

## **Avaliação ecocardiográfica antes e após administração de um novo protótipo a fármaco cardiotônico (LASSBio294) em cães**

Renata Carolina de Oliveira Lopes Brasil<sup>1</sup>, Moisés Caetano e Souza<sup>2</sup>, Patrícia Nunes de Oliveira<sup>3</sup>, Gabriel Costa Jacobina<sup>4</sup>, Andréa Cintra Bastos Tôrres<sup>5</sup>, Rosângela de Oliveira Alves Carvalho<sup>6</sup>

Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás

E-mail: [renatabrasilvet@gmail.com](mailto:renatabrasilvet@gmail.com); [rosangela2210@gmail.com](mailto:rosangela2210@gmail.com)

Palavras-chave: inotrópico positivo, vasodilatador, cão, cardiologia

### **1- INTRODUÇÃO**

A Insuficiência cardíaca hoje é reconhecida como um problema importante e crescente de saúde pública (ROSSI NETO, 2004). A industrialização e a urbanização implicaram mudanças na dieta alimentar, sedentarismo e obesidade. A consequência natural é o desenvolvimento de hipertensão arterial, diabetes e doença das artérias coronárias, sendo a insuficiência cardíaca a via final dessas e de outras doenças. Estima-se que 6,4 milhões de brasileiros sofram de insuficiência cardíaca (ROSSI NETO, 2004). Da mesma forma, a prevalência das cardiopatias nos pequenos animais também está crescendo, principalmente porque a expectativa de vida dos animais de companhia aumenta a cada ano (SOARES & LARSSON, 2003).

O tratamento da insuficiência cardíaca auxilia a aliviar os sintomas da insuficiência e disfunção cardíaca, já que na maioria dos casos, a doença cardíaca é irreversível, além de visar aumento no tempo de sobrevivência do paciente (TILLEY & GOODWIN, 2002). A

---

<sup>1</sup> Orientando - PIVIC

<sup>2</sup> Graduando de Medicina Veterinária - PIVIC

<sup>3</sup> Graduando de Medicina Veterinária - PIBIC

<sup>4</sup> Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal

<sup>5</sup> Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal

<sup>6</sup> Orientador

Revisado pelo orientador

terapia geralmente empregada para o tratamento dos sinais de insuficiência cardíaca inclui o uso de fármacos com efeitos inotrópicos positivos como glicosídeos cardíacos, combinados com diuréticos, sendo a utilização dos glicosídeos cardiotônicos restrita, em função de seus efeitos pró-arritmogênicos e do seu reduzido índice terapêutico (BARREIRO, 2002).

Recentemente um novo protótipo a fármaco (LASSBio 294), capaz de promover efeitos vasodilatadores e inotrópicos positivos combinados, foi desenvolvido pelo Laboratório de Avaliação de Substâncias Bioativas (LASSBio) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) com a colaboração da equipe do Laboratório de Bioconversão da Faculdade de Farmácia-UFG. Este fármaco, derivado *N*-acilidrazônico (NAH), foi elaborado a partir do substrato de safrol, um composto extraído do óleo de sassafrás, encontrado em plantas como a canela-branca (*Ocotea pretiosa*) (SUDO et al., 2001).

Com a estimulação elétrica de tecido cardíaco de ratos, o efeito inotrópico positivo do LASSBio294 foi comprovado uma vez que as fibras de átrio, de músculos papilares e de ventrículos foram isoladas, tratadas com diferentes concentrações do LASSBio294 e monitoradas eletrocardiograficamente por meio de um polígrafo, antes e após o tratamento, observando um significativo incremento na contração desses tecidos após a perfusão com o composto, sendo este incremento na contratilidade dose-dependente, sem causar alterações de condução e nem arritmias (SUDO et al., 2001).

O LASSBio294 pode ser tornar uma alternativa em relação aos outros agentes inotrópicos positivos, como a digoxina, que tem efeitos arritmogênicos além de poder causar intoxicação digitálica (FRAGA & BARREIRO, 1996). SUDO et al.(2001) demonstraram que o LASSBio294 não apresenta efeito na condução elétrica, diferentemente do fármaco inotrópico positivo Pimobendam que pode ter efeitos pró-arritmogênicos (BARREIRO, 2002).

Face ao atraente perfil farmacológico identificado para este autêntico protótipo cardioativo, realizou-se uma investigação preliminar de seu perfil toxicológico em ratos. Não observando efeito letal, diminuição da mobilidade, letargia, alteração do peso e nem provocando alterações nas contagens de células sanguíneas, hematócrito, taxas de glicose, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, uréia e creatinina. Ainda, não observaram efeitos neurotóxicos em culturas de neurônios hipocampais de ratos e também não houve alteração histológica de órgãos vitais, como fígado, pulmão, coração e sistema nervoso central. Os resultados obtidos não evidenciaram nenhuma reação de toxicidade

aguda, credenciando este derivado NAH como promissor protótipo, candidato a agente cardiotônico com propriedades seletivas no catabolismo do cálcio celular, no retículo sarcoplasmático, atuando, provavelmente, como inibidor de PDE-c-GMP (BARREIRO, 2002).

Os estudos relacionados ao protótipo a fármaco em questão estão na fase dos testes *in vivo*, com o objetivo de determinar seus efeitos sobre o sistema cardiovascular. Para isso é necessária a administração de doses pré-estabelecidas, e também a monitoração dos efeitos por meio da realização de exames ecocardiográficos, como realizado em outros estudos de fármacos com mesmos efeitos cardiotônicos, tendo como exemplo o pimobendan, um fármaco já utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca de cães, que também possui propriedades inotrópicas e vasodilatadoras, mas com efeitos pró-arritmogênicos (KITZEN & WINBURY, 1989).

A monitoração do sistema cardiovascular requer exames complementares de diagnóstico por imagem como ecocardiografia (CAMACHO, 2007). A ecocardiografia é a técnica de utilização do ultra-som como meio diagnóstico em cardiologia, que vem sendo usada na medicina veterinária nos últimos anos, representando um importante método não-invasivo na avaliação morfofuncional do coração (MUZZI et al., 2000).

Esse método permite obter mais informações sobre o tamanho e função das câmaras, espessura das paredes, integridade valvar, padrões de fluxo sanguíneo e alguns indicadores da função ventricular (GELENS & IHLE, 1999). Para a realização deste exame é necessária a tricotomia na área cardíaca e o uso de gel ultrassonográfico, para ter um bom contato entre o transdutor e a parede torácica, evitando desta forma a presença de ar, resultando em uma boa imagem para a correta interpretação (BAYON et al., 1994).

No modo bidimensional, conhecido como ecocardiografia em tempo real, a imagem obtida é a de um plano de corte, reconstituindo, em duas dimensões, as estruturas anatômicas estudadas. O modo-M exhibe, por meio de um gráfico, sinais de diferentes ecogenicidades devido à profundidade dos tecidos, registrando o movimento do coração através de uma linha de tempo. É obtido por meio da colocação da linha do cursor sobre a área que se deseja pesquisar na imagem bidimensional do coração. O gráfico resultante será demonstrado em função do tempo, onde as estruturas que não se movimentam são apresentadas como linhas retas, e aquelas que têm movimentos aparecem como linhas onduladas. Pelo modo-M é possível quantificar a dimensão das câmaras cardíacas, grandes vasos, espessura das paredes,

movimento valvular e os índices funcionais do ventrículo esquerdo, que são especialmente importantes para avaliar as diversas alterações no coração. O ventrículo esquerdo e direito, átrio esquerdo, aorta e valva mitral são, freqüentemente, estudados no modo-M (MUZZI et al., 2000).

Segundo BAYON et al. (1996) e MUZZI et al., (2000), a imagem do modo bidimensional ideal para colocar a linha do cursor do modo-M para estudar o ventrículo esquerdo e direito é a visão paraesternal direita transversal, nas cordoalhas tendíneas. Essa padronização é necessária para que se possam comparar os parâmetros ecocardiográficos entre pacientes diferentes ou mesmo em exames seriados de um mesmo animal.

Os índices ecocardiográficos apresentam grande variabilidade racial e, tendo em vista a influência do peso corporal, sexo e idade nas mensurações ecocardiográficas preestabelecidas, torna-se necessário conhecer os valores ecocardiográficos normais para cada raça (BAYON et al. 1996 & MUZZI et al., 2000). Para a raça Beagle, estes parâmetros foram determinados por WARE (2010).

## **2 OBJETIVOS**

Avaliar os efeitos do LASSBio294 sobre o sistema cardiovascular de cães, por meio da ecocardiografia, antes e após a administração do fármaco cardiotônico, em três concentrações diferentes.

## **3 METODOLOGIA**

Para a realização do estudo experimental foi utilizado o Laboratório de Cardiologia do Hospital Veterinário da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás. Foram utilizados cinco cadelas, adultas, da raça Beagle, clinicamente saudáveis. Os animais foram alimentados com ração comercial<sup>7</sup>, com fornecimento de água à vontade e alojados em canis individuais.

Na primeira fase de experimentação todos os cães receberam uma dose de 2mg/kg de LASSbio 294, por via oral. Foram submetidos a exames ecocardiográficos antes, após trinta minutos, duas, seis, doze e vinte e quatro horas da administração do fármaco. Na segunda e terceira fases de experimentação todos os cães receberam uma dose de 5mg/kg e 10mg/kg respectivamente, de LASSBio 294, por via oral, e foram submetidos às mesmas avaliações

---

<sup>7</sup> Ração Natural Guabi Cães Adultos

que foram realizadas na primeira fase. O intervalo entre as fases experimentais foi de sete dias.

O estudo ecocardiográfico foi realizado utilizando o aparelho de ecocardiografia (My Lab30Vet - Pie Medical) do Laboratório de Cardiologia do Hospital Veterinário da EVZ-UFG (Figura 1). Utilizou-se o transdutor de 5,0-7,5MHz com modos bidimensional e modo-M. A avaliação qualitativa do coração foi obtida pelo modo bidimensional, fornecendo informações quanto ao movimento, anatomia cardíaca e relação espacial, bem como servindo de orientação para aquisição das imagens em modo-M (BOND, 1991; GABER, 1991), por meio do qual foram determinados: diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole e diástole, diâmetro interno do ventrículo direito em diástole, diâmetro da base da aorta, relação átrio esquerdo/aorta, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo e do septo interventricular em sístole e diástole, permitindo, assim, cálculos de índices funcionais como a fração de encurtamento e fração de ejeção.



FIGURA 1. Aparelho de ecodopplercardiografia - My Lab30Vet - Pie Medical, e transdutor multifrequencial de 5,0/7,5MHz do Laboratório de Cardiologia EVZ/UFG.

Para a realização do exame ecocardiográfico, os animais foram submetidos a tricotomia da região torácica e posicionados em decúbito lateral direito com o transdutor sob o tórax, para a obtenção das imagens através da janela paraesternal direita (Figura 1). Uma grossa camada de gel foi aplicada entre a pele do animal e o transdutor, para diminuir a interferência que o ar exerce no exame ultrassonográfico.

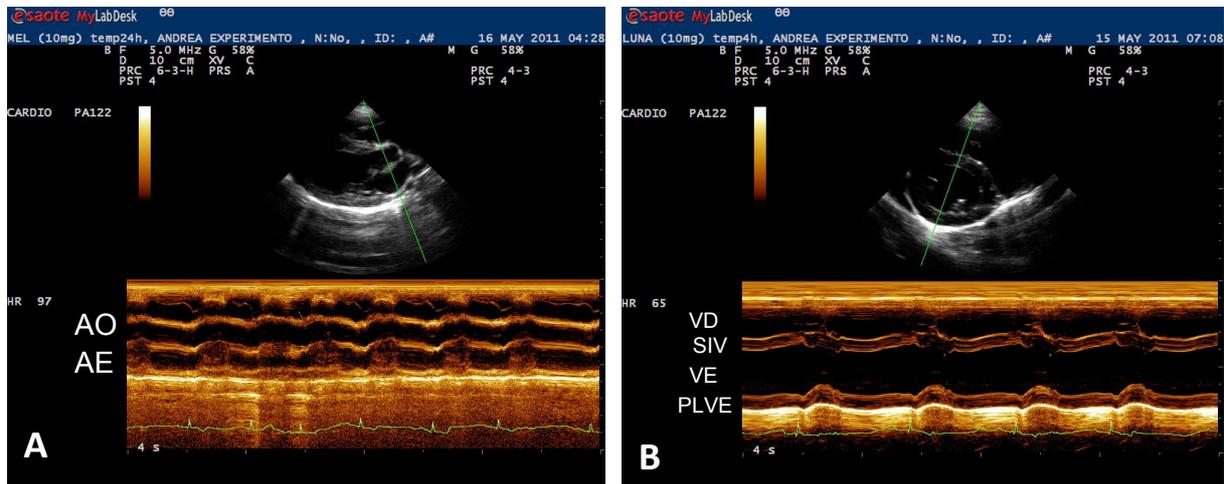


FIGURA 2. Imagens ecocardiográficas em modo bidimensional e modo-M, obtidas pela janela paraesternal direita de cadelas da raça beagle. A- eixo longitudinal, mostrando aorta (AO) e átrio-esquerdo (AE); B- eixo transversal, nível cordal, mostrando ventrículo direito (VD), septo interventricular (SIV), ventrículo esquerdo (VE) e parede livre do ventrículo esquerdo (PLVE).

O exame ecocardiográfico foi realizado conforme recomendações do *Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology – American College of Veterinary Internal Medicine* e da *American Society of Echocardiography* (ASE) (PELLEGRINO et al., 2007). Os parâmetros em modo M avaliados e calculados, de acordo com PELLEGRINO et al., (2007), foram: diâmetro interno da cavidade do ventrículo esquerdo na diástole (DVE<sub>d</sub>); diâmetro interno da cavidade do ventrículo esquerdo na sístole (DVE<sub>s</sub>); espessura do septo interventricular na diástole (SIV<sub>d</sub>); espessura do septo interventricular na sístole (SIV<sub>s</sub>); espessura da parede do ventrículo esquerdo na diástole (PVE<sub>d</sub>); espessura da parede do ventrículo esquerdo na sístole (PVE<sub>s</sub>); diâmetro da artéria aorta (Ao); átrio esquerdo (AE); fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE%); frequência cardíaca (FC); relação entre a medida do átrio esquerdo e a raiz da aorta (AE/Ao); fração de encurtamento (FS%).

Os dados obtidos na fase experimental foram submetidos à análise estatística pelo programa de computador Jandel SigmaStat for Windows (SigmaStat for Windows, versão 3.0.1. Systat Software Inc - Richmond, CA, EUA). Os dados obtidos na fase experimental foram comparados entre os tempos experimentais, dentro de um mesmo grupo e entre grupos (entre diferentes doses), os resultados que apresentaram distribuição normal foram submetidos à Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas, seguida do teste de Student-Newman-Keuls para comparação ao longo dos momentos dentro de cada grupo e ANOVA de uma via para comparação entre os grupos em cada momento.

Para os dados que não apresentaram distribuição normal, empregou-se o teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Student-Newman-Keuls. Considerou-se para o experimento um nível de significância de 5%.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados, obtidos por meio das avaliações ecocardiográficas, após a administração das doses de 2mg/kg, 5mg/kg e 10mg/kg estão apresentados nas tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1 - Médias e Desvios-padrão dos valores obtidos por meio da ecocardiografia de cães da raça Beagle, após a administração oral de 2mg/Kg de LASSBio 294. Goiânia, 2011.

Dose	Variáveis	Basal	2 horas	4 horas	6 horas	12 horas	24 horas
2mg/Kg	Ao (mm)	12,5±8,8	11,1±5,1	11,5±4,1	12,4±4,0	12,5±4,8	13,0±4,1
	AE (mm)	13,8±1,2	14,5±1,2	15,0±1,7	13,3±1,6	13,2±2,0	14,0±1,1
	AE/Ao	1,1±0,1	1,3±0,1	1,3±0,2	1,0±0,2	1,0±0,2	1,1±0,1
	RVDd (mm)	4,5±1,9	3,4±1,0	4,3±0,9	5,5±2,8	4,9±1,8	4,4±1,9
	IVSd (mm)	11,4±4,7	8,7±1,9	9,3±1,4	9,2±2,0	9,0±0,8	9,0±1,5
	LVDd (mm)	26,6±3,5	27,0±4,3	26,9±2,8	27,9±2,6	27,4±3,2	25,4±3,8
	PLVEd (mm)	8,2±1,3	7,9±0,6	7,4±1,5	7,5±1,9	8,1±1,2	7,6±1,7
	IVSs (mm)	11,3±1,7	11,0±1,6	11,0±2,6	11,6±1,5	9,4±1,2	11,3±1,6
	LVDs (mm)	18,9±3,0	18,2±3,0	18,9±2,2	19,5±2,3	20,2±2,1	17,8±2,2
	PLVEs (mm)	10,7±1,5	10,7±1,5	10,2±1,6	10,2±1,8	10,5±1,9	11,0±2,3
	FE (%)	57,6±5,3	62,2±5,0	58,8±4,9	56,6±5,1	52,6±7,2	58,2±8,1
	FS (%)	29,0±3,1	32,4±3,9	29,8±3,4	28,2±3,19	26,2±3,6	29,4±5,3
	EPSS (mm)	4,6±1,3	3,9±0,3	4,4±1,1	3,8±0,6	4,7±0,6	3,8±1,2

Onde: Ao, diâmetro da artéria aorta; AE, átrio esquerdo; AE/Ao, relação entre a medida do átrio esquerdo e a da aorta; RVDd, diâmetro do ventrículo direito em diástole; IVSd, espessura do septo interventricular na diástole; LVDd, diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole; PLVEd, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; IVSs, espessura do septo interventricular em sístole; LVDs, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole; PLVEs, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; FE, fração de ejeção; FS, fração de encurtamento; EPSS, distância entre o ponto E da mitral e o septo interventricular.

Tabela 2 - Médias e Desvios-padrão dos valores obtidos no ecocardiograma de cães da raça Beagle, após a administração oral de 5mg/Kg de LASSBio 294. Goiânia, 2011.

Dose	Variáveis	Basal	2 horas	4 horas	6 horas	12 horas	24 horas
5mg/Kg	Ao (mm)	13,6±4,0	11,4±4,4	11,5±5,6	11,1±3,9	12,1±4,7	11,9±3,6
	AE (mm)	13,9±0,3	14,6±2,5	13,1±2,4	13,7±1,9	14,3±2,0	12,9±2,2
	AE/Ao	1,0±0,1	1,2±0,1	1,1±0,2	1,2±0,2	1,2±0,2	1,1±0,2
	RVDd (mm)	5,4±1,6	5,0±1,3	4,6±3,4	4,9±2,0	5,3±1,9	4,2±1,1
	IVSd (mm)	9,0±1,3	8,5±1,3	8,4±1,1	9,5±1,7	9,5±0,9	9,1±0,9
	LVDd (mm)	26,8±3,5	26,1±2,0	26,7±2,7	28,0±3,6	28,4±1,9	26,3±4,2
	PLVEd (mm)	7,1±1,3	7,1±0,9	8,4±0,4	6,8±1,2	8,0±1,2	7,1±1,9
	IVSs (mm)	11,1±2,0	9,5±1,2	9,7±0,6	10,6±2,4	11,2±1,9	11,8±1,1
	LVDs (mm)	18,1±3,5	18,5±3,0	18,1±2,6	18,8±3,9	20,8±1,8	17,2±4,1
	PLVEs (mm)	10,1±0,4	9,6±1,7	10,8±1,2	10,2±1,9	9,9±1,7	10,6±2,3
	FE (%)	63,4±7,4	57,8±10,6	56,8±6,8	62,8±10,2	53,8±5,7	65,6±9,7
	FS (%)	33,0±5,1	29,4±6,9	28,8±4,4	33,0±7,6	26,8±3,7	34,8±7,1
	EPSS (mm)	4,0±0,9	3,3±0,6	3,7±0,5	3,5±0,3	3,7±0,7	3,7±0,6

Onde: Ao, diâmetro da artéria aorta; AE, átrio esquerdo; AE/Ao, relação entre a medida do átrio esquerdo e a da aorta; RVDd, diâmetro do ventrículo direito em diástole; IVSd, espessura do septo interventricular na diástole; LVDd, diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole; PLVEd, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; IVSs, espessura do septo interventricular em sístole; LVDs, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole; PLVEs, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; FE, fração de ejeção; FS, fração de encurtamento; EPSS, distância entre o ponto E da mitral e o septo interventricular.

Tabela 3 - Médias e Desvios-padrão dos valores obtidos no ecocardiograma de cães da raça Beagle, após a administração oral de 10mg/Kg de LASSBio 294. Goiânia, 2011.

Dose	Variáveis	Basal	2 horas	4 horas	6 horas	12 horas	24 horas
10mg/Kg	Ao (mm)	12,4±5,2	12,1±0,7	12,4±4,2	12,7±4,4	12,7±4,2	11,3±5,1
	AE (mm)	13,9±1,2	14,1±0,9	14,6±2,4	14,5±1,2	13,9±1,6	13,6±1,9
	AE/Ao	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,2	1,1±0,2	1,2±0,2
	RVDd (mm)	3,7±5,4	4,6±5,0	4,3±4,6	3,5±4,9	3,9±5,3	3,7±4,2
	IVSd (mm)	9,3±0,9	9,2±1,0	8,9±1,1	9,4±1,5	9,0±1,3	24,6±1,4
	LVDd (mm)	26,1±3,0	26,9±0,7	26,8±2,8	29,1±4,2	27,3±3,1	27,6±4,7
	PLVEd (mm)	7,9±0,4	8,9±9,9	7,4±1,4	7,1±0,8	7,6±1,7	7,9±0,6
	IVSs (mm)	11,4±0,7	10,8±0,5	10,7±1,5	11,3±2,2	11,1±2,2	11,6±2,0
	LVDs (mm)	17,8±1,9	18,7±0,7	18,9±1,7	19,9±2,0	19,9±2,3	19,5±3,4
	PLVEs (mm)	10,3±0,7	10,4±0,6	9,9±1,2	9,9±1,1	9,7±1,2	10,1±1,7
	FE (%)	61,4±5,8	59,0±2,0	64,0±10,4	60,2±7,1	54,0±7,9	57,2±11,0
	FS (%)	31,6±4,0	30,1±1,5	29,4±3,2	31,2±4,8	27,0±5,0	29,2±6,9
	EPSS (mm)	3,3±0,1	3,5±1,1	3,6±0,5	3,1±0,2	3,3±0,5	3,2±0,6

Onde: Ao, diâmetro da artéria aorta; AE, átrio esquerdo; AE/Ao, relação entre a medida do átrio esquerdo e a da aorta; RVDd, diâmetro do ventrículo direito em diástole; IVSd, espessura do septo interventricular na diástole; LVDd, diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole; PLVEd, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; IVSs, espessura do septo interventricular em sístole; LVDs, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole; PLVEs, espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; FE, fração de ejeção; FS, fração de encurtamento; EPSS, distância entre o ponto E da mitral e o septo interventricular

Como a ecocardiografia é um método que permite diagnosticar alterações morfológicas cardíacas, visibilizando a movimentação cardíaca normal, além de demonstrar os efeitos secundários de uma lesão no coração, ou seja, dilatação, hipertrofia, hipo e hipercinesia (GELENS & IHLE, 1999; CAMACHO, 2007), foi possível observar que todas as cadelas apresentaram as imagens em modo bidimensional normais quando consideradas a anatomia, a relação espacial e dinâmica cardíaca em todos os tempos experimentais.

As variáveis ecocardiográficas mensuradas apresentam valores semelhantes aos parâmetros normais para a espécie e raça como sugerido por WARE (2010) para cães da raça Beagle, considerando a grande variabilidade racial e, tendo em vista a influência do peso corporal, sexo e idade nas mensurações ecocardiográficas, torna-se necessário conhecer os valores ecocardiográficos normais para cada raça (BOON et al., 1983; MUZZI et al., 2000).

Para a realização dos exames ecodopplercardiográficos, os cães deste estudo foram submetidos à tricotomia e não foram submetidos a protocolo de contenção química, sendo o ambiente tranquilo fundamental para a determinação de parâmetros ecocardiográficos fidedignos (LUSK & ETTINGER, 1990; MUZZI et al., 2000; PELLEGRINO et al., 2007). No entanto, BAYON et al. (1994) não observaram diferença no resultado do exame ao não fazer a tricotomia em cães da raça Beagle.

O decúbito lateral também foi ideal, conforme preconizado por HUML (1994), permitindo que o coração se aproximasse da parede torácica, deslocando o pulmão, diminuindo a interferência provocada pelo ar existente no parênquima pulmonar, além de aproximar o coração do transdutor na parede torácica favorecendo a captação de imagens de boa qualidade, em ambos os lados.

As ecocardiografias bidimensional e em modo-M não mostraram aumento no diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole e diástole, nem no diâmetro da base da aorta, demonstrando que o LASSBio294 não causou alteração da morfologia das câmaras cardíacas, diferente dos achados descritos por SILVA et al. (2002) que mostraram que este composto promoveu relaxamento de aortas isoladas de ratos.

As frações de encurtamento e de ejeção não apresentaram alterações significativas para as doses de 2mg/kg, 5mg/kg e 10mg/kg, tanto entre momentos de um mesmo do grupo, quanto entre os grupos, demonstrando que o LASSBio-294, em dose única, não foi eficaz para o aumento da contratilidade cardíaca. Em contraste, SUDO et al. (2001) relataram que o

uso desse protótipo em tecidos cardíacos de ratos isolados demonstrou efeito inotrópico positivo, observando um significativo incremento na contração de fibras de átrio, de músculos papilares e de ventrículos isoladas após a perfusão com o composto, sendo ainda este incremento na contratilidade dose-dependente.

O LASSBio294 não apresentou efeitos deletérios à saúde dos animais utilizados, tendo em vista que os mesmos não apresentaram reações adversas, alterações laboratoriais ou clínicas perceptíveis, como já observado em estudo piloto por PERSIANO & OLIVEIRA ALVES (2010), utilizando as doses de um e 2mg/kg, ao contrário de outros agentes inotrópicos, como a digoxina que tem efeitos arritmogênicos além de poder causar intoxicação digitálica (FRAGA & BARREIRO, 1996).

Não foram observadas diferenças significativas ao longo do tempo em cada grupo, nem entre os diferentes grupos nas doses 2mg/kg, 5mg/kg e 10mg/kg, em relação a diâmetro interno da cavidade do ventrículo esquerdo na diástole (DVE<sub>d</sub>); diâmetro interno da cavidade do ventrículo esquerdo na sístole (DVE<sub>s</sub>); espessura do septo interventricular na diástole (SIV<sub>d</sub>); espessura do septo interventricular na sístole (SIV<sub>s</sub>); espessura da parede do ventrículo esquerdo na diástole (PVE<sub>d</sub>); espessura da parede do ventrículo esquerdo na sístole (PVE<sub>s</sub>); raiz da artéria aorta (Ao); átrio esquerdo (AE); fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE%); relação entre a medida do átrio esquerdo e a base da aorta (AE/Ao) e fração de encurtamento (FS%). Diferente das perspectivas dos estudos *in vitro* que demonstraram relaxamento dos anéis das aortas tratadas com soluções do composto e significativo incremento na contração de tecidos cardíacos de ratos (SUDO et al.2001; SILVA et al. 2002), bem como de estudos com outros fármacos como o Pimobendan com mesmo potencial (KITZEN & WINBURY, 1989), que também observaram aumento da contratilidade e melhora da função cardíaca.

Provavelmente não se observou alterações nos parâmetros ecocardiográficos porque neste estudo os animais foram avaliados após administração de dose única. Sendo assim, é possível que o protótipo não promova efeitos com doses pontuais, sendo necessária a administração de doses contínuas para melhor avaliar o sistema cardiovascular sob a ação do composto, uma vez que medicamentos da mesma linha terapêutica como o pimobendan e os inibidores da ECA apresentam efeitos terapêuticos após um período de administração.

## 5 CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos e das condições em que este experimento foi realizado, pode-se concluir que a administração via oral , em dose única, do protótipo a fármaco LASSBio294, nas doses de 2mg/Kg, 5mg/Kg e 10mg/Kg, não altera os parâmetros ecocardiográficos mensurados. Sendo assim, sua eficácia como inotrópico ainda não pode ser comprovada em cães.

Ainda, o LASSBio294 é um o protótipo a fármaco seguro, pois não causa efeitos colaterais em cães da raça Beagle hígdos.

Finalmente, o LASSBio 294 não deixa de ser um potencial candidato a fármaco, devendo ser realizados estudos futuros para comprovação de sua eficácia em cães, considerando a administração de doses contínuas e, posteriormente, a administração em animais cardiopatas, que apresentem deficiência na contração cardíaca.

## 6 REFERÊNCIAS

BARREIRO, E. J. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. **Química Nova**. Rio de Janeiro, v.25, n. 6B, p.1172-1188, 2002.

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M.; MIRANDA, A.L.P.; RODRIGUES, C.R. Química medicinal de n-acilidrazonas: novos compostos-protótipos de fármacos analgésicos, antiinflamatórios e anti-trombóticos. **Química Nova**. Rio de Janeiro, v. 25, n.1, p. 129-148, 2002.

BAYÓN, A., BERNAL, L. J., MONTES, A., PALACIO, M.J.F., PANIZO, C. Aspectos ecocardiográficos normales em perros beagle y mastin espanol em crecimiento. **Tesis Doctoral. Fac. Vet. Murcia**. Murcia, v.10, n.11, p.3-15, 1994.

CAMACHO, A.A.; BELERENIAN, G.; MANUBENS, J.; MUCHA, C.J. **Afecciones Cardiovasculares en Pequeños Animales**, 2.ed. Buenos Aires: Inter-Medica, 2007, 631p.

GELENS, H. C.; IHLE, S. L. Failure to grow. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia, v. 29, p. 989-1001, 1999.

HUML, R.A. Radiography corner: Tables for echocardiography and abdominal ultrasonography. **Veterinary Technology**. Boston, v.15, p.170-171, 1994.

KIRBERGER, R. M.; BERRY, W. L. Atrial septal defect in a dog: the value of Doppler echocardiography. **Journal of the South African Veterinary Association**, Pretoria, v. 63, p. 43-48, 1992.

KITZEN, J.M.; WINBURY, M.M. Pimobendan. **Cardiovascular Drug Reviews**. New York, v.6, n.4, p.265-291, 1989.

LUSK, R. H.; ETTINGER, S. J. Echocardiographic techniques in the dog and cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**. Lakewood, v. 26, p. 473-488, 1990.

MUZZI, R.A.L., ARAUJO, R.B., MUZZI, L.A.L., PENA, J.L.B. Ecocardiografia modo M em cães normais da raça pastor alemão(origem americana) do canil da polícia militar do estado de minas gerais, Brasil. **Ciência Rural**. Santa Maria, v.30, n.5, p.819-824, 2000.

PELLEGRINO, A., PETRUS, L.C., PEREIRA, G.G., SOARES, E.C., YAMATO, R.J., FERNANDEZ, E.L., LARSSON, M.H.M.A. Padronização de parâmetros ecocardiográficos de cães da raça Golden Retriever clinicamente sadios. **Ciência Rural**. Santa Maria, v.37, n.4, p.1039-1044, 2007.

PERSIANO, C.B.; ALVES, R.O.C. Identificação de Metabólitos Gerados após a Administração de um novo Protótipo a Fármaco Cardiotônico (LASSBio 294) em cães. **Anais do Congresso de Pesquisa, Ensino e Extensão - VII CONPEEX**. p. 4644 – 4656, 2010.

ROSSI NETO, J. M. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**. São Paulo, v.14, n.1, p. 1-10, 2004.

SILVA, C.L.M.; NOEL, F.; BARREIRO, E.J. Cyclic GMP-dependent vasodilatory properties of LASSBio 294 in rat aorta. **British Journal of Pharmacology**. Rio de Janeiro, v. 135, p. 293-298, 2002.

SOARES, E.C.; LARSSON, M.H.M.A. Aspectos clínicos-epidemiológicos da doença valvar crônica. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**. Niterói, v.10, n.1, p.3-9, 2003.

SUDO, R.T.; ZAPATA-SUDO, G.; BARREIRO, E.J. The new compound, LASSBio 294, increases the contractility of intact and saponin-skinned cardiac muscle from Wistar rats. **British Journal of Pharmacology**. Rio de Janeiro, v. 134, p. 603-613, 2001.

TILLEY, L.P.; GOODWIN, J.K. **Manual of canine and feline cardiology**. 3.ed. Philadelphia:W.B. Saunders, 2002. p.337-344.

WARE, W.A. Testes Diagnósticos para o Sistema Cardiovascular. In: NELSON, R.W. & COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, pg12-51