

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO PROPRANOLOL SOBRE
PARÂMETROS ELETROCARDIOGRÁFICOS EM CÃES
ONCOLÓGICOS TRATADOS COM DOXORRUBICINA**

Gabriela Ramos Marques

Médica Veterinária

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO PROPRANOLOL SOBRE
PARÂMETROS ELETROCARDIOGRÁFICOS EM CÃES
ONCOLÓGICOS TRATADOS COM DOXORRUBICINA**

Discente: Gabriela Ramos Marques

Orientadora: Dra. Profa. Annelise Carla Camplesi
dos Santos

Coorientador: Prof.Dr. Andrigo Barbosa de Nardi

**Dissertação de mestrado apresentada à
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
– Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte
das exigências para obtenção do título de
Mestre em Ciências Veterinárias.**

M357a

Marques, Gabriela Ramos

Avaliação dos efeitos do propranolol sobre parâmetros
eletrocardiográficos em cães oncológicos tratados com doxorubicina /

Gabriela Ramos Marques. -- Jaboticabal, 2026

98 p. : tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientadora: Annelise Carla Camplesi

Coorientador: Andriago Barboza De Nardi

1. Cardiologia veterinária. 2. Câncer Tratamento. 3. Doxorubicina.
4. Propranolol. 5. Agentes cardiovasculares. I. Título.

Impacto potencial desta pesquisa

Esta pesquisa poderá tornar o tratamento do câncer em cães mais seguro ao avaliar o uso do propranolol para reduzir alterações elétricas cardíacas causadas pela doxorubicina. Os achados podem auxiliar veterinários na prevenção de arritmias, contribuir para decisões terapêuticas mais seguras e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Potential impact of this research

This study may improve the safety of cancer treatment in dogs by evaluating propranolol to reduce doxorubicin-induced cardiac electrical alterations. The findings may support veterinarians in preventing arrhythmias, guiding safer therapeutic decisions, and enhancing patients' quality of life.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO PROPRANOLOL SOBRE PARÂMETROS ELETROCARDIOGRÁFICOS EM CÃES ONCOLÓGICOS TRATADOS COM DOXORRUBICINA

AUTORA: GABRIELA RAMOS MARQUES

ORIENTADORA: ANNELEISE CARLA CAMPESI DOS SANTOS **COORIENTADOR:** ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciências Veterinárias, área: Saúde Animal pela Comissão Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **ANNELEISE CARLA CAMPESI DOS SANTOS**
Data: 19/02/2026 13:48:45-0300
Verifique em <https://validar.id.gov.br>

Profa. Dra. ANNELEISE CARLA CAMPESI DOS SANTOS (Participação Presencial)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal

Documento assinado digitalmente
 **MARLOS GONÇALVES SOUSA**
Data: 27/01/2026 13:22:31-0300
Verifique em <https://validar.id.gov.br>

Prof. Dr. MARLOS GONÇALVES SOUSA (Participação Virtual)
Departamento de Medicina Veterinária / Universidade Federal do Paraná (UFPR) - Curitiba/PR

Documento assinado digitalmente
 **FÁBIO NELSON GAVA**
Data: 23/01/2026 09:31:50-0300
Verifique em <https://validar.id.gov.br>

Prof. Dr. FÁBIO NELSON GAVA (Participação Virtual)
Departamento de Clínicas Veterinárias / Universidade Estadual de Londrina (UEL) - Londrina/PR

Jaboticabal, 19 de fevereiro de 2026.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Gabriela Ramos Marques, nascida em 21 de outubro de 1993, na cidade de São Paulo, SP, é médica veterinária formada pela Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo (FZEA/USP), com conclusão em janeiro de 2019. Durante a graduação, realizou iniciação científica na área de patologia veterinária, com bolsa FAPESP, resultando em publicação científica, além de participar de grupos de estudo em patologia veterinária clínica. Entre 2021 e 2023, concluiu o Programa de Residência em Área Profissional da Saúde – Medicina Veterinária e Saúde, na área de concentração em Saúde Animal Integrada à Saúde Pública, com subárea em Clínica Médica de Pequenos Animais, período em que integrou a Associação de Residentes Veterinários e atuou como membro suplente do Conselho de Coordenação do Hospital Veterinário representando os residentes (2022). Atualmente, é mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), campus de Jaboticabal, com bolsa CAPES, desenvolvendo atividades de pesquisa e extensão, realizando atendimentos especializados em cardiologia veterinária no Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, participando de encontros quinzenais de discussão de artigos científicos em cardiologia e atuando como monitora do grupo de estudos de felinos. Entre 2023 e 2024, foi pesquisadora em projeto desenvolvido em parceria entre o Hospital Veterinário e empresa farmacêutica, com financiamento por meio de bolsa FUNEP, e possui interesse nas áreas de clínica médica veterinária, cardiologia veterinária, toxicologia clínica veterinária e oncologia veterinária.

EPÍGRAFE

**“São as nossas escolhas, muito mais do que as nossas habilidades, que
mostram quem realmente somos.”**

J. K. Rowling, Alvo Dumbledore — Harry Potter e a Câmara Secreta

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu companheiro de vida, Rodolpho, e à minha mãe, que sempre me ofereceram apoio incondicional em todos os aspectos e foram meu alicerce nos momentos mais difíceis. À minha cachorrinha Ninna, pelo apoio emocional diário e silencioso. Ao meu pai, *in memoriam*, homem da ciência, professor e pesquisador, cuja trajetória certamente se orgulharia deste caminho. E à minha cachorrinha Lacinha, *in memoriam*, que transformou minha vida e foi a principal responsável pela escolha da Medicina Veterinária e pela minha especialização em cardiologia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder força, sabedoria e perseverança ao longo desta jornada.

Agradeço à Professora Dra. Annelise Carla Camplesi dos Santos por ter aceitado me orientar mesmo em um projeto que extrapolava parcialmente sua área principal de atuação. Sua disponibilidade, dedicação e apoio constante foram fundamentais durante todo o mestrado, assim como a confiança depositada em minhas decisões e a orientação segura nos momentos mais desafiadores.

Agradeço à Professora Dra. Jaislane Bastos Braz pela oportunidade de acompanhar o serviço de cardiologia veterinária, pelos ensinamentos compartilhados e por todas as orientações e oportunidades que contribuíram de forma decisiva para minha formação profissional e acadêmica.

Ao Professor Dr. Andrigo Barbosa de Nardi, agradeço por ter aceitado atuar como coorientador, pela disponibilidade em esclarecer dúvidas ao longo do desenvolvimento do estudo e por permitir a inclusão dos animais atendidos no setor de oncologia veterinária, tornando possível a realização deste trabalho.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UNESP, campus de Jaboticabal, pela oportunidade de realização do curso, pela estrutura acadêmica e pelo ambiente científico oferecido.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Agradeço ao Hospital Veterinário da UNESP – Jaboticabal pela infraestrutura e suporte institucional, e a todos os médicos-veterinários, residentes, pós-graduandos, estagiários e funcionários que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução desta pesquisa.

Um agradecimento especial à Alessandra Rodrigues, que compartilhou comigo os desafios do mestrado desde o início. Sua parceria, apoio, resiliência e colaboração foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço à Raphaela Marques e ao Murillo Kirnew pela paciência e pelos valiosos ensinamentos durante os atendimentos, bem como a todas as alunas de iniciação científica com as quais tive a oportunidade de colaborar, pela troca de conhecimentos e aprendizado mútuo.

Agradeço aos amigos que fiz durante a residência, hoje também pós-graduandos, pelo companheirismo, apoio e pela rede de apoio que construímos, da qual tenho profundo orgulho.

Agradeço à minha família, em especial à minha mãe Inez, ao meu irmão Lucas, ao meu companheiro Rodolpho e aos meus sogros Sônia e Claudedir, pelo incentivo, compreensão e apoio incondicional ao longo de todo este período.

Por fim, expresso minha gratidão a todos os animais que participaram deste projeto, muitos dos quais infelizmente já faleceram, e aos seus tutores, pela confiança e colaboração. Que o conhecimento gerado por este trabalho possa beneficiar outros animais na luta contra o câncer, e que Deus conforte o coração daqueles que perderam seus companheiros.

SUMÁRIO

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS	14
LISTA DE ABREVIATURAS	16
LISTA DE TABELAS	17
LISTA DE FIGURAS	18
CAPÍTULO 1 - Considerações Gerais	19
1. Introdução	19
2. Revisão de literatura	20
2.1. Doxorrubicina	20
2.1.1. Histórico e Aplicações Clínicas da Doxorrubicina	20
2.1.2. Farmacocinética e Farmacodinâmica	21
2.1.3. Mecanismo de Ação Antitumoral	22
2.1.4. Efeitos tóxicos da Doxorrubicina	23
2.1.5. Cardiotoxicidade por doxorrubicina	24
2.1.6. Manifestações clínicas e Alterações Estruturais Cardíacas....	25
2.2. Marcadores eletrocardiográficos na Identificação Precoce de Arritmias	27
2.3. Propranolol	30
2.3.1. Betabloqueadores: Considerações Gerais	30
2.3.2. Propranolol: Farmacologia Básica	31
2.3.3. Propranolol: Aplicações clínicas em medicina veterinária	32
2.3.4. Propranolol como agente cardioprotetor	33
3. Objetivos	35
3.1. Objetivos Gerais	35
3.2. Objetivos Específicos	35
REFERÊNCIAS	36
CAPÍTULO 2 - Efeitos do propranolol na modulação arritmogênica de cães com câncer tratados com doxorrubicina.....	41
RESUMO.....	42
Introdução/Objetivos.....	43
Materiais e Métodos	44
Animais.....	44

Delineamento experimental	45
Análise Estatística	47
Resultados	49
Animais.....	49
Variáveis Eletrocardiográficas Convencionais	51
Frequência Cardíaca	51
Ritmo Cardíaco	52
Intervalo PR	52
Duração do Complexo QRS.....	53
Variáveis de Repolarização Ventricular	54
Intervalo QT	54
Intervalo QT Apex	54
Intervalo Tpeak-Tend.....	55
Razão Tpeak-Tend/QT	55
Concordância Inter-observador	57
Análise Estratificada por Dose de Doxorrubicina	58
Discussão.....	59
Efeito do propranolol na Condução Atrioventricular	60
Efeito Regional na Dispersão da Repolarização Ventricular	61
Modificação da Relação Dose-Resposta pelo Propranolol	63
Ausência de Efeito nos Parâmetros Convencionais de Repolarização	64
Limitações do Estudo	64
Conclusões	65
Considerações finais	66
Declaração de Conflitos de Interesse	66
Agradecimentos.....	66
Declaração sobre o uso de IA generativa e tecnologias assistidas por IA no processo de redação	66
REFERÊNCIAS.....	66
CAPÍTULO 3 – Efeitos do Propranolol na Instabilidade do Intervalo QT em Cães com Câncer Tratados com Doxorrubicina	72
RESUMO.....	73

Introdução/Objetivos.....	74
Mecanismos de Cardiotoxicidade	74
Alterações Eletrocardiográficas e Instabilidade do QT	74
Propranolol como Estratégia Cardioprotetora	75
Materiais e Métodos	76
Animais.....	76
Delineamento experimental	77
Protocolo quimioterápico	77
Avaliação Eletrocardiográfica	78
Cálculo dos índices de Instabilidade QT.....	79
Análise Estatística	81
Resultados	82
Animais.....	82
Índices de Instabilidade do Intervalo QT	84
Discussão.....	87
Ausência de Aumento Consistente da Instabilidade do QT.....	88
Variabilidade Individual e Implicações.....	89
Limitações do Estudo	90
Conclusões	91
Considerações finais	92
Declaração de Conflitos de Interesse	92
Agradecimentos.....	92
Declaração sobre o uso de IA generativa e tecnologias assistidas por IA no processo de redação	93
REFERÊNCIAS.....	93

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



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



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação dos efeitos cardíacos do propranolol em pacientes oncológicos caninos submetidos à terapia com doxorubicina"**, protocolo nº 1830/2024, sob a responsabilidade do Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI, 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 julho 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 20 de março de 2024.

Vigência do Projeto	25/03/2024 a 01/03/2026
Espécie / Linhagem	<i>Canis lupus</i>
Nº de animais	30
Peso / Idade	Entre 1 a 20 anos
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Animais atendidos no Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel"

Jaboticabal, 20 de março de 2024.

Dr.ª Helena Cristina Delgado Brito
Coordenadora – CEUA

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal - SP - Brasil
Tel. 16 3209-7100 - www.fca.unesp.br

CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

DECLARAÇÃO

Declaramos que o trabalho de pesquisa intitulado “**Avaliação dos efeitos cardíacos do propranolol em pacientes oncológicos caninos submetidos à terapia com doxorubicina**”, sob orientação do Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI e Certificado CEUA protocolo nº 1830/2024, aprovado em reunião ordinária em 20 de março de 2024, teve alteração em seu título para: “Avaliação dos efeitos do propranolol sobre parâmetros eletrocardiográficos e bioquímicos em cães oncológicos tratados com doxorubicina” e alterações em sua metodologia que inicialmente previa três grupos experimentais, como 10 animais cada um, onde o grupo 1 seria submetido ao protocolo quimioterápico com doxorubicina; o grupo 2 receberia o protocolo quimioterápico com doxorubicina associado ao propranolol; e o grupo 3 compreenderia animais tratados com outro protocolo quimioterápico associado ao propranolol, sem doxorubicina e com a reformulação, foram mantidos apenas os grupos 1 e 2, preservando o número de animais em cada um, de forma a concentrar a análise na comparação direta entre o tratamento convencional com doxorubicina e associação com propranolol, com aprovação das alterações em reunião ordinária de 17 de setembro de 2025.

Jaboticabal, 17 de setembro de 2025.

Helena Cristina Delgado Brito
Coordenadora – CEUA

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC: área de superfície corporal
ATP: adenosina trifosfato
AV: atrioventricular
BID: duas vezes ao dia
DII: derivação II
DNA: ácido desoxirribonucleico
DOX: doxorubicina
DOX-IC: cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina
ECG: eletrocardiograma
EROs: espécies reativas de oxigênio
FC: frequência cardíaca
GC: grupo controle
GT: grupo tratado
LTI: long-term instability
mtDNA: DNA mitocondrial
MVO₂: consumo miocárdico de oxigênio
PR: intervalo PR
PTP: poro de transição de permeabilidade
QT: intervalo QT
QTa: intervalo QT corrigido médio (average QT corrected)
QT apex: intervalo QT apex
QTc: intervalo QT corrigido
QRS: complexo QRS
QTV: variância do intervalo QT corrigido (QT corrected variance)
RNA: ácido ribonucleico
SC: subcutâneo
SRD: sem raça definida
STI: short-term instability
TI: total instability
TID: três vezes ao dia
Tpte: intervalo Tpeak–Tend
VO: via oral

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2 - Efeitos do propranolol na modulação arritmogênica de cães com câncer tratados com doxorrubicina.

Tabela 1: Características basais dos cães com câncer submetidos a tratamento quimioterápico com doxorrubicina, com ou sem propranolol.....	500
Tabela 2: Parâmetros eletrocardiográficos convencionais.	521
Tabela 3: Parâmetros de repolarização ventricular.....	544
Tabela 4: Coeficientes de correlação intraclasse (ICC) para concordância inter-observador dos parâmetros eletrocardiográficos mensurados na derivação DII.	588
Tabela 5: Análise estratificada por dose de doxorrubicina e correlações significativas.	588

CAPÍTULO 3 - Efeitos do Propranolol na Instabilidade do Intervalo QT em Cães com Câncer Tratados com Doxorrubicina

Tabela 1: Características basais dos cães com câncer submetidos a tratamento quimioterápico com doxorrubicina, com ou sem propranolol.....	822
Tabela 2: Índices de Instabilidade do QT no T0 e T3.	843

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 2 - Efeitos do propranolol na modulação arritmogênica de cães com câncer tratados com doxorubicina.

Figura 1: Perfis individuais do intervalo PR (derivação DII) ao longo do tempo em cães com câncer submetidos a tratamento quimioterápico.....	533
Figura 2: Perfis individuais da razão Tpte/QT (derivação DII) ao longo do tempo em cães com câncer submetidos a tratamento quimioterápico.....	566
Figura 3: Forest plot comparando o tamanho de efeito do propranolol entre as derivações eletrocardiográficas.....	577
Figura 4: Relação entre dose cumulativa de doxorubicina e variação do intervalo Tpte ($\Delta T_{pte} = T_3 - T_0$) nos grupos controle e tratado.....	59

CAPÍTULO 3 - Efeitos do Propranolol na Instabilidade do Intervalo QT em Cães com Câncer Tratados com Doxorubicina

Figura 1: Boxplots dos cinco índices de instabilidade QT (QTa, QTv, STI, LTI, TI) nos grupos Controle (vermelho) e Tratado (azul) em T0 (basal) e T3 (pós-tratamento).....	844
Figura 2: Gráficos de linhas mostrando a evolução temporal dos índices QTa, STI e TI do basal (T0) até a 4ª aplicação de doxorubicina (T3)..	855
Figura 3: Poincaré plots de quatro animais representativos ilustrando diferentes padrões de resposta da instabilidade QT.	876

CAPÍTULO 1 - Considerações Gerais

1. Introdução

O tratamento de neoplasias em cães tem avançado significativamente nas últimas décadas, sendo a quimioterapia uma das principais ferramentas terapêuticas disponíveis na prática veterinária. Entre os diversos agentes quimioterápicos, a doxorubicina destaca-se por sua eficácia no combate a diferentes tipos de tumores, sendo uma das principais escolhas em protocolos para neoplasias hematológicas e de tumores sólidos (VAIL; THAMM; LIPTAK, 2019).

Apesar de sua eficácia clínica, a doxorubicina apresenta como limitação relevante a cardiotoxicidade, manifestada por alterações estruturais, funcionais e eletrofisiológicas no coração. Esses efeitos adversos podem comprometer a qualidade de vida, limitar o uso prolongado do fármaco e impactar negativamente o prognóstico dos pacientes oncológicos (WU; LEUNG; POON, 2022).

Na busca por estratégias que minimizem tais efeitos, estudos em medicina humana têm demonstrado que betabloqueadores como o propranolol podem exercer efeito cardioprotetor (KALAM; MARWICK, 2013), além de apresentarem propriedades antitumorais que potencializam o tratamento quimioterápico (PASQUIER et al., 2011; WROBEL et al, 2016). A ação do propranolol na modulação da resposta adrenérgica cardíaca é capaz de reduzir alterações hemodinâmicas e eletrofisiológicas decorrentes da toxicidade da doxorubicina (CARDINALE et al, 2015).

Entretanto, na medicina veterinária ainda são limitados os estudos que avaliam de forma integrada os efeitos do propranolol sobre parâmetros eletrocardiográficos em cães submetidos à quimioterapia com doxorubicina (OGAWA et al, 1989).

Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do propranolol sobre parâmetros eletrocardiográficos convencionais e avançados de repolarização ventricular em cães com neoplasias submetidos ao tratamento quimioterápico com doxorubicina. Adicionalmente, buscou-se comparar a evolução desses parâmetros entre animais tratados apenas com

doxorrubicina e aqueles que receberam a associação com propranolol, bem como investigar possíveis efeitos do fármaco sobre a estabilidade da repolarização ventricular e a ocorrência de arritmias.

A presente dissertação está estruturada em três capítulos. O primeiro apresenta uma revisão teórica dos principais aspectos relacionados à quimioterapia com doxorrubicina, com ênfase em seus efeitos cardiovasculares e no uso do propranolol como estratégia terapêutica adjuvante. O segundo capítulo descreve a abordagem experimental, avaliando os efeitos do propranolol na modulação do risco arritmogênico em cães oncológicos submetidos à doxorrubicina. Por fim, o terceiro capítulo dedica-se à análise da influência do propranolol sobre a instabilidade do intervalo QT nesses pacientes.

2. Revisão de literatura

2.1. Doxorrubicina

2.1.1. Histórico e Aplicações Clínicas da Doxorrubicina

A doxorrubicina (DOX) é um agente antineoplásico da classe das antraciclinas, originalmente isolado da bactéria *Streptomyces peucetius* na década de 1960 (MINOTTI et al., 2004). A partir dessa cepa, foi inicialmente desenvolvido um composto chamado daunorrubicina, que demonstrou eficácia contra tumores em modelos experimentais e passou a ser utilizado no tratamento de leucemias agudas e linfomas (RIVANKAR, 2014). No entanto, logo se identificou que esse fármaco podia causar efeitos tóxicos importantes ao coração, inclusive com risco de insuficiência cardíaca e morte (CARVALHO et al., 2009). Com o objetivo de desenvolver um composto com perfil terapêutico mais seguro, pesquisadores modificaram geneticamente cepas de *Streptomyces*, resultando na produção de um novo derivado, a adriamicina, posteriormente renomeada como doxorrubicina. Apesar de apresentar maior índice terapêutico, a cardiotoxicidade continuou sendo uma das principais limitações ao seu uso clínico (RIVANKAR, 2014).

Do ponto de vista estrutural, a doxorrubicina é composta por um grupo aglicônico e um açúcar. A porção aglicona inclui um sistema tetracíclico com grupos adjacentes quinona-hidroquinona, um substituinte metoxi e uma cadeia

lateral curta contendo um grupo carbonila. Já o açúcar, denominado daunosamina, está ligado por uma ligação glicosídica a um dos anéis aromáticos da aglicona e é formado por uma molécula 3-amino-2,3,6-tridesoxi-L-fucosila (MINOTTI et al., 2004).

A doxorubicina é um quimioterápico amplamente empregado no tratamento de diversas neoplasias, com aplicação consolidada tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária (CARVALHO et al., 2009; GHERMAN et al., 2023). Em humanos, integra protocolos terapêuticos para tumores como linfomas, sarcomas e câncer de mama, sendo administrada isoladamente ou em combinação com outros agentes (RIVANKAR, 2014).

Na medicina veterinária, a DOX é utilizada de forma semelhante, isolada ou associada a outros quimioterápicos, visando ampliar o efeito terapêutico. Em cães, suas principais indicações são linfomas, sarcomas osteogênicos, carcinoma testicular, hemangiossarcoma, carcinoma de tireoide, adenocarcinoma mamário, carcinoma de células escamosas e outros tumores sólidos, além de leucemia granulocítica aguda e leucemia linfocítica aguda. Em gatos, é indicada no tratamento de linfomas, adenocarcinomas mamários e fibrossarcomas, demonstrando amplo espectro de ação antitumoral na oncologia veterinária (DALEK; DE NARDI, 2016).

Os protocolos convencionais de dosagem da doxorubicina preveem, para cães com mais de 15 kg, a administração intravenosa de 30 mg/m², infundida ao longo de 10 a 30 minutos, a cada 3 ou 4 semanas. Já para cães de pequeno porte (≤ 10 –15 kg) e para gatos, recomenda-se a dose de 1 mg/kg ou 25 mg/m², também por via intravenosa, com intervalo de aproximadamente 3 semanas entre as aplicações (VAIL; THAMM; LIPTAK, 2019; DALEK; DE NARDI, 2016).

2.1.2. Farmacocinética e Farmacodinâmica

Após administração intravenosa, a doxorubicina apresenta rápida e ampla distribuição nos tecidos, com especial acúmulo no fígado, baço, rins, pulmões e coração, não ultrapassando, entretanto, a barreira hematoencefálica (DALEK; DE NARDI, 2016). A captação tecidual é determinada principalmente pela interação da molécula com o DNA celular e lipídios aniônicos das membranas. O metabolismo ocorre predominantemente no fígado, mediado por

aldo-ceto redutases e glicosidases microssomais, resultando na formação do doxorrubicinol, principal metabólito ativo, com atividade antitumoral, além de agliconas e derivados, como a 7-hidroxiaglicona, produzida por clivagem redutiva da fração açúcar tanto em tecidos hepáticos quanto extra-hepáticos (VAIL; THAMM; LIPTAK, 2019).

A excreção é principalmente pela via biliar em animais, enquanto na medicina humana a eliminação renal do fármaco original pode conferir coloração avermelhada à urina, fenômeno não observado na prática veterinária. A doxorrubicina é eliminada lentamente do plasma, apresentando meia-vida de 18 a 32 horas (DALEK; DE NARDI, 2016).

2.1.3. Mecanismo de Ação Antitumoral

A farmacologia celular da doxorrubicina (DOX) caracteriza-se por sua ampla capacidade de interagir com múltiplos alvos moleculares, resultando em um mecanismo citotóxico multimodal. Entre suas principais ações destacam-se: a intercalação na dupla hélice do DNA, a inibição das polimerases de DNA e RNA e da topoisomerase II, a alquilação de bases nitrogenadas, a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), a alteração da homeostase do cálcio intracelular, a inibição da tioredoxina redutase e a interação com componentes da membrana plasmática (VAIL; THAMM; LIPTAK, 2019). Esses efeitos culminam na interrupção dos processos de replicação, transcrição e tradução, comprometendo de forma irreversível a viabilidade celular (BOX, 2007).

Embora tradicionalmente associada a alvos nucleares, evidências recentes demonstram que a ação da DOX se estende também às mitocôndrias. Estudos identificaram a capacidade das antraciclinas de se intercalar não apenas no DNA nuclear, mas também no DNA mitocondrial (mtDNA), ampliando a compreensão sobre seus mecanismos de toxicidade (ASHLEY; POULTON, 2009). Além disso, a DOX atua como estabilizadora do complexo clivável da topoisomerase II (enzima responsável por modificar a topologia do DNA durante os processos de transcrição e replicação) impedindo a religação das fitas clivadas e promovendo a formação de quebras duplas na molécula (SWIFT et al., 2006). A incapacidade de reparar esses danos induz a ativação de vias apoptóticas e morte celular (LIU et al., 1983).

Adicionalmente, investigações mais recentes apontam para um papel modulador do proteassoma na atividade antitumoral das antraciclinas (MINOTTI et al., 2004). A DOX pode se ligar com alta afinidade ao proteassoma citoplasmático, especialmente à subunidade 20S, formando um complexo que é transportado ao núcleo por um mecanismo dependente de ATP e mediado por sinais de localização nuclear. No núcleo, a dissociação do fármaco do proteassoma permite sua interação direta com o DNA, favorecida por sua maior afinidade por esse substrato (KIYOMIYA; MATSUO; KUREBE, 2001)

2.1.4. Efeitos tóxicos da Doxorrubicina

Na medicina veterinária, a toxicidade da doxorrubicina abrange alterações hematológicas, gastrintestinais, cardiovasculares, dermatológicas e renais. São descritos casos de leucopenia, anemia e trombocitopenia, com nadir entre 10 e 14 dias e recuperação medular por volta de 21 dias após a última aplicação (DALECK; DE NARDI, 2016). Distúrbios gastrointestinais como náusea, êmese, diarreia, colite, anorexia e perda de peso são comuns. Em gatos, lesões renais, como glomerulopatias e fibrose intersticial, podem ocorrer. Em ambas as espécies, a alopecia é possível, sendo mais frequente em raças como Poodle e Cocker Spaniel, além de manifestações dermatológicas como prurido e urticária (DALECK; DE NARDI, 2016).

A administração do fármaco requer cuidados para minimizar riscos, incluindo infusão lenta e, quando necessário, pré-medicação com anti-histamínicos e corticosteroides. O uso de cateter venoso adequadamente posicionado é essencial para evitar extravasamento, já que a doxorrubicina é um agente vesicante potente, capaz de provocar necrose grave dos tecidos adjacentes, frequentemente exigindo intervenção cirúrgica ou amputação (DALECK; DE NARDI, 2016). Quando ocorre extravasamento, podem ser observados inflamação, formação de bolhas, tromboflebite, linfangite ou endurecimento doloroso, podendo comprometer articulações próximas. Há também relatos de fleboesclerose, sobretudo em casos de punção repetida na mesma veia (CARVALHO et al., 2009).

O mecanismo citotóxico da doxorrubicina, embora essencial para seu efeito antitumoral, também afeta tecidos saudáveis. O fármaco apresenta elevada afinidade pelas mitocôndrias, especialmente pela cardiolipina, um fosfolípido

característico da membrana mitocondrial interna, o que contribui para a toxicidade mitocondrial (JUNG; RESZKA, 2001). Essa ligação interfere na associação da creatina quinase e reduz a atividade de enzimas dependentes da cardiolipina (TOKARSKA-SCHLATTNER et al., 2007).

Dentro das mitocôndrias, a doxorubicina participa de um ciclo redox mediado pelo complexo I da cadeia respiratória, gerando radicais semiquinona que, ao reagirem com oxigênio, formam espécies reativas de oxigênio (EROs). Essas EROs danificam lipídios, proteínas e DNA mitocondrial, prejudicando a síntese proteica e a respiração celular. A oxidação de grupos tióis em proteínas mitocondriais pode desencadear a abertura do poro de transição de permeabilidade (PTP), cuja regulação envolve fatores como acúmulo de cálcio, pH da matriz, potencial de membrana, estresse oxidativo e nucleotídeos de adenina (NOHL; GILLE; STANIEL, 1998).

Ainda, a doxorubicina modifica o equilíbrio entre proteínas que promovem ou inibem a apoptose, aumentando a produção da proteína pró-apoptótica Bax e diminuindo a da proteína antiapoptótica Bcl-2 (TSANG et al., 2003), o que facilita a liberação do citocromo c. De forma similar a outros agentes genotóxicos, o fármaco estimula a ativação da ligação p53 ao DNA através da via do fator nuclear kB (NF-kB), um regulador transcricional que controla genes associados à inflamação, estresse oxidativo e morte celular programada (BIEN et al., 2004).

A ativação da proteína p53 pode ocorrer por dois mecanismos principais: primeiro, pelo aumento na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), levando à supressão de Bcl-2 e à liberação de citocromo c (HENKELS; TURCHI, 1999); segundo, pela indução da expressão do receptor de morte CD95/Fas/APO-1, integrante da família TNF/NGF, cuja ativação desencadeia uma cascata apoptótica mediada por caspases (LORENZO et al., 2002).

2.1.5. Cardiotoxicidade por doxorubicina

A cardiotoxicidade constitui um dos principais efeitos adversos limitantes do uso da doxorubicina em oncologia veterinária. Embora a eficácia antitumoral da doxorubicina seja bem estabelecida, seus efeitos deletérios sobre o tecido cardíaco podem comprometer significativamente a segurança do tratamento,

limitando as doses cumulativas administradas e impactando a qualidade de vida dos pacientes (HALLMAN et al., 2019).

A cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina pode ser classificada em duas formas principais: aguda e crônica. A forma aguda é geralmente transitória, não relacionada à dose cumulativa, e se manifesta minutos após a administração intravenosa. Caracteriza-se por hipotensão, arritmias, alterações eletrocardiográficas transitórias (principalmente nos segmentos ST e onda T) e variações na amplitude da onda R. Essas manifestações estão associadas a aumentos temporários nos níveis circulantes de histamina e catecolaminas e, embora clinicamente pouco significativas na maioria dos casos, requerem atenção durante o período de infusão do fármaco (CARVALHO et al., 2009; ALVES DE SOUZA; CAMACHO, 2006).

Em contraste, a cardiotoxicidade crônica representa uma complicação grave, dose-dependente e progressiva. Manifesta-se como cardiomiopatia dilatada caracterizada por disfunção sistólica progressiva, podendo evoluir para insuficiência cardíaca congestiva refratária ao tratamento, mesmo após a suspensão da doxorubicina (HALLMAN et al., 2019).

A variabilidade individual na sensibilidade ao fármaco determina diferenças tanto na gravidade quanto no momento de surgimento das lesões cardiotóxicas, tornando o monitoramento individualizado essencial (ALVES DE SOUZA; CAMACHO, 2006).

2.1.6. Manifestações clínicas e Alterações Estruturais Cardíacas

As alterações histopatológicas induzidas pela doxorubicina em cães são semelhantes às descritas em humanos e incluem degeneração vacuolar sarcoplasmática, miocitólise, atrofia de miofibrilas, edema intersticial e fibrose miocárdica progressiva (HANAI et al., 1996). Essas alterações refletem a progressão da lesão celular, desde o dano mitocondrial inicial até a morte de cardiomiócitos, seguida pela substituição do tecido contrátil por tecido fibroso não funcional. Como consequência, desenvolve-se uma cardiomiopatia dilatada que é clinicamente indistinguível de outras formas de cardiomiopatia dilatada idiopática, tornando o histórico de exposição à doxorubicina um elemento fundamental para o diagnóstico diferencial (MAULDIN et al., 1992).

A principal manifestação clínica da cardiotoxicidade crônica é a cardiomiopatia dilatada associada à disfunção sistólica progressiva, caracterizada por redução da fração de ejeção e da fração de encurtamento (WALLACE; SARDÃO; OLIVEIRA, 2020). Os sinais clínicos mais frequentemente observados incluem intolerância ao exercício, dispneia, tosse, ascite, efusões cavitárias e episódios de síncope. Além disso, arritmias ventriculares, como complexos ventriculares prematuros, escapes ventriculares e taquiarritmias ventriculares, são comumente relatadas e podem agravar a redução do débito cardíaco ou culminar em morte súbita (HALLMAN et al., 2019).

A insuficiência cardíaca congestiva secundária à cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina tem prognóstico reservado. Estudos indicam que o tempo médio de sobrevida após o diagnóstico clínico varia entre 26,5 e 90 dias, dependendo da gravidade da disfunção miocárdica e da resposta ao tratamento de suporte (MAULDIN et al., 1992). A natureza progressiva e refratária da condição, mesmo após a suspensão da quimioterapia, reflete o dano estrutural irreversível ao miocárdio (NASSIF et al., 2020).

O eletrocardiograma constitui uma ferramenta acessível e não invasiva para o monitoramento de alterações cardíacas associadas à cardiotoxicidade, embora apresente limitações quanto à sensibilidade e especificidade para detecção precoce da lesão miocárdica. Entre as alterações eletrocardiográficas mais frequentemente observadas destaca-se a redução da amplitude da onda R, indicativa de fibrose miocárdica e perda de massa muscular cardíaca. Essa alteração correlaciona-se com a dose cumulativa e a gravidade da disfunção sistólica (ALVES DE SOUZA; CAMACHO, 2006). O aumento da duração da onda P, particularmente evidente em doses cumulativas superiores a 210 mg/m², sugere dilatação atrial esquerda secundária ao aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Alterações no eixo elétrico médio foram descritas, porém não constituem parâmetro confiável para diagnóstico devido à sua inconsistência (ALVES DE SOUZA; CAMACHO, 2006).

As arritmias associadas à cardiotoxicidade por doxorubicina podem manifestar-se tanto na forma aguda quanto na forma crônica. Na fase aguda, as arritmias são geralmente transitórias e relacionadas à liberação de histamina e

catecolaminas. Em contraste, na forma crônica, arritmias ventriculares complexas podem surgir como consequência da fibrose miocárdica, alterações na condução elétrica e instabilidade da repolarização ventricular, aumentando significativamente o risco de eventos arrítmicos fatais (HALLMAN et al., 2019).

A cardiotoxicidade da doxorubicina é classicamente descrita como dose-dependente, sendo amplamente recomendado que as doses cumulativas sejam mantidas abaixo de 180 a 240 mg/m² para minimizar o risco de complicações cardíacas graves em cães (VAIL; THAMM; LIPTAK, 2019). Entretanto, estudos demonstraram que alterações cardíacas podem ser detectadas com doses cumulativas tão baixas quanto 90 a 120 mg/m², valores tradicionalmente considerados seguros, ressaltando a importância do monitoramento contínuo independentemente da dose utilizada (ALVES DE SOUZA; CAMACHO, 2006). Fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de cardiotoxicidade incluem maior peso corporal, raças predispostas à cardiomiopatia dilatada (Boxer, Doberman Pinscher, Cocker Spaniel, Great Dane), doença cardíaca preexistente e presença de complexos ventriculares prematuros durante o tratamento. Cães de raças de risco apresentam incidência de cardiotoxicidade de aproximadamente 15,4%, significativamente superior aos 3% observados em raças não predispostas (HALLMAN et al., 2019).

Diante da natureza progressiva e potencialmente fatal da cardiotoxicidade crônica, o monitoramento cardiovascular por ecocardiografia e eletrocardiografia é essencial em pacientes submetidos a protocolos quimioterápicos com doxorubicina. A ecocardiografia permite a detecção precoce de disfunção sistólica através da medição seriada da fração de encurtamento e fração de ejeção, enquanto o eletrocardiograma auxilia na identificação de arritmias e alterações na repolarização ventricular. A implementação de protocolos de monitoramento rigorosos, particularmente em pacientes de alto risco, pode possibilitar a interrupção precoce do tratamento antes do desenvolvimento de lesões irreversíveis (VAIL et al., 2019; HALLMAN et al., 2019).

2.2. Marcadores eletrocardiográficos na Identificação Precoce de Arritmias

A identificação precoce de anormalidades da repolarização ventricular por meio de marcadores eletrocardiográficos possibilita a implementação antecipada

de estratégias cardioprotetoras, potencialmente antes do estabelecimento de lesão miocárdica irreversível, contribuindo para a otimização do manejo clínico de pacientes oncológicos (BRÜLER et al., 2018; KINOSHITA et al., 2021).

Diversos parâmetros eletrocardiográficos têm sido investigados como indicadores de instabilidade elétrica ventricular e risco arritmogênico. O intervalo QT representa a duração total da atividade elétrica ventricular, englobando despolarização e repolarização, enquanto o QT corrigido (QTc) ajusta esse intervalo à frequência cardíaca, sendo a fórmula de Fridericia ($QTc = QT/RR^{1/3}$) frequentemente empregada em cães (KITAGAWA et al., 2025). Apesar de seu uso tradicional, evidências recentes sugerem sensibilidade limitada do QT/QTc como marcador precoce de cardiotoxicidade (VILA et al., 2021).

Nesse cenário, o intervalo QT apex, definido entre o início do complexo QRS e o pico da onda T, tem se destacado por maior sensibilidade na detecção precoce de alterações da repolarização ventricular. Em humanos com cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina (DOX-IC), o prolongamento do QT apex foi identificado em 45% dos pacientes no estágio pré-clínico e em até 60% no estágio clínico, frequentemente antecedendo a disfunção ventricular ecocardiográfica (KINOSHITA et al., 2021). Outro marcador relevante é o intervalo Tpico–Tfinal (Tp_{te}), bem como a razão Tp_{te}/QT, que refletem a dispersão transmural da repolarização ventricular. Esses parâmetros demonstraram maior capacidade preditiva para arritmias ventriculares e mortalidade em cães com doença cardíaca estrutural quando comparados ao QT convencional (VILA et al., 2021).

Adicionalmente, índices de instabilidade do QT, que avaliam a variabilidade batimento-a-batimento da repolarização, como a instabilidade de curto prazo (STI), têm se correlacionado com progressão da doença cardíaca e maior risco arritmico em cães (BRÜLER et al., 2018). Essa variabilidade pode ser avaliada por meio da análise de gráficos de Poincaré (Poincaré plots), que representam graficamente a relação entre intervalos QT consecutivos, permitindo caracterizar a dinâmica temporal da repolarização ventricular. A partir dessa representação, podem ser derivados diferentes índices de instabilidade, incluindo a instabilidade de curto prazo (STI), que reflete flutuações batimento-

a-batimento; a instabilidade de longo prazo (LTI), relacionada a variações mais amplas ao longo da série temporal; e a instabilidade total (IT), que representa a variabilidade global da repolarização ventricular.

A aplicabilidade desses marcadores na cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina apresenta convergências e discrepâncias entre a medicina humana e a veterinária. Em humanos, alterações eletrocardiográficas da repolarização, como achatamento da onda T e prolongamento do QT apex, são detectadas de forma consistente meses antes da disfunção ventricular ecocardiográfica, reforçando seu valor prognóstico precoce (KINOSHITA et al., 2021). Em cães oncológicos tratados com doxorubicina, entretanto, os resultados são menos uniformes. Kitagawa et al., (2025) ao avaliarem longitudinalmente o QT apex em 45 cães com dose cumulativa média de 154,1 mg/m², não observaram prolongamento significativo desse intervalo, sugerindo que a exposição pode ter sido insuficiente para induzir cardiotoxicidade detectável. Esses achados são compatíveis com a variabilidade da incidência de DOX-IC em cães, que pode oscilar entre 2% e 18%, dependendo da dose cumulativa e da duração do tratamento (KITAGAWA et al., 2025).

Evidências indiretas sobre o valor preditivo desses índices em cães derivam de modelos de doença cardíaca estrutural cronicamente progressiva. Em cães com doença mixomatosa da valva mitral, Brüler et al. (2018) demonstraram que o QTa e o STI foram os marcadores eletrocardiográficos mais fortemente associados à ocorrência de arritmias ventriculares e ao remodelamento cardíaco (BRÜLER et al., 2018), enquanto Vila, Camacho e Sousa (2021) evidenciaram desempenho superior do Tpte e da razão Tpte/QT em relação ao QT convencional, com áreas sob a curva superiores a 0,7 para predição de arritmias ventriculares (VILA et al., 2021).

A interpretação desses dados, contudo, deve considerar limitações metodológicas relevantes. Em estudos caninos com doxorubicina, doses cumulativas relativamente baixas podem reduzir a sensibilidade para detecção de alterações eletrocardiográficas, ressaltando a necessidade de amostras maiores e maior exposição ao fármaco (KITAGAWA et al., 2025). Além disso, o predomínio de desenhos retrospectivos, a variabilidade intra e interobservador

na mensuração manual dos intervalos, a curta duração dos registros eletrocardiográficos convencionais e a presença frequente de comorbidades e uso concomitante de medicações cardiovasculares podem confundir os resultados. Diferenças espécie-específicas na fisiopatologia da cardiotoxicidade por doxorrubicina também devem ser consideradas, especialmente na fase crônica, na qual alterações de despolarização parecem mais sutis em humanos do que em modelos animais (KINOSHITA et al., 2021).

2.3. Propranolol

2.3.1. Betabloqueadores: Considerações Gerais

Os betabloqueadores constituem uma das classes de fármacos cardiovasculares mais amplamente utilizadas na medicina humana quanto na veterinária, sendo indicados no manejo de diversas condições, incluindo hipertensão arterial sistêmica, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva e doenças valvares crônicas (OYAMA et al., 2007). O mecanismo de ação fundamental dessa classe farmacológica baseia-se no bloqueio competitivo dos receptores β -adrenérgicos, impedindo a ligação de catecolaminas endógenas (adrenalina e noradrenalina) e modula a resposta do sistema nervoso simpático sobre o sistema cardiovascular (BRODDE; MICHEL, 1999).

Os receptores β -adrenérgicos subdividem-se em três subtipos principais: β_1 , β_2 e β_3 , com distribuição tecidual e funções fisiológicas distintas. Os receptores β_1 são predominantes no miocárdio e estão diretamente envolvidos na regulação da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica, da velocidade de condução atrioventricular e do automatismo cardíaco, exercendo, portanto, efeitos cronotrópicos, inotrópicos, dromotrópicos e batmotrópicos positivos quando estimulados. Em contraste, os receptores β_2 localizam-se principalmente na musculatura lisa vascular e brônquica, onde sua ativação promove vasodilatação e broncodilatação (BRODDE; MICHEL, 1999).

O bloqueio farmacológico desses receptores resulta em redução da frequência cardíaca, da força de contração miocárdica e da condução atrioventricular, resultando na diminuição do consumo miocárdico de oxigênio. Esses efeitos hemodinâmicos e eletrofisiológicos sustentam o uso dos betabloqueadores como agentes cardioprotetores em diferentes cenários

clínicos, especialmente em condições associadas à hiperativação simpática e aumento da demanda metabólica cardíaca (EGAN et al., 2005; FRISHMAN, 1983).

2.3.2. Propranolol: Farmacologia Básica

O propranolol, introduzido na prática clínica em 1964, foi o primeiro betabloqueador a ser aprovado para uso terapêutico e permanece como um dos fármacos mais representativos e extensivamente estudados dessa classe farmacológica (FRISHMAN, 1983). Trata-se de um antagonista β -adrenérgico não seletivo, com afinidade semelhante pelos receptores β_1 e β_2 , característica que o distingue dos betabloqueadores cardiosseletivos, como atenolol e metoprolol, os quais apresentam maior especificidade pelo subtipo β_1 (BAKER, 2005).

Do ponto de vista farmacocinético, o propranolol é altamente lipofílico, característica que influencia de forma significativa seu perfil farmacodinâmico. Após administração oral, o fármaco é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, atingindo concentrações plasmáticas máximas em 1 a 2 horas em cães (HAYES; COOPER, 1971). Contudo, o fármaco sofre extenso metabolismo de primeira passagem hepática, resultando em biodisponibilidade oral relativamente baixa, estimada entre 25% e 35% em humanos, com valores semelhantes descritos ou esperados para a espécie canina (SHAND et al., 1970). Apresenta elevado volume de distribuição (aproximadamente 4 L/kg), extensa ligação às proteínas plasmáticas (90–95%) e ampla penetração tecidual, incluindo o sistema nervoso central, em decorrência de sua lipofilicidade (KALAM et al., 2020). A eliminação ocorre predominantemente por biotransformação hepática, com meia-vida de eliminação variando entre 3 e 6 horas em cães, o que justifica esquemas posológicos de administração duas vezes ao dia (BID) para manutenção de concentrações terapêuticas adequadas (CHIDSEY et al., 1975).

Os efeitos farmacológicos do propranolol no sistema cardiovascular resultam principalmente do bloqueio β_1 -adrenérgico no miocárdio, promovendo redução dose-dependente da frequência cardíaca, da contratilidade ventricular, da velocidade de condução atrioventricular e do débito cardíaco, culminando em

diminuição do consumo miocárdico de oxigênio (MVO_2), mecanismo central para sua ação cardioprotetora (FRISHMAN, 1983). O bloqueio concomitante dos receptores β_2 pode ocasionar broncoconstrição em indivíduos predispostos e vasoconstrição periférica transitória, efeitos que, em geral, são discretos quando o fármaco é utilizado dentro da faixa terapêutica (KALAM et al., 2020). Adicionalmente, o propranolol apresenta propriedades antiarrítmicas de classe II, segundo a classificação de Vaughan Williams, atividade estabilizadora de membrana em concentrações supra terapêuticas e ações antioxidantes diretas sobre cardiomiócitos, independentemente do bloqueio β -adrenérgico, ampliando seu potencial farmacológico além dos efeitos hemodinâmicos clássicos (MATSUI et al., 1999).

2.3.3. Propranolol: Aplicações clínicas em medicina veterinária

Na medicina veterinária, o propranolol é usado clinicamente em cães e gatos principalmente no manejo de taquiarritmias supraventriculares e ventriculares (JAILLON et al., 1979). Estudos e textos de farmacologia clínica indicam sua eficácia no controle de arritmias e na desaceleração da frequência cardíaca em pacientes com ritmos rápidos (p. ex., fibrilação atrial), frequentemente em combinação com outros antiarrítmicos (AL-MAJED et al., 2017).

A dose terapêutica de propranolol em cães geralmente recomendada na prática clínica varia entre aproximadamente 0,1 e 1,5 mg/kg por via oral, administrada em intervalos de 8 a 12 horas, com titulação individualizada conforme a resposta clínica, frequência cardíaca alvo e tolerabilidade do paciente (PLUMB, 2023).

O perfil de segurança do propranolol em cães é bem estabelecido. Efeitos adversos leves incluem letargia transitória, intolerância ao exercício e extremidades frias (secundárias à vasoconstrição periférica por bloqueio β_2), geralmente autolimitados ou manejáveis com ajuste de dose. Contraindicações absolutas incluem bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau preexistente, bradicardia sinusal grave, insuficiência cardíaca descompensada aguda, asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave (TILLEY et al., 2008).

Apesar de o propranolol ter sido amplamente substituído por betabloqueadores cardiosseletivos (atenolol, metoprolol) ou de gerações mais recentes (carvedilol) em algumas indicações, ele permanece uma opção terapêutica viável e vantajosa em determinados contextos clínicos. Suas principais vantagens incluem: (1) ampla disponibilidade comercial e custo significativamente inferior a betabloqueadores mais recentes; (2) perfil farmacocinético e farmacodinâmico extensivamente caracterizado em cães; (3) experiência clínica acumulada ao longo de mais de quatro décadas de uso; (4) formulações em múltiplas concentrações, facilitando ajustes posológicos precisos; e (5) bloqueio β -adrenérgico não seletivo, potencialmente vantajoso em situações de ativação simpática intensa ou quando se deseja bloqueio concomitante de receptores β_2 periféricos (OYAMA et al., 2007).

2.3.4. Propranolol como agente cardioprotetor

Para além de suas indicações clínicas consolidadas, o propranolol vem sendo progressivamente investigado como um possível agente cardioprotetor em indivíduos expostos à quimioterapia com antraciclinas. Essa hipótese terapêutica baseia-se em um conjunto de mecanismos farmacológicos que, de forma convergente, podem contribuir para a redução da injúria miocárdica associada ao uso da doxorrubicina.

O mecanismo de cardioproteção mais classicamente descrito está associado à diminuição do trabalho cardíaco e do consumo miocárdico de oxigênio (MVO_2) decorrente do bloqueio β -adrenérgico (JORGENSEN et al., 1973). A doxorrubicina promove disfunção mitocondrial por meio do desacoplamento da fosforilação oxidativa, com consequente redução da produção de ATP e aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) (OCTAVIA et al., 2012). Nesse cenário, o propranolol, ao reduzir a frequência cardíaca, a contratilidade miocárdica e a tensão da parede ventricular, contribui para a diminuição do MVO_2 , mitigando o desequilíbrio energético mitocondrial e a necessidade de fosforilação oxidativa em cardiomiócitos metabolicamente comprometidos (CAMILLI et al., 2024).

O segundo mecanismo fundamental envolve a modulação da ativação β -adrenérgica excessiva. A estimulação crônica de receptores β_1 -adrenérgicos por

catecolaminas endógenas está associada à produção de EROs mediadas pela ativação de NADPH oxidases, além de promover peroxidação lipídica das membranas celulares, alterações na função de canais iônicos e ativação de vias apoptóticas em cardiomiócitos (COMMUNAL et al., 1999). Nesse contexto, o bloqueio contínuo desses receptores pelo propranolol contribui para a interrupção dessa cascata patológica, limitando o estresse oxidativo adicional imposto ao miocárdio previamente exposto à ação cardiotóxica da doxorubicina (NAKAMURA et al., 2011).

Além dos efeitos decorrentes do bloqueio β -adrenérgico, o propranolol apresenta propriedades antioxidantes diretas sobre os cardiomiócitos, independentes da interação com receptores β . Evidências desse efeito cardioprotetor foram demonstradas em modelos experimentais de isquemia e reperfusão miocárdica em diferentes espécies. Em estudo comparativo, Feuerstein et al. (1992) observaram redução significativa do tamanho do infarto em ratos, suínos e cães tratados com propranolol, com efeito semelhante ou superior ao do carvedilol quando administrados em doses equipotentes de bloqueio β -adrenérgico. Esses achados indicam que o bloqueio β -adrenérgico associado às propriedades antioxidantes intrínsecas do propranolol desempenha papel central na proteção miocárdica (FEUERSTEIN et al., 1992).

Na oncologia veterinária, ainda são limitados os estudos clínicos prospectivos que avaliam de forma específica o efeito cardioprotetor de betabloqueadores em cães tratados com doxorubicina. Entre eles, destaca-se o estudo de Pino et al. (2021), que investigaram o carvedilol em 13 cães oncológicos submetidos à quimioterapia com doxorubicina (PINO et al., 2021). Nesse trabalho, a administração de carvedilol ($0,39 \pm 0,04$ mg/kg BID) esteve associada à preservação de parâmetros de função diastólica à ecocardiografia Doppler e à redução da incidência e da gravidade de arritmias ventriculares em comparação ao grupo placebo. Contudo, os autores apontam limitações relevantes, incluindo o pequeno tamanho amostral, a ausência de comparação com betabloqueadores clássicos e a dificuldade em discernir se os efeitos observados decorreram predominantemente do bloqueio β -adrenérgico ou de propriedades farmacológicas adicionais do carvedilol.

Apesar das evidências experimentais e clínicas sugerirem potencial efeito cardioprotetor dos betabloqueadores frente à cardiotoxicidade induzida por antraciclinas, ainda são escassos, na medicina veterinária, estudos que investiguem especificamente os efeitos do propranolol sobre a eletrofisiologia cardíaca de cães submetidos à quimioterapia com doxorubicina. A compreensão dessas alterações é particularmente relevante, uma vez que modificações na repolarização ventricular e na estabilidade do intervalo QT estão associadas ao aumento do risco arritmico e à progressão da disfunção cardíaca. Nesse contexto, a avaliação de parâmetros eletrocardiográficos convencionais e avançados pode contribuir para elucidar possíveis efeitos cardioprotetores do propranolol e ampliar o conhecimento sobre estratégias de monitoramento cardiovascular em pacientes caninos oncológicos.

3. Objetivos

3.1. Objetivos Gerais

Diante da relevância dos efeitos cardiotóxicos induzidos pela doxorubicina em cães oncológicos, este estudo tem como objetivo principal identificar alterações em parâmetros eletrocardiográficos convencionais e avançados de repolarização ventricular em pacientes caninos com neoplasias submetidos ao tratamento quimioterápico com doxorubicina, bem como avaliar o efeito do propranolol sobre essas alterações, investigando seu potencial cardioprotetor e perfil de segurança.

3.2. Objetivos Específicos

Comparar a evolução temporal dos parâmetros eletrocardiográficos convencionais e avançados entre cães tratados exclusivamente com doxorubicina e aqueles submetidos à associação de doxorubicina com propranolol.

Caracterizar as diferenças entre os grupos ao longo do acompanhamento, bem como quantificar a estabilidade da repolarização ventricular por meio da avaliação da dispersão transmural, utilizando os intervalos $T_{peak}-T_{end}$ (T_{pte}) e a razão T_{pte}/QT , e da variabilidade temporal da repolarização ventricular por meio da análise de Poincaré.

Avaliar a segurança do uso do propranolol nesse contexto, monitorando a ocorrência de eventos adversos e arritmias cardíacas, além de identificar possíveis fatores preditivos associados à resposta eletrocardiográfica ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- Al-Majed AA. et al. Propranolol. **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**, v. 42, p. 287–338, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/BS.PODRM.2017.02.006>
- Alves De Souza RC, Camacho AA. Neurohormonal and electrocardiographic evaluation in dogs receiving doxorubicin. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 8, p. 1319–1325, 2006. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.8.1319>
- Ashley N, Poulton J. Mitochondrial DNA is a direct target of anti-cancer anthracycline drugs. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 378, n. 3, p. 450–455, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.11.059>
- Baker JG. The selectivity of β -adrenoceptor antagonists. **British Journal of Pharmacology**, v. 144, n. 3, p. 317–322, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706048>
- Bien S, Ritter CA, Gratz M, Sperker B, Sonnemann J, Kroemer HK. Nuclear factor- κ B mediates up-regulation of cathepsin B by doxorubicin. **Molecular Pharmacology**, v. 65, n. 5, p. 1092–1102, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.65.5.1092>
- Box VGS. The intercalation of DNA double helices with doxorubicin and nogalamycin. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 26, n. 1, p. 14–19, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2006.09.005>
- Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. **Pharmacological Reviews**, v. 51, n. 4, p. 651–690, 1999.
- Brüler BC, Jojima FS, Dittrich G, Giannico AT, Sousa MGI. QT instability increases with progression of myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 20, p. 254–266, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2018.06.002>
- Camilli M, Cipolla CM, Dent S, Minotti G, Cardinale DM. Anthracycline cardiotoxicity in adult cancer patients. **JACC: CardioOncology**, v. 6, n. 3, p. 423–441, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.07.016>
- Cardinale D, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. **Circulation**, v. 131, n. 22, p. 1981–1988, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>

Carvalho C, Santos R, Cardoso S, Correia S, Oliveira P, Santos M, Moreira P. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 25, p. 3267–3285, 2009. DOI: <https://doi.org/10.2174/092986709788803312>

Chidsey CA, Morselli P, Bianchetti G, Morganti A, Leonetti G, Zanchetti A. et al. Absorption and removal of propranolol in hypertensive patients. **Circulation**, v. 52, n. 2, p. 313–318, 1975. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.52.2.313>

Communal C, Singh K, Sawyer DB, Colucci WS. et al. Opposing effects of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors. **Circulation**, v. 100, n. 22, p. 2210–2216, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.22.2210>

Daleck CR, De Nardi AB. **Oncologia em cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

Egan BM, Basile J, Chilton R, Cohen JD. Cardioprotection: the role of beta-blocker therapy. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 7, n. 7, p. 409–416, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.04486.x>

Feuerstein GZ, Hamburger AS, Smith EFIII, Antoine R, Robert RJr. Myocardial protection with carvedilol. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 19, suppl. 1, p. S138–S143, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005344-199219001-00027>

Frishman WH. Multifactorial actions of beta-adrenergic blocking drugs. **Circulation**, v. 67, n. 3, p. 522–528, 1983.

Gherman ML, Zanoaga O, Budisan L, Raduly L, Berindan-Neagoe I. Doxorubicin as a potential treatment option in canine mammary tumors. **Veterinary Sciences**, v. 10, n. 11, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/vetsci10110654>

Hallman BE, Hauck ML, Williams LE, Hess PR, Suter SE. Incidence and risk factors associated with cardiotoxicity in dogs receiving doxorubicin. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 2, p. 865–873, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.15414>

HANAI, K. et al. Evaluation of cardiac function by echocardiography in dogs treated with doxorubicin. **Journal of Toxicological Sciences**, v. 21, n. 1, p. 1–9, 1996. DOI: <https://doi.org/10.2131/jts.21.1>

Hayes A, Cooper RG. Absorption and excretion of propranolol. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 176, p. 302–309, 1971.

Henkels KM, Turchi JJ. Cisplatin-induced apoptosis proceeds by caspase-dependent and independent pathways. **Cancer Research**, v. 59, n. 13, p. 3077–3083, 1999.

Jaillon, P, Weissenburger J, Heckle J, Cheymol, G. Effects of β -blockers on canine cardiac refractory periods. **European Journal of Pharmacology**, v. 58, n. 3, p. 317–325, 1979. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(79\)90475-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(79)90475-8)

Jorgensen CR, Wang K, Wang Y, Gobel FL, Nelson RR, Taylor H. Effect of propranolol on myocardial oxygen consumption. **Circulation**, v. 48, n. 6, p. 1173–1180, 1973. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.48.6.1173>

Jung K, Reszka R. Mitochondria as subcellular targets for clinically useful anthracyclines. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 49, n. 1–2, p. 87–105, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00128-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00128-4)

Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer**, v. 49, n. 13, p. 2900–2909, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.030>

Kalam MN, Rasool MF, Rehman AU, Ahmed N. Clinical pharmacokinetics of propranolol hydrochloride. **Current Drug Metabolism**, v. 21, n. 5, p. 388–399, 2020. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389200221666200414094644>

Kamphuis JA, Linschoten M, Crammer MJ, Doevendans PA, Asselbergs FW, Teske AJ. Early- and late anthracycline-induced cardiac dysfunction: echocardiographic characterization and response to heart failure therapy. **Cardio-Oncology**, v. 6, art. 23, 2020.

Kinoshita T, et al. Early electrocardiographic indices predicting chronic doxorubicin cardiotoxicity. *Journal of Cardiology*, v. 77, n. 3, p. 294–301, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.10.007>

Kitagawa K, Ryave J, Sanders RA, Lee JH, Zhang Z, Vilar SP. Longitudinal assessment of QT apex in tumor-bearing dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 39, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/JVIM.70169>

Kiyomiya KI, Matsuo S, Kurebe M. **Mechanism of specific nuclear transport of adriamycin**. **Cancer Research**, v. 61, n. 6, p. 2467–2471, 2001.

Liu LF, Rowe TC, Yang L, Tewey KM, Chen GL. Cleavage of DNA by mammalian DNA topoisomerase II. **Journal of Biological Chemistry**, v. 258, n. 24, p. 15365–15370, 1983. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)43815-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)43815-4)

Lorenzo E, Ruiz-Ruiz C, Quesada AJ, Hernández G, Rodríguez A, López-Rivas A, Redondo JM. Doxorubicin induces apoptosis and CD95 gene expression. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 13, p. 10883–10892, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M107442200>

Mauldin GE, Fox PR, Patnaik AK, Bond BR, Mooney SC, Matus RE. Doxorubicin-induced cardiotoxicosis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 6, n. 2, p. 82–88, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1992.tb03156.x>

Matsui H, Morishima I, Namaguchi Y, Toki Y, Okumura K, Hayakawa T. Protective effects of carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy. **Life Sciences**, v. 65, n. 12, p. 1265–1274, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00362-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00362-8)

Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. **Pharmacological Reviews**, v. 56, n. 2, p. 185–229, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6>

Nakamura K, Linschoten M, Cramer MJ, Doevendans PA, Asselbergs FW, Teske AJ. Beta-blockers and oxidative stress in heart failure. **Pharmaceuticals**, v. 4, n. 8, p. 1088–1100, 2011. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph4081088>

Nohl H, Gille L, Staniek K. The exogenous NADH dehydrogenase of heart mitochondria. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 53, n. 3–4, p. 279–286, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1515/znc-1998-3-419>

Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson K, Janssens S, Crijns H, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 52, n. 6, p. 1213–1225, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.03.006>

Ogawa T, Hieda N, Sugiyama S, Ito T, Satake T, Ozawa T. Cardioprotective and antiarrhythmic effects of β -blockers, propranolol, bisoprolol, and nipradilol in a canine model of regional ischemia. **Heart and Vessels**, v. 5, n. 2, p. 87–94, 1989. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02058353>

Oyama, MA, Sisson DD, Solter PF. Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 1, p. 42–50, 2007. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.1.42>

Pasquier E, et al. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and antitumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment. **Oncotarget**, v. 2, n. 10, p. 797–809, 2011. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.343>

Pino EHM, et al. Evaluation of cardioprotective effects of carvedilol in dogs receiving doxorubicin. **Research in Veterinary Science**, v. 135, p. 1–9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.11.007>

Plumb DC. **Plumb's veterinary drug handbook**. 10. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2023.

Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 10, n. 4, p. 853–858, 2014. DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.139267>

Shand DG, Nuckolls EM, Oates JA. Plasma propranolol levels in adults. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 11, n. 1, p. 112–120, 1970. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt1970111112>

Swift LP, Rephaeli A, Nudelman A, Phillips DR, Cutts SM. Doxorubicin-DNA adducts induce a non-topoisomerase II-mediated form of cell death. **Cancer Research**, v. 66, n. 9, p. 4863–4871, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3410>

Tilley L, Smith F, Oyama M, Sleeper M. **Manual of canine and feline cardiology**. 4. ed. St. Louis: Elsevier, 2008.

Tokarska-Schlattner M, Dolder M, Gerber I, Speer O, Wallimann T, Schlattner U. Reduced creatine-stimulated respiration in doxorubicin-challenged mitochondria. **Biochimica et Biophysica Acta (Bioenergetics)**, v. 1767, n. 10, p. 1265–1274, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2007.08.006>

Tsang WP, Chau SP, Kong SK, Fung KP, Kwok TT. Reactive oxygen species mediate doxorubicin-induced p53-independent apoptosis. **Life Sciences**, v. 73, n. 16, p. 2047–2058, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00566-6](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00566-6)

Vail DM, Thamm DH, Liptak JM. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 6. ed. St. Louis: Elsevier, 2019.

Vila BCP, Camacho AA, Sousa MG. T-wave peak-end interval and ratio as arrhythmogenic markers. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 35, p. 25–41, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.02.004>

Wallace KB, Sardão VA, Oliveira PJ. Mitochondrial determinants of doxorubicin-induced cardiomyopathy. **Circulation Research**, v. 126, n. 7, p. 926–941, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.314681>

Wu BB, Leung KT, Poon ENY. Mitochondrial-targeted therapy for doxorubicin-induced cardiotoxicity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031912>

Wrobel LJ, Bod L, Lengagne R, Mato M, Prévost-Blondel A, Gal FAL. Propranolol induces a favourable shift of anti-tumor immunity in a murine spontaneous model of melanoma. **Oncotarget**, v. 7, n. 47, p. 77825–77837, 2016. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12833>

Este capítulo corresponde a um manuscrito elaborado conforme as normas editoriais do *Journal of Veterinary Cardiology*.

CAPÍTULO 2 - Efeitos do propranolol na modulação arritmogênica de cães com câncer tratados com doxorrubicina.

Título abreviado: Propranolol e arritmogênese em cães oncológicos

G.R. Marques¹, A. Rodrigues¹, G.J.U. Carra¹, L.A. Santos¹, R. Gonçalves da Silva², A.B. Nardi¹, J.B. Braz¹, A.C. Camplesi¹

¹Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Jaboticabal, São Paulo, 14884-900, Brasil.

²Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Departamento de Biologia, Câmpus de São José do Rio Preto, São Paulo, 15054-000, Brasil.

Autor correspondente: gabriela.r.marques@unesp.br

A autora agradece à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro. Agradece também ao Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Unesp – Jaboticabal, pela infraestrutura e suporte técnico, bem como ao Laboratório de Cardiologia Veterinária de Cães e Gatos da mesma instituição, pela colaboração científica. Por fim, agradece aos funcionários, colegas, tutores e animais participantes, cuja contribuição foi essencial para a realização deste estudo.

Apresentação prévia: Dados parciais deste estudo foram apresentados na banca de qualificação do mestrado da autora, realizada na Universidade Estadual Paulista (Unesp), em janeiro de 2026.

RESUMO

Introdução/Objetivos: A cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina limita seu uso em oncologia veterinária. Este estudo avaliou os efeitos do propranolol (0,5 mg/kg, BID) sobre parâmetros eletrocardiográficos convencionais e marcadores de repolarização ventricular em cães com câncer submetidos à quimioterapia com doxorubicina.

Animais, Materiais e Métodos: Estudo prospectivo, randomizado e controlado incluindo 20 cães com neoplasias (10 controles, 10 tratados com propranolol). Avaliações eletrocardiográficas foram realizadas no basal (T0) e antes da quarta aplicação de doxorubicina (T3, ~63 dias). Foram mensurados parâmetros convencionais (frequência cardíaca, intervalos PR, QRS, QT, QTc) e marcadores de repolarização (QT apex, Tpte, Tpte/QT).

Resultados: Os grupos não apresentaram diferenças significativas nas características clínicas basais. O propranolol modificou significativamente a condução atrioventricular (interação grupo vs tempo PR: $p=0,031$; Cohen's $d=-1,05$), impedindo a redução observada no controle ($\Delta=-7,7\pm13,3$ ms) versus aumento no tratado ($\Delta=+4,0\pm8,4$ ms). A derivação III demonstrou redução significativa da razão Tpte/QT no grupo tratado ($p=0,024$; Cohen's $d=-0,73$). A análise estratificada revelou padrões dose-resposta distintos: no grupo controle, doses cumulativas maiores de doxorubicina associaram-se a redução mais pronunciada do Tpte ($r=-0,723$, $p=0,018$), enquanto no grupo tratado essa relação foi perdida ($r=-0,189$, $p=0,600$). Não foram observadas bradicardia excessiva, bloqueio atrioventricular patológico ou prolongamento arritmogênico do QT.

Conclusões: O propranolol demonstrou perfil de segurança cardiovascular favorável e modificou a resposta eletrocardiográfica à doxorubicina de forma dose-dependente, neutralizando a relação entre exposição cumulativa e alterações do Tpte observada no grupo controle. Esses achados sugerem possível efeito cardioprotetor, embora estudos com maior tamanho amostral e seguimento prolongado sejam necessários para confirmar benefício clínico.

Limitações: Tamanho amostral reduzido ($n = 10/\text{grupo}$), período de seguimento curto (63 dias), ausência de biomarcadores séricos de cardiotoxicidade e inflamação, impossibilidade de monitorização eletrocardiográfica contínua (Holter), de avaliação ecocardiográfica avançada por strain e de análise histopatológica cardíaca.

Palavras-chave: Repolarização ventricular; Arritmias ventriculares; Cardioproteção; Arritmogênese; Antraciclina

Introdução/Objetivos

A doxorubicina (DOX) é amplamente utilizada na oncologia veterinária para tratamento de diversas neoplasias, incluindo linfomas, osteossarcomas e carcinomas mamários [1,2], mas sua cardiotoxicidade limita o uso clínico. O coração é vulnerável devido à alta densidade mitocondrial, baixa capacidade antioxidante e elevada afinidade da DOX pela cardiolipina mitocondrial [3–5].

A cardiotoxicidade da doxorubicina manifesta-se como arritmias, disfunção sistólica e insuficiência cardíaca, sendo dose-dependente e cumulativa [6]. Anormalidades eletrocardiográficas ocorrem em 12-17,7% dos cães tratados, precedendo alterações estruturais [7]. A instabilidade elétrica miocárdica, caracterizada por dispersão heterogênea da repolarização ventricular, representa marcador sensível de dano cardíaco subclínico [8].

A arritmogênese em pacientes oncológicos é multifatorial, combinando fatores relacionados ao câncer com cardiotoxicidade direta da quimioterapia [9,10]. A doxorubicina amplifica este risco por meio de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e remodelamento elétrico que predis põem a arritmias ventriculares [8]. Estratégias cardioprotetoras para mitigar estes efeitos são clinicamente relevantes [6,7].

Os antagonistas β -adrenérgicos têm sido associados à redução da mortalidade em pacientes humanos com câncer [11,12] e ao exercício de efeito cardioprotetor na cardiomiopatia induzida por antraciclinas em humanos [13]. Nesse contexto, o propranolol, um bloqueador β -adrenérgico não seletivo, demonstrou ação antitumoral e propriedades cardioprotetoras em estudos clínicos e experimentais em humanos, atribuídas, entre outros mecanismos, à redução da sobrecarga intracelular de cálcio, à limitação da geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e à modulação do microambiente tumoral. [14–16]. Possui propriedades antiarrítmicas em doses terapêuticas (0,1-1,5 mg/kg TID), atribuídas ao bloqueio beta-adrenérgico e prolongamento do período refratário [17–19].

Na medicina veterinária, efeitos cardioprotetores de betabloqueadores também foram descritos. Estudos prévios demonstraram que o carvedilol exerceu efeito cardioprotetor em cães submetidos à quimioterapia com

doxorrubicina (DOX), incluindo redução de arritmias e preservação de parâmetros funcionais cardíacos [8,20]. Contudo, apesar dessas evidências com carvedilol, permanece indeterminado se o propranolol, administrado em doses mais baixas (0,5 mg/kg BID), seria capaz de atenuar o potencial arritmogênico da DOX em cães, mantendo um perfil de segurança adequado e sem induzir efeitos adversos clinicamente relevantes [21].

Marcadores avançados de repolarização ventricular detectam alterações eletrofisiológicas sutis antes da cardiotoxicidade estrutural [21,23]. A dispersão do QT avalia heterogeneidade regional, o QT apex mede a fase inicial da repolarização, e o intervalo Tpeak-Tend (Tpte) representa dispersão transmural da repolarização ventricular. O Tpte e sua razão com o QT correlacionam-se com arritmias e mortalidade em cães com doença cardíaca [22–24].

Formulamos a hipótese de que doses cardioprotetoras de propranolol seriam capazes de atenuar a cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina (DOX), sem potencializar os efeitos pró-arrítmicos associados à própria DOX nem induzir efeitos pró-arrítmicos ou outros eventos adversos clinicamente relevantes atribuíveis ao propranolol.

Dessa forma, o objetivo principal deste estudo foi avaliar, de forma integrada, a eficácia e a segurança do uso do propranolol em cães oncológicos submetidos à quimioterapia com doxorrubicina. Especificamente, buscou-se investigar o impacto do propranolol sobre variáveis eletrocardiográficas convencionais, incluindo frequência cardíaca, intervalo PR e duração do complexo QRS; analisar marcadores de repolarização ventricular, tais como os intervalos QT, QT corrigido (QTc), QT apex, intervalo Tpeak–Tend (Tpte) e razão Tpte/QT; bem como monitorar a ocorrência de arritmias cardíacas e outros efeitos adversos potencialmente associados ao tratamento.

Materiais e Métodos

Animais

Estudo prospectivo, randomizado e controlado conduzido em um hospital veterinário universitário localizado no interior do estado de São Paulo, Brasil, entre março de 2024 e setembro de 2025. O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da instituição, sob o número 1830/2024.

Foram incluídos cães de diferentes raças, sexos e idades com neoplasias candidatas ao tratamento quimioterápico com doxorrubicina. O diagnóstico tumoral foi confirmado por citologia/histopatologia. Avaliação cardiológica inicial incluiu anamnese, exame físico, aferição de pressão arterial, eletrocardiografia e ecocardiografia. Os cães foram classificados segundo estágios de doença cardíaca estabelecidos pelo ACVIM para doença mixomatosa da valva mitral [25], sendo incluídos animais sem doenças cardíacas, animais nos estágios A (sem alterações cardíacas estruturais mas com risco de desenvolver a doença) e B1 (com doença mixomatosa, mas sem remodelamento cardíaco).

Os critérios de exclusão incluíram cães nos estágios B2, C ou D da doença mixomatosa da valva mitral; cardiopatias estruturais detectáveis à ecocardiografia, como dilatação atrial ou ventricular, hipertrofia ventricular, disfunção sistólica ou diastólica, cardiomiopatias dilatada ou arritmogênica, ou tumores cardíacos; presença de arritmias complexas ao ECG basal; uso prévio de quimioterápicos cardiotóxicos; uso concomitante de fármacos cardiovasculares ou antioxidantes; contraindicações ao uso de betabloqueadores, como bradicardia(<60 bpm), bloqueios atrioventriculares avançados ou broncopatia obstrutiva grave; e descompensação clínica grave no momento da inclusão ou durante o período de acompanhamento.

Delineamento experimental

Vinte cães elegíveis foram randomizados em dois grupos (n=10 cada). O grupo Controle recebeu doxorrubicina sem propranolol e o grupo Tratado recebeu doxorrubicina e propranolol (0,5 mg/kg BID VO), iniciado na primeira sessão. A doxorrubicina foi administrada em ambos os grupos como monoterapia ou como parte de protocolos quimioterápicos combinados, como o protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), utilizado principalmente em cães com linfoma. A dosagem deste medicamento foi selecionada com base em estudos prévios com betabloqueadores que demonstraram eficácia antiarrítmica e boa tolerabilidade em cães [8,26]. O médico veterinário oncologista tinha conhecimento dos grupos e realizava a prescrição do propranolol.

Antes da infusão de doxorrubicina, foi administrada difenidramina (2 mg/kg SC) para prevenção de reações anafiláticas. A doxorrubicina foi infundida

por via intravenosa lenta durante aproximadamente 20 minutos na dose de 25-30 mg/m² de superfície corporal a cada 21 dias, totalizando 4-6 sessões conforme necessidade clínica.

Os exames ecocardiográficos e eletrocardiográficos de triagem foram realizados pelo mesmo examinador, cego quanto à alocação dos grupos, e repetidos posteriormente a cada 21 dias ao longo do acompanhamento. A avaliação ecocardiográfica foi realizada com equipamento de ultrassonografia^a, utilizando transdutores setoriais de 1,0–4,0 MHz e 3,0–11,0 MHz, com a finalidade exclusiva de monitoramento clínico dos animais incluídos no estudo, visando acompanhar a função sistólica durante o tratamento com doxorubicina e identificar precocemente eventuais sinais de agravamento cardíaco. Os dados ecocardiográficos obtidos não foram incluídos nas análises estatísticas, nem correlacionados com os parâmetros eletrocardiográficos, sendo utilizados apenas como medida de segurança e vigilância cardiológica ao longo do protocolo experimental.

A avaliação eletrocardiográfica foi realizada com equipamento^b padrão, de 10 derivações (I, II, III, aVR, aVL, aVF, rV2, V2, V4 e V10), velocidade de registro de 50 mm/s e calibração de 10 mm/mV. Os cães foram posicionados em decúbito lateral direito, sob contenção física gentil, sem sedação. Eletrodos tipo jacaré sem dentes foram aplicados diretamente na pele, após limpeza com álcool, e posicionados nos membros torácicos e membros pélvicos. As derivações precordiais seguiram o sistema modificado de Lannek [10,27]. Realizou-se registros eletrocardiográficos contínuos com duração de cinco minutos.

As variáveis eletrocardiográficas convencionais mensuradas incluíram frequência cardíaca, ritmo cardíaco, eixo elétrico médio, duração e amplitude da onda P, duração do intervalo PQ, morfologia e duração do complexo QRS, morfologia do segmento ST e onda T, e duração do intervalo QT. A frequência cardíaca foi calculada a partir dos intervalos RR durante registro de cinco minutos. O intervalo PQ foi medido do início da onda P até início do complexo

^a Esaote® My Lab Gamma, Esaote S.p.A., Gênova, Itália

^b TEB® ECGPC, software ECGPC VET, versão 6.2, TEB – Tecnologia Eletrônica Brasileira Ltda., São Paulo, Brasil.

QRS. A duração do QRS foi medida do início ao final da deflexão ventricular. Valores médios de três medidas por derivação foram utilizados para análise.

Adicionalmente, múltiplas variáveis de repolarização ventricular foram avaliadas [28,29]. Em cada traçado, selecionaram-se três complexos consecutivos com linha de base estável foram selecionados em cada derivação. O intervalo QT foi definido como distância do início do QRS até final da onda T, identificado pelo retorno à linha de base. O término da onda T foi determinado pela intersecção da tangente à porção descendente com a linha isoeétrica. Todos os intervalos QT foram corrigidos pela frequência cardíaca utilizando fórmula de Fridericia: $QT_c = QT / (RR)^{1/3}$, sendo RR o intervalo RR em segundos (60/FC) [30]. A dispersão do QT e QT_c foi definida como diferença máxima entre intervalos em quaisquer duas derivações [31–33]. O intervalo QT apex foi medido do início do complexo QRS até pico da onda T na derivação II [34].

O intervalo Tpeak-Tend (Tpte) foi definido como intervalo entre pico e final da onda T, representando dispersão transmural da repolarização ventricular [23,24]. O pico da onda T foi identificado como ponto temporal de amplitude máxima, e o final pela intersecção da tangente à porção descendente com a linha isoeétrica. A relação Tpte/QT foi calculada para cada derivação, normalizando o Tpte pela duração total da repolarização ventricular [22,35].

As variáveis eletrocardiográficas foram avaliadas em T0 (basal) e a cada 21 dias antes de cada sessão de quimioterapia. O número de sessões variou entre quatro e seis conforme resposta clínica individual (T3 a T5).

Análise Estatística

Para a análise estatística comparativa, foram considerados os momentos T0 e T3. Os pacientes foram avaliados antes de cada sessão de quimioterapia com doxorubicina; contudo, o número total de aplicações pode variar entre quatro e seis sessões, de acordo com a resposta clínica e a evolução da neoplasia. Durante o acompanhamento, alguns animais não completaram o protocolo completo, principalmente em decorrência de progressão da doença ou óbito. Assim, o momento T3, correspondente à quarta sessão de doxorubicina, foi definido como ponto de comparação por representar o último tempo em que todos os 20 animais incluídos no estudo possuíam avaliação disponível. Essa

estratégia permitiu padronizar a exposição mínima ao quimioterápico e garantir maior homogeneidade na comparação dos parâmetros eletrocardiográficos entre os grupos.

Após a definição dos tempos de análise, os dados foram submetidos à verificação dos pressupostos estatísticos de normalidade e homogeneidade das variâncias. A normalidade dos resíduos foi avaliada pelo teste de Shapiro–Wilk aplicado às variações individuais ($\Delta = T3 - T0$) dentro de cada grupo, enquanto a homogeneidade das variâncias foi testada por meio do teste de Levene, considerando os dados em T0, T3 e os valores de delta. Variáveis com distribuição normal foram expressas como média $\pm$ desvio-padrão, enquanto aquelas com distribuição não normal foram apresentadas como mediana e variação mínima–máxima.

Quando os pressupostos estatísticos foram atendidos, utilizou-se análise de variância de medidas repetidas em modelo misto para avaliar os efeitos de grupo, tempo e a interação grupo versus tempo. As comparações pós-hoc foram realizadas por meio de médias marginais estimadas (emmeans), com ajuste para múltiplas comparações. Na ausência de normalidade ou homogeneidade de variâncias, foram empregados testes não paramétricos: teste de Wilcoxon pareado para comparações intragrupo (T0 versus T3) e teste de Mann–Whitney para comparações entre grupos.

A variação individual ao longo do acompanhamento foi calculada por meio do delta ($\Delta = T3 - T0$), sendo os valores comparados entre grupos com respectivos intervalos de confiança de 95%. O tamanho de efeito foi estimado pelo d de Cohen, classificado como trivial ($<0,2$), pequeno ($0,2-0,5$), médio ($0,5-0,8$) ou grande ($>0,8$).

Para as variáveis relacionadas à repolarização ventricular, a derivação DII foi definida como análise principal. A mesma estratégia analítica foi aplicada às demais derivações eletrocardiográficas, agrupadas em frontais (I, II e III), aumentadas (aVR, aVL e aVF) e precordiais (rV2, V2, V4 e V10). Os resultados foram interpretados considerando os intervalos de referência descritos para cães [53].

Variáveis categóricas, incluindo o ritmo cardíaco (ritmo sinusal ou arritmia sinusal), foram apresentadas em frequências absolutas e relativas. As comparações intragrupo entre T0 e T3 foram realizadas pelo teste de McNemar, enquanto as comparações entre grupos em cada tempo foram conduzidas pelo teste exato de Fisher.

A confiabilidade das mensurações eletrocardiográficas foi avaliada por meio de concordância interobservador. Para essa análise, traçados selecionados aleatoriamente foram reavaliados por um segundo examinador independente e cego aos resultados iniciais. A concordância foi quantificada pelo coeficiente de correlação intraclasse (ICC) e interpretada conforme os critérios de Koo e Li [37].

Adicionalmente, foram realizadas análises de correlação de Pearson entre variáveis clínicas potenciais preditoras (idade, sexo, raça, peso corporal, área de superfície corporal, pressão arterial sistólica basal, tipo tumoral, dose total de doxorubicina e variação da pressão arterial sistólica) e as variações dos parâmetros eletrocardiográficos. Para associações relevantes, foram realizadas análises estratificadas por grupo e modelos de regressão linear simples e múltipla com termo de interação entre preditor e grupo.

Todas as análises foram realizadas no software R versão 4.3.2, utilizando os pacotes readxl, janitor, dplyr, tidyr, ggplot2, car, emmeans, effectsize, stringr, irr e purrr. Foi adotado nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

Resultados

Animais

Entre março de 2024 e setembro de 2025, 43 cães foram inicialmente triados para participação no estudo. Desses, 23 foram excluídos por diferentes motivos: seis apresentavam contraindicações ao protocolo quimioterápico com doxorubicina; dois foram classificados como estágio B2 da doença mixomatosa da valva mitral; dois encontravam-se em fase de aguardo de confirmação histopatológica; 11 vieram a óbito em decorrência de complicações da neoplasia antes de completarem a quarta avaliação; e dois não retornaram para acompanhamento. Dessa forma, 20 cães atenderam aos critérios de inclusão e foram randomizados entre os grupos experimentais ($n = 10$ por grupo). As

características clínicas basais dos animais incluídos no estudo encontram-se apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Características basais dos cães com câncer submetidos a tratamento quimioterápico com doxorubicina, com ou sem propranolol.

	Controle (n=10)	Tratado (n=10)	Valor-p
Idade (anos)	8,20 ± 2,66 anos	8,20 ± 3,05 anos	0,563
Peso (kg)	15,94 ± 11,63	14,04 ± 9,45	0,662
ASC (m²)	0,64 ± 0,30	0,59 ± 0,25	0,606
Sexo (M/F)	7/3 (70%/30%)	9/1 (90%/10%)	0,582
Raça			
SRD	4 (40%)	7 (70%)	0,369
Definida*	6 (60%)	3 (30%)	
Tipo Tumoral			
Linfoma	6 (60%)	2 (20%)	0,072
Sarcoma	3 (30%)	8 (80%)	
Carcinoma	1 (10%)	0 (0%)	
Dose cumulativa DOX (mg/m²)	49,69 ± 24,37	44,22 ± 19,31	0,604
FC basal (bpm)	122,0 (±31,5)	114,1 ± (33)	0,585

Dados expressos como média ± desvio-padrão ou n (%). Abreviações: ASC, área de superfície corporal; DOX, doxorubicina; F, fêmea; M, macho; SRD, sem raça definida. *Raças definidas no grupo Controle: Pinscher (n=1), Dachshund (n=1), Shih-tzu (n=2), Rottweiler (n=2). Raças definidas no grupo Tratado: Cocker Spaniel (n=1), Pitbull (n=2).

Em relação aos parâmetros clínicos basais, os grupos não apresentaram diferenças significativas. A idade média foi equivalente (8,20 ± 2,66 vs 8,20 ± 3,05 anos; p=0,563), assim como peso (15,94 ± 11,63 vs 14,04 ± 9,45 kg; p=0,662), área de superfície corporal (0,64 ± 0,30 vs 0,59 ± 0,25 m²; p=0,606), pressão arterial sistólica basal (158,98 ± 39,19 vs 156,23 ± 30,11 mmHg; p=0,853) e dose cumulativa de doxorubicina (49,69 ± 24,37 vs 44,22 ± 19,31 mg; p=0,604) (Tabela 1).

Foram incluídos cães de diferentes raças, com predominância de animais sem raça definida (n = 11). Entre as raças puras, destacaram-se Pit Bull, Shih Tzu e Rottweiler (n = 2 cada), além de Cocker Spaniel, Pinscher e Dachshund (n = 1 cada). Em relação aos diagnósticos oncológicos, o linfoma foi a neoplasia mais frequente (n = 8), seguido por hemangiossarcoma (n = 5) e fibrossarcoma (n = 3). Adicionalmente, foram observados casos de osteossarcoma (n = 2), sarcoma de tecidos moles (n = 1) e carcinoma nasal (n = 1), conforme apresentado na Tabela 1.

Todos os animais incluídos foram acompanhados ao longo do período do estudo. Após a conclusão do protocolo experimental, os cães que finalizaram o acompanhamento passaram a retornar a cada dois a três meses para reavaliação oncológica de rotina. Esse seguimento incluiu a realização de exames laboratoriais — hemograma completo e perfil bioquímico para avaliação da função renal, função hepática, proteína total e albumina —, além de exames de imagem, consistindo em ultrassonografia abdominal total e radiografia torácica em três projeções, com o objetivo de investigar possíveis indícios de metástase.

Adicionalmente, o acompanhamento pós-estudo foi complementado por contato telefônico com os tutores e comunicação direta com o oncologista responsável. Durante todo o período de observação, nenhum animal apresentou sinais clínicos sugestivos de cardiotoxicidade ou eventos cardiovasculares adversos atribuíveis ao tratamento. Os óbitos registrados ocorreram no contexto de progressão da doença neoplásica. Entretanto, não é possível excluir completamente uma eventual contribuição cardíaca, uma vez que não foram realizados exames necroscópicos para confirmação da causa do óbito.

Variáveis Eletrocardiográficas Convencionais

Frequência Cardíaca

A frequência cardíaca apresentou valores basais comparáveis entre os grupos Controle ($122,0 \pm 31,5$ bpm) e Tratado ($114,1 \pm 33,0$ bpm). Em T3, observou-se discreta redução em ambos os grupos (Controle: $112,6 \pm 21,2$ bpm; Tratado: $110,7 \pm 18,0$ bpm), sem ocorrência de episódios de bradicardia durante o acompanhamento. Não foram observados efeitos significativos de grupo ($p = 0,585$), de tempo ($p = 0,389$) ou da interação grupo versus tempo ($p = 0,644$). Da

mesma forma, a comparação entre os grupos em T3 não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,832$), com tamanho de efeito trivial (d de Cohen = 0,10) (Tabela 2).

Tabela 2: Parâmetros eletrocardiográficos convencionais.

Parâmetros ECG Convencionais (Derivação DII)	Grupo Controle (n=10)	Grupo Tratado (n=10)	p (Basal)	Δ Controle	Δ Tratado	p (interação)	Cohen's d
Ritmo Cardíaco (Sinusal ou arritmia sinusal)	AS: 4/10 (40%) S: 6/10 (60%)	AS: 6/10 (60%) S: 4/10 (40%)	0,65	Estável	Estável	-	-
FC (bpm)	122,0 $\pm$ 31,5	114,1 $\pm$ 33,0	0,585	-9,8 $\pm$ 31,8	-3,0 $\pm$ 32,9	0,644	-0,21
PR (ms)	106,5 $\pm$ 16,9	100,2 $\pm$ 19,9	0,969	-7,7 $\pm$ 13,3	+4,0 $\pm$ 8,4	0,031	-1,05
QRS (ms)	65,1 $\pm$ 7,8	68,7 $\pm$ 11,0	0,238	+2,0 $\pm$ 12,1	+1,6 $\pm$ 7,8	0,889	-0,21

Dados apresentados como média $\pm$ desvio-padrão. Abreviações: AS, arritmia sinusal; S, ritmo sinusal; ASC: área de superfície corporal; DOX: doxorubicina; FC: frequência cardíaca; PR: intervalo PR; QRS: duração do complexo QRS; Δ : mudança (T3-T0). **Negrito:** $p < 0,05$.

Ritmo Cardíaco

A distribuição do ritmo cardíaco (ritmo sinusal versus arritmia sinusal) foi semelhante entre os grupos Controle e Tratado tanto no tempo basal quanto ao final do acompanhamento. No grupo Controle, 60% dos cães apresentavam ritmo sinusal em T0 e T3, enquanto no grupo Tratado essa proporção foi de 40% em ambos os tempos. Não foram observadas mudanças significativas ao longo do tempo em nenhum dos grupos ($p = 1,00$), nem diferenças entre os grupos na distribuição do ritmo cardíaco em T0 ou T3 ($p = 0,65$ para ambas as comparações) (Tabela 2).

Intervalo PR

Na derivação DII, o intervalo PR apresentou valores basais semelhantes entre os grupos. Ao longo do acompanhamento, observou-se evolução distinta entre Controle e Tratado, caracterizada por redução do PR no grupo Controle e discreto aumento no grupo Tratado (Figura 2). Essa divergência temporal foi significativa ($F_{1,18} = 5,49$; $p = 0,031$), e a comparação das variações ($\Delta T3-T0$) confirmou diferença entre os grupos ($p = 0,033$), com tamanho de efeito grande (d de Cohen = -1,05) (Tabela 2).

A análise das demais derivações corroborou esse padrão, com tamanhos de efeito negativos em todas as derivações avaliadas e diferenças

estatisticamente significativas observadas em DII frontal ($p = 0,033$; $d = -1,05$) e na derivação V10 ($p = 0,044$; $d = -0,98$).

Considerando os valores de referência para o intervalo PR (60–130 ms), 95% dos animais apresentavam valores dentro da normalidade em T0, proporção que se manteve elevada em T3 (85%). As alterações observadas corresponderam exclusivamente a prolongamentos superiores a 130 ms, sem registros de encurtamentos inferiores a 60 ms, indicando ausência de distúrbios atrioventriculares clinicamente relevantes durante o acompanhamento.

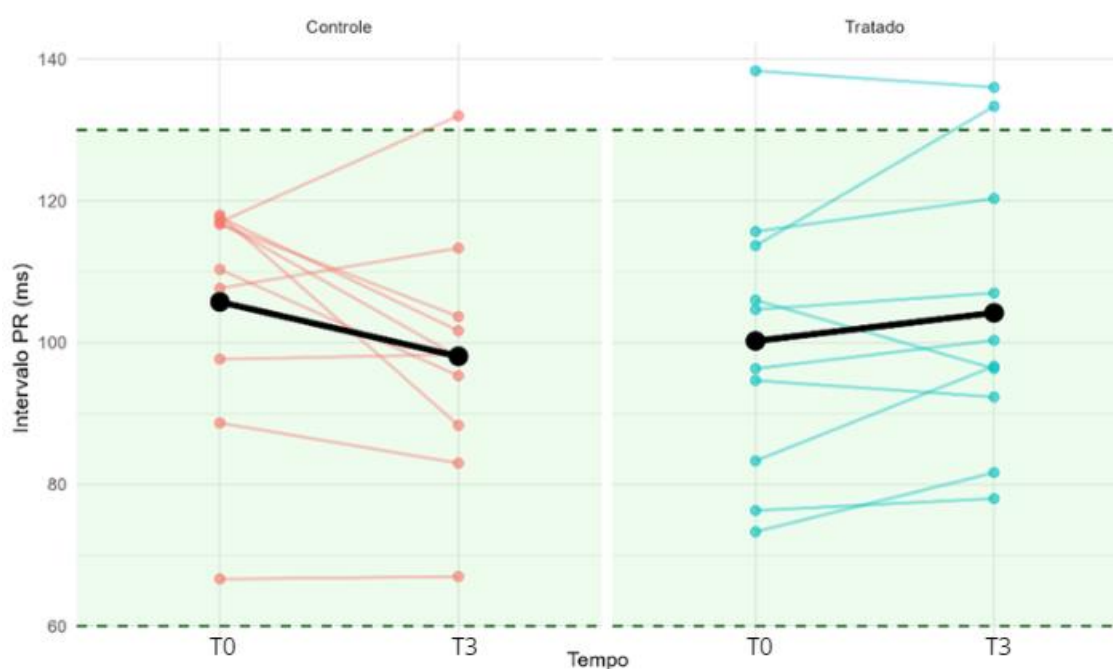


Figura 1: Perfis individuais do intervalo PR (derivação DII) ao longo do tempo em cães com câncer submetidos a tratamento quimioterápico. Linhas coloridas representam trajetórias individuais; linha preta representa a média do grupo. Área verde indica o intervalo de referência (60-130 ms). T0 = basal; T3 = quarta avaliação (63 dias após T0).

Duração do Complexo QRS

O complexo QRS apresentou valores basais com variabilidade entre os grupos (Controle: $65,1 \pm 7,8$ ms; Tratado: $68,7 \pm 11,0$ ms). Em T3, ambos os grupos apresentaram discreto aumento numérico (Controle: $67,2 \pm 11,9$ ms; Tratado: $70,2 \pm 9,7$ ms), com variações pequenas e não significativas ao longo do acompanhamento (Controle: $p = 0,721$; Tratado: $p = 0,514$). Da mesma forma, não foram observadas diferenças entre os grupos em T3 ($p = 0,495$) ou nos

valores de variação ($\Delta T3-T0$; $p = 0,405$) (Tabela 2). A análise das demais derivações confirmou a ausência de diferenças significativas.

Variáveis de Repolarização Ventricular

Intervalo QT

O intervalo QT apresentou valores basais equivalentes entre os grupos (ambos $206,0 \pm \sim 24$ ms). Em T3, observou-se discreto aumento numérico em ambos os grupos (Controle: $209,2 \pm 12,3$ ms; Tratado: $207,4 \pm 17,5$ ms), com variações médias de $+3,1 \pm 30,5$ ms e $+1,5 \pm 15,7$ ms, respectivamente. Não foram identificados efeitos significativos de grupo ($p = 0,898$), tempo ($p = 0,676$) ou da interação grupo versus tempo ($p = 0,889$). A análise das variações ($\Delta T3-T0$) confirmou ausência de diferença entre os grupos, com tamanho de efeito trivial (d de Cohen = 0,06) (Tabela 3).

Tabela 3: Parâmetros de repolarização ventricular.

Parâmetro	T0 Controle	T0 Tratado	Δ Controle	Δ Tratado	p (interação)	Cohen's d
Repolarização Ventricular (DII)						
QT (ms)	$206,0 \pm 26,1$	$206,0 \pm 23,5$	$+3,1 \pm 30,5$	$+1,5 \pm 15,7$	0,889	0,06
QT apex (ms)	$173,8 \pm 21,8$	$178,0 \pm 16,2$	$-2,7 \pm 24,8$	$-2,0 \pm 14,0$	0,545†	-
Tpte (ms)	$50,4 \pm 15,2$	$45,2 \pm 11,6$	$-6,00 \pm 15,3$	$-5,83 \pm 14,2$	0,980	-0,01
Tpte/QT (DII)	$0,240 \pm 0,087$	$0,211 \pm 0,076$	$-0,031 \pm 0,085$	$-0,037 \pm 0,065$	0,861	0,08
Tpte/QT (DIII)	$0,251 \pm 0,089$	$0,225 \pm 0,081$	$-0,004 \pm 0,078$	$-0,081 \pm 0,071$	0,119	-0,73

Dados apresentados como média $\pm$ desvio-padrão. Tpte: intervalo Tpeak-Tend; QTa: average QT; Δ : mudança (T3-T0). †: teste não-paramétrico. Negrito: achado significativo ou relevante.

Intervalo QT Apex

O QT apex apresentou valores basais semelhantes entre os grupos (Controle: $173,8 \pm 21,8$ ms; Tratado: $178,0 \pm 16,2$ ms), com discreta redução em ambos até T3 (Controle: $171,1 \pm 14,4$ ms; Tratado: $176,0 \pm 14,4$ ms). Como a distribuição dos dados não atendeu aos pressupostos de normalidade, foram utilizadas análises não paramétricas. Não foram observadas mudanças significativas ao longo do tempo em nenhum dos grupos, nem diferenças entre os grupos em T3 ($p = 0,571$) ou nas variações ($\Delta T3-T0$; $p = 0,545$). A análise das demais derivações evidenciou maior heterogeneidade, com apenas 50% delas atendendo aos pressupostos de normalidade, e nenhuma apresentou diferenças estatisticamente significativas (Tabela 3).

Intervalo Tpeak-Tend

O intervalo T_{pte} apresentou valores basais próximos ao limite superior do intervalo de referência (15-50 ms) em ambos os grupos (Controle: 50,4 ± 15,2 ms; Tratado: 45,2 ± 11,6 ms). Em T₀, 35% dos animais apresentavam valores acima de 50 ms, indicando dispersão aumentada da repolarização ventricular já no período pré-tratamento. Ambos apresentaram redução praticamente idêntica até T₃ (Controle: 44,4 ± 9,13 ms, $\Delta = -6,00 \pm 15,3$ ms; Tratado: 39,3 ± 9,40 ms, $\Delta = -5,83 \pm 14,2$ ms) (Tabela 3).

A análise de variância não identificou efeito significativo de grupo ($p = 0,209$), porém indicou uma tendência à redução ao longo do tempo, próxima ao limiar de significância estatística ($p = 0,090$). A ausência de interação grupo × tempo ($p = 0,980$) demonstra que a evolução temporal foi semelhante entre os grupos. A análise das variações individuais (delta) corroborou esse achado, evidenciando diferenças desprezíveis entre os grupos (Cohen's $d = -0,01$) (Tabela 3). Do ponto de vista descritivo, observou-se melhora numérica do parâmetro avaliado, com aumento da proporção de animais dentro dos valores de referência de aproximadamente 60–70% em T₀ para 80% em T₃ em ambos os grupos.

A análise complementar de todas as derivações mostrou que das seis derivações paramétricas, 83% (5/6) apresentaram Cohen's d negativo (maior redução no Tratado), revelando tendência consistente de maior redução no grupo tratado. Todas as dez derivações apresentaram redução média do T_{pte} em ambos os grupos, com magnitude levemente maior no Tratado.

Razão Tpeak-Tend/QT

Na derivação II, a razão T_{pte}/QT apresentou valores basais próximos ao limite superior do intervalo de referência (0,075–0,25) em ambos os grupos (Controle: 0,240 ± 0,087; Tratado: 0,211 ± 0,076). Em T₀, 40% dos animais apresentavam valores acima de 0,25, indicando maior dispersão relativa da repolarização ventricular. Ao longo do acompanhamento, observou-se redução do índice até T₃ em ambos os grupos (Controle: 0,209 ± 0,052; $\Delta = -0,031 \pm 0,085$; Tratado: 0,174 ± 0,042; $\Delta = -0,037 \pm 0,065$), correspondendo a reduções aproximadas de 13% e 18%, respectivamente (Figura 3).

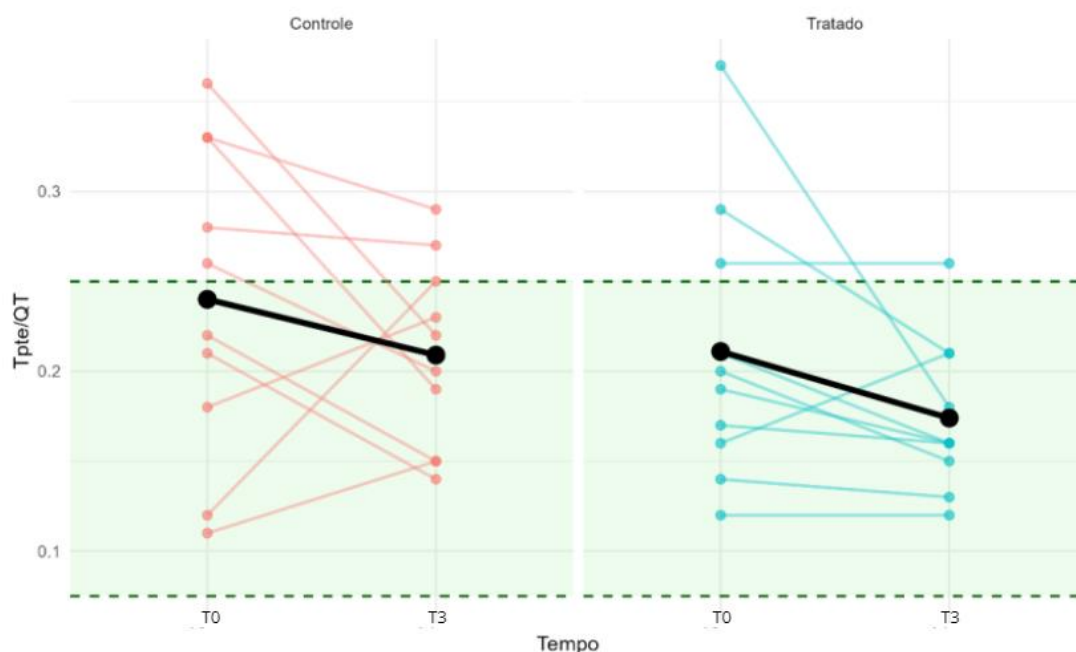


Figura 2: Perfis individuais da razão Tp/QT (derivação DII) ao longo do tempo em cães com câncer submetidos a tratamento quimioterápico. Linhas coloridas representam trajetórias individuais; linha preta representa a média do grupo. Área verde indica o intervalo de referência (0,075-0,25). T0 = basal; T3 = antes da quarta aplicação de doxorubicina (63 dias após T0).

Não foi observado efeito significativo de grupo ($p = 0,212$), porém houve tendência de redução ao longo do tempo ($p = 0,060$), próxima ao limiar de significância. Em T3, o grupo Tratado apresentou valor numericamente inferior ao Controle (0,174 vs. 0,209; redução de 17%), embora sem significância estatística ($p = 0,118$). Ainda assim, o tamanho de efeito foi de magnitude médio a grande (d de Cohen = 0,74), sugerindo possível relevância clínica que deverá ser confirmada em estudos com maior tamanho amostral.

A análise das demais derivações revelou diferença significativa na derivação III ($p = 0,024$; $d = -0,73$), com redução aproximadamente 20 vezes maior no grupo Tratado ($\Delta = -0,081$) em comparação ao Controle ($\Delta = -0,004$). Essa derivação reflete a atividade elétrica da parede inferior do ventrículo esquerdo, sugerindo efeito mais pronunciado do propranolol nessa região. Adicionalmente, a derivação rV2 apresentou resultado marginal ($p = 0,062$) com tamanho de efeito médio ($d = -0,53$), reforçando a tendência de benefício (Figura 4).

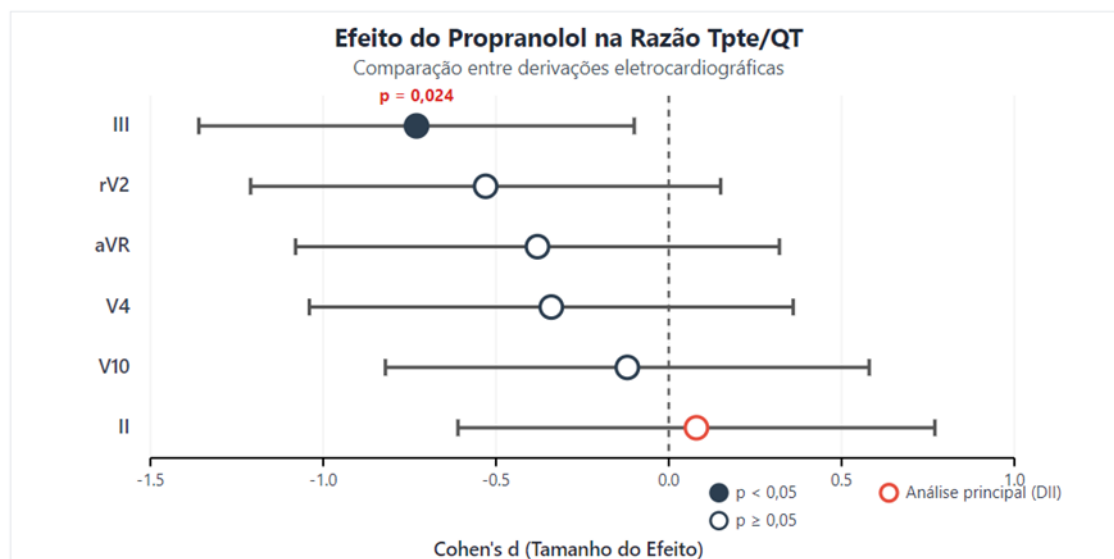


Figura 3: Forest plot comparando o tamanho de efeito (Cohen's d com IC 95%) do propranolol entre as derivações eletrocardiográficas. Barras horizontais representam intervalos de confiança de 95%. Símbolos preenchidos indicam $p < 0,05$ para efeito de grupo. Valores negativos indicam que o grupo Tratado apresentou menor razão Tpte/QT (efeito benéfico). DII (vermelho) representa a análise principal. A derivação III apresentou diferença significativa entre grupos ($p = 0,024$; Cohen's d = -0,73).

A análise por região anatômica demonstrou maior magnitude de efeito nas derivações frontais (d médio = 0,77), influenciada principalmente pelo achado na derivação III. As derivações aumentadas ($d = 0,43$) e precordiais ($d = 0,29$) apresentaram magnitudes menores, sugerindo efeito mais pronunciado na parede inferior do coração (Tabela 3).

Concordância Inter-observador

A análise de concordância interobservador demonstrou excelente confiabilidade para o intervalo PR (ICC = 0,925; IC95%: 0,288–0,995; $p = 0,011$) e boa confiabilidade para o QTc (ICC = 0,888; IC95%: 0,193–0,992; $p = 0,014$) e para a razão Tpte/QT (ICC = 0,766; IC95%: -0,104–0,982; $p = 0,046$) (Tabela 4). O intervalo QT não corrigido apresentou concordância moderada (ICC = 0,679), assim como o Tpeak–Tend isolado (ICC = 0,716), enquanto sua razão com o QT apresentou concordância superior (ICC = 0,766), sugerindo maior reprodutibilidade das medidas normalizadas.

Tabela 4: Coeficientes de correlação intraclasse (ICC) para concordância inter-observador dos parâmetros eletrocardiográficos mensurados na derivação DII.

Parâmetro	ICC	IC 95%	p-valor	Interpretação
Intervalo PR (ms)	0.925	0.288 – 0.995	0.011	Excelente
Intervalo QTc (ms)	0.888	0.193 – 0.992	0.014	Boa
Razão Tpte/QT	0.766	-0.104 – 0.982	0.046	Boa
Intervalo QT (ms)	0.679	-0.278 – 0.975	0.068	Moderada
Intervalo Tpte (ms)	0.716	-0.107 – 0.977	0.069	Moderada

Abreviações: Tpte, Tpeak-Tend

Análise Estratificada por Dose de Doxorrubicina

A análise estratificada revelou padrões dose–resposta distintos entre os grupos (Figura 5, Tabela 5). No grupo Controle, observou-se correlação negativa forte e significativa ($r = -0,723$; $p = 0,018$), indicando que cada miligrama adicional de doxorrubicina esteve associado a redução média de 0,48 ms no intervalo Tpte ($\beta = -0,479$ ms/mg; $p = 0,022$). O modelo explicou 52,3% da variância observada ($R^2 = 0,523$), evidenciando relação dose-dependente entre a dose cumulativa e a redução do Tpte, consistente com cardiotoxicidade associada à alteração da heterogeneidade transmural da repolarização ventricular.

Tabela 5: Análise estratificada por dose de doxorrubicina e correlações significativas.

Análise	Parâmetro	Grupo/Preditor	Resultado	p
A. Correlação Dose-Dependente (ΔTpte vs Dose DOX)	r de Pearson	Controle	-0,723	0,018
		Tratado	-0,189	0,600
	β (ms/mg)	Controle	-0,479	0,022
		Tratado	-0,144	-
	R^2	Controle	0,036	-
		Tratado	+0,334	0,284

Abreviações: DOX, doxorrubicina; Tpte, intervalo Tpeak-Tend. Negrito: valores significativos ($p < 0,05$).

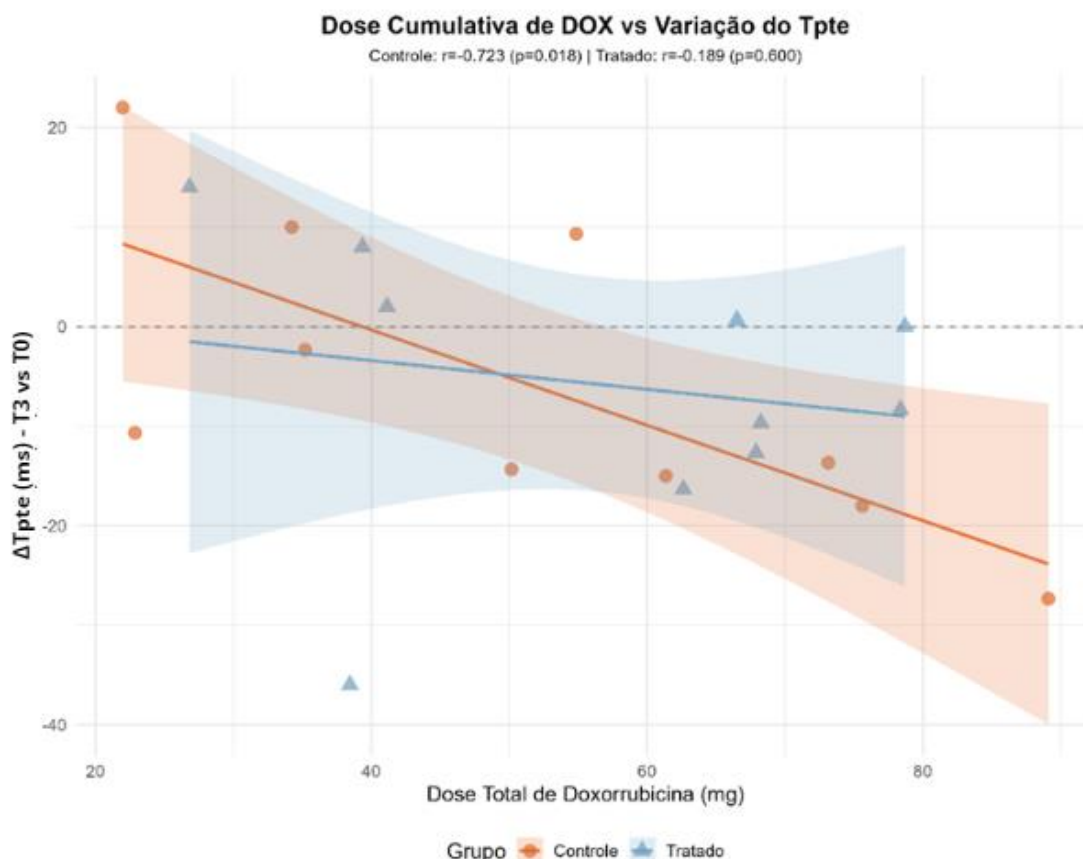


Figura 4: Relação entre dose cumulativa de doxorrubicina e variação do intervalo Tpte ($\Delta T_{pte} = T_3 - T_0$) nos grupos controle e tratado. Pontos representam animais individuais. Linhas representam regressões lineares com intervalos de confiança de 95% (áreas sombreadas). No grupo controle (laranja), observa-se correlação negativa significativa ($r = -0,723$, $p = 0,018$), indicando que maiores doses de doxorrubicina associaram-se a maior redução do Tpte. No grupo tratado com propranolol (azul), essa relação foi atenuada ($r = -0,189$, $p = 0,600$), sugerindo efeito cardioprotetor dose-dependente.

No grupo Tratado, a correlação entre a dose de doxorrubicina e a variação do Tpte foi fraca e não significativa ($r = -0,189$; $p = 0,600$), com o modelo explicando apenas 3,6% da variância ($R^2 = 0,036$). O coeficiente angular foi aproximadamente três vezes menor que no grupo Controle ($\beta = -0,144$ ms/mg vs. $\beta = -0,479$ ms/mg), indicando atenuação da relação dose-resposta. O modelo de regressão linear múltipla com termo de interação (Dose_DOX $\times$ Grupo) confirmou diferença no efeito da dose entre os grupos.

Discussão

Embora inicialmente 43 animais tenham sido selecionados para participação no estudo, apenas 20 atenderam aos critérios necessários para inclusão e completaram, ao menos, até a quarta avaliação cardiológica. Desses, 11 não prosseguiram para avaliações subsequentes em decorrência da

progressão da neoplasia, o que representou um fator limitante relevante para o tempo de acompanhamento longitudinal. Consequentemente, o seguimento efetivo concentrou-se, para a maioria dos animais, em aproximadamente 63 dias, período correspondente à realização da quarta avaliação, resultando em uma dose cumulativa de doxorubicina considerada baixa em relação aos valores classicamente associados ao desenvolvimento de cardiotoxicidade.

A redução progressiva do número de animais ao longo do acompanhamento impactou diretamente a possibilidade de avaliação de efeitos tardios da doxorubicina. Apenas 12 animais alcançaram a quinta avaliação cardiológica, e somente dois completaram a sexta avaliação, restringindo a análise temporal a um subconjunto reduzido da amostra. Esse cenário reflete uma limitação inerente a estudos clínicos prospectivos envolvendo pacientes oncológicos, nos quais a evolução da doença de base frequentemente impõe restrições éticas e clínicas à continuidade do seguimento.

Dessa forma, os achados do presente estudo devem ser interpretados à luz desse contexto, uma vez que o curto período de acompanhamento e a baixa dose cumulativa de doxorubicina podem ter contribuído para a ausência de alterações eletrocardiográficas mais expressivas ou compatíveis com cardiotoxicidade clinicamente manifesta. Ainda assim, os resultados obtidos fornecem informações relevantes sobre alterações precoces e tendências eletrofisiológicas iniciais, especialmente em um cenário clínico real, no qual a perda de seguimento está fortemente associada à gravidade da doença oncológica.

Efeito do propranolol na Condução Atrioventricular

A interação grupo vs tempo estatisticamente significativa no intervalo PR ($p=0,031$; Cohen's $d=-1,05$) reflete a ação farmacológica esperada do propranolol. O grupo controle apresentou redução média de 7,7 ms, enquanto o grupo tratado apresentou aumento de 4,0 ms, resultando em divergência de 11,6 ms entre as trajetórias. Este achado foi confirmado em múltiplas derivações, com 100% das derivações paramétricas apresentando Cohen's d negativo, evidenciando efeito sistêmico sobre o nó atrioventricular.

O propranolol, através do bloqueio dos receptores β 1-adrenérgicos no nó atrioventricular, reduz a velocidade de condução e prolonga o período refratário efetivo, manifestando-se como aumento do intervalo PR [38,39]. Este efeito representa parte do mecanismo antiarrítmico dos betabloqueadores, particularmente eficaz em arritmias supraventriculares [40].

A redução do intervalo PR no grupo controle pode refletir adaptação autonômica à quimioterapia, com aumento do tônus simpático compensatório em resposta ao estresse oxidativo induzido pela doxorrubicina [41], além de possível remodelamento elétrico precoce caracterizado por alterações na expressão de canais iônicos [42,43].

Importante ressaltar que a maioria dos valores do intervalo PR permaneceu dentro do intervalo de referência (60–130 ms) em ambos os grupos, com 85% dos animais apresentando valores normais em T3, e que todas as alterações observadas corresponderam a prolongamentos discretos acima de 130 ms. Não foram identificados encurtamentos patológicos do intervalo PR nem evolução para bloqueios atrioventriculares de maior grau ao longo do acompanhamento [21].

Adicionalmente, no grupo tratado com propranolol, um dos animais apresentava bloqueio atrioventricular de primeiro grau previamente ao início do protocolo. Durante o acompanhamento, esse paciente não apresentou progressão do distúrbio de condução; ao contrário, observou-se redução do intervalo PR ao longo do tratamento, com tendência a valores mais próximos do intervalo de referência. Esse achado sugere estabilidade, e até melhora funcional, da condução atrioventricular nesse caso específico.

Em conjunto, esses resultados reforçam a segurança cardiovascular do propranolol na dose empregada neste estudo, não havendo evidências de indução ou agravamento de bloqueios atrioventriculares clinicamente relevantes em cães oncológicos tratados com doxorrubicina.

Efeito Regional na Dispersão da Repolarização Ventricular

A derivação III apresentou diferença estatisticamente significativa ($p=0,024$) com tamanho de efeito muito grande (Cohen's $d=1,45$) para a razão T_{pte}/QT , representando o achado eletrocardiográfico mais consistente de todo o

estudo. A redução foi 20 vezes maior no grupo tratado (-0,081) versus controle (-0,004). A derivação III registra atividade elétrica da parede inferior/caudal do ventrículo esquerdo [44], sugerindo efeito regional do propranolol sobre a repolarização ventricular.

A heterogeneidade regional pode refletir diferenças na distribuição de receptores β -adrenérgicos entre regiões ventriculares, com estudos demonstrando maior densidade de receptores β_2 na parede inferior comparada à anterior em modelos caninos [13]. Adicionalmente, a região inferolateral apresenta maior vulnerabilidade à injúria mitocondrial devido a características metabólicas específicas [45].

A razão Tpte/QT é considerada um índice normalizado da dispersão transmural da repolarização ventricular e apresenta maior sensibilidade do que a medida absoluta do Tpte, por corrigir variações individuais do intervalo QT [22]. Em cães, valores superiores a 0,25 estão associados a aumento da heterogeneidade da repolarização e potencial risco arritmogênico, conforme descrito por Vila et al. (2021) [22].

No presente estudo, em T0, uma proporção relevante dos animais apresentava valores de Tpte/QT acima do limite superior de referência, correspondendo a 50% dos cães do grupo Controle e 30% do grupo Tratado. Durante o acompanhamento, observou-se aumento progressivo na proporção de animais com valores dentro da normalidade em ambos os grupos, atingindo 80% no Controle e 90% no Tratado em T3. Embora o grupo Tratado tenha apresentado maior taxa final de normalização, esse resultado deve ser interpretado com cautela, uma vez que esse grupo já exibia um perfil basal mais favorável e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Estudos em pacientes humanos tratados com quimioterapia contendo antraciclinas demonstraram que o intervalo Tpeak-Tend (Tpte) pode aumentar em associação com marcadores de lesão miocárdica, como troponina cardíaca, sugerindo maior heterogeneidade da repolarização ventricular após cardiotoxicidade induzida por antraciclinas [46]. Em medicina veterinária, índices de repolarização como Tpte e a razão Tpte/QT têm sido validados como

marcadores de risco arritmico em cães com cardiopatia estrutural, e valores elevados desses índices foram associados a maior ocorrência de arritmias ventriculares e pior prognóstico [47].

Modificação da Relação Dose-Resposta pelo Propranolol

A análise estratificada por dose cumulativa de doxorubicina revelou diferença importante entre os grupos. No grupo controle, a dose cumulativa correlacionou-se significativamente com a variação do Tpte ($r=-0,723$, $p=0,018$; $R^2=0,523$), enquanto no grupo tratado essa correlação não foi observada ($r=-0,189$, $p=0,600$; $R^2=0,036$). Embora ambos os grupos tenham apresentado redução média semelhante do Tpte (Controle: -6,0 ms; Tratado: -5,8 ms), apenas no grupo controle essa redução foi dose-dependente, com a dose cumulativa explicando 52% da variação observada versus apenas 4% do grupo tratado.

A redução do intervalo Tpte contrasta com a expectativa de que a cardiotoxicidade induziria aumento da dispersão de repolarização através de dano oxidativo mitocondrial e alterações na expressão de canais iônicos [24,42]. Uma possível explicação para esse achado paradoxal envolve os efeitos sistêmicos do câncer e da quimioterapia. Neoplasias induzem estado inflamatório sistêmico caracterizado por elevação de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo [48], que afetam a repolarização cardíaca e podem aumentar a dispersão transmural [49]. A quimioterapia eficaz reduz a carga tumoral e a inflamação sistêmica associada[50]. Assim, a redução observada do Tpte pode refletir diminuição do substrato arritmogênico relacionado à inflamação tumoral, sobrepondo-se aos efeitos cardiotóxicos diretos da doxorubicina. A correlação dose-dependente no grupo controle corroboraria essa hipótese: doses maiores induziram maior redução tumoral e, conseqüentemente, maior diminuição da inflamação sistêmica. A ausência de alterações ecocardiográficas de função sistólica ou diastólica reforça que a redução do Tpte ocorreu em fase pré-clínica, antes de cardiotoxicidade estrutural detectável.

A ausência de correlação dose-resposta no grupo tratado sugere que o propranolol modificou a resposta cardíaca à doxorubicina, possivelmente através de atenuação do estresse oxidativo mitocondrial [51], redução da sobrecarga de cálcio intracelular [52] e modulação da atividade simpática [40].

Esses efeitos podem ter alterado o balanço entre cardiotoxicidade direta e redução da inflamação tumoral, resultando em respostas individuais menos dependentes da dose cumulativa.

Ausência de Efeito nos Parâmetros Convencionais de Repolarização

Os parâmetros convencionais (QT e QTc) e avançados (QT apex e Tpte) de repolarização ventricular não apresentaram diferenças significativas entre grupos nas análises univariadas. Este padrão pode refletir: (1) período de avaliação precoce (63 dias, 4 aplicações de doxorubicina) representando fase pré-clínica da cardiotoxicidade [6,7]; (2) variabilidade individual expressiva que mascara efeitos de magnitude pequena a média com n limitado; (3) dose cardioprotetora de propranolol (0,5 mg/kg BID) sendo inferior às doses antiarrítmicas convencionais [21].

Limitações do Estudo

O presente estudo apresenta limitações importantes que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiro, o tamanho amostral (n=10 por grupo) limitou o poder estatístico para detecção de diferenças de magnitude pequena a moderada, sendo adequado apenas para efeitos grandes ($d > 0,8$), como observado para o intervalo PR.

Outra limitação foi o período de seguimento de 63 dias pode ser insuficiente para manifestação completa da cardiotoxicidade estrutural e detecção de efeitos cardioprotetores sustentados, sendo necessário seguimento prolongado de 6 a 12 meses para avaliação adequada da cardiotoxicidade tardia e confirmação de benefícios a longo prazo.

Além disso, não foram incluídas no presente estudo avaliações de biomarcadores séricos de cardiotoxicidade, como troponinas cardíacas e peptídeos natriuréticos, nem de marcadores inflamatórios sistêmicos ou de estresse oxidativo, tampouco a mensuração objetiva da resposta tumoral. A ausência dessas informações limita a interpretação integrada dos achados eletrocardiográficos, especialmente no que se refere à redução do intervalo Tpte observada em ambos os grupos ao longo do acompanhamento. Embora a

correlação dose-dependente entre doxorubicina e variação do Tpte tenha sido evidente no grupo Controle e tenha sido atenuada no grupo Tratado, sugerindo modificação da resposta cardíaca à quimioterapia pelo propranolol, a falta de biomarcadores bioquímicos impede concluir de forma definitiva se esse efeito reflete cardioproteção direta ou resulta de uma interação mais complexa entre cardiotoxicidade, inflamação sistêmica e resposta tumoral. Nesse contexto, análises futuras incluindo troponinas cardíacas e marcadores de estresse oxidativo estão previstas para complementar os achados eletrofisiológicos e permitir uma compreensão mais abrangente dos mecanismos envolvidos.

Como quarta limitação, não foi possível a realização de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial contínua (Holter de 24 horas), a qual poderia contribuir para a detecção de arritmias intermitentes ou transitórias não identificáveis em registros eletrocardiográficos pontuais, limitando a exclusão definitiva de eventos arrítmicos ao longo do período de acompanhamento. Adicionalmente, não foi realizada a análise de “strain” miocárdico, que poderia ter permitido a identificação de disfunção sistólica leve ou subclínica pré-existente antes do início do tratamento quimioterápico, relevante para a estratificação basal do risco de cardiotoxicidade. Por fim, não foi possível a realização de biópsia de tecido cardíaco para avaliação histopatológica, o que teria possibilitado a investigação direta de alterações estruturais ou celulares potencialmente arritmogênicos, impossibilitando a exclusão definitiva de substratos histológicos associados ao desenvolvimento de arritmias.

Conclusões

Este estudo prospectivo demonstrou que o propranolol em dose cardioprotetora (0,5 mg/kg BID) modificou significativamente a condução atrioventricular, prevenindo a redução do intervalo PR observada no grupo controle; neutralização da relação dose-dependente entre doxorubicina e alterações do Tpte observada no grupo controle, sugerindo modificação da resposta cardíaca à quimioterapia; e demonstrou perfil de segurança cardiovascular favorável, sem indução de bradicardia excessiva ou bloqueio atrioventricular patológico.

Considerações finais

A perda da relação dose-dependente entre doxorubicina e alterações do Tpte no grupo tratado justifica estudos multicêntricos com maior tamanho amostral ($n \geq 30$ por grupo) e seguimento prolongado (≥ 6 meses). Estudos futuros devem incluir avaliação integrada de resposta tumoral objetiva, marcadores inflamatórios sistêmicos (proteína C reativa, interleucina-6), biomarcadores cardíacos séricos (troponinas, peptídeos natriuréticos), parâmetros ecocardiográficos avançados (“strain” miocárdico) e estratificação por características individuais para identificar subgrupos que mais se beneficiariam do uso de betabloqueadores durante quimioterapia oncológica.

Declaração de Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não possuem nenhum conflito de interesse.

Agradecimentos

Esta pesquisa foi apoiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

Declaração sobre o uso de IA generativa e tecnologias assistidas por IA no processo de redação

Durante a preparação deste trabalho, os autores utilizaram o Claude (Anthropic) para aprimorar a legibilidade, a edição da linguagem e a interpretação estatística. Após o uso dessa ferramenta, os autores revisaram e editaram o conteúdo conforme necessário e assumem total responsabilidade pelo conteúdo da publicação.

REFERÊNCIAS

[1] Yun UJ, Lee JH, Shim J, Yoon K, Goh SH, Yi EH, et al. Anti-cancer effect of doxorubicin is mediated by downregulation of HMG-Co A reductase via inhibition of EGFR/Src pathway. *Laboratory Investigation* 2019;99. <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0193-1>.

- [2] Gherman ML, Zanoaga O, Budisan L, Raduly L, Berindan-Neagoe I. Doxorubicin as a Potential Treatment Option in Canine Mammary Tumors. *Vet Sci* 2023;10. <https://doi.org/10.3390/vetsci10110654>.
- [3] Davies KJA, Doroshov JH. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase. *Journal of Biological Chemistry* 1986;261. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)35746-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)35746-0).
- [4] Hoye AT, Davoren JE, Wipf P, Fink MP, Kagan VE. Targeting mitochondria. *Acc Chem Res* 2008;41. <https://doi.org/10.1021/ar700135m>.
- [5] Šimůnek T, Štěřba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gerši V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*, vol. 61, 2009. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(09\)70018-0](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(09)70018-0).
- [6] Hallman BE, Hauck ML, Williams LE, Hess PR, Suter SE. Incidence and risk factors associated with development of clinical cardiotoxicity in dogs receiving doxorubicin. *J Vet Intern Med* 2019;33. <https://doi.org/10.1111/jvim.15414>.
- [7] Gillings SL, Johnson J, Fulmer A, Hauck ML. Effect of a 1-Hour IV infusion of doxorubicin on the development of cardiotoxicity in dogs as evaluated by electrocardiography and echocardiography. *Veterinary Therapeutics* 2009;10.
- [8] Pino EHM, Weber MN, de Oliveira LO, Vieira LC, dos Santos KHS, Liu IP, et al. Evaluation of cardioprotective effects of carvedilol in dogs receiving doxorubicin chemotherapy: A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled pilot study. *Res Vet Sci* 2021;135. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.11.007>.
- [9] Book Listings. *Ann Intern Med* 2001;134. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00006>.
- [10] Tilley L, Smith F, Oyama M, Sleeper M. *Manual of Canine and Feline Cardiology*. 2008. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-2398-2.X0032-0>.
- [11] Na Z, Qiao X, Hao X, Fan L, Xiao Y, Shao Y, et al. The effects of beta-blocker use on cancer prognosis: A meta-analysis based on 319,006 patients. *Onco Targets Ther* 2018;11. <https://doi.org/10.2147/OTT.S167422>.
- [12] Choi CH, Song T, Kim TH, Choi JK, Park JY, Yoon A, et al. Meta-analysis of the effects of beta blocker on survival time in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1658-7>.
- [13] Bernstein D, Fajardo G, Zhao M, Urashima T, Powers J, Berry G, et al. Differential cardioprotective/cardiotoxic effects mediated by β -adrenergic receptor subtypes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00005.2005>.
- [14] Chim H, Armijo BS, Miller E, Gliniak C, Serret MA, Gosain AK. Propranolol induces regression of hemangioma cells through HIF-1 α -mediated inhibition of VEGF-A. *Ann Surg* 2012;256. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318254ce7a>.

- [15] Pasquier E, Ciccolini J, Carre M, Giacometti S, Fanciullino R, Pouchy C, et al. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and antitumor efficacy of chemotherapy agents: Implication in breast cancer treatment. *Oncotarget* 2011;2. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.343>.
- [16] Pantziarka P, Bouche G, Sukhatme V, Meheus L, Rooman I, Sukhatme VP. Repurposing drugs in oncology (ReDO) - Propranolol as an anti-cancer agent. *Ecancermedicalscience* 2016;10. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.680>.
- [17] Montastruc JL, Montastruc P. Effect of intracisternal application of 6-hydroxydopamine on the antihypertensive action of propranolol in the dog. *Eur J Pharmacol* 1980;63. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(80\)90434-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(80)90434-3).
- [18] Gang ES, Bigger JT, Uhl EW. Effects of timolol and propranolol on inducible sustained ventricular tachyarrhythmias in dogs with subacute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;53. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90439-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90439-9).
- [19] Plumb DC. Plumb's Veterinary drug handbook 10th edition. *J Equine Vet Sci* 2023.
- [20] Ogawa T, Hieda N, Sugiyama S, Ito T, Satake T, Ozawa T. Cardioprotective and antiarrhythmic effects of β -blockers, propranolol, bisoprolol, and nipradilol in a canine model of regional ischemia. *Heart Vessels* 1989;5. <https://doi.org/10.1007/BF02058353>.
- [21] Marcu DTM, Adam CA, Dorobanțu DM, Șalaru DL, Sascău RA, Balasanian MO, et al. Beta-Blocker-Related Atrioventricular Conduction Disorders—A Single Tertiary Referral Center Experience. *Medicina (Lithuania)* 2022;58. <https://doi.org/10.3390/medicina58020320>.
- [22] Vila B de CP, Camacho AA, Sousa MG. T-wave peak-end interval and ratio of T-wave peak-end and QT intervals: novel arrhythmogenic and survival markers for dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 2021;35:25–41. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.02.004>.
- [23] Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.960658>.
- [24] Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, Burashnikov A, Viskin S, Shimizu W, et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm* 2007;4. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.05.028>.
- [25] Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2019;33. <https://doi.org/10.1111/jvim.15488>.
- [26] Terauchi M, Fujii Y, Goto S, Iwasaki R, Yoshikawa R, Mori T. Efficacy and adverse events of anthracycline and propranolol combination in five dogs with

stage 3 hemangiosarcoma. *Open Vet J* 2023;13. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2023.v13.i6.15>.

[27] Fox PR. Textbook of canine and feline cardiology : principles and clinical practice. Feline Cardiomyopathies , 1999.

[28] Alves de Souza RC, Camacho AA. Neurohormonal, hemodynamic, and electrocardiographic evaluations of healthy dogs receiving long-term administration of doxorubicin. *Am J Vet Res* 2006;67. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.8.1319>.

[29] Hanai K, Takaba K, Manabe S, Nakano M, Kohda A, Matsuo M. Evaluation of cardiac function by echocardiography in dogs treated with doxorubicin. *Journal of Toxicological Sciences* 1996;21. <https://doi.org/10.2131/jts.21.1>.

[30] FRIDERICIA LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand* 1920;53. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1920.tb18266.x>.

[31] Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: An indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Heart* 1990;63. <https://doi.org/10.1136/hrt.63.6.342>.

[32] Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT Dispersion for Prediction of Mortality or Arrhythmic Events After Myocardial Infarction. *Circulation* 1998;97. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.25.2543>.

[33] Bazoukis G, Yeung C, Wui Hang Ho R, Varrias D, Papadatos S, Lee S, et al. Association of QT dispersion with mortality and arrhythmic events—A meta-analysis of observational studies. *J Arrhythm* 2020;36. <https://doi.org/10.1002/joa3.12253>.

[34] Kitagawa K, Ryave J, Sanders RA, Lee JH, Zhang Z, Vilar Saavedra P. Longitudinal Assessment of QT Apex in Tumor-Bearing Dogs Receiving Doxorubicin Monotherapy. *J Vet Intern Med* 2025;39. <https://doi.org/10.1111/JVIM.70169>.

[35] Vila B de CP, Camacho AA, Sousa MG. T-wave peak-end interval and ratio of T-wave peak-end and QT intervals: novel arrhythmogenic and survival markers for dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 2021;35:25–41. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.02.004>.

[36] Romito G, Castagna P, Pelle NG, Testa F, Sabetti MC, Cipone M. The canine T wave: a retrospective analysis on qualitative and quantitative T wave variables obtained in 129 healthy dogs and proposed reference intervals. *Journal of Veterinary Cardiology* 2022;42. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2022.06.003>.

[37] Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016;15. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>.

[38] Prystowsky EN. The effects of slow channel blockers and beta blockers on atrioventricular nodal conduction. *J Clin Pharmacol* 1988;28. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1988.tb03095.x>.

- [39] Berkowitz WD, Wit AL, Lau SH, Steiner C, Damato AN. The effects of propranolol on cardiac conduction. *Circulation* 1969;40. <https://doi.org/10.1161/01.cir.40.6.855>.
- [40] Grandi E, Ripplinger CM. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy. *Pharmacol Res* 2019;146. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104274>.
- [41] Feitosa LA de S, Carvalho J dos S, Dantas CO, de Souza DS, de Vasconcelos CML, Miguel-dos-Santos R, et al. Resistance training improves cardiac function and cardiovascular autonomic control in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2021;21. <https://doi.org/10.1007/s12012-020-09627-w>.
- [42] Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.03.006>.
- [43] De Stefani D, Rizzuto R. Molecular control of mitochondrial calcium uptake. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;449. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.04.142>.
- [44] Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, et al. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2007;49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.024>.
- [45] Bhutani V, Varzideh F, Wilson S, Kansakar U, Jankauskas SS, Santulli G. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Comprehensive Update. *J Cardiovasc Dev Dis* 2025;12. <https://doi.org/10.3390/JCDD12060207>.
- [46] Iqbal M, Victory V, Astutia A, Febrianora M, Karwiky G, Achmad C, et al. Cardiotoxicity by Anthracycline Regimen Chemotherapy Prolonged T Peak to T End Interval. *Cardiol Res* 2020;11. <https://doi.org/10.14740/cr1052>.
- [47] Kurogochi K, Stern JA, Meurs KM, Ueda Y. The T-wave peak-end to QT ratio is prolonged and minimally influenced by RR interval in Doberman Pinschers with subclinical dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 2025;263. <https://doi.org/10.2460/javma.25.02.0097>.
- [48] Kartikasari AER, Huertas CS, Mitchell A, Plebanski M. Tumor-Induced Inflammatory Cytokines and the Emerging Diagnostic Devices for Cancer Detection and Prognosis. *Front Oncol* 2021;11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.692142>.
- [49] Aromolaran AS, Srivastava U, Alí A, Chahine M, Lazaro D, El-Sherif N, et al. Interleukin-6 inhibition of hERG underlies risk for acquired long QT in cardiac and systemic inflammation. *PLoS One* 2018;13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208321>.
- [50] Patil NS, Zou W, Mocci S, Sandler A, Ballinger M, Flynn S, et al. C-reactive protein reduction post treatment is associated with improved survival in atezolizumab (anti-PD-L1) treated non-small cell lung cancer patients. *PLoS One* 2021;16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246486>.

- [51] Santos DL, Moreno AJM, Leino RL, Froberg MK, Wallace KB. Carvedilol protects against doxorubicin-induced mitochondrial cardiomyopathy. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;185. <https://doi.org/10.1006/taap.2002.9532>.
- [52] Bovo E, Lipsius SL, Zima A V. Reactive oxygen species contribute to the development of arrhythmogenic Ca²⁺ waves during β -adrenergic receptor stimulation in rabbit cardiomyocytes. *Journal of Physiology* 2012;590. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.230748>.
- [53] Santilli RA, Pariaut R. *Electrocardiography of the Dog and Cat: Diagnosis of Arrhythmias*. 2nd ed. Edra; 2018.

Este capítulo corresponde a um manuscrito elaborado conforme as normas editoriais do *Journal of Veterinary Cardiology*.

CAPÍTULO 3 – Efeitos do Propranolol na Instabilidade do Intervalo QT em Cães com Câncer Tratados com Doxorrubicina

Título abreviado: Propranolol e Instabilidade QT em Cães com Doxorrubicina

G.R. Marques¹, A. Rodrigues¹, R. Gonçalves da Silva², A.B. Nardi¹, J.B. Braz¹, A.C. Camplesi¹

¹Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Jaboticabal, São Paulo, 14884-900, Brasil.

²Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Departamento de Biologia, Câmpus de São José do Rio Preto, São Paulo, 15054-000, Brasil.

Autor correspondente: gabriela.r.marques@unesp.br

A autora agradece à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro. Agradece também ao Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Unesp – Jaboticabal, pela infraestrutura e suporte técnico, bem como ao Laboratório de Cardiologia Veterinária de Cães e Gatos da mesma instituição, pela colaboração científica. Por fim, agradece aos funcionários, colegas, tutores e animais participantes, cuja contribuição foi essencial para a realização deste estudo.

Apresentação prévia: Dados parciais deste estudo foram apresentados na banca de defesa da qualificação de mestrado da autora, realizada na Universidade Estadual Paulista (Unesp), em fevereiro de 2026.

RESUMO

Introdução/Objetivos: Investigar se o propranolol reduz a instabilidade da repolarização ventricular, avaliada por índices derivados do intervalo QT, em cães com câncer submetidos a tratamento quimioterápico com doxorrubicina.

Animais: Vinte cães com neoplasias diversas foram distribuídos em dois grupos: Controle (n=10, recebendo apenas doxorrubicina) e Tratado (n=10, recebendo doxorrubicina + propranolol 0,5 mg/kg BID).

Métodos: Os dados eletrocardiográficos foram obtidos no basal (T0) e após aproximadamente 63 dias de tratamento (T3). Para cada animal foram registrados 50 intervalos QT consecutivos na derivação DII, corrigidos pela frequência cardíaca (fórmula de Frederícia). Cinco índices de instabilidade QT foram calculados: QTca (média), QTcv (variância), STI (instabilidade de curto prazo), LTI (instabilidade de longo prazo) e TI (instabilidade total), utilizando metodologia de Poncaré plot conforme Van de Linde et al. (2005).

Resultados: Nenhum dos cinco índices de instabilidade QT apresentou diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$ para todos). A instabilidade total (TI) mostrou tendência marginal de redução ao longo do tempo ($p = 0,095$), principalmente atribuível ao grupo Controle ($20,1 \pm 9,34$ ms $\rightarrow$ $15,4 \pm 5,66$ ms; $p = 0,079$), enquanto o grupo Tratado não apresentou mudança significativa ($21,4 \pm 13,1$ ms $\rightarrow$ $19,9 \pm 10,1$ ms; $p = 0,573$). A análise dos gráficos de Poincaré revelou marcante heterogeneidade individual, com animais apresentando tanto aumento quanto redução da instabilidade QT independentemente do tratamento.

Conclusões: O propranolol na dose de 0,5 mg/kg BID não demonstrou efeito cardioprotetor significativo na redução da instabilidade QT em cães tratados com doxorrubicina. A grande variabilidade individual sugere que a resposta da repolarização ventricular à cardiotoxicidade por doxorrubicina é heterogênea e possivelmente influenciada por fatores além do bloqueio beta-adrenérgico.

Palavras-chave: Repolarização ventricular; Cardiotoxicidade; Antraciclinas; Betabloqueadores; Arritmogênese.

Introdução/Objetivos

A doxorubicina é um quimioterápico antracíclico amplamente utilizado no tratamento de diversas neoplasias em cães, incluindo linfomas, osteossarcomas e hemangiossarcomas [1,2]. Apesar de sua eficácia antineoplásica comprovada, seu uso é limitado pela cardiotoxicidade dose-dependente, que pode manifestar-se de forma aguda ou crônica [3,4]. A cardiotoxicidade crônica, mais comum e clinicamente relevante, caracteriza-se por disfunção miocárdica progressiva que pode evoluir para insuficiência cardíaca congestiva [5].

Mecanismos de Cardiotoxicidade

O principal mecanismo proposto é a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) resultante da redução da doxorubicina no complexo I da cadeia respiratória mitocondrial [6,7]. O miocárdio apresenta vulnerabilidade particular a este dano oxidativo devido à sua alta densidade mitocondrial e baixa capacidade antioxidante [8]. Adicionalmente, a doxorubicina interfere com a topoisomerase II β cardíaca, promovendo quebras de DNA e resposta apoptótica [9]

Alterações Eletrocardiográficas e Instabilidade do QT

As alterações eletrocardiográficas induzidas por antraciclina têm sido documentadas tanto em humanos quanto em cães [3,10]. O prolongamento do intervalo QT é uma das alterações mais consistentemente relatadas, refletindo aumento da duração da repolarização ventricular [11]. Entretanto, estudos recentes sugerem que a análise do intervalo QT isoladamente possui limitações na predição de risco arritmico [12,13].

A instabilidade QT, definida como a variabilidade batimento-a-batimento da duração do intervalo QT, tem emergido como marcador mais sensível de heterogeneidade temporal da repolarização ventricular [14]. Esta heterogeneidade cria um substrato pró-arritmogênico, aumentando o risco de arritmias ventriculares malignas e morte cardíaca súbita [15].

A instabilidade do QT pode ser quantificada por diferentes índices matemáticos derivados da análise de múltiplos intervalos QT consecutivos. A metodologia proposta por Van der Linde et al. [16], baseada em gráficos de

Poincaré, permite o cálculo de índices que reflete componentes distintos da instabilidade: curto prazo (STI), longo prazo (LTI) e total (TI).

Em medicina humana, o aumento da instabilidade do QT tem sido documentado em diversas condições cardíacas, incluindo cardiomiopatia isquêmica e não-isquêmica dilatada [17], síndrome do QT longo congênito [18] e insuficiência cardíaca [19]. Em cães, Brüler et al. [20] demonstraram que a instabilidade QT aumenta com a progressão da doença mixomatosa da valva mitral e apresenta valor preditivo para o desenvolvimento de arritmias ventriculares.

Entretanto, nenhum estudo avaliou previamente a instabilidade QT em cães tratados com doxorubicina, tampouco o potencial cardioprotetor de betabloqueadores neste contexto.

Propranolol como Estratégia Cardioprotetora

O propranolol é um betabloqueador não-seletivo amplamente utilizado em medicina veterinária para o tratamento de arritmias e cardiopatias estruturais [21]. Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio competitivo dos receptores beta-adrenérgicos, reduzindo a frequência cardíaca, a contratilidade miocárdica e o consumo de oxigênio [22].

Adicionalmente, o propranolol possui propriedades antioxidantes diretas, independentes do bloqueio-adrenérgico, que podem ser benéficas no contexto da cardiotoxicidade por antraciclinas [23,24]. Estudos experimentais demonstraram que betabloqueadores reduzem a peroxidação lipídica e a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) em cardiomiócitos expostos à doxorubicina [25,26].

A modulação autonômica promovida pelos betabloqueadores também pode contribuir para a estabilização da repolarização ventricular. O desequilíbrio autonômico, caracterizado por hiperatividade simpática e redução do tônus vagal, é reconhecido como fator contribuinte para a instabilidade elétrica cardíaca [27]. Betabloqueadores possuem a capacidade de restaurar parcialmente este equilíbrio reduzindo a heterogeneidade temporal da repolarização [28].

No entanto, evidências clínicas sobre o efeito cardioprotetor de betabloqueadores na cardiotoxicidade por antraciclinas são limitadas e contraditórias. Alguns estudos em humanos reportaram benefício na prevenção de disfunção ventricular [29], enquanto outros não demonstraram efeito significativo [30]. Em cães, não existem estudos avaliando especificamente o efeito de betabloqueadores sobre a instabilidade elétrica induzida por doxorrubicina.

Dessa forma, hipotetizamos que cães tratados com doxorrubicina apresentam aumento da instabilidade do intervalo QT, e que esse efeito é atenuado pelo tratamento concomitante com propranolol. Com base nessa hipótese, os objetivos deste estudo foram: (1) investigar o desenvolvimento de instabilidade do QT em cães submetidos ao tratamento com doxorrubicina; (2) avaliar o efeito do propranolol sobre essa instabilidade; e (3) determinar se índices de instabilidade do QT podem ser utilizados como biomarcadores de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas em cães.

Materiais e Métodos

Estudo prospectivo, randomizado e controlado conduzido em um hospital veterinário escola localizado no interior do estado de São Paulo, Brasil, entre março de 2024 e setembro de 2025. O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da instituição, sob o número 1830/2024.

Animais

Foram incluídos no estudo 20 cães de diferentes raças, sexos e idades, com diagnóstico confirmado de neoplasia maligna e indicação de tratamento quimioterápico com doxorrubicina. O diagnóstico tumoral foi confirmado por citologia e/ou histopatologia.

Todos os animais foram submetidos a avaliação cardiológica inicial completa, incluindo anamnese, exame físico, mensuração da pressão arterial sistêmica, eletrocardiografia e ecocardiografia. Os cães foram classificados de acordo com os estágios de doença cardíaca propostos pelo American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) para doença mixomatosa da valva mitral, sendo incluídos animais sem alterações cardíacas, animais nos estágios A (sem

alterações cardíacas estruturais, mas com risco de desenvolver a doença) e B1 (com doença mixomatosa, mas sem remodelamento cardíaco) [31].

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico citológico ou histopatológico de neoplasia maligna; indicação de protocolo quimioterápico contendo doxorrubicina; ausência de cardiopatia estrutural clinicamente relevante ao exame ecocardiográfico; ausência de arritmias ventriculares ou supraventriculares complexas ao eletrocardiograma basal; e tutores aptos a administrar medicação oral diariamente.

Os critérios de exclusão incluíram: cardiopatias estruturais detectáveis à ecocardiografia, como dilatação atrial ou ventricular, hipertrofia ventricular, disfunção sistólica ou diastólica, cardiomiopatias dilatada ou arritmogênica, ou tumores cardíacos; cães classificados nos estágios B2, C ou D da doença mixomatosa da valva mitral; presença de arritmias complexas ao ECG basal; (4) uso prévio de quimioterápicos cardiotoxicos; uso concomitante de fármacos cardiovasculares ou antioxidantes; contraindicações ao uso de betabloqueadores, como bradicardia (< 60 bpm), bloqueios atrioventriculares avançados ou broncopatia obstrutiva grave; e descompensação clínica grave no momento da inclusão ou durante o período de acompanhamento.

Delineamento experimental

Vinte cães elegíveis foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n=10 cada): Grupo Controle (GC) foram cães submetidos ao protocolo quimioterápico padrão contendo doxorrubicina, sem tratamento cardioprotetor específico; e Grupo Tratado (GT) com cães submetidos ao mesmo protocolo quimioterápico do GC, associados ao propranolol na dose de 0,5 mg/kg por via oral a cada 12 horas.

O propranolol foi iniciado antes na primeira sessão de quimioterapia e mantido durante todo o período do estudo. A dose de 0,5 mg/kg BID foi selecionada com base em estudos prévios com betabloqueadores que demonstraram eficácia antiarrítmica e boa tolerabilidade em cães [32,33].

Protocolo quimioterápico

Todos os animais receberam doxorrubicina por via intravenosa lenta, na dose de 25–30 mg/m² de superfície corporal, administrada a cada 21 dias. A

doxorrubicina foi utilizada como monoterapia em alguns casos, enquanto em outros integrou protocolos quimioterápicos combinados, de acordo com o tipo de neoplasia diagnosticada, como o protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), frequentemente empregado no tratamento de linfomas em cães. De acordo com os protocolos oncológicos convencionais, o tratamento é geralmente planejado para totalizar quatro a seis aplicações, correspondendo a uma dose cumulativa aproximada de 120 mg/m². No entanto, o número final de sessões pôde ser inferior ao previsto, dependendo do prognóstico individual, da resposta ao tratamento e da evolução clínica de cada animal. Este protocolo é amplamente utilizado na oncologia veterinária e apresenta eficácia antineoplásica comprovada.

Antes de cada infusão, os cães receberam medicação prévia com difenidramina (2 mg/kg SC), para prevenção de efeitos adversos. A doxorrubicina foi administrada diluída em solução salina 0,9%, com fluidoterapia intravenosa lenta por 20 minutos. Os tutores foram orientados a manter jejum alimentar de 12 horas antes de cada sessão, com livre acesso à água.

Avaliação Eletrocardiográfica

A avaliação eletrocardiográfica foi realizada periodicamente a cada 21 dias, sincronizada com as sessões de quimioterapia. Os registros foram obtidos com os animais acordados, não sedados, posicionados em decúbito lateral direito, utilizando equipamento de eletrocardiografia^c digital computadorizado. Eletrodos tipo jacaré sem dentes foram posicionados nos membros torácicos e pélvicos e as derivações precordiais seguiram o sistema modificado de Lannek [34].

Foram registradas as derivações padrão (I, II, III, aVR, aVL, aVF) e precordiais (rV2, V2, V4 e V10), com velocidade de 50 mm/s e calibração de 10 mm/mV. Após estabilização do traçado, foram obtidos registros contínuos de cinco minutos. A derivação DII foi utilizada como referência principal para as mensurações eletrocardiográficas, por ser o padrão em eletrocardiografia veterinária.

^c TEB® ECGPC, software ECGPC VET, versão 6.2, TEB – Tecnologia Eletrônica Brasileira Ltda., São Paulo, Brasil.

Cálculo dos índices de Instabilidade QT

Para cada animal em cada tempo de avaliação, foram mensurados manualmente 50 intervalos QT consecutivos de origem sinusal na derivação DII, sempre pelo mesmo observador (cego quanto ao grupo), utilizando os seguintes critérios: (1) início do intervalo QT: início da deflexão do complexo QRS (onda Q quando presente, ou início da onda R); (2) final do intervalo QT: retorno da onda T à linha isoelétrica.

Os 50 intervalos QT foram corrigidos pela frequência cardíaca utilizando a fórmula de Fridericia [35]. Esta fórmula foi selecionada por demonstrar melhor acurácia na correção do QT em cães em comparação com outras fórmulas [36].

A partir de 50 valores consecutivos de QT corrigido (QTc), foram calculados cinco índices de instabilidade do intervalo QT, contemplando medidas globais de dispersão e índices derivados da análise dinâmica batimento-a-batimento.

Inicialmente, foram obtidas duas medidas descritivas básicas: QTa (Average QT), definida como a média aritmética dos 50 intervalos QTc, representando a duração média da repolarização ventricular; e QTv (QT Variance), correspondente à variância dos 50 intervalos QTc, refletindo a dispersão absoluta dos valores ao longo do registro.

Adicionalmente, três índices de instabilidade dinâmica — Short-Term Instability (STI), Long-Term Instability (LTI) e Total Instability (TI) — foram calculados com base na análise por Poincaré plot, conforme metodologia proposta por Van der Linde et al. [16] e previamente aplicada em cães por Brüler et al. [20]. Essa abordagem permite avaliar a variabilidade da repolarização ventricular em diferentes escalas temporais.

Para construção do Poincaré plot, cada intervalo QTcn foi plotado em função do intervalo subsequente QT_{Cn+1}, gerando uma nuvem de 49 pontos bidimensionais. A partir desses pontos, foi calculado o centro de gravidade (cg) do gráfico, definido como:

$$cg(x) = \text{média de QT}_{c1} \text{ a QT}_{c49}$$

$$cg(y) = \text{média de QT}_{c2} \text{ a QT}_{50}$$

Em seguida, o sistema de coordenadas foi rotacionado em 45°, resultando nos centros de gravidade rotacionados:

$$Rcg(x) = [\cos(45^\circ) \times cg(x)] - [\sin(45^\circ) \times cg(y)]$$

$$Rcg(y) = [\sin(45^\circ) \times cg(x)] + [\cos(45^\circ) \times cg(y)]$$

O STI representa a instabilidade de curto prazo, refletindo a variabilidade batimento-a-batimento da repolarização ventricular. Esse índice corresponde ao componente de alta frequência da instabilidade elétrica e foi calculado como a mediana das distâncias perpendiculares dos pontos ao eixo longo do Poincaré plot rotacionado:

$$STIn = | Rcg(y) - [(\sin(45^\circ) \times QTcn+1) + (\cos(45^\circ) \times QTcn)] |$$

$$STI = \text{mediana}(STI_1 \text{ a } STI_{49})$$

O LTI expressa a instabilidade de longo prazo, associada ao componente de baixa frequência da variabilidade da repolarização. Esse índice foi obtido como a mediana das distâncias perpendiculares dos pontos ao eixo curto do Poincaré plot rotacionado:

$$LTIn = | Rcg(x) - [(\cos(45^\circ) \times QTcn+1) - (\sin(45^\circ) \times QTcn)] |$$

$$LTI = \text{mediana}(LTI_1 \text{ a } LTI_{49})$$

Por fim, o TI integra os componentes de curto e longo prazo, representando a instabilidade global da repolarização ventricular. O TI foi calculado como a mediana das distâncias euclidianas de cada ponto ao centro de gravidade do Poincaré plot:

$$TIn = \sqrt{[cg(x) - QTn]^2 + [cg(y) - QTn+1]^2}$$

$$TI = \text{mediana}(TI_1 \text{ a } TI_{49})$$

Do ponto de vista fisiológico, o STI reflete predominantemente flutuações imediatas da repolarização ventricular, influenciadas por variações rápidas do tônus autonômico; o LTI está relacionado a alterações mais lentas, associadas à homeostase iônica e à modulação autonômica de longo prazo; enquanto o TI integra ambos os componentes, fornecendo uma medida global da instabilidade elétrica ventricular.

Análise Estatística

Para a análise estatística comparativa, foram considerados os momentos T0 e T3. Os pacientes foram avaliados antes de cada sessão de quimioterapia com doxorrubicina; contudo, o número total de aplicações pode variar entre quatro e seis sessões, de acordo com a resposta clínica e a evolução da neoplasia. Durante o acompanhamento, alguns animais não completaram o protocolo completo, principalmente em decorrência de progressão da doença ou óbito. Assim, o momento T3, correspondente à quarta sessão de doxorrubicina, foi definido como ponto de comparação por representar o último tempo em que todos os 20 animais incluídos no estudo possuíam avaliação disponível. Essa estratégia permitiu padronizar a exposição mínima ao quimioterápico e garantir maior homogeneidade na comparação dos parâmetros eletrocardiográficos entre os grupos.

Para cada grupo e tempo foram calculadas: média, desvio-padrão (DP), mediana, valores mínimo e máximo. A mudança individual em cada índice foi expressa como delta ($\Delta = T3 - T0$). A normalidade dos resíduos foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk aplicado aos valores de delta de cada grupo. A homogeneidade de variâncias foi verificada pelo teste de Levene (com mediana como centro). Ambos os pressupostos foram considerados atendidos quando $p > 0,05$.

No caso de resultados paramétricos, foi realizado ANOVA de medidas repetidas com estrutura de erro mista, considerando os fatores grupo (Controle vs. Tratado), tempo (T0 vs. T3) e sua interação. Esta análise permitiu avaliar: o efeito principal do grupo, do tempo e a interação grupo versus tempo. Comparações post-hoc entre tempos dentro de cada grupo foram realizadas utilizando testes t pareados. Comparação entre grupos no tempo T3 foi realizada através do teste t de Welch para amostras independentes.

Quando os resultados não foram paramétricos, foram utilizados testes de Wilcoxon pareado para comparações intra-grupo e Mann-Whitney para comparações entre grupos.

A mudança (delta) foi comparada entre grupos utilizando teste t de Welch (paramétrico) ou Mann-Whitney (não-paramétrico). O tamanho de efeito foi

estimado pelo d de Cohen, interpretado como: trivial ($< 0,2$), pequeno ($0,2-0,5$), médio ($0,5-0,8$) ou grande ($> 0,8$).

Foram geradas visualizações dos Poincaré plots para demonstrar graficamente a instabilidade QT. Cada plot mostra os 49 pares consecutivos de intervalos QT (QT_n vs. QT_{n+1}) conectados por linhas, com o centro de gravidade marcado. Maior dispersão dos pontos indica maior instabilidade.

Todas as análises foram realizadas no software R versão 4.3.2, utilizando os pacotes: readxl, janitor, dplyr, tidyr, ggplot2, car, emmeans, effectsize e purrr. Foi adotado nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) para todos os testes.

Resultados

Animais

Entre março de 2024 e setembro de 2025, 43 cães foram avaliados para elegibilidade no estudo. Destes, 23 foram excluídos por diferentes razões: seis apresentavam contraindicações ao uso de doxorrubicina; dois foram classificados como estágio B2 da doença mixomatosa da valva mitral; dois aguardavam confirmação histopatológica do diagnóstico; 11 vieram a óbito em decorrência de complicações da neoplasia antes da quarta avaliação; e dois não retornaram para acompanhamento. Assim, 20 cães atenderam aos critérios de inclusão e foram randomizados entre os grupos experimentais ($n = 10$ por grupo). As características clínicas basais dos animais incluídos estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Características basais dos cães com câncer submetidos a tratamento quimioterápico com doxorrubicina, com ou sem propranolol.

	Controle (n=10)	Tratado (n=10)	Valor-p
Idade (anos)	8,20 $\pm$ 2,66 anos	8,20 $\pm$ 3,05 anos	0,563
Peso (kg)	15,94 $\pm$ 11,63	14,04 $\pm$ 9,45	0,662
ASC (m²)	0,64 $\pm$ 0,30	0,59 $\pm$ 0,25	0,606
Sexo (M/F)	7/3 (70%/30%)	9/1 (90%/10%)	0,582
Raça			
SRD	4 (40%)	7 (70%)	
Definida*	6 (60%)	3 (30%)	0,369

Tipo Tumoral			
Linfoma	6 (60%)	2 (20%)	
Sarcoma	3 (30%)	8 (80%)	0,072
Carcinoma	1 (10%)	0 (0%)	
Dose cumulativa DOX (mg/m²)	49,69 ± 24,37	44,22 ± 19,31	0,604
FC basal (bpm)	122,0 (±31,5)	114,1 ± (33)	0,585

Dados expressos como média ± desvio-padrão ou n (%). Abreviaturas: ASC: área de superfície corporal; DOX: doxorubicina; F: fêmea; M: macho; SRD: sem raça definida. *Raças definidas no grupo Controle: Pinscher (n=1), Dachshund (n=1), Shih-tzu (n=2), Rottweiler (n=2). Raças definidas no grupo Tratado: Cocker Spaniel (n=1), Pitbull (n=2).

Dessa forma, 20 cães aptos a participarem do estudo foram randomizados e distribuídos igualmente entre os grupos Controle (n = 10) e Tratado (n = 10). Todos os animais incluídos completaram pelo menos quatro aplicações de doxorubicina, correspondentes ao intervalo T3 (aproximadamente 63 dias), sem ocorrência de eventos adversos graves que justificassem a interrupção do tratamento quimioterápico ou a exclusão do estudo.

Os grupos Controle (GC) e Tratado (GT) apresentaram características basais comparáveis, sem diferenças estatisticamente significativas entre si. A idade média foi de 8,20 ± 2,66 anos no GC e 8,20 ± 3,05 anos no GT (p = 0,563); o peso corporal médio foi de 15,94 ± 11,63 kg no GC e 14,04 ± 9,45 kg no GT (p = 0,662); a área de superfície corporal (ASC) foi de 0,64 ± 0,30 m² no GC e 0,59 ± 0,25 m² no GT (p = 0,606); a pressão arterial sistólica basal foi de 158,98 ± 39,19 mmHg no GC e 156,23 ± 30,11 mmHg no GT (p = 0,853); e a dose total de doxorubicina foi de 49,69 ± 24,37 mg no GC e 44,22 ± 19,31 mg no GT (p = 0,604). Essa equivalência entre os grupos confirma a ausência de viés de seleção (Tabela 1).

Diversas raças estavam representadas na amostra, sendo a mais frequente a de cães sem raça definida (n = 11), seguida por Pit Bull (n = 2), Shih Tzu (n = 2) e Rottweiler (n = 2). As demais raças incluídas foram Cocker Spaniel (n=1), Pinscher (n = 1) e Dachshund (n = 1). As neoplasias mais frequentemente observadas foram o linfoma (n = 8), seguido pelo hemangiossarcoma (n = 5) e

pelo fibrossarcoma (n = 3). Adicionalmente, foram diagnosticados osteossarcoma (n = 2), sarcoma de tecidos moles (n = 1) e carcinoma nasal (n = 1) (Tabela 1).

Índices de Instabilidade do Intervalo QT

Nenhum dos cinco índices de instabilidade QT avaliados apresentou diferença significativa entre os grupos Controle e Tratado (Tabela 2, Figura 1).

Tabela 2: Índices de Instabilidade do QT no T0 e T3.

Índice	Grupo	T0 (Basal)	T3 (4ª DOX)	Δ (T3-T0)	p-valor	Cohen's d
QTa (ms)	Controle	257 $\pm$ 12	260 $\pm$ 4	+2,82 $\pm$ 14,7	0,789	0,21 (trivial)
	Tratado	263 $\pm$ 12	264 $\pm$ 18	+1,90 $\pm$ 13,8		
QTv (ms²)	Controle	447 $\pm$ 395	312 $\pm$ 227	-135 $\pm$ 337	0,514	-
	Tratado	480 $\pm$ 469	438 $\pm$ 413	-41,7 $\pm$ 409		
STI (ms)	Controle	13,1 $\pm$ 7,3	9,98 $\pm$ 2,8	-3,15 $\pm$ 6,0	0,211	-0,58 (médio)
	Tratado	12,8 $\pm$ 5,6	12,9 $\pm$ 6,8	+0,11 $\pm$ 5,2		
LTI (ms)	Controle	9,06 $\pm$ 4,6	7,98 $\pm$ 3,63	-1,19 $\pm$ 5,01	0,590	-
	Tratado	13,3 $\pm$ 12,7*	9,83 $\pm$ 3,7	-1,08 $\pm$ 6,1		
TI (ms)	Controle	19,3 $\pm$ 9,4	15,5 $\pm$ 5,6	-3,82 $\pm$ 7,6	0,416	-0,37 (pequeno)
	Tratado	20,7 $\pm$ 11,7	19,8 $\pm$ 10,2	-0,97 $\pm$ 7,7		

Valores expressos como média $\pm$ desvio-padrão. Abreviações: QTa, Average QT corrigido; QTv, QT corrigido variance; STI, short-term instability; LTI, long-term instability; TI, total instability; DOX, doxorubicina.

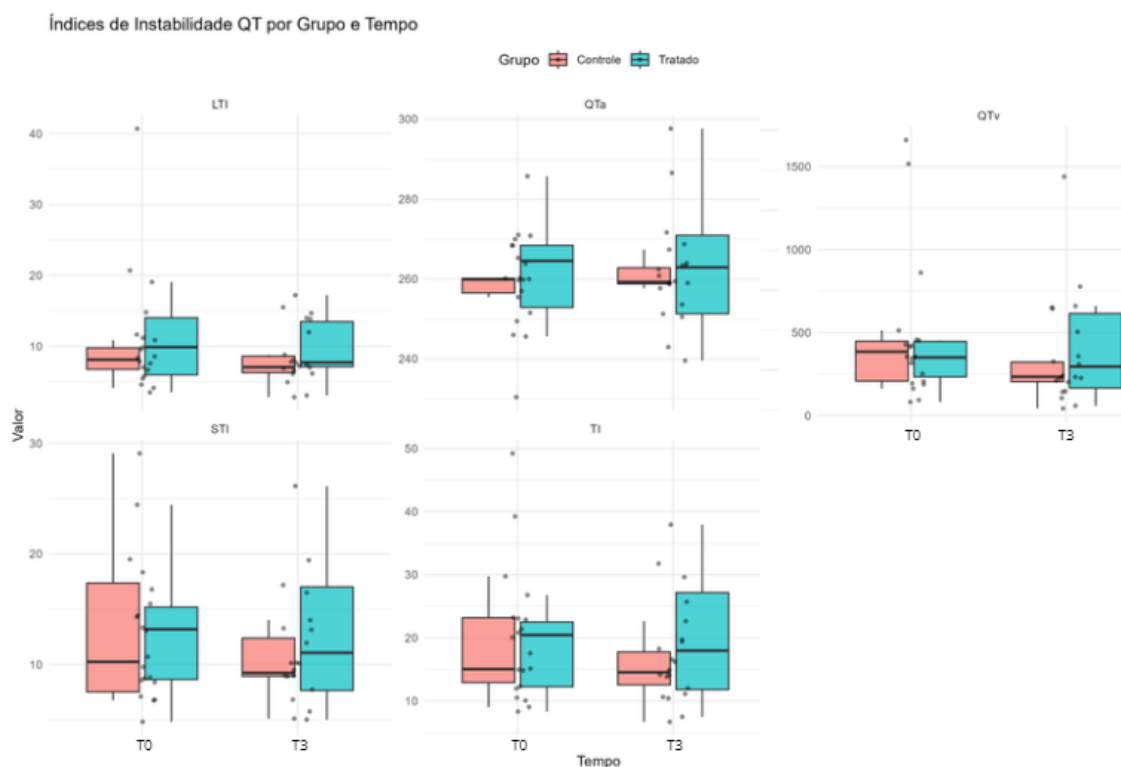


Figura 1: Boxplots dos cinco índices de instabilidade QT (QTa, QTv, STI, LTI, TI) nos grupos Controle (vermelho) e Tratado (azul) em T0 (basal) e T3 (pós-tratamento). As caixas representam mediana e intervalo interquartil; pontos individuais estão sobrepostos. QTa: Average QT corrigido

(ms); QTv: QT corrigido variance (ms²); STI: short-term instability (ms); LTI: long-term instability (ms); TI: total instability (ms). n=10 por grupo.

A duração média do QT corrigido (QTa) permaneceu estável ao longo do estudo em ambos os grupos (Controle: 257 ± 12 ms em T0 vs. 260 ± 4 ms em T3; Tratado: 263 ± 12 ms vs. 264 ± 18 ms), sem efeitos significativos de grupo ($p = 0,347$), tempo ($p = 0,547$) ou interação grupo × tempo ($p = 0,789$). Similarmente, a variância do QT (QTv) e os índices de instabilidade de longo prazo (LTI) não diferiram entre grupos ou ao longo do tempo ($p > 0,05$ para todos). O índice de instabilidade de curto prazo (STI) apresentou redução no grupo Controle (13,1 ± 7,3 ms vs. 9,98 ± 2,8 ms; $p = 0,131$) e permaneceu estável no grupo Tratado (12,8 ± 5,6 ms vs. 12,9 ± 6,8 ms; $p = 0,949$), porém a interação grupo × tempo não atingiu significância estatística ($p = 0,211$; Cohen's $d = -0,58$).

A instabilidade total (TI) não apresentou diferença significativa ao longo do tempo quando considerados ambos os grupos ($F_{1,18} = 1,961$; $p = 0,178$), com o grupo Controle apresentando redução não significativa (19,3 ± 9,4 ms vs. 15,5 ± 5,6 ms; $p = 0,147$), enquanto o grupo Tratado também não apresentou mudança significativa (20,7 ± 11,7 ms vs. 19,8 ± 10,2 ms; $p = 0,699$). A evolução temporal destes índices ao longo do estudo está ilustrada na Figura 2, que demonstra trajetórias paralelas entre os grupos sem diferenças significativas. A interação grupo versus tempo não foi significativa ($p = 0,416$), e os valores em T3 não diferiram entre grupos ($p = 0,266$; Cohen's $d = -0,52$).

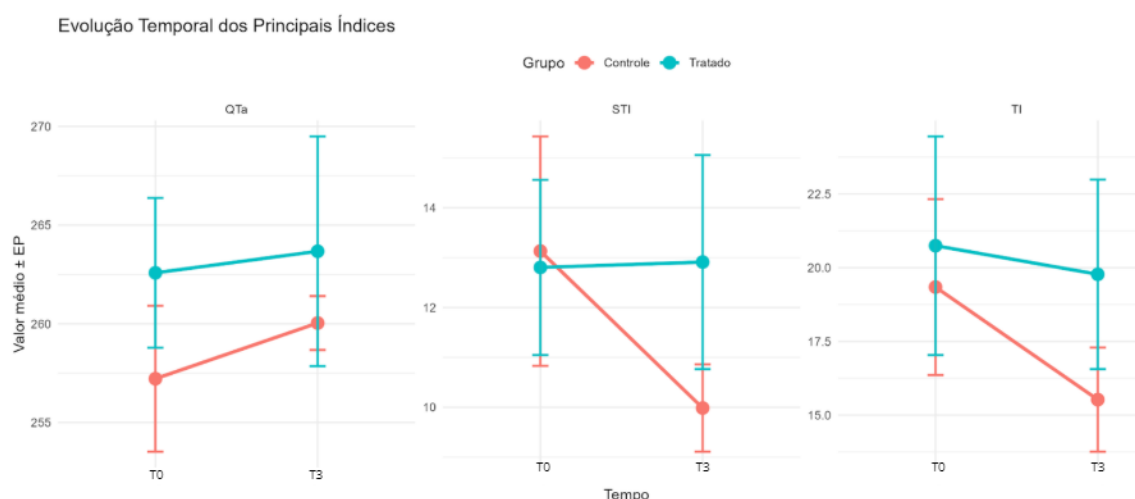


Figura 2: Gráficos de linhas mostrando a evolução temporal dos índices QTa, STI e TI do basal (T0) até a 4ª aplicação de doxorrubicina (T3). As linhas representam médias ± erro padrão da média. Grupo Controle em vermelho (apenas doxorrubicina); Grupo Tratado em azul

(doxorubicina + propranolol 0,5 mg/kg). Não houve diferença significativa entre grupos ($p > 0,05$ para todos os índices). $n=10$ por grupo.

A análise visual dos gráficos de Poincaré revelou marcante heterogeneidade nas respostas individuais, independente do tratamento (Figura 3). Animais de ambos os grupos apresentaram tanto aumento quanto redução da instabilidade do QT. Exemplos representativos incluem um animal do grupo Controle com aumento de TI ($9,02 \rightarrow 16,2$ ms; $\Delta = +7,17$ ms) contrastando com outro que apresentou redução acentuada ($39,2 \rightarrow 25,7$ ms; $\Delta = -13,6$ ms). No grupo Tratado, observou-se um não-respondedor com aumento paradoxal ($21,4 \rightarrow 31,7$ ms; $\Delta = +10,4$ ms) e um animal com alta instabilidade basal e redução acentuada ($49,2 \rightarrow 37,9$ ms; $\Delta = -11,3$ ms). Esta variabilidade inter-individual foi consistente com a ausência de efeito do propranolol detectada nas análises estatísticas (Tabela 2). Na Figura 3 é possível observar quatro gráficos de Poincaré plots de pacientes avaliados nesse estudo e diferentes padrões de resposta da instabilidade QT.

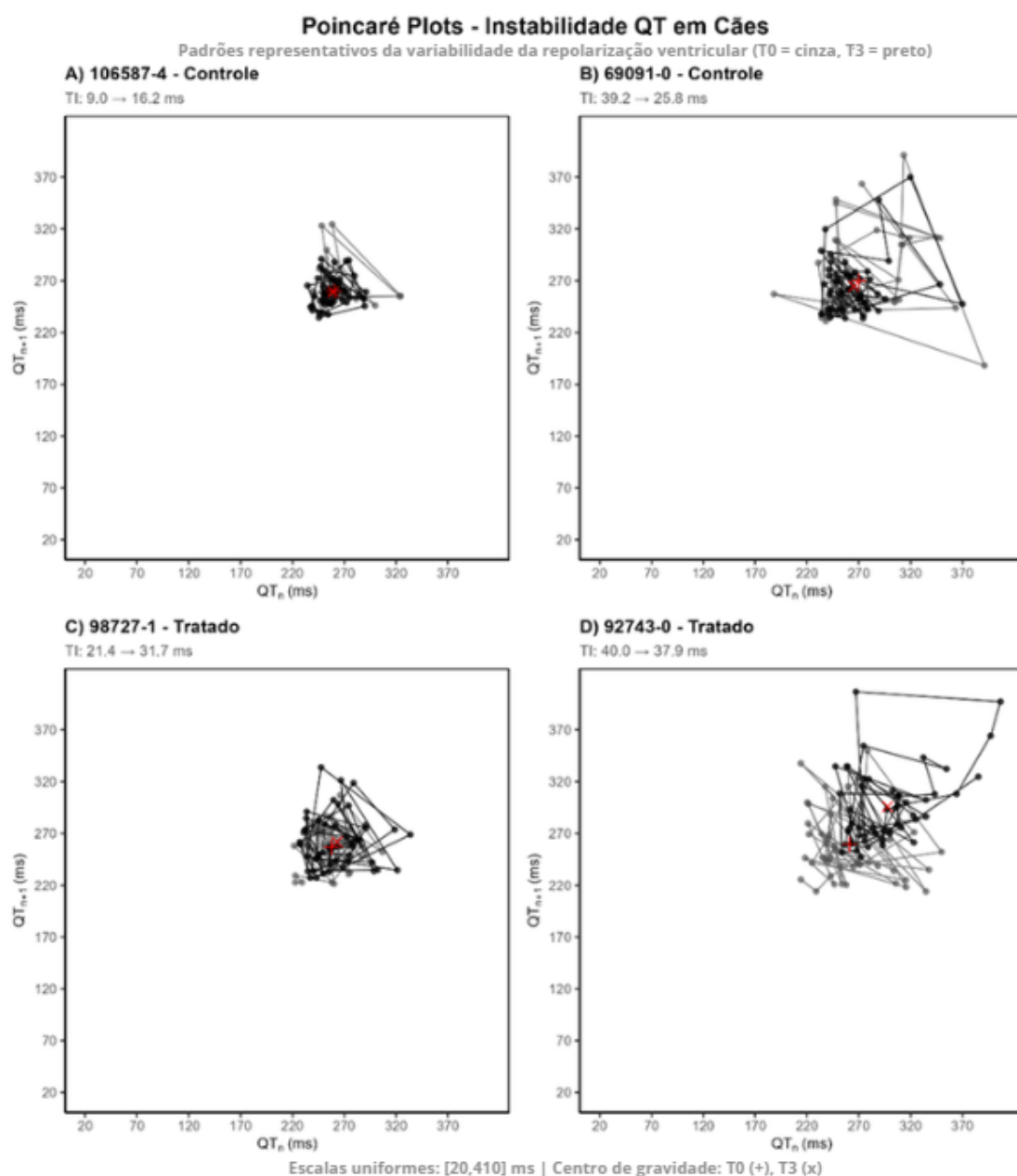


Figura 3: Poincaré plots de quatro animais representativos ilustrando diferentes padrões de resposta da instabilidade QT. Cada gráfico mostra 49 pares consecutivos de intervalos QT (QTcn vs. QTcn+1). Pontos e linhas em cinza: T0 (basal); pontos e linhas em preto: T3 (4 aplicações de doxorubicina). Cruz vermelha (+): centro de gravidade em T0; X vermelho (x): centro de gravidade em T3. Maior dispersão dos pontos indica maior instabilidade QT. (A) Animal controle com baixa instabilidade inicial que aumentou. (B) Animal controle com alta instabilidade que reduziu. (C) Animal tratado com aumento da instabilidade (não-responder). (D) Animal tratado com alta instabilidade que reduziu minimamente.

Discussão

Este estudo investigou pela primeira vez a instabilidade da repolarização ventricular, avaliada por índices derivados do intervalo QT, em cães com câncer submetidos a tratamento quimioterápico com doxorubicina, bem como o

potencial efeito cardioprotetor do propranolol. Os principais achados foram: (1) o propranolol na dose de 0,5 mg/kg BID não reduziu significativamente a instabilidade QT; (2) não houve aumento consistente da instabilidade QT com o tratamento quimioterápico; (3) observou-se grande variabilidade individual nas respostas, com animais apresentando tanto aumento quanto redução da instabilidade independentemente do grupo

Ausência de Aumento Consistente da Instabilidade do QT

Diferentemente do esperado, não observamos aumento consistente da instabilidade QT com o tratamento quimioterápico. Na verdade, houve redução não significativa da TI ao longo do tempo no grupo controle ($p=0,147$), sugerindo possível melhora da estabilidade elétrica, embora sem atingir significância estatística.

Este achado aparentemente contraditório pode refletir diversos fenômenos: Primeiro, aproximadamente 35% dos animais (7/20) apresentavam valores de TI acima de 20 ms no basal (T0), antes do início da doxorrubicina. Estes valores elevados podem ter sido influenciados por: (a) estresse associado ao ambiente e a realização de procedimentos diagnósticos; (b) dor ou desconforto relacionados à neoplasia; (c) alterações metabólicas ou inflamatórias associadas à doença oncológica, (d) efeitos de medicações sintomáticas (analgésicos, antieméticos) utilizadas antes da inclusão no estudo. Com o controle sintomático proporcionado pelo tratamento quimioterápico (redução da massa tumoral, alívio da dor, melhora do estado geral), é possível que tenha ocorrido redução do estresse autonômico, resultando paradoxalmente em estabilização de repolarização em alguns animais. Este fenômeno de "normalização clínica" poderia mascarar efeitos cardiotóxicos sutis da dose doxorrubicina que, de outra forma, seriam detectáveis.

Além disso, mecanismos adaptativos cardiovasculares podem ter contribuído para manutenção da estabilidade elétrica apesar da exposição à doxorrubicina. Cardiomiócitos possuem capacidade adaptativa de "up-regulation" de sistemas antioxidantes endógenos (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase) em resposta ao estresse oxidativo [37]. Embora esta adaptação seja geralmente insuficiente para prevenir completamente a cardiotoxicidade em doses cumulativas elevadas, pode ser suficiente para

manter a estabilidade elétrica em doses intermediárias como as utilizadas neste estudo.

Por fim, o intervalo QT e seus índices derivados podem não ser os biomarcadores mais sensíveis para detecção precoce de cardiotoxicidade por antraciclinas em cães. Biomarcadores bioquímicos, como troponinas cardíacas e peptídeos natriuréticos, têm demonstrado sensibilidade superior na detecção de lesão miocárdica subclínica induzida por doxorubicina [38,39]. Similarmente, técnicas ecocardiográficas avançadas, como strain miocárdico por speckle tracking, podem detectar disfunção sistólica subclínica antes das alterações em parâmetros convencionais [40].

Variabilidade Individual e Implicações

A grande variabilidade individual observada nas respostas é um achado importante e consistente com a natureza multifatorial da cardiotoxicidade por antraciclinas. Fatores genéticos, incluindo polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo de antraciclinas (carbonil redutases), transporte celular (ABCC1, ABCC2) e resposta antioxidante (SOD2, GPX1), são reconhecidamente importantes na susceptibilidade individual à cardiotoxicidade [41,42].

Adicionalmente, fatores clínicos como idade, sexo, comorbidades cardiovasculares preexistentes, função renal e hepática, e uso concomitante de outras medicações podem modular a resposta cardíaca à doxorubicina [43]. Em nosso estudo, embora os grupos fossem comparáveis quanto a características demográficas e dose de doxorubicina, não realizamos genotipagem ou avaliação detalhada de biomarcadores que pudessem estratificar o risco individual. A identificação de preditores de susceptibilidade à cardiotoxicidade permanece como importante lacuna no conhecimento e alvo de pesquisas futuras.

A variabilidade também sugere que a instabilidade QT *per se* pode não ser determinante único do risco arritmogênico em cães tratados com doxorubicina. Outros fatores eletrofisiológicos, como dispersão espacial da repolarização (QT dispersion), presença de potenciais tardios ventriculares, ou alterações em parâmetros de condução (duração do QRS, bloqueios intraventriculares), podem desempenhar papéis complementares. Estudos

futuros integrando múltiplos marcadores eletrocardiográficos em modelos preditivos multivariados seriam valiosos.

Este é o primeiro estudo avaliando sistematicamente a instabilidade QT em cães tratados com doxorubicina. Em humanos, estudos avaliando alterações eletrocardiográficas induzidas por antraciclina têm reportado achados heterogêneos. Alguns documentaram prolongamento do intervalo QT [11,44], enquanto outros não identificaram alterações significativas [45]. Estudos especificamente avaliando instabilidade QT em pacientes oncológicos tratados com antraciclina são escassos na literatura médica.

Em cães, Brüler et al. [20] demonstraram que a instabilidade QT aumenta com a progressão da doença mixomatosa da valva mitral, com valores de TI significativamente maiores em cães sintomáticos (estágio C: $15,4 \pm 5,7$ ms) comparados a assintomáticos (estágio B1: $10,1 \pm 3,2$ ms) e controles saudáveis ($6,6 \pm 1,5$ ms). Em nosso estudo, os valores médios de TI foram numericamente superiores (GC: 15,5-19,3 ms; GT: 19,8-20,7 ms), comparáveis aos valores encontrados em cães com doença valvar em estágio C, embora nossos animais não apresentassem cardiopatia estrutural basal.

Esta discrepância pode refletir: (1) o impacto da doença neoplásica *per se* sobre a estabilidade elétrica cardíaca, através de inflamação sistêmica, dor, estresse ou alterações metabólicas; (2) diferenças metodológicas nos registros eletrocardiográficos (animais oncológicos podem ter maior dificuldade em manter-se relaxados durante o exame); (3) possível heterogeneidade populacional intrínseca. A ausência de um grupo controle verdadeiramente saudável (sem câncer) limita nossa capacidade de determinar se os valores basais de instabilidade QT estavam efetivamente elevados pela neoplasia.

Limitações do Estudo

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. O número relativamente reduzido de animais incluídos ($n = 10$ por grupo) pode ter limitado o poder estatístico para detectar diferenças de pequena magnitude. Além disso, o período de acompanhamento de 63 dias pode ter sido insuficiente para o desenvolvimento de cardiotoxicidade

detectável pelos métodos utilizados. A ausência de um grupo controle saudável ou de um grupo oncológico não submetido à quimioterapia também limita a distinção entre possíveis efeitos da neoplasia, da doxorubicina ou de outros fatores sistêmicos sobre os parâmetros avaliados. A heterogeneidade dos tipos de neoplasias incluídas pode ter contribuído para maior variabilidade dos dados. Por fim, foi avaliada apenas uma dose fixa de propranolol e não foram mensurados seus níveis plasmáticos, o que impede confirmar se concentrações terapêuticas adequadas foram atingidas em todos os animais.

Conclusões

Este estudo não demonstrou efeito cardioprotetor significativo do propranolol (0,5 mg/kg BID) na redução da instabilidade QT em cães com câncer tratados com doxorubicina. Não houve aumento consistente da instabilidade QT com o tratamento quimioterápico no período e dose avaliados. Observou-se grande variabilidade individual nas respostas, sugerindo que fatores além do tratamento farmacológico influenciam a estabilidade da repolarização ventricular.

A ausência de diferenças entre os grupos pode refletir uma dose de propranolol insuficiente, um período de seguimento e uma dose cumulativa de doxorubicina ainda limitados para induzir cardiotoxicidade detectável pelos métodos empregados, a sensibilidade restrita dos índices de instabilidade do intervalo QT como biomarcadores precoces de cardiotoxicidade, ou, ainda, a eficácia limitada dos betabloqueadores quando utilizados como estratégia cardioprotetora isolada.

Os índices de instabilidade QT podem não ser os biomarcadores mais sensíveis para detecção precoce de cardiotoxicidade por antraciclinas em cães, sugerindo que estratégias de monitoramento devem integrar múltiplos marcadores complementares.

Estudos com maior tamanho amostral, seguimento prolongado, doses mais elevadas de doxorubicina, e integração de múltiplos biomarcadores são necessários para melhor caracterizar as alterações eletrofisiológicas induzidas por antraciclinas e identificar estratégias cardioprotetoras efetivas em cães.

Considerações finais

Apesar das limitações, este estudo fornece contribuições relevantes para a prática clínica e para o direcionamento de pesquisas futuras. Os resultados indicam que o propranolol, na dose avaliada, não promove cardioproteção evidente contra a instabilidade elétrica induzida pela doxorrubicina em cães. A expressiva variabilidade individual observada reforça a necessidade de monitoramento cardíaco individualizado em pacientes oncológicos. Além disso, o estudo propõe valores de referência preliminares para índices de instabilidade do intervalo QT em cães tratados com doxorrubicina, um dado até então inexistente na literatura veterinária, que pode servir de base para investigações posteriores em amostras maiores.

Pesquisas futuras devem contemplar amostras mais amplas, preferencialmente em estudos multicêntricos, com períodos de seguimento mais longos e doses cumulativas mais elevadas de doxorrubicina. Também se recomenda a inclusão de grupos controle saudáveis e de cães oncológicos não submetidos à quimioterapia, a avaliação de doses mais altas de propranolol ou de outros betabloqueadores, bem como a integração de múltiplos biomarcadores, como troponinas cardíacas, NT-proBNP e strain ecocardiográfico, para uma avaliação multidimensional da cardiotoxicidade. Adicionalmente, a investigação de preditores genéticos de suscetibilidade pode contribuir para a estratificação de risco e individualização do acompanhamento cardiológico.

Declaração de Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Esta pesquisa foi apoiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

Declaração sobre o uso de IA generativa e tecnologias assistidas por IA no processo de redação

Durante a preparação deste trabalho, os autores utilizaram o Claude (Anthropic) para aprimorar a legibilidade, a edição da linguagem e a interpretação estatística. Após o uso dessa ferramenta, os autores revisaram e editaram o conteúdo conforme necessário e assumem total responsabilidade pelo conteúdo da publicação.

REFERÊNCIAS

- [1] Gherman ML, Zanoaga O, Budisan L, Raduly L, Berindan-Neagoe I. Doxorubicin as a Potential Treatment Option in Canine Mammary Tumors. *Vet Sci* 2023;10. <https://doi.org/10.3390/vetsci10110654>.
- [2] David M. Vail, Douglas H. Thamm, JULIUS M. LIPTAK. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology 6th Edition. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology 6th Ed 2019.
- [3] Mauldin GE, Fox PR, Patnaik AK, Bond BR, Mooney SC, Matus RE. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicosis Clinical Features in 32 Dogs. *J Vet Intern Med* 1992;6. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1992.tb03156.x>.
- [4] Silva CEV, Camacho AA. Alterações ecocardiográficas em cães sob tratamento prolongado com doxorubicina. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2005;57. <https://doi.org/10.1590/s0102-09352005000300004>.
- [5] Hallman BE, Hauck ML, Williams LE, Hess PR, Suter SE. Incidence and risk factors associated with development of clinical cardiotoxicity in dogs receiving doxorubicin. *J Vet Intern Med* 2019;33. <https://doi.org/10.1111/jvim.15414>.
- [6] Davies KJA, Doroshov JH. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase. *Journal of Biological Chemistry* 1986;261. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)35746-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)35746-0).
- [7] Hoye AT, Davoren JE, Wipf P, Fink MP, Kagan VE. Targeting mitochondria. *Acc Chem Res* 2008;41. <https://doi.org/10.1021/ar700135m>.

- [8] Šimůnek T, Štěrbá M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gerši V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*, vol. 61, 2009. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(09\)70018-0](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(09)70018-0).
- [9] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18. <https://doi.org/10.1038/nm.2919>.
- [10] Horacek JM, Jakl M, Horackova J, Pudil R, Jebavy L, Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp Oncol* 2009;31.
- [11] Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoy S, Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South Med J* 2007;100. <https://doi.org/10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe>.
- [12] Hondeghem LM. QT prolongation is an unreliable predictor of ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm* 2008;5. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.05.006>.
- [13] Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2009;53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.014>.
- [14] Oosterhoff P, Tereshchenko LG, Van Der Heyden MAG, Ghanem RN, Fetis BJ, Berger RD, et al. Short-term variability of repolarization predicts ventricular tachycardia and sudden cardiac death in patients with structural heart disease: A comparison with QT variability index. *Heart Rhythm* 2011;8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.04.033>.
- [15] Thomsen MB, Verduyn SC, Stengl M, Beekman JDM, De Pater G, Van Opstal J, et al. Increased short-term variability of repolarization predicts d-sotalol-induced torsades de pointes in dogs. *Circulation* 2004;110. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145162.64183.C8>.
- [16] Van Der Linde H, Van De Water A, Loots W, Van Deuren B, Lu HR, Van Ammel K, et al. A new method to calculate the beat-to-beat instability of QT

duration in drug-induced long QT in anesthetized dogs. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2005;52. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2005.03.005>.

[17] Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF. Beat-to-beat QT interval variability: Novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.5.1557>.

[18] Hinterseer M, Beckmann BM, Thomsen MB, Pfeufer A, Dalla Pozza R, Loeff M, et al. Relation of Increased Short-Term Variability of QT Interval to Congenital Long-QT Syndrome. *American Journal of Cardiology* 2009;103. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.011>.

[19] Dobson CP, La Rovere MT, Pinna GD, Goldstein R, Olsen C, Bernardinangeli M, et al. QT variability index on 24-hour Holter independently predicts mortality in patients with heart failure: Analysis of Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. *Heart Rhythm* 2011;8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.03.055>.

[20] Brüler BC, Jojima FS, Dittrich G, Giannico AT, Sousa MG. QT instability, an indicator of augmented arrhythmogenesis, increases with the progression of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 2018;20:254–66. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2018.06.002>.

[21] Dukes-McEwan J. *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*. BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine, 2010.

[22] Wang DW, Mistry AM, Kahlig KM, Kearney JA, Xiang J, George AL. Propranolol blocks cardiac and neuronal voltage-gated sodium channels. *Front Pharmacol* 2010;DEC. <https://doi.org/10.3389/fphar.2010.00144>.

[23] Khaper N, Rigatto C, Seneviratne C, Li T, Singal PK. Chronic treatment with propranolol induces antioxidant changes and protects against ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0558>.

[24] Kramer JH, Spurney CF, Iantorno M, Tziros C, Chmielinska JJ, Mak IT, et al. d-propranolol protects against oxidative stress and progressive cardiac

dysfunction in iron overloaded rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2012;90. <https://doi.org/10.1139/Y2012-091>.

[25] Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, Fabbi P, Manca V, Nasti S, et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.05.024>.

[26] Santos DL, Moreno AJM, Leino RL, Froberg MK, Wallace KB. Carvedilol protects against doxorubicin-induced mitochondrial cardiomyopathy. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;185. <https://doi.org/10.1006/taap.2002.9532>.

[27] Piccirillo G, Magri D, Matera S, Magnanti M, Torrini A, Pasquazzi E, et al. QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular systolic dysfunction: A prospective study. *Eur Heart J* 2007;28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl367>.

[28] Piccirillo G, Quaglione R, Nocco M, Naso C, Moisè A, Lionetti M, et al. Effects of long-term beta-blocker (metoprolol or carvedilol) therapy on QT variability in subjects with chronic heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 2002;90. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02778-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02778-9).

[29] Ma Y, Bai F, Qin F, Li J, Liu N, Li D, et al. Beta-blockers for the primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019;20. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0298-6>.

[30] Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010;85. <https://doi.org/10.1002/ajh.21840>.

[31] Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2019;33. <https://doi.org/10.1111/jvim.15488>.

- [32] Pino EHM, Weber MN, de Oliveira LO, Vieira LC, dos Santos KHS, Liu IP, et al. Evaluation of cardioprotective effects of carvedilol in dogs receiving doxorubicin chemotherapy: A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled pilot study. *Res Vet Sci* 2021;135. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.11.007>.
- [33] Terauchi M, Fujii Y, Goto S, Iwasaki R, Yoshikawa R, Mori T. Efficacy and adverse events of anthracycline and propranolol combination in five dogs with stage 3 hemangiosarcoma. *Open Vet J* 2023;13. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2023.v13.i6.15>.
- [34] Tilley L, Smith F, Oyama M, Sleeper M. *Manual of Canine and Feline Cardiology*. 2008. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-2398-2.X0032-0>.
- [35] FRIDERICIA LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand* 1920;53. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1920.tb18266.x>.
- [36] Tabo M, Nakamura M, Kimura K, Ito S. QT-RR relationships and suitable QT correction formulas for halothane-anesthetized dogs. *Journal of Toxicological Sciences* 2006;31. <https://doi.org/10.2131/jts.31.381>.
- [37] Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol* 2024;98. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4>.
- [38] Oyama MA, Sisson DD, Solter PF. Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. *Am J Vet Res* 2007;68. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.1.42>.
- [39] Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Annals of Oncology* 2002;13. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf170>.

- [40] Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>.
- [41] Visscher H, Ross CJD, Rassekh SR, Barhdadi A, Dubé MP, Al-Saloos H, et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.3467>.
- [42] Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: Role of polymorphisms in carbonyl reductase genes - A report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8987>.
- [43] Belger C, Abrahams C, Imamdin A, Lecour S. Doxorubicin-induced cardiotoxicity and risk factors. *IJC Heart and Vasculature* 2024;50. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2023.101332>.
- [44] Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late Cardiac Effects of Doxorubicin Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *New England Journal of Medicine* 1991;324. <https://doi.org/10.1056/nejm199103213241205>.
- [45] Mercuro G, Cadeddu C, Piras A, Dessì M, Madeddu C, Deidda M, et al. Early Epirubicin-Induced Myocardial Dysfunction Revealed by Serial Tissue Doppler Echocardiography: Correlation with Inflammatory and Oxidative Stress Markers. *Oncologist* 2007;12. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-9-1124>.