

ESTUDO COMPARATIVO DAS ALTERAÇÕES ELECTROCARDIOGRÁFICAS DETERMINADAS PELA EMETINA E DEHIDRO-EMETINA EM *BUFFUS MARINUS*

Hélio GERMINIANI (1), Pedro Cesare Cavini FERREIRA (2)
e Heitor Guilherme Segundo MEDINA (3)

RESUMO

Estudam os Autores as alterações electrocardiográficas determinadas pela emetina e dehidro-emetina, em *Buffus marinus*. Utilizaram para seu estudo, 18 sapos.

Dividiram o material em dois grupos, a saber: Grupo I, constando de 9 sapos aos quais foi administrada emetina e Grupo II, 9 sapos que receberam dehidro-emetina. As drogas foram injetadas intravenosamente na veia abdominal anterior em doses sucessivas de 250 microgramas. Em todos os animais se obtiveram electrocardiogramas, antes, durante e após a aplicação das drogas. Observaram que tanto a emetina como a dehidro-emetina determinam as mesmas alterações electrocardiográficas, porém a emetina se revelou mais tóxica, de vez que para produzir as mesmas alterações por ela determinadas, foram necessárias doses bem maiores de dehidro-emetina.

INTRODUÇÃO

Com o objetivo de estudar comparativamente as alterações electrocardiográficas determinadas pela emetina e dehidro-emetina, realizamos o presente trabalho, utilizando, para tal, sapos (*Buffus marinus*) provenientes do Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Paraná.

MATERIAL E METODOS

Utilizamos 18 sapos (*Buffus marinus*), divididos em dois grupos, a saber: Grupo I, constituído de 9 sapos aos quais se administrou cloridrato de emetina e Grupo II, 9 sapos que receberam dehidro-emetina. O

pêso dos animais variou entre 175 e 250 gramas.

Em todos os animais se procedeu à destruição do sistema nervoso central pelo método habitualmente utilizado em laboratório e em todos se canulou a veia abdominal anterior, como via de administração das drogas em estudo. Em todos os animais se obteve controle electrocardiográfico antes, durante e após a administração das drogas, de maneira a se obter o melhor controle possível. A derivação utilizada como referência foi D2. Os traçados foram obtidos através de aparelho de inscrição direta, Cambridge "Versa-Scribe", sendo os eletrodos, constituídos por finas agulhas de aço inoxidável, inseridas sob a pele através de

Trabalho realizado no Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Paraná, Curitiba, Brasil

- (1) Chefe do Serviço de Electrocardiografia do Hospital de Clínicas da Universidade do Paraná
- (2) Monitor
- (3) Professor catedrático

aberturas nas quatro patas. A velocidade de inscrição foi de 25 mm/seg e standard normal: 1 mV = 1 cm.

Tanto a emetina como a dehidro-emetina foram administradas em doses sucessivas de 250 microgramas de uma solução a 10% em água destilada, por via intravenosa.

RESULTADOS

GRUPO I — Nos animais que receberam emetina, as alterações observadas foram: alargamento do espaço PR, alargamento de QRS em graus progressivamente crescentes, redução da voltagem de QRS, bradicardia acentuada, bloqueio A-V de 2.º grau tipo 2:1, com períodos de Wenckebach, bloqueio A-V total, parada ventricular com manutenção da atividade atrial e, finalmente, parada cardíaca terminal.

As alterações mais precocemente observadas foram: bradicardia, alargamento de PR, discreto alargamento de QRS, desencadeando-se as demais após a aplicação da segunda dose da droga.

GRUPO II — Nos animais que receberam dehidro-emetina, as alterações electrocardiográficas observadas foram as mesmas do Grupo I, tendo havido, porém, necessidade de doses mais freqüentes para produzir os mesmos efeitos que os determinados pela emetina.

DISCUSSÃO

A emetina é droga que apresenta cardiotoxicidade bastante acentuada, tendo tal fato restringido cada vez mais a sua utilização, limitando-a a precisas indicações clínicas.

A dehidro-emetina, isômero racêmico da emetina, foi recentemente sintetizada por BROSSI & col.¹. Pesquisas clínicas^{2, 4, 6, 8} e experimentais^{3, 5, 7, 9} têm demonstrado ser esta última substância significativamente menos tóxica que a emetina, com atividade amebicida similar.

BLANC & col.² demonstraram ser a dehidro-emetina seis vezes mais ativa e duas vezes

menos tóxica que a emetina, apresentando difusão comparável a esta, porém eliminação mais rápida. Tais Autores não observaram efeitos secundários nos doentes tratados, nem alterações electrocardiográficas ou electroencefalográficas.

GONZALEZ DE COSSIO³ realizou contrôlo electrocardiográfico antes e após o tratamento de 14 pacientes portadores de abscesso amebiano do fígado, tendo observado,

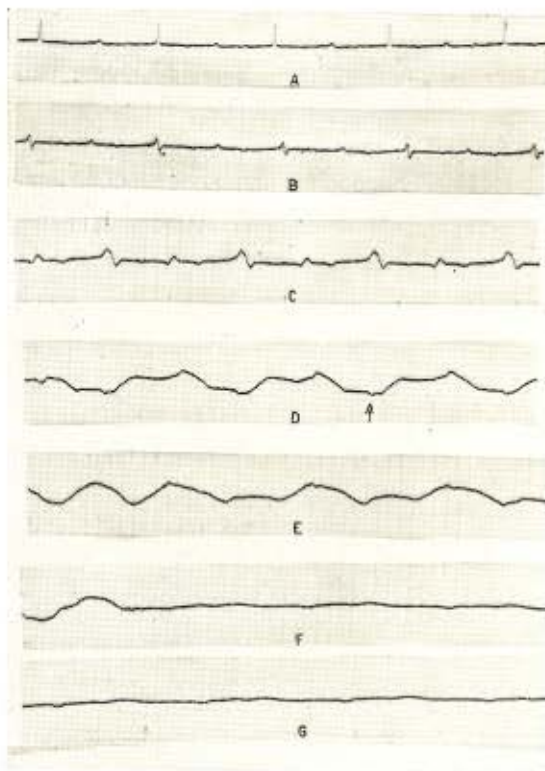


Fig. 1 — A) Derivação D2, contrôlo prévio à administração de emetina. B) Um minuto após aplicação da primeira dose de 250 microgramas. Observa-se o aparecimento de onda S, com alargamento de QRS e ligeira bradicardia. C) Traçado obtido 3 minutos após a aplicação da droga: alargamento de PR e QRS, com entalhe no ápice de R. Acentuação da onda do seio venoso (a que se segue a T). D) A seta indica aplicação da segunda dose de 250 microgramas. Observe-se redução da voltagem de QRS e alargamento acentuado de sua duração, mesmo anteriormente à aplicação. E) Traçado contínuo. Complexos QRS acentuadamente aberrantes. F e G) Traçados contínuos revelando parada ventricular, com manutenção da atividade atrial. Dose total de emetina: 500 microgramas.

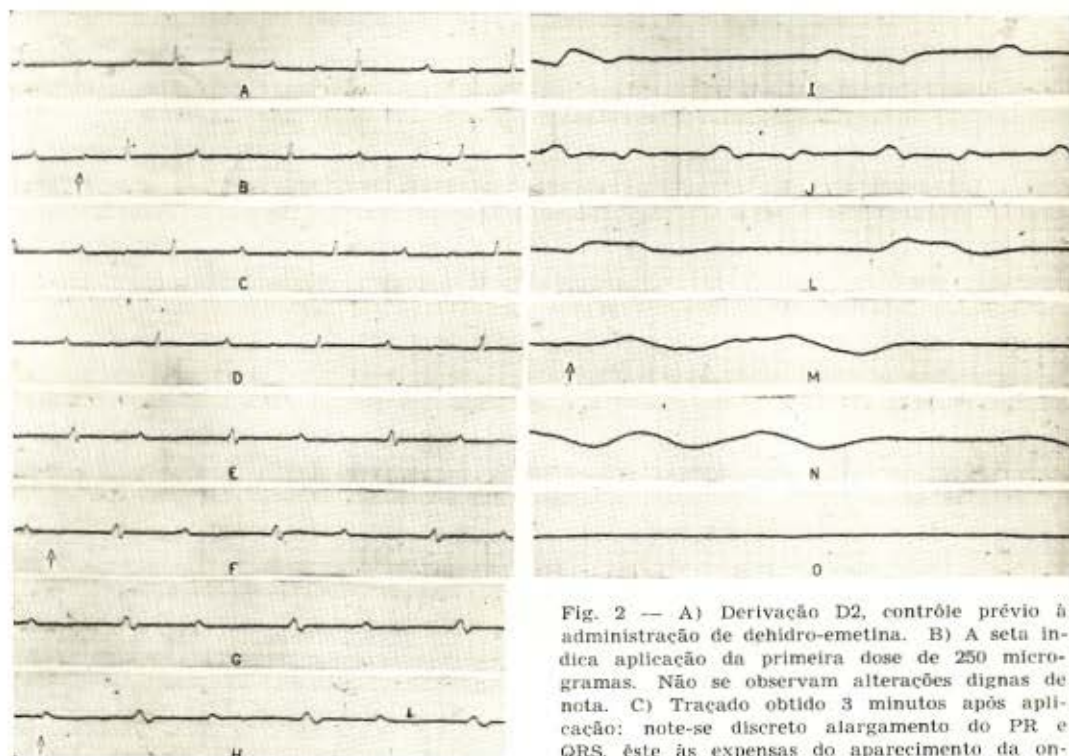


Fig. 2 — A) Derivação D2, controle prévio à administração de dehidro-emetina. B) A seta indica aplicação da primeira dose de 250 microgramas. Não se observam alterações dignas de nota. C) Traçado obtido 3 minutos após aplicação: note-se discreto alargamento do PR e QRS, êste às expensas do aparecimento da onda S. D) Aplicação da segunda dose de 250 microgramas. E) Traçado obtido 3 minutos após aplicação da 2.^a dose: acentua-se o alargamento de QRS, traduzindo transtórno de condução intra-ventricular do estímulo. F) Aplicação da 3.^a dose de 250 microgramas. Sem maiores alterações. G) Traçado contínuo. Acentuação do alargamento de QRS. H) Aplicação da 4.^a dose de 250 microgramas. Sem alterações. I) Traçado obtido 1 minuto após aplicação da 4.^a dose. Alargamento acentuado de QRS, desaparecimento da onda S e períodos de parada ventricular. J) Traçado contínuo. Note-se aumento da voltagem da onda do seio venoso, além das alterações citadas. L) Traçado obtido aos 3 minutos da aplicação da 4.^a dose: bloqueio A-V total, QRS acentuadamente aberrante, com duração importantemente aumentada. M) A seta indica aplicação de 500 microgramas; QRS aberrante (sinusoidal) e paradas ventriculares. N) Traçado contínuo. Mesmas alterações. O) Traçado contínuo. Parada cardíaca terminal. Dose total de dehidro-emetina: 1,5 miligramas.

como única alteração electrocardiográfica, achatamento de T. Conclui afirmando ser tal alteração menos freqüente e de duração mais curta que a determinada pela emetina.

BROSSI & col.³ trataram com dehidro-emetina 20 casos de amebíase intestinal e 40 casos de hepatite e abscesso hepático amebianos, observando discretas alterações electrocardiográficas (achatamento de T a alargamento de QTc) em 10% dos casos, sendo estas, rapidamente reversíveis.

MARINO & col.⁵ realizaram extensa pesquisa experimental, utilizando cobaias, tendo observado que os efeitos tóxicos de dehidro-

emetina foram nitidamente menos acentuados que os determinados pela emetina.

ORTIZ DE MONTELLANO⁶ tratou 30 pacientes portadores de amebíase intestinal crônica, observando discretas alterações electrocardiográficas em apenas 4 pacientes.

PILER⁷ realizou estudo experimental em coelhos, registrando o ECG antes e após aplicação I.V. lenta de dicloridrato de emetina e de 3 derivados sintéticos da mesma: Ro 1-9332, Ro 1-9334 e Ro 1-9408. Observou que a emetina, em doses de 1,6 e 3,2 mg/kg de peso, determina alteração transitória da excitabilidade e condutibilidade

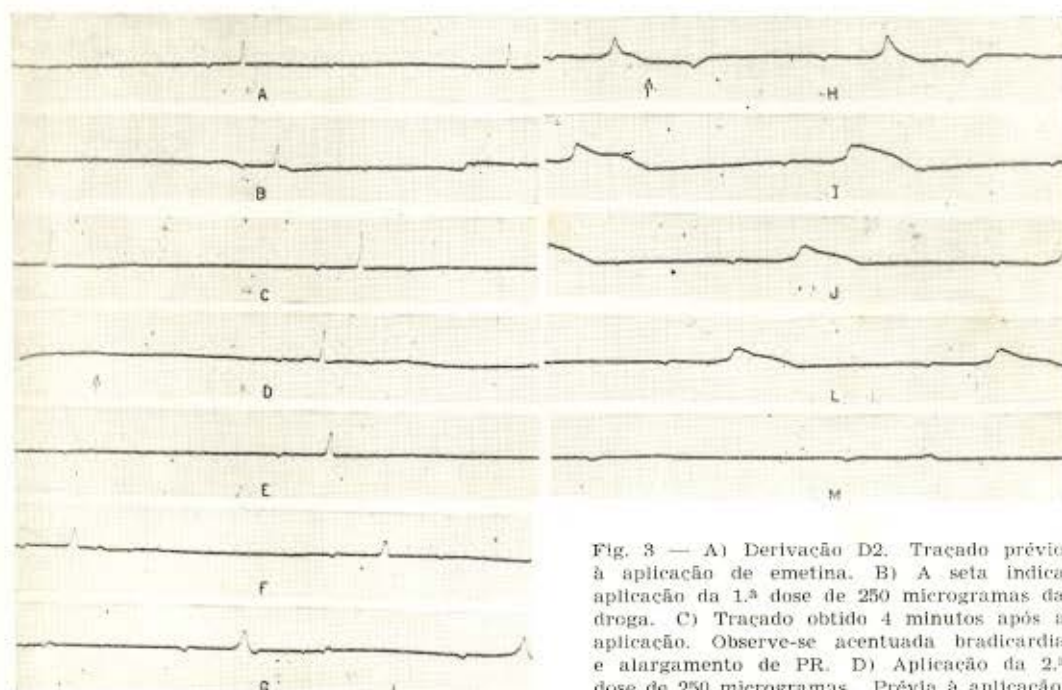


Fig. 3 — A) Derivação D2. Traçado prévio à aplicação de emetina. B) A seta indica aplicação da 1.^a dose de 250 microgramas da droga. C) Traçado obtido 4 minutos após a aplicação. Observe-se acentuada bradicardia e alargamento de QRS. D) Aplicação da 2.^a dose de 250 microgramas. Prévia à aplicação, alargamento de QRS. E) Traçado obtido 3

minutos após a aplicação da droga. Observa-se alargamento pronunciado, de QRS. F) Aplicação da 3.^a dose de 250 microgramas. Acentuação do alargamento de QRS, com redução de voltagem. G) Traçado obtido 3 minutos após aplicação. Observa-se aparecimento de onda S, com nítido alargamento de QRS. H) Aplicação da 4.^a dose de 250 microgramas de emetina. I) Traçado contínuo. Aberrância de QRS, com alargamento de PR. J) Traçado contínuo. Bloqueio A-V de 2.^o grau, tipo 2:1, com acentuada aberrância na condução intra-ventricular do estímulo. L) Sem alterações em relação a J. M) Parada ventricular, com manutenção da atividade atrial. Dose total de emetina: 1 miligrama.

ao nível do músculo cardíaco. A alteração consistiu, conforme a dose utilizada, em ligeiro alargamento de onda S, alargamento de QRS com redução da voltagem de R, ou taquiarritmia, levando à fibrilação ventricular e morte. Conclui pela existência de nítida diferença entre a toxicidade da emetina e demais preparados ensaiados, sendo a emetina mais tóxica que estes.

SARDESAI & col.⁸ realizaram ensaio clínico com 40 pacientes portadores de amebíase aguda, não tendo observado efeitos secundários, clínicos ou electrocardiográficos.

SCHWARTZ & RIEDER⁹ estudaram experimentalmente em cobaias a velocidade de eliminação da emetina e dehidro-emetina, concluindo que, em doses iguais, a dehidro-emetina se encontra em menor concentração nos

órgãos, em virtude de sua eliminação mais rápida.

O objetivo do presente trabalho foi verificar o comportamento electrocardiográfico em sapos (animal ainda não utilizado em pesquisas semelhantes) submetidos à ação das duas drogas.

Nossos resultados demonstram claramente ser a dehidro-emetina acentuadamente menos tóxica do que a emetina, em doses iguais.

As alterações electrocardiográficas determinadas por ambas foram similares, tendo havido necessidade, contudo, de maior número de doses de dehidro-emetina para determinar as mesmas alterações que as causadas pela emetina.

Analisando nossos resultados, que em parte concordam com os obtidos por PILER⁷,

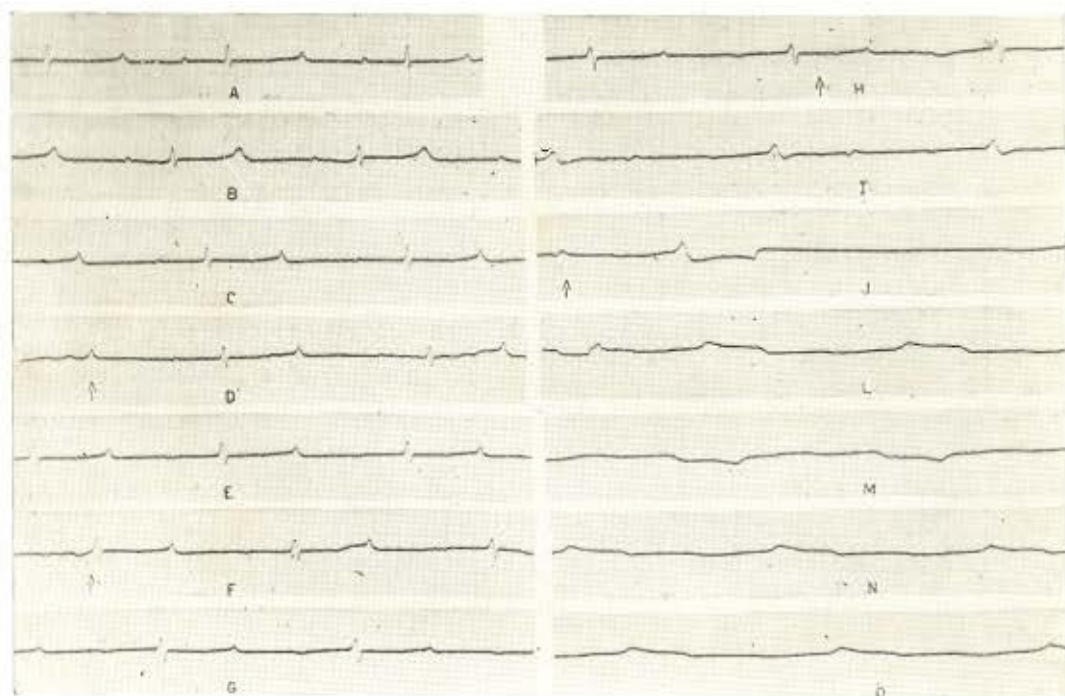


Fig. 4 — A) Derivação D2. Traçado prévio à aplicação de dehidro-emetina. B) Aplicação da primeira dose de dehidro-emetina. C) Traçado obtido 5 minutos após. Observa-se acentuação da onda S. D) Aplicação da 2.^a dose de 250 microgramas. Sem alterações. E) Traçado obtido 3 minutos após aplicação. Note-se alargamento de QRS e PR. F) Aplicação da 3.^a dose de 250 microgramas. G) Traçado obtido 3 minutos após aplicação da 3.^a dose. Note-se aumento da voltagem de onda S. H) A seta indica aplicação de 500 microgramas da droga. Alargamento acentuado de QRS e PR. I) Traçado obtido 5 minutos após. Acentuação de alargamento de QRS, com redução de voltagem. J) Aplicação de 1 mg da droga. Dois segundos após, parada ventricular. L-M-N-O) São traçados contínuos, revelando parada ventricular, com manutenção da atividade do seio venoso e atrial. Dose total de dehidro-emetina: 3,25 miligramas.

verificamos que ambas as drogas atuam sobre a condução átrioventricular, determinando graus variados de bloqueio A-V, sobre a condução intraventricular, determinando alargamento progressivo do complexo QRS e, finalmente, deprimem de tal forma a condutibilidade elétrica ventricular que determinam parada ventricular e mesmo parada cardíaca irreversível, com morte do animal.

SUMMARY

*Comparative study of the electrocardiographic changes determined by emetine and dehydro-emetine in *Bufus marinus**

The Authors studied the electrocardiographic changes produced by emetine and dehydro-emetine in toads *Bufus marinus*.

Material was 18 frogs divided in two different groups: Group I, 9 animals who received emetine by intravenous route and Group II, 9 frogs who received dehydro-emetine. The route used was the abdominal anterior vein in dosage of 250 micrograms each time. Electrocardiograms, were obtained former, during and after introduction of drugs and the reference lead was L2.

They observed important electrocardiographic changes, as follows: first degree A-V block, second degree A-V block, complete A-V block, progressive enlargement of QRS complexes, ventricular asystole and cardiac arrest. These changes were observed with both drugs, but dehydro-emetine was sensitively less toxic than emetine.

AGRADECIMENTOS

Os Autores agradecem aos Laboratórios ROCHE, pelo fornecimento das drogas utilizadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BROSSI, A.; BAUMANN, M.; CHOPARD-DITJEAN, L. H.; WURSCH, J.; SCHNEIDER, E. & SCHNEIDER, O. — Syntheseveruche in der Emetine Reihe. 4. Mitteilung: Racemisches 2-Dehydro-emetin. *Helvet. chem. acta* 42:772-788, 1959.
2. BLANC, F.; NOSNY, Y.; ARMENGAUD, M.; SANKALE, M.; MARTIN, M. & CHARMET, G. — Un amoebicide synthétique susceptible de remplacer l'émétine: La 2-déhydro-émétine. *Presse méd.* 69:1548-1550, 1961.
3. GONZALEZ DE COSSIO, A. — Electrocardiographic changes under therapy with RO 1-9334, a synthetic racemic 2-dehydro-emetine. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 2:313-318, 1960.
4. HERRERO, J.; BROSSI, A.; FAUST, M. & FREY, J. R. — Preliminary experimental and clinical result with a new synthetic emetine-like compound. *Ann. Biochem. & Exper. Med. (Supl.)* 20:480-575, 1960.
5. MARINO, A.; SORRENTINO, L. & SANSONE, M. — Emetine and Dehydro-emetine. Cardiotoxicity. *III Int. Cong. Chemotherapy, Stuttgart, 22-27th July, 1963.*
6. ORTIZ DE MONTELLANO, E. — Acción terapéutica de 1 a 2 dehydro-emetina racémica-sintético (RO 1-9334), en la amebiasis hepática. *Rev. Hosp. General Mexico* 24: 423-432, 1961.
7. PILER, M. — Étude sur la toxicité de l'émétine et de certains dérivés synthétiques. *Bull. Soc. path. exot.* 55:1056-1064, 1962.
8. SARDESAI, H. V.; SULE, C. R. & GAVANKAR, S. S. — Clinical trials, with dehydro-emetine (RO 1-9334), in acute amoebiasis. *Indian J. M. Sc.* 17:334-345, 1963.
9. SCHWARTZ, D. E. & RIEDER, J. — Comparaison de la vitesse d'élimination de 1 a 2-dehydro-émétine rac. (RO 1-9334) et de l'émétine chez 18 animal. *Bull. Soc. path. exot.* 54:38-48, 1961.

Recebido para publicação em 12/7/1965.