

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 08/03/2021.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**“Avaliação do efeito do propranolol como bloqueador
simpático em cadelas com neoplasias mamárias”**

**Murillo Daparé Kirnew
Médico Veterinário**

2019

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**“Avaliação do efeito do propranolol como bloqueador
simpático em cadelas com neoplasias mamárias”**

Murillo Daparé Kirnew

Orientador: Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP,
Campus de Jaboticabal, como parte das
exigências para obtenção do título de
Mestre em Medicina Veterinária. Área:
Clínica Médica Veterinária.**

K59a Kirnew, Murillo Daparé
Avaliação do efeito do propranolol como bloqueador simpático em
cadelas com neoplasias mamárias / Murillo Daparé Kirnew. --
Jaboticabal, 2019
41 f. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientador: Aparecido Antonio Camacho

1. via anti-inflamatória colinérgica. 2. adrenoreceptores. 3.
anticancer. 4. betabloqueadores. 5. inflamação crônica. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: AVALIAÇÃO DO EFEITO DO PROPRANOLOL, COMO BLOQUEADOR SIMPÁTICO EM CADELAS COM NEOPLASIAS MAMÁRIAS

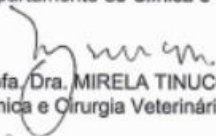
AUTOR: MURILLO DAPARÉ KIRNEW

ORIENTADOR: APARECIDO ANTONIO CAMACHO


Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em MEDICINA VETERINÁRIA, área: Clínica Médica Veterinária pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. APARECIDO ANTONIO CAMACHO
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Profa. Dra. MIRELA TINUCCI COSTA
Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV - UNESP - Jaboticabal



Prof. Dr. FÁBIO NELSON GAVA
Centro Universitário Central Paulista-UNICEP / São Carlos/SP

Jaboticabal, 08 de março de 2019

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Murillo Daparé Kirnew – nascido aos 19 de Dezembro de 1989, filho de Eduardo Montechesi Kirnew e Selma de Fátima Daparé Kirnew, brasileiro e natural de Ourinhos. Iniciou sua graduação em Março de 2009 na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça – FAMED. Em 2012 transferiu o curso para a Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) UNESP – campus de Jaboticabal, concluindo-a em dezembro de 2014. Entre 2013 e 2014 desenvolveu projeto de iniciação científica com bolsa FAPESP, sob orientação do Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho. No período de 1º março de 2015 a 28 de fevereiro 2017 foi residente do Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública, da mesma instituição, na área de Clínica Médica de Pequenos Animais, sob orientação do Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho. Em 2017, ingressou no mestrado na FCAV UNESP, no programa Medicina Veterinária (Clínica Médica Veterinária) com ênfase em Cardiologia Veterinária e sob orientação do Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho.

EPÍGRAFE

"Aprendi que vai demorar muito para me transformar na pessoa que quero ser, e devo ter paciência. Mas, aprendi também, que posso ir além dos limites que eu próprio coloquei."

(Charles Chaplin)

DEDICATÓRIA

A todos que me acrescentaram experiência profissional durante este período de maestria

DEDICO

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, pela saúde, e pela oportunidade de sempre buscar meus sonhos;

Aos meus pais Eduardo e Selma, por todo amor, carinho, incentivo e confiança, sem nunca medirem esforços para estudar eu e minha irmã;

A toda minha família, em especial ao meu querido e amado vô Galeno, pelo carinho, pelo apoio, pelo incentivo e pela torcida;

Ao meu orientador e pai científico, Professor Dr. Aparecido Antonio Camacho, pela oportunidade, pela confiança, pelo aprendizado, pelo companheirismo, por toda atenção e paciência durante estes anos, ainda pela orientação da iniciação científica, pela orientação do aprimoramento e agora pela orientação do mestrado e do doutorado;

Aos professores e estimados amigos Pedro Paulo Maia Teixeira e Regina Mendes Medeiros, pela oportunidade e confiança, sem o incentivo deles eu não estaria nessa instituição;

Ao amigo Fernando Azadinho Rosa pela confiança e pelo aprendizado durante o trabalho executado no seu estudo de Doutorado.

Ao Professor Dr. Sergio Britto Garcia, por toda conversa e direcionamento do trabalho, por toda disposição em colaborar com os nossos resultados futuros.

Às residentes do serviço de Obstetrícia e Reprodução Animal, pelos casos encaminhados ao estudo;

Aos amigos do Serviço de Cardiologia: Matheus, Roberto, Alejandro, Raphaela, Jaislane e Tamyris pela ajuda durante a execução deste trabalho;

À Marjury pela disposição e realização dos exames ultrassonográficos;

Ao Igor e à querida Professora Mirela pelo apoio financeiro para a realização dos exames laboratoriais;

Aos funcionários e residentes do laboratório de Patologia Clínica, pela ajuda na realização dos exames laboratoriais;

Às empresas CEVA, Premier, MSD e Ourofino pelos brindes destinados aos proprietários que aderiram ao projeto;

A todos os professores com os quais tive ensejo de aprender e evoluir, da pré-escola até meu presente dia. Vocês são a inspiração e a esperança de um futuro menos desigual;

A minha segunda família: República Antro do HV, na qual moro há 7 anos. Aos ex-moradores, aos atuais e aos estagiários. Vocês fazem a diferença, não me imagino sem a convivência e amizade de vocês;

Aos amigos que tive o prazer de conhecer no setor de Cardiologia Veterinária da Unesp de Jaboticabal: Evandro, Fabio Nelson, Fernando, Rafael Camacho, Felipe, Ana Paula, Edna, Alejandro, Jorge, Fabrício, Roberto, Raphaela, Jaislane, Vivian, Tamyris, Michelli, Bruno, Matheus, Beatriz e a Elisabeth;

As minhas R2 da clínica médica “soberana”, Tatiana, Michelli e Isabela. Obrigado pelo carinho, pela amizade, pelos ensinamentos, pelas risadas, pelas lágrimas. Carregarei esta lembrança pelo resto da minha vida;

Em especial a minha R1 Fernanda, por todo carinho e amizade durante todos estes anos;

Às residentes Isabela, Maria Eduarda e Letícia da “Nutri Clínica” pela amizade e parceria durante todos estes anos e também por sempre socorrerem o estado de fome das minhas pacientes doando a famosa “latinha”;

Aos meus dois irmãos que ganhei de presente da vida, Gilmar e Stephanie. Vocês fazem a diferença!!! Obrigado pelo companheirismo e pelos momentos inesquecíveis que passamos juntos;

A minha “R-parça” e “M-parça” Tamyris, pelo companheirismo, pelo conhecimento compartilhado, pelo apoio nos momentos difíceis, pelas risadas, pelos bons momentos, pelos serviços de secretária (risos) e por sempre me manter informado sobre as normas e burocracias da pós;

À Isa por todo amor, carinho, respeito, companheirismo e apoio que tem demonstrado e por me fazer ser o homem mais feliz e sortudo desse mundo;

Ao Henrique e ao Professor Gener que iluminaram minha mente e me ampararam durante a execução dos testes estatísticos;

Aos incríveis e admirados profissionais Professor Dr. Fabio Nelson Gava, Professor Dr. Andriago Barboza De Nardi e Professor Dr. Aparecido Antonio Camacho que compuseram minha banca de avaliação durante a Qualificação do Mestrado e que contribuíram muito para a melhora do meu artigo. Também à estimada professora Dra Mirela Tinucci Costa e ao Professor Dr. Fabio Nelson Gava pelo aceite em participar da banca de Defesa, vocês são nossa fonte de inspiração.

À equipe de profissionais do centro de diagnósticos Animais & Cia, em especial ao Dr. Nivaldo, Dr.^a Caroline e Dr.^a Daniele. Obrigado por todos os ensinamentos e pelas oportunidades de estágio durante a graduação;

Aos amigos Julio, Jefferson e Mariana, por todo tempo compartilhado, por todas as risadas, por todas as lágrimas e suores derramados nas semanas de prova;

Aos inúmeros amigos que conquistei durante minha trajetória em Jaboticabal. São muitos e todos muito importantes;

Ao carinho e apoio das minhas cinco turmas: vet09, vet10, vet11, vet12 e vet13, que tive o prazer de compartilhar momentos inesquecíveis;

A todos os professores, funcionários, pós-graduandos e residentes do Hospital Veterinário da FCAV-UNESP- Jaboticabal, pela ajuda e amizade;

Ao programa de pós-graduação desta instituição e ao CNPq pela bolsa concedida;

À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Unesp de Jaboticabal por ter sido a minha casa e por ter contribuído muito com meu crescimento pessoal e profissional nesses últimos sete anos;

Ao Hospital Veterinário e a todos os funcionários da supervisão que sempre me receberam de braços abertos e que sempre me trataram com muito carinho;

Aos tutores que aceitaram o convite e participaram deste estudo;

Aos animais que participaram e contribuíram com o estudo;

A todos que colaboraram de alguma forma para a realização desse trabalho.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS.....	iv
LISTA DE TABELAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
CAPÍTULO 1.....	1
1 – INTRODUÇÃO.....	1
2– REVISÃO DA LITERATURA.....	1
3 – HIPÓTESES.....	12
4 – OBJETIVOS.....	12
4.1 Gerais.....	12
4.2 Específicos.....	12
5 – REFERÊNCIAS.....	13
CAPÍTULO 2.....	20
1 - INTRODUÇÃO.....	20
2 - MATERIAL E MÉTODOS.....	21
3 - RESULTADOS.....	27
4 - DISCUSSÃO.....	33
5 - CONCLUSÃO.....	35
6 - REFERÊNCIAS.....	36



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal




CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "Avaliação do potencial anti-inflamatório do propanolol como estimulador do sistema nervoso autônomo parassimpático nas neoplasias mamárias em cadelas", protocolo nº 008260/17, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de junho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 01 de junho de 2017.

Vigência do Projeto	02/06/2017 a 06/03/2019
Espécie / Linhagem	Canina
Nº de animais	40
Peso / Idade	Não se aplica
Sexo	Fêmeas
Origem	Rotina de atendimento do Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel"

Jaboticabal, 01 de junho de 2017.


Prof. Dr. Lizandra Amoroso
Coordenadora – CEUA

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO PROPRANOLOL COMO BLOQUEADOR SIMPÁTICO EM CADELAS COM NEOPLASIAS MAMÁRIAS

RESUMO - O uso de betabloqueadores tem mostrado implicações significativas na terapia de neoplasias através do bloqueio de adrenoreceptores em tecidos tumorais. O sistema nervoso autônomo simpático apresenta um perfil pró-inflamatório e por estímulo das catecolaminas ocorre à ativação de macrófagos teciduais com liberação de citocinas inflamatórias. Estudos recentes sugerem que estímulos inflamatórios crônicos podem acelerar a progressão do câncer, fato este relacionado à ativação do sistema beta adrenérgico. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a influência do emprego do propranolol sobre a evolução macroscópica dos nódulos mamários assim como a monitoração da função cardíaca. O estudo foi prospectivo, randomizado e longitudinal. Para tanto, 06 cadelas portadoras de tumores de mama (G1) receberam cloridrato de propranolol (0.2 mg/kg/BID, VO, 30 dias) e, outras 08 cadelas também com neoplasia mamária (G0) receberam apenas medicação placebo (BID, VO, 30 dias). Foram realizados exames ecocardiográfico, eletrocardiográficos convencional e Holter, paquimetria tumoral e exame histopatológico. A análise estatística foi baseada em um estudo experimental, cujos resultados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas no tempo e em seguida Teste de Tukey. O uso do fármaco mostrou segurança sobre os parâmetros cardíacos avaliados e controle sobre o crescimento tumoral quando comparado com o grupo placebo.

Palavras-chave: adrenoreceptores, anticancer, betabloqueadores, inflamação crônica, via anti-inflamatória colinérgica

EVALUATION OF THE EFFECT OF PROPRANOLOL AS A SYMPATHETIC BLOCKER IN BITCHES WITH BREAST NEOPLASMS

ABSTRACT - The use of beta-blockers has shown significant implications in the therapy of neoplasias through the blockade of adrenoreceptors in tumor tissues. The autonomic sympathetic nervous system presents a pro-inflammatory profile and by stimulating the catecholamines occurs to the activation of tissue macrophages with the release of inflammatory cytokines. Recent studies suggest that chronic inflammatory stimuli may accelerate the progression of cancer, a fact related to activation of the beta adrenergic system. Thus, the objective of the present study was to evaluate the influence of the use of propranolol on the macroscopic evolution of the mammary nodes as well as the monitoring of the cardiac function. The study was prospective, randomized, and longitudinal. For this, 06 bitches bearing breast tumors (G1) received propranolol hydrochloride (0.2 mg / kg / BID, VO, 30 days) and another 08 female mammary glanders (G0) received only placebo medication (BID, VO , 30 days). Echocardiographic, conventional electrocardiographic and Holter tests, tumor pachymetry and histopathological examination were performed. The statistical analysis was based on an experimental study, whose results were submitted to analysis of variance (ANOVA) with measures repeated in time and then Tukey's test. The use of the drug showed safety over the evaluated cardiac parameters and control over tumor growth when compared to the placebo group.

Key words: adrenoreceptors, anticancer, beta-blockers, chronic inflammation, cholinergic anti-inflammatory pathway.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACH:** Acetilcolina
ACVIM: Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna
AE/Ao: Relação átrio esquerdo e aorta
AE: Átrio esquerdo
ALT: Alanina aminotransferase
BID: Intervalo de 12 horas
bpm: Batimentos por minuto
cm: Centímetro
cm³: Centímetro cúbico; volume calculado pela fórmula:
[(altura*largura*comprimento*3.1416)/6]
COX₂: Ciclooxigenase-2
DIVEd: Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole
DIVEs: Diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole
E/A: Relação entre os picos de velocidade das ondas E e A do fluxo transmitral
EF: Fração de ejeção
FC: Frequência cardíaca
G0: Grupo placebo
G1: Grupo propranolol
HIF-1: Fator indutor de hipóxia-1
HMGB1: Proteína do grupo de alta mobilidade 1
IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IL-1: Interleucina 1
IL-10: Interleucina 10
IL-6: Interleucina 6
IL-8: Interleucina 8
Intervalo RR: Intervalo entre duas ondas R
Kg: Quilograma
Log Volume: Valores do volume transformados em base logarítmica
M1: mama torácica cranial
M2: mama torácica caudal
M3: mama abdominal cranial
M4: mama abdominal caudal
M5: mama inguinal
mg: Miligramas
mm: Milímetro
MMP2: Metaloproteinase de matriz 2
MMP7: Metaloproteinase de matriz 7
MMP9: Metaloproteinase de matriz 9
Modo B: Modo bidimensional

Modo M: Modo movimento

ms: Milissegundos

mV: Milivolt

NN médio: Média do valor de todos os ciclos normais medidos durante a avaliação

NNNs: Número normal de três ciclos consecutivos

NNs: Número total de ciclos normais medidos

P (ms): Duração de onda P no exame eletrocardiográfico

P (mV): Amplitude de onda P no exame eletrocardiográfico

p: Valor de p da interação grupo x tempo para ANOVA de médias repetidas

PAS: Pressão arterial sistêmica

PDGF: Fator de crescimento derivado de plaquetas

PIGF: Fator de crescimento placentário

pNN50: Percentagem de intervalos NN adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms

PR (ms): Duração de intervalo PR no exame eletrocardiográfico

QRS (ms): Duração do complexo QRS no exame eletrocardiográfico

QRS (mV): Amplitude do complexo QRS no exame eletrocardiográfico

QRSs: Número de complexos QRS no período de 24 horas

QT (ms): Duração do intervalo QT no exame eletrocardiográfico

rMSSD: Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos NN adjacentes

SDANN: Desvio padrão das médias dos intervalos NN obtidos a cada 5 minutos

SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos NN

SDNNIDX: Média dos desvios-padrão dos intervalos NN cada 5 minutos

SF: Fração de encurtamento

T (mV): Amplitude da onda T no exame eletrocardiográfico

T-00: Tempo zero; previamente ao início da administração medicamentosa

T-15: Tempo quinze; 15 dias após o início da administração medicamentosa

T-30: Tempo trinta; 30 dias após o início da administração medicamentosa

TGF- β : Fator de Crescimento Transformador Beta

TNF: Fator de necrose tumoral

VEGFs: Fator de crescimento vascular endotelial

VO: Via oral

α -MSH: hormônio alfa-melanócito estimulante

LISTA DE TABELAS**Página**

- Tabela 1 –** Parâmetros ecocardiográficos (média±desvio padrão) de fêmeas caninas com neoplasia mamária expostas ao betabloqueio farmacológico com propranolol durante 0 e 15 e 30 dias (tempos T-00, T-15 e T-30, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2019). **28**
- Tabela 2 –** Parâmetros da eletrocardiografia Convencional (média±desvio padrão) de fêmeas caninas com neoplasia mamária expostas ao betabloqueio farmacológico com propranolol durante 0 e 15 e 30 dias (tempos T-00, T-15 e T-30, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2019). **29**
- Tabela 3 –** Parâmetros da eletrocardiografia Holter [média±desvio padrão ou mediana (mínimo-máximo)] de fêmeas caninas com neoplasia mamária expostas ao betabloqueio farmacológico com propranolol durante 0 e 15 e 30 dias (tempos T-00, T-15 e T-30, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2019). **30**
- Tabela 4 –** Valores médios (média±desvio padrão) resultantes de paquimetria digital dos nódulos mamários de fêmeas caninas expostas ao betabloqueio farmacológico com propranolol durante 0 e 15 e 30 dias (tempos T-00, T-15 e T-30, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2019). **31**
- Tabela 5 –** Tipos histopatológicos, volume individualizado e estadiamento dos nódulos mamários de fêmeas caninas expostas ao betabloqueio farmacológico com propranolol durante 0 e 15 e 30 dias (tempos T-00, T-15 e T-30, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2019). **32**

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1– Esquema sobre o mecanismo pró-inflamatório do sistema nervoso autônomo simpático através da sinalização adrenérgica de macrófagos teciduais. UNESP – Jaboticabal (2019).	3
FIGURA 2– Esquema sobre o mecanismo anti-inflamatório do sistema nervoso autônomo parassimpático através do antagonismo competitivo pela ação da acetilcolina sobre macrófagos teciduais. UNESP – Jaboticabal (2019).	5
FIGURA 3– Figura 3. Protocolo experimental ilustrado. Grupo propranolol (G1) e placebo (G0) durante 0 e 15 e 30 dias (tempos T-00 , T-15 e T-30 , respectivamente); D-31 : primeiro dia após a terceira avaliação; ECO : avaliação ecocardiográfica; ECG : avaliação eletrocardiográfica; PA : pressão arterial sistêmica; RX : exame radiográfico; US : exame ultrassonográfico abdominal. UNESP – Jaboticabal (2019).	24
FIGURA 4– Interação das médias do logaritmo do volume individual dos nódulos mamários em fêmeas caninas expostas ao betabloqueio farmacológico com propranolol (G1) e placebo (G0) durante 0 e 15 e 30 dias (tempos T-00, T-15 e T-30, respectivamente). UNESP – Jaboticabal (2019).	33

CAPITULO 1 – Considerações Gerais

1. INTRODUÇÃO

Os mamíferos possuem mecanismos de defesa que os protegem de lesões e patógenos durante a vida toda. Quando exposto a estes fatores, o organismo estimula o início de um processo inflamatório, sendo este autolimitante ou persistente. No decurso da cicatrização normal de feridas e da luta contra as infecções, as células imunitárias inflamatórias aparecem transitoriamente e depois desaparecem, em contraste com a sua persistência em sítios de inflamação crônica, onde a sua presença tem sido associada a várias injúrias teciduais, incluindo fibrose, angiogênese aberrante e neoplasias. Fazendo uma analogia, as neoplasias podem ser comparadas como feridas que nunca cicatrizam, promovendo um constante processo inflamatório (Hanahan & Weidenberg, 2011).

Estudar e entender os mecanismos anti-inflamatórios do sistema nervoso autônomo parassimpático tem despertado um grande interesse no nosso grupo de pesquisa. É um assunto promissor e que pode render inúmeros frutos para o meio científico e clínico. Os betabloqueadores possuem um potencial terapêutico a ser explorado clinicamente, objetivando amenizar os efeitos deletérios da progressão do câncer. Indica-se seu uso como adjuvante a agentes quimioterápicos para o tratamento de pacientes oncológicos, principalmente tumores mamários (redução no desenvolvimento metastático, reincidência tumoral e óbito pela neoplasia) e melanoma (Barron et al., 2011; Powe et al., 2010).

Deste modo, este trabalho visa entender e agregar conhecimento sobre a “via anti-inflamatória colinérgica”, através do bloqueio do sistema nervoso autônomo simpático, de forma medicamentosa com o uso de betabloqueadores em cadelas com neoplasias mamárias.

5.CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitem concluir que o betabloqueio farmacológico induzido pelo uso do cloridrato de propranolol apresentou controle sobre o volume das neoplasias mamárias em cadelas e sua administração se mostrou segura para função cardíaca e o balanço autonômico dos pacientes analisados.

6.REFERÊNCIAS

AL-WADEI, H. A. N.; AL-WADEI, M. H.; SCHULLER, H. M. Prevention of pancreatic cancer by the beta-blocker propranolol. **Anticancer Drugs**, v. 20, n. 6, p. 1–13, 2009.

AMPUERO, R. A. N. Variabilidade da frequência cardíaca em cães com degeneração mixomatosa crônica da valva mitral. 2013. xiv, 70 p. **Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal**, 2013.

BARRON, T. I.; CONNOLLY, R. M.; SHARP, L.; BENNETT, K.; VISVANATHAN, K. Beta blockers and breast cancer mortality: A population-based study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 19, p. 2635–2644, 2011.

BENISH, M.; BARTAL, I.; GOLDFARB, Y.; LEVI, B.; AVRAHAM, R.; RAZ, A.; BEN-ELIYAHU, S. Perioperative use of β -blockers and cox-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. **Annals Of Surgical Oncology**, v.15, n. 7, p. 2042–2052, 2008.

BOON, J.A. **Veterinary Echocardiography**. v.2. Wiley-Blackwell, 2011.

BORTOLOTTO, L. A.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M. Betabloqueadores adrenérgicos. **Revista Brasileira Hipertensão**, v. 16, n. 4, p. 215–220, 2009.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 21, p.542-558, 2007.

CAMACHO, A.A. **Aspectos Clínicos Y Fisiopatológicos de la ICC**. In: BELERENIAN,G.C., MUCHA, C.J., CAMACHO, A.A. Afecciones Cardiovasculares en pequeños animales. Inter-médica, Buenos Aires, 2001.

CARDWELL, C. R.; COLEMAN, H. G.; MURRAY, L. J.; ENTSCHLADEN, F.; POWE, D. G. Beta-blocker usage and breast cancer survival : a nested case-control study within a UK Clinical Practice Research Datalink cohort. **International Journal Of Epidemiology**, v. 42, p. 1852–1861, 2013.

CASSALI, G. D.; LAVALLE, G. E.; FERREIRA, E.; ESTRELA-LIMA, A.; DE NARDI, A. B.; GHEVER, C.; SOBRAL, R. A.; AMORIM, R. L.; OLIVEIRA, L. O.; SUEIRO, F. A. R.; BESERRA, H. E. O.; BERTAGNOLLI, A. C.; GAMBA, C. O.; DAMASCENO, K. A.; CAMPOS, C. B.; ARAUJO, M. R.; CAMPOS, L. C.; MONTEIRO, L. N.; NUNES, F. C.; HORTA, R. S.; REIS, D. C.; LUVIZOTTO, M. C. R.; MAGALHÃES, G. M.; RAPOSO, J. B.; FERREIRA, A. M. R.; TANAKA, N. M.; GRANDI, F.; UBUKATA, R.; BATSCHINSKI, K.; TERRA, E. M.; SALVADOR, R. C. L.; JARK, P. C.; DELECRODI, J. E. R.; NASCIMENTO, N. A.; SILVA, D. N.; SILVA, L. P.; FERREIRA, K. C. R. S.; FREHSE, M. S.; DI SANTIS, G. W.; SILVA, E. O.; GUIM, T. N.; KERR, B.; CINTRA, P. P.; SILVA, F. B.F.; LEITE, J. S.; MELLO, M. F. V.; FERREIRA, M. L. G.; FUKUMASU, H.; SALGADO, B. S.; TORRES, R. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors – 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Patology**, v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014.

CHEN, H.; LIU, D.; GUO, L.; CHENG, X.; GUO, N.; SHI, M. Chronic psychological stress promotes lung metastatic colonization of circulating breast cancer cells by decorating a pre-metastatic niche through activating Beta-adrenergic signaling. **Journal of pathology**, v. 244, p. 49–60, 2018.

CHOY, C.; RAYTIS, J. L.; LEW, M. W. Inhibition of β 2-adrenergic receptor reduces triple-negative breast cancer brain metastases : The potential benefit of perioperative β -blockade Bioinformatic review and analysis. **Oncology Reports**, v. 35, p. 3135–3142, 2016.

CINTRA, P. P.; De PAULA, C. A. T.; CALAZANS, S. G.; SOUZA, J. L.; MAGALHÃES, G. M. Reclassificação e determinação do tipo histológico predominante em neoplasias mamárias caninas do hospital veterinário da universidade de Franca nos anos de 2010 a 2012. **Enciclopédia Biosfera**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.10, n.18, p. 2014-2606.

COELHO, M.; MOZ, M.; CORREIA, G.; TEIXEIRA, A.; MEDEIROS, R.; RIBEIRO, L. Antiproliferative effects of β -blockers on human colorectal cancer cells. **Oncology Reports**, v. 33, n. 5, p. 2513–2520, 2015.

DE GIORGI, V.; GANDINI, S.; GRAZZINI, M.; BENEMEI, S.; MARCHIONNI, N.; GEPPETTI, P. Beta-Blockers: a New and Emerging Treatment for Melanoma. **Recenti Progressi In Medicina**, v. 103, n. 1, p. 11–16, 2012.

DE GIORGI, V.; GRAZZINI, M.; GANDINI, S.; BENEMEI, S.; LOTTI, T.; MARCHIONNI, N.; GEPPETTI, P. Treatment With β -Blockers and Reduced Disease Progression in Patients With Thick Melanoma. **Archives of Internal Medicine**, v. 171, n. 8, p. 1–2, 2011.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; ROCHA, N. S.; FERNANDES, S. C. **Neoplasias mamárias**. In: DALECK, C.R; DE NARDI, A.B; RODASKI, S. Oncologia em cães e gatos. 1. ed. São Paulo: Roca, cap. 26, p. 371-383.2009.

DIAZ, E. S.; KARLAN, B. Y.; LI, A. J. Impact of beta blockers on epithelial ovarian cancer survival. **Gynecologic Oncology**, v. 127, n. 2, p. 375–378, 2012.

ENGINEER, D. R.; BURNEY, B. O.; HAYES, T. G.; GARCIA, J. M. Exposure to ACEI/ARB and β -Blockers Is Associated with Improved Survival and Decreased Tumor Progression and Hospitalizations in Patients with Advanced Colon Cancer. **Translational Oncology**, v. 6, n. 5, p. 539–545, 2013.

GANZ, P. A.; HABEL, L. A.; WELTZIEN, E. K.; CAAN, B. J.; COLE, S. W. . Examining the influence of beta blockers and ACE inhibitors on the risk for breast cancer recurrence: Results from the LACE cohort. **Breast Cancer Research Treatment**, v. 129, n. 2, p. 549–556, 2011.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, Inflammation, and Cancer. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 883–899, 2010.

GUO, K.; MA, Q.; WANG, L.; HU, H.; LI, J.; ZHANG, D.; ZHANG, M. Norepinephrine induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol . **Oncology Reports Journal**, v. 22, n. 4, p. 825–830, 2009.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer : The Next Generation. **Seminars in Cancer Biology**, v.144, n. 5, p. 1–97, 2011.

KARNOUB, A. E.; WEINBERG, R. A. Chemokine networks and breast cancer metastasis. **Breast Disease**, v. 26, n. 1, p. 75–85, 2007.

KITTLESON, M.D. Eletrocardiography: basic concepts, diagnosis of chamber enlargement, and intraventricular conduction disturbances. In: KITTLESON, M.D; KIENLE, R.D. **Small Animal Cardiovascular Medicine**. St. Louis: Mosby, p.72-94, 1998.

LANA, S. E; RUTTEMAN, G. R; WITHROW, S.J. **Tumors Of The Mammary Gland**. In: WITHROW, S. J; VAIL, D. M. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 4. ed. Missouri: Saunders Elsevier, cap. 26, p. 619-636, 2007.

LE, C. P.; NOWELL, C. J.; KIM-FUCHS, C.; BOTTERI, E.; HILLER, J. G.; ISMAIL, H.; PIMENTEL, M. A.; CHAI, M. G.; KARNEZIS, T.; ROTMENSZ, N.; RENNE, G.; GANDINI, S.; POUTON, C.W.; FERRARI, D.; MOLLER, A.; STACKER, S. A.; SLOAN, E. K. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. **NATURE COMMUNICATIONS**, v. 7, p. 1–14, 2016.

LÉAUTÉ-LABRÈZE, C.; de la ROQUE, E. D.; HUBICHE, T.; BORALEVI, F.; THAMBO, J.; TAÏEB, A. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. **The New England Journal Of Medicine**, v.24, p. 2649–2651, 2008.

LUTGENDORF, S. K.; LAMKIM, D. .; JENNINGS, N. B.; AREVALO, J. M. G. PENEDO, F.; DEGEEST, K., LANGLEY, R. R.; LUCCI, J. A.; COLE, S. W.; LUBAROFF, D. M.; SOOD, A. K. Biobehavioral Influences on Matrix Metalloproteinase Expression in Ovarian Carcinoma. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 21, p. 1–17, 2008.

MASUR, K.; NIGGEMANN, B.; ZANKER, K. S.; ENTSCHLADEN, F. Norepinephrine-induced migration of SW 480 Colon Carcinoma Cells Is Inhibited by B-Blockers. **Cancer Research**, v. 61, n. 13, p. 2866–2869, 2001.

OLIVEIRA, M.S.; MUZZI, R. A. L.; ARAÚJO, R. B.; MUZZI, L. A. L.; FERREIRA, D. F.; NOGUEIRA, R.; SILVA, E. F. Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. **Veterinary Record**. V.170, p. 622, 2012.

PAGÈS, F.; GALON, J.; DIEU-NOSJEAN, M. C.; TARTOUR, E.; SAUTÈS-FRIDMAN, C.; FRIDMAN, W. H. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. **Oncogene**, v. 29, p. 1093–1102, 2010.

PARK, S. Y.; KANG, J. H.; JEONG, K. J.; LEE, J.; HAN, J. W.; CHOI, W. S.; KIM, Y. K.; KANG, J.; PARK, C. G.; LEE, H. Y. Norepinephrine induces VEGF expression and angiogenesis by a hypoxia-inducible factor-1 α protein-dependent mechanism. **International Journal of Cancer**, v.128, n. 10, p. 2306–2316, 2011.

PASCON, J. P. da E. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca. **Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal**, 2009.

POWE, D. G.; VOSS, M. J.; ZÄNKER, K. S.; HABASHY, H. O.; GREEN, A. R.; ELLIS, I. O.; ENTSCHLADEN, F. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. **Oncotarget**, v. 1, n. 7, p. 628–638, 2010.

QIAN, B.; POLLARD, J. W. Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis. **Cell**, v. 141, n. 1, p. 39–51, 2010.

QIN, J.; JIN, F.; WANG, Y. Adrenergic receptor β 2 activation by stress promotes breast cancer progression through macrophages M2 polarization in tumor microenvironment. **BMB Reports**, v. 48, p. 295–300, 2015.

RASOTTO, R. et al. Prognostic Significance of Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes : An Observational Cohort Study of 229 Cases. **Veterinary Pathology**, v. 20, n. 10, p. 1–8, 2017.

SAKURAI, T.; KUDO, M. Signaling pathways governing tumor angiogenesis. **Oncology**, v.81, n. 1, p. 24–29, 2011.

SHAH, S. M.; CAREY, I. M.; OWEN, C. G.; HARRIS, T.; DEWILDE, S. COOK, D. G. Does beta-adrenoceptor blocker therapy improve cancer survival? Findings from a population-based retrospective cohort study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 72, n. 1, p. 157–161, 2011.

SLOAN, E. K.; PRICEMAN, S. J.; COX, B. F.; YU, S.; MATTHEW, A.; TANGKANANGNUKUL, V.; AREVALO, J. M.; MORIZONO, K.; BREANNE, D. W.; WU, L.; SOOD, A. K.; COLE, S. W. Sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. **Cancer Research**, v. 70, n. 18, p. 7042–7052, 2010.

SØRENSEN, G. V.; GANZ, P. A.; COLE, S. W.; PEDERSEN, L. A.; SØRENSEN, H. T.; CRONIN-FENTON, D. P.; GARNE, J. P.; CHRISTIANSEN, P. M.; LASH, T. L.; AHERN, T. P. Use of β -Blockers, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, and Risk of Breast Cancer Recurrence: A Danish Nationwide Prospective Cohort Study. **Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology**, v. 31, n. 18, p. 2265–2272, 2013.

SZELÉNYI, J.; KISS, J. P. ; SZELÉNYI, M.; VIZI, E. S. Contribution of Differently Localized alpha 2 and beta-adrenoceptors in the Modulation of TNF- α and IL-10 Production in Endotoxemic Mice. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 917, n. 145, p. 145–153, 2000.

TANG, J.; LI, Z.; LU, L.; CHO, C. H. β -Adrenergic system , a backstage manipulator regulating tumour progression and drug target in cancer therapy. **Seminars in Cancer Biology**, v.23, n. 6, p. 533–542, 2013.

THAKER, P. H.; HAN, L. Y.; KAMAT, A. A.; AREVALO, J. M.; TAKAHASHI, R.; LU, C.; JENNINGS, N. B.; ARMAIZ-PENA, G.; BANKSON, J. A.; RAVOORI, M.; MERRITT, W. M.; LIN, Y. G.; MANGALA, L. S.; KIM, T. J.; COLEMAN, R. L.; LANDEN, C. N.; LI, Y.; FELIX, E.; SANGUI, A. K. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. **Nature Medicine**, v. 12, n. 8, p. 939–944, 2006.

THAKER, P. H.; SOOD, A. K. The Neuroendocrine Impact of Chronic Stress on Cancer Premal. **Seminars in Cancer Biology**, v. 18, n. 3, p. 164–170, 2008.

TILLEY, L. P. Essentials of canine and feline electrocardiography. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992.

TRACEY, K. J. The inflammatory reflex. **Nature**, v.420, n. 6917, p. 853–859, 2002.

TRACEY, KEVIN J.; FONG, Y.; HESSE, D. G.; MANOGUE, K. R.; LEE, A. T.; KUO, G. C.; LOWRY, S. F.; CERAMI, A. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. **Nature**, v. 330, n. 6149, p. 662–664, 1987.

WANG, H.; BLOOM, O.; ZHANG, M.; VISHNUBHAKAT, J. M.; OMBRELLINO, OM.; FRAZIER, A.; YANG, H.; IVANOVA, S.; BOROVIKOVA, L.; MANOGUE, K. R.; FAIST, E.; ABRAHAM, E.; ANDERSSON, J.; ANDERSON, U.; MOLINA, P. E.; ABUMRAD, N. N.; SAMA, A.; TRACEY, K. J. HMG-1 as a Late Mediator of Endotoxin Lethality in Mice. **Science**, v. 285, p. 248–251, 1999.

ZHANG, D.; MA, Q.; SHEN, S.; HU, H. Inhibition of Pancreatic Cancer Cell Proliferation by Propranolol Occurs Through Apoptosis Induction. The Study of A-Adrenoceptor Antagonist's Anticancer Effect in Pancreatic Cancer Cell. **Pancreas Journal Of Neuroendocrine Tumors And Pancreatic Diseases And Sciences**, v. 38, n. 1, p. 94–100, 2009.