

A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO ELETROCARDIOGRÁFICO NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA EXPERIMENTAL EM RATOS

REINALDO B. BESTETTI*, J. SAMUEL M. OLIVEIRA**

O eletrocardiograma basal tem se mostrado útil na detecção de lesões miocárdicas em várias patologias induzidas em ratos¹⁻⁷. Quando confrontado com estudo histopatológico, observe-se que este método tem alto valor de predição para indicar cardiopatia¹. Apesar disto, o eletrocardiograma convencional não é empregado rotineiramente nos mais diversos tipos de cardiopatia induzida experimentalmente em ratos.

Exemplo típico da negligência desse método simplex, porém eficaz, é o que acontece na experimentação relacionada à infecção pelo *T. cruzi*. Embora o rato seja freqüentemente utilizado no estudo da cardiopatia chagásica experimental, são raros os trabalhos abordando o aspecto eletrocardiográfico⁸⁻¹¹.

Ao que parece, Revelli e col⁶ foram os primeiros a estudar o eletrocardiograma basal de ratos infectados pelo *T. cruzi*. Esses autores estudaram ratos infectados pela cepa Tulahem, aos 6, 12, 18 e 24 meses de infecção. Em decorrência da metodologia empregada, Revelli e col descreveram apenas achados eletrocardiográficos incomuns. Além disso, não discriminaram ratos infectados cardiopatas de ratos infectados sem cardiopatia.

Desde 1984, estudos eletrocardiográficos realizados neste laboratório têm demonstrado a eficácia do eletrocardiograma basal para discriminar animais infectados cardiopatas de animais infectados sem cardiopatia⁹⁻¹¹. A inclusão do teste de ajmalina como método empregado para desmascarar cardiopatia latente, portanto similar à forma indeterminada da doença de Chagas humana, também tem fornecido resultados satisfatórios^{12,13}.

Alterações eletrocardiográficas na fase aguda da infecção pelo *T. cruzi*

Recentemente, conduzimos uma investigação a fim de caracterizar o eletrocardiograma basal do rato durante a fase aguda da infecção pelo *T. cruzi*¹⁰. Estudamos 48 animais infectados pela cepa Colômbia, 2000 parasitas/kg peso corporal, via intraperitoneal. Trinta e dois

animais não infectados serviram como controles do experimento. Após 30 dias de infecção, observamos que 25 dos 48 animais infectados (52%) apresentaram alterações eletrocardiográficas indicativas de cardiopatia: desvio do SAQRS em 27%, dilatações de câmaras atriais em 24% e alterações da condução intraventricular do estímulo elétrico em 18% dos animais infectados, respectivamente (fig. 1). Quarenta e quatro dos 48 animais (91%) apresentaram infiltrado inflamatório mononuclear; em 27 dos 48 ratos (56%) observaram-se ninhos de *T. cruzi* disseminados pelo miocárdio. A sensibilidade, a especificidade e o valor de predição das alterações eletrocardiográficas para indicar cardiopatia foram 66%, 91% e 96%, respectivamente.

As alterações eletrocardiográficas encontradas em ratos na fase aguda da infecção também têm sido registradas em pacientes com doença de Chagas. Entretanto, deve-se ressaltar que as alterações observadas em seres humanos são, primordialmente, relacionadas às alterações da repolarização ventricular. Uma vez que o eletrocardiograma do rato não exibe segmento ST, estas alterações não foram encontradas nas investigações experimentais.

Embora exista diferença com relação ao tipo de alteração eletrocardiográfica encontrada, a obtenção do traçado eletrocardiográfico basal de ratos infectados pelo *T. cruzi* é útil no sentido de detectar cardiopatia, funcionalmente importante, nos animais infectados. Desde que tais alterações têm alto valor para indicar cardiopatia, deve-se admitir que o ECG basal é método confiável para discriminar ratos cardiopatas de ratos infectados não cardiopatas, durante a fase aguda de infecção.

Alterações eletrocardiográficas encontradas na fase crônica da infecção experimental pelo *T. cruzi*.

Com intuito de estabelecer o eletrocardiograma basal do rato na fase crônica da infecção experimental pelo *T. cruzi*, estudamos o traçado eletrocardiográfico basal de 58 ratos infectados pelo *T. cruzi* cepa Colômbia.

Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — São Paulo

* Pesquisador voluntário

** Professor Titular

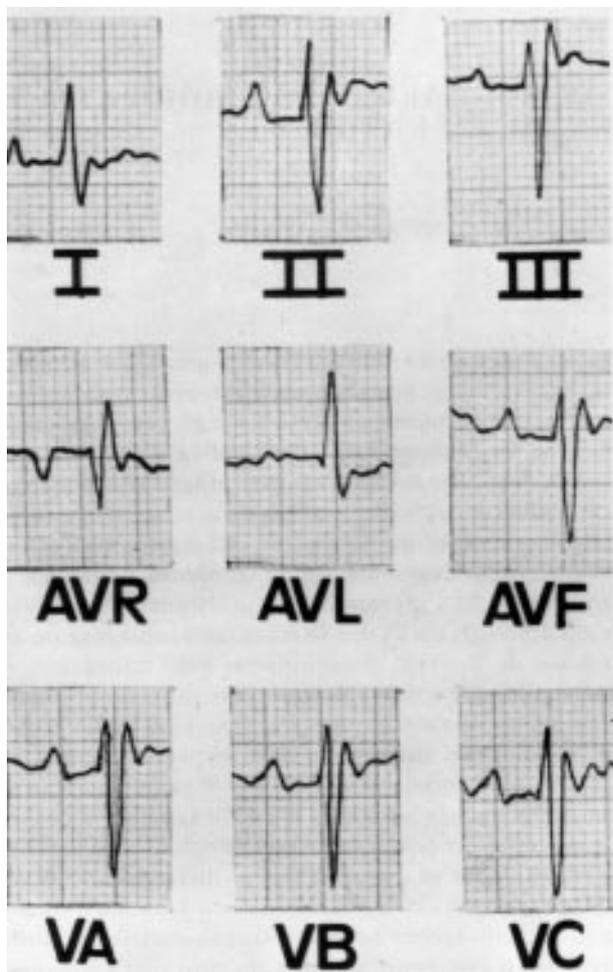


Fig. 1 - Eletrocardiograma basal obtido de rato Wistar, 70 dias de vida, ao final da fase aguda de infecção pelo T. cruzi, revela crescimento das câmaras atriais e desvio do SÂQRS à esquerda no plano frontal.

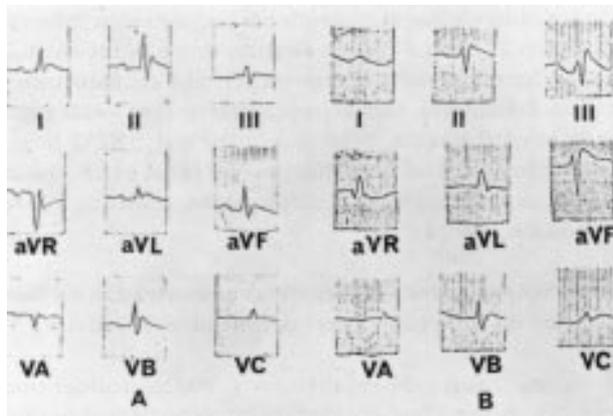


Fig. 2 - A) eletrocardiograma basal obtido de rato adulto, controle, mostra padrão Qr na derivação VA, assim como ausência do segmento ST; B) eletrocardiograma basal obtido de rato na fase crônica da infecção pelo T. cruzi revela alargamento difuso do complexo QRS. Bestetti e col. Rev Inst Med Trop S Paulo, 29: 224, 1987, com permissão.

bia, 2000 parasitas/kg peso corporal, via subcutânea, 6 meses após a infecção. Vinte e oito animais semelhantes serviram como controle do experimento. Alterações eletrocardiográficas indicativas de cardiopatia foram

observadas em 44% dos animais infectados: desvio do SÂQRS à esquerda em 22%, distúrbio da condução intraventricular do estímulo em 14%, e desvio do SÂQRS à direita em 7% dos animais infectados pelo T. cruzi (fig. 2 e 3).

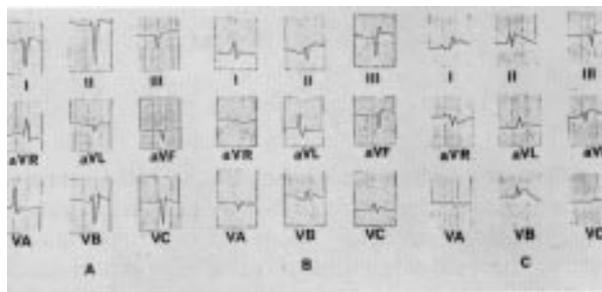


Fig. 3 - A) eletrocardiograma basal obtido de rato na fase crônica da infecção pelo T. cruzi, apresenta desvio do SÂQRS à direita consistente com sobrecarga ventricular direita; B) eletrocardiograma basal indicando desvio do SÂQRS à esquerda (rato infectado pelo T. cruzi, na fase crônica da doença); C) eletrocardiograma basal obtido de rato infectado cronicamente pelo T. cruzi revela supradesnivelamento anormal do ponto J. Bestetti e Col., Rev Inst Med S Paulo, 29: 224, 1987. Com permissão.

Essas alterações eletrocardiográficas, além de já terem sido detectadas em outros tipos de cardiopatias experimentais¹⁻⁷, assemelharam-se às descritas em pacientes portadores de cardiopatia chagásica¹⁵. Além disso, elas refletem importante dano miocárdico, quer em seres humanos^{17,18}, quer em animais de experimentação¹⁻⁷. Entretanto, deve-se enfatizar que bloqueio de ramo direito do feixe de His, uma das alterações eletrocardiográficas mais frequentemente encontradas em seres humanos¹⁵, não foi detectada nesse estudo, pois o rato apresenta ramo direito do feixe de His pouco desenvolvido¹⁹. Da mesma forma, alterações da repolarização ventricular, que são encontradas com frequência em seres humanos^{16,20}, não são observadas no rato, em consequência da ausência do segmento ST.

Os resultados desse trabalho sugerem que, a exemplo do que se observa na fase aguda da infecção, o eletrocardiograma basal é útil para a detecção de cardiopatia em animais cronicamente infectados pelo T. cruzi.

Alterações eletrocardiográficas evocadas pelo teste da ajmalina em ratos cronicamente infectados pelo T. cruzi com ECG basal normal.

A administração de ajmalina em pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas permite a visibilização temporária das alterações eletrocardiográficas típicas desta cardiopatia em 27% dos pacientes²¹. Na tentativa de estabelecer modelo experimental para o estudo da cardiopatia chagásica, empregamos este teste para desmascarar cardiopatia latente^{12,13,22}. Nos experimentos realizados neste laboratório, observamos que aproximadamente 25% dos animais infectados pelo T. cruzi, porém com ECG basal

normal, apresentaram alterações eletrocardiográficas induzidas pela ajmalina compatíveis com cardiopatia latente. A confrontação dos achados eletrocardiográficos com o estudo histopatológico, a exemplo do que observamos na fase aguda da infecção, mostra que as alterações evocadas pela ajmalina, não observadas nos animais-controle, têm alto valor de predição para revelar cardiopatia latente¹³ (fig. 4). Ao que parece, portanto, o teste de ajmalina pode representar, pelo menos no rato, método útil para o estudo da forma indeterminada da doença de Chagas experimental.

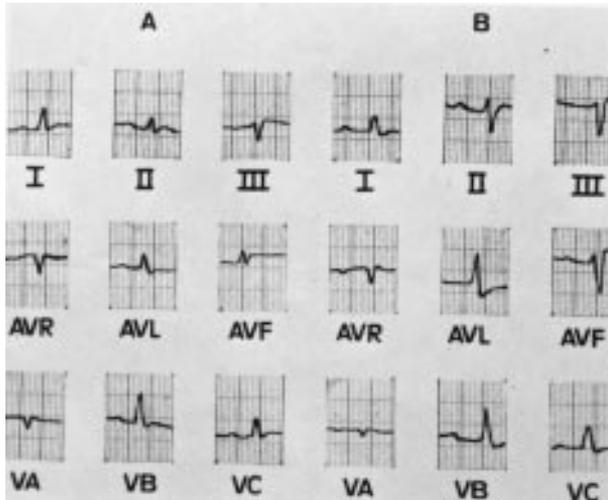


Fig. 4 - A) eletrocardiograma basal sem alterações, obtido de rato infectado cronicamente pelo *T. cruzi*; B) a administração de ajmalina revela anormalidades compatíveis com cardiopatia latente: alargamento da onda P, prolongamento anormal do intervalo PR e alargamento difuso do complexo QRS.

A experiência deste laboratório sugere que o estudo eletrocardiográfico basal, associado ao teste da ajmalina, é útil para a detecção clínica de cardiopatia chagásica em ratos. Visto que essas alterações eletrocardiográficas são semelhantes às observadas em seres humanos, assim como o são as lesões histopatológicas, pode-se aceitar a idéia de que o rato seja modelo experimental potencialmente útil para o estudo da cardiopatia chagásica. Esta assertiva ganha consistência quando se leva em consideração que pela primeira vez, ao usar o teste da ajmalina, pode-se identificar em ratos a forma indeterminada da moléstia.

A utilidade da realização de estudo eletrocardiográfico prévio a outras investigações, bioquímicas ou histopatológicas, fica evidenciada no fato de que 40% dos animais infectados não apresentam cardiopatia. De acordo com Oliveira e col²², este fato poderia induzir conclusões contraditórias em diversos experimentos, pois a infecção pelo *T. cruzi* não pode ser vista, “a priori”, como indutor seguro de cardiopatia experimental. É necessário caracterizá-la de forma inequívoca.

Em nossos experimentos, utilizamos a cepa Colômbia para a infecção experimental. É possível que as características desta cepa, alta patogenicidade e baixa

virulência²³, a tornem útil na produção da cardiopatia chagásica crônica.

Desde que a utilização experimental de ratos não demanda investimentos elevados e um grande número de animais pode ser utilizado em cada experimento o rato talvez seja modelo adequado para ensaios terapêuticos programados para interferir na história natural da moléstia. Trabalho recente realizado neste laboratório²⁴, no qual se investigou a ação do metoprolol na história natural da moléstia, confirma a utilidade do rato como modelo de estudo da cardiopatia chagásica experimental.

REFERÊNCIAS

- Bestetti RB, Ramos CP, Figueiredo-Silva J, Sales-Neto VN, Oliveira JSM—Ability of the electrocardiogram to detect myocardial lesions in isoproterenol induced rat cardiomyopathy. *Cardiovas. Res.*, 21: 916, 1987.
- Hundley JM, Ashburn LL, Sebel WH — The electrocardiogram in chronic thiamine deficiency in rats. *Am J Physiol*, 144: 404, 1945.
- Sambhi MP, White FN—The electrocardiogram of the normal and hypertensive rat. *Circ Res*, 8: 129, 1960.
- Dunn FG, Pfeffer MA, Frohlich ED—ECO alteration with progressive left ventricular hypertrophy in spontaneous hypertension. *Clin Exp Hypert*, 1: 67, 1978.
- Hill R, Howard AM, Gresham GA—The electrocardiographic appearances of myocardial infarction in the rat. *Br J Exp Path*, 41: 633, 1960.
- Normann SJ, Priest RE, Benditt EP — Electrocardiogram in the normal rat and its alteration with experimental coronary occlusion. *Circ Res*, 9: 282, 1961.
- Wexler BC, Willenx D, Greenberg BP—Electrocardiographic differences between non arteriosclerotic and arteriosclerotic rats. *Atherosclerosis*, 18: 129, 1973.
- Revelli SS, Amerio N, Moreno HS, Valentini JL, Balbarrey H, Morini JC—Enfermedad de Chagas crônica em la rata. *Medicina (B Aires)*, 40: 69, 1980.
- Bestetti RB, Baroldi G, Sales-Neto VN, Soares EG, Oliveira JSM —The usefulness of the resting electrocardiogram for characterizing acute Chagas' heart disease in the rat. *Int J Cardiol*, 18: 405, 1988.
- Bestetti RB, Soares EG, Sales-Neto, VN, Araujo RC, Oliveira JSM—The resting ECG of *T. cruzi*-infected rats. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, 29: 224, 1987.
- Bestetti RB—Caracterização eletrocardiográfica da Cardiopatia Chagásica Crônica em ratos: a utilidade do Teste da Ajmalina. Tese de Mestrado, FMRPUSP, 1985.
- Bestetti RB, Soares EG, Sales-Neto VN, Araujo RC, Oliveira JSM — Electrocardiographic changes in *T. cruzi*-infected rats after the ajmaline test. *Res Exp Med*, 187: 185, 1987.
- Bestetti RB, Soares EG, Pinto LZ, Oliveira JSM—A simple method for precise clinical evaluation of chronic Chagas' heart disease in rats. XII International Congress for Tropical Medicine and Malaria (no prelo).
- Rassi A—Fase aguda. In: Brener Z, Andrade AZ — *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1979.
- Lombard EA—Electrocardiogram of small mammals. *Am J Physiol*, 171: 189, 1952.
- Amorim DS, Manço JC, Gallo Jr L, Marin-Neto JA — Clínica: forma crônica cardíaca. In: Brener A, Andrade AZ — *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1979.
- Andrade AZ, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR—Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J*, 93: 316, 1978.
- Mazzoleni A, Curtin ME, Wolff R, Reiner L—On the relationship between heart weights, fibrosis and QRS duration. *J Electrocardiol*, 8: 233, 1975.

19. Prakash, R—The heart of the rat with special reference to the conduction system. *Am Heart J.* 47: 241, 1954.
20. Bestetti RB, Finzi LA, Oliveira JSM—Chronic Chagas' heart disease presenting as an impending myocardial infarction: a case favoring the neurogenic pathogenesis concept. *Clin Cardiol*, 10: 368, 1987.
21. Chiale PA, Przybylski J, Laino RA, Halpern MS, Nau GJ, Sanches RA; Lazzari JO, Elizari MV, Rosenbaum MB—Electrocardiographic changes evoked by ajmaline in chronic Chagas' disease without manifest myocarditis. *Am J Cardiol*, 49: 14, 1982.
22. Oliveira JSM, Bestetti RB, Soares EG, Marin-Neto JA - Ajmaline-induced ECG alterations in *T. cruzi*-infected rats. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 80: 415, 1986.
23. Andrade SG, Andrade AZ —Aspectos anátomo-patológicos e resposta terapêutica na infecção Chagásica crônica experimental *Rev Inst Med S Paulo*, 18: 168, 1976.
24. Bestetti RB—Efeitos da administração de metoprolol na história natural da Cardiopatia Chagásica experimental em ratos: estudo eletrocardiográfico e anátomo-patológico. Tese de Doutorado, FMRPUSP, 1988.