àquelas sob influência do fármaco em avaliação.

O fato dos animais participantes do presente estudo já estarem condicionados ao exercício na esteira rolante devido a participações em experimentos anteriores explica os valores obtidos antes do exercício acima das concentrações de referência (ROBINSON, 2003) (Tabela 1). FERRAZ et al,

2010, trabalhando com cavalos de polo, encontrou média de valores basais semelhantes ao presente estudo, podemos supor assim que o estilo de trabalho exercido pelo cavalo, condicionando-o a rotinas constantes de treinamentos, podem elevar os valores basais de CK sem clínica nociva ao organismo. RIBEIRO et al (2004), em estudo com equinos submetidos a provas de resistência, não encontraram diferença significativa entre os valores de CK antes e após o exercício, caracterizando ajuste do exercício progressivo ao condicionamento físico dos animais utilizados. Adicionalmente devemos considerar a diversidade de padrões de referência existentes e contrastantes entre diversos autores (Tabela 17).

**Tabela 17.** Faixas de referências para mensuração de creatina quinase (U/L) segundo diferentes autores.

AUTORES	FAIXA DE REFERÊNCIA (U/L)
DUNCAN et al., 1994	60 – 330
ROSE & HORSON, 1994	100 – 300
MEYER et al., 1995	86 – 140
KANEKO et al., 1997	2,4 – 23,4
Meyer & harver, 1998	113 – 133
ROBINSON, 2003	18 - 217
FERRAZ et al., 2010	255 - 345
TEIXEIRA-NETO et al., 2008	279 - 413

Em uma análise conjunta da figura 2 e da tabela 2, observa-se que a elevação significativa ( $P \leq 0,05$ ) das concentrações de CK em ambos os grupos (TP e TN) deveu-se diretamente ao dipropionato de imidocarb e não ao exercício. Após a 2ª dosagem (D4), as concentrações mesmo ainda expressivamente acima da faixa de referência máxima para a espécie (217U/L) mostravam tendência de redução. Dia 30 (D30) antes da 3ª dosagem os valores de CK apresentavam semelhança estatística ( $p \leq 0,05$ ) aos valores basais. Após a 3ª (D31) e 4ª (D32) dosagem as concentrações de CK elevam-se a patamares ainda superiores aos das duas primeiras dosagens, mais uma

vez sugerindo a influência do IMZ sob a principal enzima marcadora de lesão muscular.

Nenhum dos equinos que receberam o dipropionato de imidocarb apresentou qualquer clínica de reação dolorosa nos locais de aplicação. Não obstante é inegável que algum grau de lesão muscular deve ter ocorrido, assim como reportado por KUMAR et al. (2003). Em face à marcante (embora não clinicamente aparente) lesão muscular causada pelo dipropionato de imidocarb, o mesmo pode ser classificado como um dos vários fármacos capazes de causar rabdomiólise farmacológica (ROSA et al., 2005). A miosite grave e a rabdomiólise associadas à agentes farmacológicos são associados a uma elevação da CK (> 10 vezes o limite superior normal). Tal característica pode ainda ser agravada por rotinas intensas de exercício, que são fisiologicamente capazes de causar diversos graus de lesão muscular (HODGSON & ROSE, 1994).

A aspartato amino transferase AST possui importante potencial diagnóstico de lesão muscular, principalmente quando avaliada em conjunto com a CK. (CÃS et al., 2000) A Figura 3 mostra que a AST apresenta comportamento semelhante à CK, com elevações significativas nas comparações intra-grupos (TP e TN) sem influência do exercício em face da administração do dipropionato de imidocarb, ratificando a hipótese de lesão muscular aguda semelhante à observada por HARTWIG et al., 2008, utilizando dosagens de 2 e 4mg/Kg IM uma vez ao dia em 4 aplicações de 72 em 72hs.

O fato da AST possuir uma meia vida mais longa que a CK, caracterizaria no caso da persistente alta atividade da primeira, cronicidade da lesão muscular (FRANSCISCATO, et al., 2006), o que não representa o presente resultado. Sete dias após a segunda dosagem de dipropionato de imidocarb os valores já encontravam-se dentro da faixa de referência.

A fosfatase alcalina (FA) e a gama glutamil transferase (GGT) são as duas principais enzimas utilizadas como marcadores de lesão hepatocelular em equinos (OLSMAN & VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, 2004; (THOREN-TOLLING, 1988). Na presente avaliação, não houve por parte de ambas, diferença estatística entre suas concentrações séricas antes a após o exercício (Tabelas 4 e 5).

A FA só apresentou diferença estatística, para ambos os grupos (TP e TN), após a administração da 4ª dosagem do dipropionato de imidocarb (D32). Contudo a GGT mostrou maior sensibilidade às administrações do fármaco teilericida, elevando suas concentrações após a 1ª dosagem, e, após a 3ª dosagem (Figura 6). HARTWIG et al., 2008; também observou um aumento mais evidente por parte da GGT, interpretando-a como indicador de lesão crônica. Contudo, seu regime posológico foi diferente ao do presente estudo (4mg/Kg IM, uma vez ao dia em 4 aplicações de 72 em 72hs), o que pode caracterizar que a terapêutica em dosagens repetidas (mesmo que intervaladas) é mais agressiva.

A uréia sérica aumentou de forma estatisticamente significativa após o exercício para o grupo TP. (Tabela 6). Tal fato pode ser avaliado como uma resposta fisiológica e não patológica, considerando que ela tende a seguir passivamente a reabsorção de sódio, que está aumentada quando da redução de fluídos circulantes, evidente quando equinos submetidos às provas apresentam variados graus de desidratação (FERNANDES & LARSSON, 2000), não considerando o autor que a mesma possa ser nessas condições, considerada como um marcador confiável de lesão renal. Contudo, sua marcante elevação após a 1ª dosagem do dipropionato de imidocarb (D3) em ambos os grupos (TP e PN), poderia ser interpretado como ocasionada pela ação do fármaco. No dia seguinte a elevação acima dos concentrações de referência (D4), sua concentração regressou e manteve-se dentro dos parâmetros de normalidade mesmo em face da 3ª e 4ª dosagem do fármaco.

O comportamento das concentrações séricas de creatinina - considerada um confiável indicador de déficit da filtração glomerular e disfunção tubular (EVANS, 2009), manteve-se quase constante em todas as avaliações, mesmo diante das 4 administrações do dipropionato de imidocarb. Tais achados coincidem com TAKEET et al., 2009, que também não observou diferença significativa nas concentrações de creatinina durante a terapêutica (4,0mg/Kg IM uma vez ao dia em 3 aplicações de 72 em 72hs ). De forma semelhante, Meyer et al. (2005) não encontraram alterações significativas nas concentrações de creatinina no sangue dos seis pôneis tratados com imidocarb.

A não elevação marcante nas concentrações de uréia e creatinina, a espelho do observado no presente estudo para CK e AST, contrasta com a expectativa da caracterização de uma resposta renal mais intensa baseada na tendência de depósito renal descrito por alguns autores (FRERICHS et al., 1973; ADAMS, 1981; BOOTH & MCDONALD, 1983). Contudo, HAILAT et al. 1997, não encontraram dano renal após tratamento com dipropionato de imidocarb em cavalos atletas avaliados histopatologicamente. Acredita-se na possibilidade de um dano renal temporário enquanto o imidocarb é excretado.

A contagem de hemácias dos grupos CT, TP e TN apresentou igualdade estatística ( $p \leq 0,05$ ) (Tabela 7). Adicionalmente, os grupos TP e TN mostraram tendência de aumento na contagem total de hemácias (Figura 8), o que contrasta com a expectativa de queda baseada na característica do dipropionato de imidocarb para formação de cristais de vários tamanhos e formas nos eritrócitos, que distorcem sua morfologia, os quais ficam aderidos ou então limitam a membrana do parasito, ocasionando a destruição concomitante da hemácia (SIMPSON et al., 1980).

Não há relatos na literatura sobre ação trombocitolítica do dipropionato de imidocarb. Em cães, pelo contrário, observou-se uma elevação na contagem de plaquetas após terapia com imidocarb (ZVORC et al., 2010).

O presente trabalho mostra uma tendência de queda na contagem de plaquetas no decorrer das análises do grupo TP e TN, com diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) apenas em D30 e retorno em D40. Adicionalmente, não houve diferença entre os grupos TP e TN, o que contrasta com os achados de CAMACHO et al., 2005, que observaram o grupo positivo para *T. equi* com contagem de plaquetas menor que o grupo *T. equi* negativo.

As concentrações de hemoglobina, dentro dos padrões de referência, mostram tendência de elevação para os grupos TP e TN após as administrações de imidocarb (Figura 11). Contudo, considerando o caráter de agressividade do imidocarb em relação às hemácias (SIMPSON et al., 1980), seria plausível encontrar durante as administrações, uma redução na concentração de hemoglobina, que não aconteceu.

A flutuação em tendência de elevação das concentrações de hemoglobina podem ser melhor explicadas se correlacionadas com o exercício do que com o imidocarb. Nesse contexto, a contração esplênica esforço-dependente

proporcional ao exercício aumenta, mesmo que de forma discreta, o número de hemácias circulantes e a hemoglobinemia.

O volume corpuscular médio (VCM) representa o volume médio de eritrócitos, sendo utilizado para classificar estados anemiantes, sendo assim, utilizado como índice auxiliar de resposta ao treinamento (FERRAZ et al., 2009). Na presente avaliação, os grupos TP e TN tratados com dipropionato de imidocarb não diferiram estatisticamente do grupo controle ( $p > 0,05$ ) (Figura 13). Ademais, em uma análise intra-grupos, a diferença ( $p \leq 0,05$ ) em D40 não pode ser interpretada como influência do imidocarb.

O cálculo do total de hemoglobina por eritrócito (HCM) e a média da concentração de hemoglobina no eritrócito (CHCM) indicam a basicamente a mesma coisa, a quantidade de hemoglobina nas hemácias. Assim como observado na avaliação da concentração de hemoglobina, os índices mantiveram-se dentro da faixa fisiológica e com variações tênues intragrupos em que a despeito das diferenças estatísticas, não apresentam importância clínica que possa ser indicada como influência das administrações do dipropionato de imidocarb.

## REFERÊNCIAS

ADAMS, L.G. Clinicopathological aspects of imidocarb dipropionate toxicity in horses. **Research in Veterinary Science**, v.31, p.54-61, 1981.

ALHASSAN A., PUMIDONMING W., OKAMURA M., HIRATA H., BATTSETSEG B., FUJISAKI K., YOKOYAMA N., IGARASHI I. Development of a single round and multiplex PCR method for the simultaneous detection of *Babesia caballi* and *Babesia equi* in horse blood. **Veterinary Parasitology**, v.129, p.43-49, 2005.

ALLSOPP M.T.E.P., LEWIS B.D., PENZHORN B.L. Molecular evidence for transplacental transmission of *Theileria equi* from carrier mares to their apparently healthy foals. **Veterinary Parasitology**, v.148, p.130-136, 2007.

ALMEIDA, R.C. **Dipropionato de imidocarb: avaliação comparativa de um novo esquema terapêutico para o tratamento da babesiose equina (*B. equi*) e da toxicidade perinatal em éguas**. 2001. 67f. Tese (Doutorado em Patologia Experimental e Comparada) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

BALDANI C.D., CANOLA, P. A., NETO J. C. L., MACHADO R.Z. In vitro culture, PCR, and nested PCR for the detection of *Theileria equi* in horses submitted to exercise. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, n.3, p.550-558, 2008.

BARBOSA, I.P., BÖSE, R., PEYMANN, B. Epidemiological aspects of equine babesiosis in a herd of horses in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v.58, p.1-8, 1995.

BELLOLI C, CRESCENZO G, LAI O, CAROFIGLIO V, MARANG O, AND ORMAS P. Pharmacokinetics of imidocarb dipropionate in horses after intramuscular administration. **Equine Veterinary Journal**, v.34,p. 625-629, 2002.

BOOTH, N.H.; MCDONALD, L.E. Chemotherapy of parasitic diseases. In: **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 6ª edição. Iowa: Iowa State University Press, 1983, p.962-967.

BOTTEON P.T.L., BOTTEON R.C.C.M., REIS T.P., MASSARD C.L. Babesiose em cavalos atletas portadores. **Ciência Rural**, v.35, n.5, p.1136-1140, 2005.

CAMACHO A.T.; GUITIAN F.J.; PALLAS E.; GESTAL J.J.; OLMEDA A.S.; HABELA M.A.; TELFORD S.R.; SPIELMAN A. Theileria (Babesia) equi and Babesia caballi infections in horses in Galicia, Spain. **Tropical Animal Health and Production**, v.37, p.293-302, 2005.

COSTA PEREIRA M.A.V.; MASSARD C.L.; VITA G.F. Babesiose eqüina: Enzootia em Nova Friburgo, Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.102, n.561-562, p.165-167, 2007.

COWELLI R. L.; TYLER R. D. **Diagnostic Cytology and Hematology of the Horse**. 2<sup>nd</sup> ed. Mosby Inc, St.Louis, Missouri. 2002.

CUNHA, W.C.; SILVA, S.S.; OSÓRIO, B.L.; DUTRA, C.L. Alterações hematológicas em equinos experimentalmente infectados com Babesia equi. **Ciência Rural**, v.28, n.2, p.283-286, 1998.

DERMAN, K.D.; NOAKES, T.D. Comparative aspects of exercise physiology. In: Hodgson DR, Rose RJ (eds): **The Athletic Horse**. Philadelphia, PA, Saunders: 1994; 13-25.

DE WALL, D. T. Equine piroplasmiasis: A review. **British Veterinary Journal**, v.148, n.1, p.7-14, 1992.

DE WALL, D. T.; VAN HEERDEN J. Equine Babesiosis. In du Plessis, I. (Ed.), **Infectious Diseases of Livestock**, . Oxford University Press, Cape Town, p.425-434, 2004.

FERREIRA, A. J. P.; DELL'PORTO, A. Agentes Antiprotozoários. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 477-478.

FRERICHS, W.M.; ALLEN, P.C.; HOLBROOK, A.A. Equine piroplasmiasis (Babesia equi): Therapeutic trials of imidocarb dihydrochloride in horses and donkeys. **Veterinary Record**, v.93, n.1, p.73-75, 1973.

FRERICHS, W.M.; HOLBROOK, A.A. Treatment of equine piroplasmiasis with imidocarb dipropionate. **Veterinary Record**, v.95, n.8, p.188-189, 1974.

HARRIS, P.A.; MARLIN, D.J.; GRAY, J. Plasma aspartate aminotransferase and creatine kinase activities in thoroughbred racehorses in relation to age, sex, exercise and training. **Veterinary Journal**, v.155, p.295-304, 1998.

HEIM A., PASSOS L.M.F.; RIBEIRO M.F.B.; COSTA-JUNIOR L.M.; BASTOS C.V.; CABRAL D.D.; HIRZMANN J.; PFISTER K. Detection and molecular characterization of Babesia caballi and Theileria equi isolates from endemic areas of Brazil. **Parasitology Research**, v.102, p.63-68, 2007.

KERBER, C. E.; FERREIRA, F.; PEREIRA, M. C. Control of equine piroplasmiasis in Brazil. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v. 66, p. 123-127, 1999.

KOBLUCK, C. N. Diseases of the hematopoietic system. In: SELTON, D. C. **The Horse, Diseases and Clinical Management**, vol. 2. Philadelphia: Saunders, 1995, p. 1073-110.

MEHLHORN H.; SCHEIN E. Redescription of Babesia equi Laveran, 1901, as Theileria equi Mehlhorn, Schein, 1998. **Parasitology Research**, v.84, p. -475, 1998.

MELEIRO M.C.Z. **A influência do estresse experimentado por cavalos de corrida, em determinados momentos de sua rotina, sobre a função imune in vitro.** 2006. 108f. Tese (Doutorado em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

NICOLAIEWSKY T.B.; RICHTER M.F.; LUNGE V.R.; CUNHA C.W.; DELAGOSTIN O.; IKUTA N.; FONSECA A.S.; SILVA S.S.; OZAKI L.S. Detection of *Babesia equi* (Laveran, 1901) by nested polymerase chain reaction. **Veterinary Parasitology**, v.101, p.9-21, 2001.

NOGUEIRA, C. E. W; SILVA, S. S.; NIZOLI, L. Q.; RIBAS, L. M.; ALBUQUERQUE, L. P. A. N. Efeito quimioprolático do Dipropionato de Imidocarb na prevenção da agudização de babesiose em cavalos portadores da infecção. **A Hora Veterinária**, ano 25, n. 146, p. 14 – 17, jul/ago, 2005.

OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals: Equine Piroplasmiasis. 6th edition. 2008 (<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>).

PHIPPS, L.P. Equine piroplasmiasis. **Equine Veterinary Education**, v. 8, n. 1, p. 33-36, 1996.

PIOTTO, M.A.. **Determinação da infecção por *Theileria equi* e *Babesia caballi* em equinos alojados no Jockey Club de São Paulo por meio da técnica de C-ELISA (Competitive Enzyme Linked Immunosorbent Assay).** 2009. 63f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica Veterinária) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. São Paulo.

RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; HINCHCLIFF, K.W.; CONSTABLE, P.D. (Ed). **Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats.** (10<sup>th</sup>Ed.) Saunders Elsevier. 2007.

RAMPERSAD J., CESAR E., CAMPBELL M.D., SAMLAL M., AMMONS D. A field evaluation of PCR for the routine detection of *Babesia equi* in horses. **Veterinary Parasitology**, v.114, p.81-87, 2003.

RIBEIRO, M.F.B.; SAITO, J.F.; PIMENTEL, P.V.; JUNQUEIRA, L.A.C.; LOPES, M.A.F. Babesiose eqüina I – Primo-infecção de potros em área endêmica. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.47, n.5, p.641-647, 1995.

RIBEIRO M.F.; COSTA J.O.; GUIMARÃES A.M. Epidemiological Aspects of *Babesia equi* in Horses in Minas Gerais, Brazil. **Veterinary Research Communications**, v.23, n.6, p.385-390, 1999.

ROBINSON, E.N. **Current Therapy in Equine Medicine 5**. Elsevier (USA), St.Louis, Missouri, p.879, 2003

SAKHA, M. Successful treatment of babesiosis in a horse. **Journal Veterinary Research**. 62,4:155-157,2007

SIMPSON, C. F.; TAYLOR, W. J.; KITCHEN, H. Crystalline inclusions in erythrocytes parasitized with *Babesia equi* following treatment of ponies with imidocarb. **American Journal of Veterinary Research**, v. 41, n. 8, p. 1336-1340, 1980.

TAKEET, M. I.; ADELEYE, A. I.; ADEBAYO, O. O.; AKANDE, F. A. Haematology and serum biochemical alteration in stress induced equine theileriosis, a case report. **Science World Journal** v.4, n.2, 2009.

THOMASSIAN, A. **Enfermidade dos cavalos**. 4. ed., São Paulo: Varela, 2005.

UILENBERG G. *Babesia* - a historical overview. **Veterinary Parasitology**, v.31, n.138(1-2), p.3-10, 2006.

VIAL H.J.; GORENFLOT A. Chemotherapy against babesiosis. **Veterinary Parasitology**, v.138, p.147–160, 2006.

ZEIMER, E. L. and BLOOM, J. C. Diseases Affecting Erythrocytes. In: COLAHAN, P. T. et al. **Manual of Equine Medicine and Surgery**. Missouri: Mosby, 1999. chap. 19, p.505-7.

ZVORC, Z.; ZVORC, R.B.Z.; RAFAJ, R.B.; KULES, K.; MRIJAK, V. Erythrocyte and platelet indices in babesiosis of dogs Erythrocyte and platelet indices in babesiosis of dogs. **veterinarski Archiv** v.80, n.2, p.259-267, 2010.

ZWEYGARTH, E.; LOPEZ-REBOLLAR, L. M. Culture, isolation and propagation of *Babesia caballi* from naturally infected horses. **Parasitology Research**, v. 88, p.460-462, 2002.