



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL



**RELATÓRIO FINAL DO ESTÁGIO CURRICULAR OBRIGATÓRIO,
REALIZADO JUNTO À UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA (UEL),
LONDRINA – PR E UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR),
CURITIBA – PR.**

**Caso de interesse: avaliação ecocardiográfica da sincronia cardíaca em um
cão após dois ciclos de doxorrubicina.**

Rafael Oliveira Pavaneli

Orientadora: Profa. Dra. Jaislane Bastos Braz

Relatório do Estágio curricular em Prática Veterinária apresentado à faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Câmpus de Jaboticabal, Unesp, para graduação em Medicina Veterinária.

**JABOTICABAL – S.P.
1º SEMESTRE DE 2024**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS DE JABOTICABAL**

RELATÓRIO FINAL DO ESTÁGIO CURRICULAR OBRIGATÓRIO DO CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA, REALIZADO JUNTO À UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA (UEL), LONDRINA – PR E UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR), CURITIBA – PR.

Caso de interesse: avaliação ecocardiográfica da sincronia cardíaca em um cão após dois ciclos de doxorubicina.

Rafael Oliveira Pavaneli

Orientadora: Profa. Dra. Jaislane Bastos Braz

Supervisores: Prof. Dr. Marcelo de Sousa Zanutto

Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa

JABOTICABAL – S.P.

1º SEMESTRE DE 2024

P337r Pavaneli, Rafael Oliveira
Relatório de estágio curricular obrigatório realizado junto à Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina - PR, e Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba - PR. : caso de interesse: avaliação ecocardiográfica da sincronia cardíaca em um cão após dois ciclos de doxorubicina. / Rafael Oliveira Pavaneli. -- Jaboticabal, 2024
60 p. : tabs., fotos

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientadora: Prof. Dra. Jaislane Bastos Braz

1. cardiologia veterinária. 2. ecocardiografia veterinária. 3. cardiotoxicidade. 4. doxorubicina. 5. cães. I. Título.

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

RAFAEL OLIVEIRA PAVANELI

RELATÓRIO FINAL DO ESTÁGIO CURRICULAR OBRIGATÓRIO, REALIZADO JUNTO À(S) UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA (UEL), LONDRINA – PR E UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR), CURITIBA – PR.

Caso de interesse: Avaliação ecocardiográfica da sincronia cardíaca em um cão após dois ciclos de doxorubicina.

Relatório de Estágio Curricular em Prática Veterinária apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dra. Jaislane Bastos Braz


Área de Concentração: Clínica Médica e Cardiologia veterinária

Data da defesa: 10/07/2024

(X) Aprovado


() Reprovado

Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 JAISLANE BASTOS BRAZ
Data: 10/07/2024 21:44:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Jaislane Bastos Braz

UNESP – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Campus de Jaboticabal

Documento assinado digitalmente
 TAMYRIS BELUQUE
Data: 10/07/2024 21:16:44-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

M.V. Dra. Tamyris Beluque

Universidade federal do paraná – UFPR.

Documento assinado digitalmente
 GABRIEL VIEIRA RAMOS
Data: 10/07/2024 16:57:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

M.V. Me. Gabriel Vieira Ramos

UNESP – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Campus de Jaboticabal

Documento assinado digitalmente
 KARINA PAES BURGER
Data: 11/07/2024 09:25:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.a. Dra.a Karina Paes Burger

CEGRA

*Ao meu falecido pai caminhoneiro, que teve
que percorrer milhares de quilômetros para que
hoje a jornada da minha vida não fosse tão
sinuosa.*

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, que desde quando eu era uma criança e deixava dormir junto dela quando sofria com pesadelos recorrentes, e que hoje me permite viver esse sonho.

Ao meu pai, que continua sendo meu guia e sempre está comigo.

A minha filha canina, que partiu durante o meu estágio, cansada de ficar me esperando resolveu partir para ficar sempre comigo. Eu te amo, sinto você quando vejo outros cachorros orelhudos, quando passo nos lugares que íamos e quando vou me deitar a noite sozinho. Você é/era minha melhor companhia.

Ao meu irmão mais velho, que mesmo quando criança cuidou de outra criança e hoje é um homem no qual eu continuo aprendendo e me orgulho.

Ao meu irmão mais novo, que desde seu nascimento me ensinou que a vida sempre volta a ser bela.

A sela, você que acompanhou meus primeiros quilômetros de rodovia e mesmo estando a quilômetros de distância continuou sendo uma das melhores fontes de abastecimento e de remontagem do meu ser.

Ao Vec, Letu e Bia Rodrigues amigos de longa data que apesar de todas as inconstâncias da minha vida eles perduram. Me reconfortam, me recarregam e me inspiram.

A minha leonina e em outrora minha gatinha comunista, que desde o cursinho me apoia e é uma das pessoas mais admiráveis que eu conheço. Se me fosse permitido, este trabalho teria seu nome apenas para saciar seus anseios astrológicos.

Ao kebrei, que desde quando, o vi de cabelo azul, me ensina a ser leal a mim mesmo. Você é essencial para o mundo e ter você no meu mundo é simplesmente fantástico.

Ao meu pedacinho de gente apaixonante, Disney, que partilha de todas as minhas neuroses e deixa tudo mais leve de ser vívido.

A minha república, Tua Ksa, que foi um acalento em Jaboticabal. A todos os TK's que me proporcionaram dias dos quais já sinto saudade. Nunca passar um dia sem me cansar de rir é a memória que levo desta casa e de todos que fizeram dela um lar para mim.

Ao magia e mala, vocês que tornaram minha vida infinitamente mais feliz e me dão extremo orgulho todos os dias.

Ao mei, que preenche todo o oco do meu coração com amor e fumaça.

A Ber, Blitz, Ya, e todos meus colegas e amigos que estiveram comigo nessa jornada e contribuísem para que fosse incrível.

RESUMO

A doxorubicina (DOX) é utilizada para tratamento de tumores sólidos e em linfomas/leucemia. Porém, seu uso clínico é limitado devido à sua cardiotoxicidade dose-dependente. Nos cães a toxicidade miocárdica ocasiona disfunção sistólica e insuficiência cardíaca congestiva. A avaliação da sincronia cardíaca na medicina tornou-se relevante porque pode ser um marcador precoce de lesão miocárdica e preditor de remodelamento cardíaco. Na medicina veterinária estudos ainda são escassos. O objetivo deste trabalho é relatar valores de sincronia cardíaca em um cão de 12 anos, castrado, sem raça definida (SRD) após dois ciclos de DOX. Foi realizada avaliação ecocardiográfica de medidas convencionais: fração de encurtamento (FS), fração de ejeção (EF) e separação septal do ponto (E-septo) e de sincronia cardíaca: atrioventricular (AVs), interventricular (IEVs) e intraventricular (IAVs), pré-terapia (T1) e após dois ciclos de DOX (T2). As medidas de FS, EF e E-septo foram de 41,4%, 73,4% e 3mm em T1 e em T2, 36,7%, 66,2% e 2mm, respectivamente. AVs para T1 foi de 60,2% e em T2 67,9%. IEVs foi de 9 e 10 ms em T1 e T2, respectivamente. IAVs foi de 119 ms em T1 e 121 ms em T2. As medidas convencionais variaram dentro da normalidade parecendo não haver indícios ecocardiográficos de cardiotoxicidade. AVs ficou acima do valor de corte para seres humanos, 40%, e não há referência para cães. IEVs assemelhou-se aos valores de outro estudo com cães, 10,2 – 12,6ms, mas dentro do valor de referência humana, >40ms. Na medicina é considerado alteração da IEVs atraso >130ms, até o momento não existem valores de referência na medicina veterinária. Valores de dissincronia cardíaca pouco significativo são considerados fisiológicos e dois ciclos de DOX podem ter sido insuficientes para causar cardiotoxicidade. Devido à escassez de dados na medicina veterinária, não é possível afirmar que a DOX alterou a sincronia cardíaca.

SUMÁRIO

I. RELATÓRIO DE ESTÁGIO	10
1. INTRODUÇÃO	10
2. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA – UEL	11
2.1 Descrição do local de estágio	11
2.2 Descrição das atividades desenvolvidas	13
2.2.1 Rotina hospitalar	13
2.2.2 Casuística	15
3. UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – UFPR	23
3.1 Descrição do local de estágio	23
3.2 Descrição das atividades desenvolvidas	25
3.2.1 Rotina hospitalar	25
3.2.2 Casuística	26
4. DISCUSSÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	33
4.1 Universidade Estadual de Londrina – UEL	33
4.2 Universidade Federal do Paraná - UFPR	34
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
II. MONOGRAFIA	38
1. INTRODUÇÃO	38
2. REVISÃO DE LITERATURA	39
2.1 Doxorubicina	39
2.1.1 Mecanismo de ação	40
2.1.2 Doses e efeitos adversos	41
2.1.3 Cardiotoxicidade	42
2.1.3.1 Mecanismo de cardiotoxicidade	42
2.1.4 Diagnóstico	44
2.2 Sincronia cardíaca	44

2.2.1 Mecanismo de contração celular	45
2.2.1.1 Doxorrubicina e a contratilidade celular	46
2.2.2 Avaliação ecocardiográfica da sincronia cardíaca	46
2.2.2.1 Atrioventricular	46
2.2.2.2 Interventricular	48
2.2.2.3 Intraventricular	49
3. RELATO DE CASO	49
4. DISCUSSÃO	52
5. CONCLUSÃO	54
6. REFERÊNCIAS	55

I. RELATÓRIO DE ESTÁGIO

1. INTRODUÇÃO

Este relatório aborda as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular obrigatório em prática veterinária conforme a ementa do curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), campus de Jaboticabal da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

O estágio curricular obrigatório em prática veterinária é uma etapa fundamental de transição da graduação para rotina profissional, é a consolidação e aprimoramento do conhecimento teórico-prático obtido no curso, obtenção de prática profissional e incremento de maturidade, qualificando o aluno para um desempenho competente e ético da profissão.

O estágio foi desenvolvido sob orientação da Profa. Dra. Jaislane Bastos Braz, e desenvolvido em duas instituições de ensino superior. A primeira etapa do estágio ocorreu na Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – Paraná, com atuação na clínica médica e intensivismo veterinário. A segunda parte do estágio foi realizada na Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – Paraná, no laboratório de cardiologia comparada (LCC) com ênfase em exames cardiológicos.

No período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024, perfazendo um total de 328 horas, o estágio foi desenvolvido no Hospital Veterinário da UEL na área de Clínica Médica de Animais de Companhia (CMAC), sob orientação do Prof. Dr. Marcelo de Souza Zanutto. Posteriormente, o estágio foi desenvolvido na UFPR na área de Cardiologia Veterinária sob orientação do Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa, no período de 02 de maio a 30 de junho de 2024, totalizando 320 horas de estágio.

Este relatório tem por finalidade descrever os locais de estágio, relatar e discutir as atividades desenvolvidas na rotina clínica, apresentar a casuística hospitalar de cada instituição e relatar um caso clínico acompanhado durante o período de estágio.

2. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA – UEL

2.1 Descrição do local de estágio

O Hospital Veterinário (HV) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) está localizado na Rua Chuva de Ouro, s/n – Campus Universitário, Londrina – PR (Figura 1). O HV-UEL atende toda a região metropolitana de Londrina – PR e funciona todos os dias da semana de modo ininterrupto.

O HV-UEL, para área de animais de companhia, dispõe de dez consultórios clínicos, quatro centros cirúrgicos, quatro internamentos (um canil e um gatil na clínica médica e um canil e um gatil na clínica cirúrgica), um ambulatório de curativos, farmácia, setor de diagnóstico por imagem, setor de moléstias infecciosas, setor de teriogenologia, laboratórios de saúde pública e zoonoses, laboratório de patologia clínica, laboratório de patologia animal, laboratório de parasitárias, laboratório de microbiologia, laboratório de leptospirose, laboratório de virologia e banco de sangue.



Figura 1 – Faixada e logo do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina – PR.

Fonte: acervo pessoal.

O setor da clínica médica de animais de companhia (CMAC) possui uma equipe de dez residentes, três enfermeiras, docentes e discentes da graduação e pós-

graduação, que atuam no atendimento de rotina, atendimento pronto-socorro e internamento.

A infraestrutura do setor da CMAC contempla quatro ambulatórios de atendimento clínico, uma sala de procedimentos, um ambulatório de pronto socorro (PS) e duas internações (canil e gatil) de uso exclusivo (Figura 2). Os ambulatórios são padronizados contendo uma mesa de procedimentos, uma mesa fixa de mármore, duas cadeiras de escritório, uma pia de porcelana com torneira, dois ventiladores e materiais ambulatoriais (gazes, compressas, álcool, clorexidine, água oxigenada, esparadrapo, papel toalha e luvas de procedimentos) e de colheita de amostras biológicas (tubos com ativador de coágulo, lítica e EDTA). O ambulatório do PS dispunha ainda de saída de oxigênio, maleta de primeiros socorros e máquina de tricotomia. A sala de procedimentos também possui saída de oxigênio e é a única com ar-condicionado.



Figura 2 – Ambulatórios clínicos com mesa de procedimento, mesa de mármore, duas cadeiras e materiais ambulatoriais. **A)** Ambulatório clínico número 1; **B)** Ambulatório clínico número 4; **C)** Sala de procedimentos, com saída de oxigênio e ar-condicionado.

Fonte: acervo pessoal

O internamento é separado fisicamente em canil e gatil e possui nove leitos para cães e seis leitos para gatos. No internamento dos cães tem duas mesas de

procedimentos, armário para guardar medicamentos e materiais ambulatoriais, copa e antessala de higienização dos animais e baias. O gatil dispõe de armário para materiais ambulatoriais e pia com torneira (Figura 3).



Figura 3 – Internamento canino e felino do setor de CMAC. **A)** Internamento canino, com as baias dispostas ao fundo e duas mesas de procedimentos ao centro; **B)** Internamento felino, baias dispostas paralelas a parede com bombas de infusão

Fonte: acervo pessoal.

Além disso, O HV-UDEL possui programa social para tutores em vulnerabilidade social e por se tratar de um hospital estadual oferta valores abaixo de clínica e hospitais particulares de Londrina e região, o que contribui para uma rotina intensa de pacientes.

2.2 Descrição das atividades desenvolvidas

2.2.1 Rotina hospitalar

Os estagiários foram organizados em escalas semanais para rotacionar em todos os setores da clínica médica: atendimento clínico, internamento e pronto socorro. Durante o período de estágio no HV-UDEL perfiz 184 horas no Atendimento Clínico, 104 horas no Internamento e 40 horas no Pronto Socorro, conforme disposto no Gráfico 1.

A rotina iniciava às 08h com reunião clínica junto ao professor responsável da semana, residentes e estagiários da CMAC. A reunião consistia em discussão e orientação dos casos recebidos no dia anterior e dos pacientes internados.

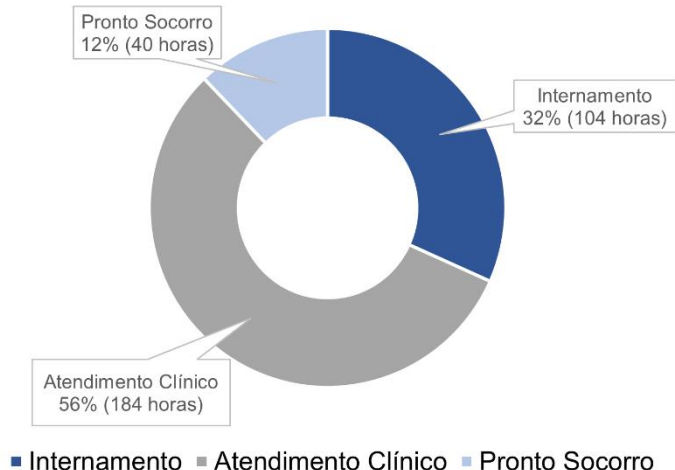
Os atendimentos clínicos começavam imediatamente após a reunião e os prontuários eram divididos entre os residentes. A abertura de casos novos era limitada em três novos pacientes no período da manhã e quatro no período da tarde. O atendimento da manhã encerrava às 12h retornava às 14h e acabava às 18h. Após esse horário o hospital funcionava em regime de plantão, apenas para urgência e emergências.

O atendimento clínico consistia em acompanhar a rotina dos retornos, agendamento e abertura de casos novos. As atividades desenvolvidas eram auxiliadas e acompanhadas por residentes, professores e pós-graduandos na anamnese, exame físico geral e específico, exames complementares (Ultrassonografia, Raio-X, Ecocardiograma, Colheita de líquido), contenção física, administração de medicamentos, elaboração de receitas, reposição de material dos ambulatórios, discussão do caso clínico e preparo do paciente para internamento quando necessário. Em alguns momentos foram permitidos que os estagiários iniciassem os atendimentos de forma independente, realizando a anamnese e exame físico. Estes momentos de autonomia foram extremamente positivos porque permitiu consolidar a semiologia veterinária e relação com o tutor.

No internamento pude acompanhar o cuidado intensivo dos pacientes. Foram avaliadas rotineiramente parâmetros vitais dos pacientes (pressão arterial sistólica, glicemia, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal), manejo hídrico-dietético, manejo sanitário das baias e dos pacientes e administração de medicamentos. Além de acompanhar e auxiliar em exames complementares, contenção física, passagem de sondas esofágicas; nasogástrica e uretral, prescrição de prontuário e acesso venoso.

Por fim, os casos triados para o pronto-socorro são os que apresentam risco iminente à vida. Desta forma, pude acompanhar a rotina de urgência e emergência e auxiliar nas estabilizações dos pacientes, manejo de fraturas e hemorragias, realização de parâmetros vitais, exames complementares, administração de medicamentos e preparo do paciente para internamento quando necessário.

Gráfico 1 – Horas totais realizadas por setor da clínica médica do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.



2.2.2 Casuística

Durante os dois meses de estágio curricular pude acompanhar ao todo 113 pacientes que foram categorizados em relação a espécie, sexo, raça e grupo de afecções.

Os cães foram a espécie mais atendida, correspondendo a 69% (78/113) dos meus acompanhamentos, enquanto, os felinos apresentaram prevalência de 31% (35/113) (Tabela 1). Em relação a raça, 38% (30/78) dos pacientes caninos tiveram raça atribuída pelo tutor e 62% (48/78) foram identificados como sem raça definida (SRD). Ao todo foram 12 raças de cães atendidas, conforme tabela 2, e as mais prevalentes foram Lhasa Apso, Pitbull e Shitzu com 17% (5/30). Todos os felinos foram identificados como SRD

Tabela 1 – Espécie dos animais atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Espécie	Número de casos	Frequência
Canina	78	69%
Felina	35	31%
Total	113	100%

Tabela 2 – Caracterização da raça dos cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Raças	Número de casos	Frequência
Boxer	1	3%
Chow-Chow	3	10%
Dachshund	2	7%
Dogo-Argentino	1	3%
Golden Retriever	1	3%
Husky Siberiano	1	3%
Lhasa Apso	5	17%
Pinscher	4	13%
Pitbull	5	17%
Pug	1	3%
Sharpei	1	3%
Shitzu	5	17%
Total	30	100%

A respeito ao sexo dos pacientes atendidos, nos cães foi observado maior prevalência de fêmeas, 54% (42/78) contra, 46% (36/78) de machos. Enquanto para os gatos, os machos tiveram maior frequência, 68% (24/35), em comparação às fêmeas, 32% (11/35) (Tabela 3).

Tabela 3 – Caracterização do sexo dos cães e gatos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Gênero	Cães	Gatos
Machos	46% (28/61)	68% (19/28)
Fêmeas	54% (33/61)	32% (9/28)

Baseando-se em anotações pessoais e prontuários internos do HV-UEL constatou-se um total de 183 afecções acompanhadas durante o período de estágio, a tabela 4.

Os grupos de afecções com maiores prevalências foram as infectocontagiosas (16,4%; 30/183), cardiorrespiratórias (14,2%; 26/183), urinárias (12%; 22/183) e neoplásicas (10,9%; 8/20). Enquanto as menos prevalentes foram as afecções tegumentares (8,2%; 15/183), oftálmicas (7,1%; 13/183), hepáticas e pancreáticas (7,1%; 13/183), sem diagnóstico definitivo (6,6%; 12/183); reprodutivas (4,4%; 8/183), endócrinas e metabólicas (4,4%; 8/183), gastrointestinais (3,3%; 6/183), neurológicas (2,2%; 4/183), imunomediadas (1,6%; 3/183) e trauma (1,6%; 3/183).

Tabela 4 – Casuística clínica por grupos de afecções dos animais atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina – PR, durante o período de 26/02/2024 a 26/04/2024.

Grupos de Afecções	Cães	Gatos	Total	Frequência
Cardiorrespiratórias	19	7	26	14,2%
Endócrinas e Metabólicas	8	0	8	4,4%
Gastrointestinais	6	0	6	3,3%
Hepáticas e pancreáticas	6	7	13	7,1%
Imunomediada	3	0	3	1,6%
Infectocontagiosas	17	13	30	16,4%
Neoplásicas	12	8	20	10,9%
Neurológicas	4	0	4	2,2%
Oftálmicas	13	0	13	7,1%
Sem diagnóstico definitivo (SDD)	7	5	12	6,6%
Sistema reprodutor	8	0	8	4,4%
Tegumentares	13	2	15	8,2%
Trauma	3	0	3	1,6%
Urinárias	9	13	22	12,0%
Total	116	42	183	100%

As doenças Infectocontagiosas são o grupo de afecções que mais levaram animais a procurar atendimento hospitalar, representando 16% (30/183) da casuística geral. A erliquiose foi o principal motivo de hospitalização nos cães, seguida por cinomose e leptospirose ambas diagnosticada em 10% (3/30) dos cães. Para os gatos, o vírus da imunodeficiência Felina (FIV) é a doença infecciosa mais prevalente,

23% (5/30), seguido pelo vírus da leucemia felina (FeLV), 17% (5/30). Por último, toxoplasmose foi diagnosticada em dois cães e um gato, representando 10% (3/10) das afecções infectocontagiosas (Tabela 5).

Tabela 5 – Afecções infectocontagiosas acompanhadas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Afecções Infectocontagiosas	Cães	Gatos	Total	Frequência
Cinomose	3	0	3	10%
Erliquiose	7	0	7	23%
Leptospirose	3	0	3	10%
Toxoplasmose	2	1	3	10%
Parvovirose	2	0	2	7%
Vírus da imunodeficiência felina (FIV)	0	7	7	23%
Vírus da leucemia felina (FeLV)	0	5	5	17%
Total	17	13	30	100%

Enfermidades cardiorrespiratórias foram o segundo grupo de afecções mais prevalentes, correspondendo a 14,2% (26/183) de toda a casuística clínica. A degeneração valvar (DV) apresentou maior prevalência para afecções cardiorrespiratórias, 31% (8/26) e foi a enfermidade mais diagnosticada nos cães em número absoluto. A pneumonia correspondeu a 15% (4/26) dos casos do grupo, afetando principalmente os felinos, diagnosticada em um cão e três gatos. Complexo respiratório felino, insuficiência cardíaca congestiva e metástase pulmonar aparecem em seguida com prevalência de 12% (3/26). As demais doenças foram diagnosticadas em apenas um paciente, conforme tabela 6.

Tabela 6 – Afecções cardiorrespiratórias acompanhadas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Afecções		Cães	Gatos	Total	Frequência
Cardiorrespiratórias					
Degeneração valvar		8	0	8	31%
Cardiopatía hipertrófica felina		0	1	1	4%
Cardiopatía dilatada (CMD)		1	0	1	4%
Colapso de traqueia		1	0	1	4%
Complexo respiratório felino		0	3	3	12%
Estenose de valva aórtica		1	0	1	4%
Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)		3	0	3	12%
Pneumonia		1	3	4	15%
Rinotraqueíte		1	0	1	4%
Metástase pulmonar		3	0	3	12%
Total		19	7	26	100%

No grupo de afecções urinárias, a doença renal crônica (DRC) é a enfermidade de maior prevalência, representando 36% (8/22) da casuística do grupo, demonstrado na tabela 7. Cistite e obstrução uretral foram as segundas causas mais comuns de atendimento clínico do grupo, 23% (5/22). Displasia renal, síndrome de pandora, pielonefrite e síndrome nefrótica foram as doenças menos frequentes, diagnosticadas apenas em um animal, com frequência de 5% (1/22).

Tabela 7 – Afecções urinárias acompanhadas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Afecções Urinárias	Cães	Gatos	Total	Frequência
Cistite	2	3	5	23%
Doença renal crônica	3	5	8	36%
Displasia renal	1	0	1	5%
Obstrução uretral	1	4	5	23%

Síndrome de Pandora	0	1	1	5%
Pielonefrite	1	0	1	5%
Síndrome nefrótica	1	0	1	5%
Total	9	13	22	100%

Dentre as doenças neoplásicas o linfoma foi a enfermidade de maior prevalência, 50% (10/20). As neoplasias mamárias tiveram prevalência de 25% (5/20), seguido por leucemia, 10% (2/20), carcinoma de células escamosas, neoplasia hepática e melanoma, 10% (1/20) (Tabela 8).

Tabela 8 – Afecções neoplásicas acompanhadas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Afecções Neoplásicas	Cães	Gatos	Total	Frequência
Carcinoma de células escamosas	0	1	1	5%
Leucemia	2	0	2	10%
Linfoma	4	6	10	50%
Neoplasias mamárias	5	0	5	25%
Neoplasia hepática	0	1	1	5%
Melanoma	1	0	1	5%
Total	12	8	20	100%

Em relação aos demais grupos de afecções, as tegumentares tiveram frequência de 8,2% (15/183), a otite foi a doença a mais prevalente do grupo 60% (9/15). Enfermidades oftálmicas e hepáticas Pancreáticas corresponderam a 7,1% (13/183) dos atendimentos clínicos, catarata e colestase foram as doenças de maior prevalência em cada grupo respectivamente. Pacientes nos quais não foi possível chegar a um diagnóstico definitivo ou presuntivo representam 6,6% (12/183) dos casos. Dentre as motivações para não elucidação do caso, a mais comuns que pude presenciar, foram restrição financeira do tutor e abandono ao tratamento. Afecções endócrinas e metabólicas e do sistema reprodutor aparecem com 4,4% (8/183) da casuística, das quais, obesidade, hiperadrecortisolismo e neoplasias mamárias foram as mais prevalentes dentro de cada grupo, respectivamente. As enfermidades

neurológicas representam 2,2% (4/183) dos casos e a epilepsia idiopática foi a única doença diagnosticada. Por fim, trauma e doenças autoimunes tiveram frequência de 1,6% (3/183). Todas as doenças diagnosticadas por grupo de afecções são demonstradas abaixo nas tabelas 9, 10, 11, 12, 13 e 14.

Tabela 9 – Afecções tegumentares acompanhadas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Afecções Tegumentares	Cães	Gatos	Total	Frequência
Carcinoma de células escamosas	0	1	1	7%
Dermatite atópica	2	0	2	13%
Dermatite úmida	1	0	1	7%
Dermatite a picada de pulga	1	0	1	7%
Piodermite superficial	1	0	1	7%
Otite	8	1	9	60%
Total	13	2	15	100%

Tabela 10 – Afecções oftálmicas acompanhadas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Afecções Oftálmicas	Cães	Gatos	Total	Frequência
Catarata	6	0	6	46%
Úlcera de córnea	3	0	3	23%
Protusão de terceira pálpebra	2	0	2	15%
Entrópio	2	0	2	15%
Total	13	0	13	100%

Tabela 11 – Afecções hepáticas e pancreáticas acompanhadas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Afecções Hepáticas e Pancreáticas	Cães	Gatos	Total	Frequência
Insuficiência hepática	2	0	2	15%
Lipidose hepática	0	2	2	15%
Colestase	2	3	5	38%
Colangio hepatite felina	0	2	2	15%
Pancreatite	2	0	2	15%
Total	6	7	13	100%

Tabela 11 – Afecções endócrinas e metabólicas acompanhadas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Afecções Endócrinas e Metabólicas	Cães	Gatos	Total	Frequência
Diabetes mellitus	1	0	1	13%
CetoAcidose	1	0	1	13%
Hiperadrenocortisolismo	2	0	2	25%
Hipotireoidismo	1	0	1	13%
Obesidade	2	0	2	25%
Desnutrição	1	0	1	13%
Total	8	0	8	100%

Tabela 12 – Afecções reprodutivas acompanhadas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Afecções Sistema Reprodutor	Cães	Gatos	Total	Frequência
Neoplasias mamárias	5	0	5	63%
Distocia	1	0	1	13%
Prostatite	1	0	1	13%

Piometra	1	0	1	13%
Total	8	0	8	100%

Tabela 13 – Afecções neurológicas acompanhadas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Afecções Neurológicas	Cães	Gatos	Total	Frequência
Epilepsia idiopática	4	0	4	100%
Total	4	0	4	100%

Tabela 14 – Afecções imunomediadas acompanhadas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina – PR, no período de 26 de fevereiro a 26 de abril de 2024.

Afecções Imunomediadas	Cães	Gatos	Total	Frequência
Trombocitopenia imunomediada	2	0	2	67%
Pênfigo	1	0	1	33%
Total	3	0	3	100%

3. UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – UFPR

3.1 Descrição do local de estágio

O laboratório de Cardiologia Comparada (LCC) faz parte do Hospital Veterinário (HV) da Universidade Federal do Paraná (UFPR). HV-UFPR está localizado na Rua dos Funcionários, 1540 – Campus Agrárias, Curitiba – PR (Figura). O horário de atendimento ao público é de segunda à sexta das 7:30h às 19:30h

O HV-UFPR atende animais de companhia, de produção e silvestres. A estrutura para animais de companhia é composta por cinco ambulatórios clínicos gerais, ambulatórios clínicos individuais para oncologia, odontologia, oftalmologia e cardiologia, sala de coleta de material biológico, três internamentos médicos e unidade de terapia intensiva (UTI). O complexo hospitalar é completo pelos laboratórios de oncologia veterinária e cirurgia de tecidos moles, laboratório de diagnóstico imuno-microbiológico, laboratório de anestesia e analgesia veterinária, laboratório de

patologia animal, laboratório de patologia clínica veterinária, laboratório de oftalmologia comparada, laboratório de odontologia veterinária, laboratório de medicina zoológicas, laboratório de zoonoses e epidemiologia molecular e laboratório de doenças transmitidas por vetores.

O LCC é composto por um ambulatório clínico exclusivo e faz uso compartilhado do setor de diagnóstico por imagem. O ambulatório clínico é equipado com computadores, uma mesa de procedimentos e materiais ambulatoriais, e um equipamento de eletrocardiografia computadorizada, TEB®, onde são realizados os exames eletrocardiográficos e a confecção dos laudos (Figura 4). A sala de diagnóstico por imagem dispõe de uma mesa de procedimentos, sala de preparo dos animais, materiais ambulatoriais e um aparelho de ultrassonografia Philips® Affinity 50, equipado com três transdutores setoriais com os respectivos intervalos de frequência adulto (2 – 4 MHz), pediátrico (3 – 8 MHz) e neonatal (4 – 12 MHz). O quadro funcional do LCC é composto por um médico veterinário contratado, que coordena a rotina e é responsável pelo setor, um docente e sete pós-graduandos.



Figura 4 – Fachada da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e salas do laboratório de cardiologia comparada. **A)** Prédio central da UFPR campus de ciências agrárias; **B)** Ambulatório clínico onde são realizados exame eletrocardiográficos e laudos; **C)** sala de apoio com computadores e armários.

Fonte: Acervo pessoal.

3.2 Descrição das atividades desenvolvidas

3.2.1 Rotina hospitalar

O LCC realiza exames cardiológicos e, por hora, não possui rotina de atendimento clínico, que é realizado pelos residentes da clínica médica. O estágio consistia em acompanhar e auxiliar nos exames de eletrocardiografia (ECG) e ecocardiografia (ECO).

A rotina começava às 09h com atendimento dos animais agendados e terminava aos 12h. Os animais eram chamados na recepção do HV-UFPR e direcionados ao ambulatório clínico do LCC. A presença do tutor durante a realização do exame era opcional.

A princípio, era realizada a ausculta cardíaca e pulmonar. Consequente o paciente era posicionado em decúbito lateral direito para realizado do eletrocardiograma e eram posicionados os eletrodos bipolares e unipolares para a obtenção das derivações frontais e pré-cordiais, método de Wilson modificado por Santilli, para realização do eletrocardiograma. O tempo de monitoramento mínimo do ECG eram de três minutos. Após a realização do ECG o paciente era conduzido ao setor de diagnóstico por imagem para a realização do ECO.

As medidas ECO realizadas no LCC são avaliações em modo B e M associado ao uso do doppler. As medidas obtidas no modo B são tamanhos do átrio esquerdo e aorta, relação átrio esquerda e aorta, morfologia das valvas atrioventriculares e sigmóides. No Modo M são mensurados a espessura do septo interventricular, diâmetro interno e parede do ventrículo esquerdo em diástole e sístole, frações de ejeção e encurtamento, separação septal do ponto E, cavidade do ventrículo esquerdo normalizado pelo peso do animal em diástole, excursão sistólica do plano anular tricúspideo (TAPSE), excursão sistólica do plano anular mitral (MAPSE) e distensibilidade do ramo direito da artéria pulmonar. Por fim, a avaliação doppler consistia em medidas de velocidade do fluxo transmitral e tecidual (Ondas E, A), medidas de velocidade dos ânulos septal e parietal da valva mitral em diástole (Ondas E', A') tempo de desaceleração da onda E (TDE), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), velocidade do fluxo aórtico, tricúspideo e pulmonar e avaliação da presença de regurgitação em todas as valvas, bem como a determinação da velocidade e do gradiente máximo.

Durante todo o período da tarde eram confeccionados os laudos do ECG e ECO. Posteriormente eram revisados e discutidos com o médico veterinário responsável da rotina. Por fim, anexava o laudo no sistema do HV-UFPR e alimentava a planilha controle de casos do laboratório. Além disso, quando havia necessidade eram realizados encaixes de ECG e ECO.

Além disso, o acadêmico participou de discussões clínicas e de artigos da área de cardiologia veterinária, evento denominado Journal club, de recorrência quinzenal, com o Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa e os pós-graduandos.

3.2.2 Casuística

Baseando-se na planilha de controle interno, anotações pessoais e do prontuário dos pacientes foi possível acompanhar ao todo 113 pacientes e categorizá-los em espécie, sexo, raça, alterações ecocardiográficas e alterações eletrocardiográficas.

Os cães foram maioria absoluta dos atendimentos, 86% (96/113) de prevalência. Os felinos representaram 14% (15/113) dos pacientes, tabela 15.

Tabela 15 – Espécie dos animais atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 28 de junho de 2024.

Espécie	Número de casos	Frequência
Canina	96	86%
Felina	15	14%
Total	113	100%

Com relação ao sexo, para os caninos houve maior prevalência de atendimentos às fêmeas, 57% (55/96) contra, 43% (41/96) de machos. Enquanto para os gatos os machos tiveram maior frequência, 53% (8/15), em comparação às fêmeas, 47% (7/15) (Tabela 16).

Tabela 16 – Caracterização do sexo dos caninos e felinos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 26 de julho de 2024.

Espécie	Machos	Fêmea
Canina	43% (41/96)	57% (55/96)
Felina	53% (8/15)	47% (7/15)

Em relação à raça, 51% (49/96) dos pacientes caninos tiveram raça atribuída pelo tutor, enquanto 49% (47/96) foram identificados como SRD. Ao todo foram 23 raças de cães atendidas, as mais prevalentes foram Shih-tzu e Pinscher, 18% (9/49) e 14% (7/49), respectivamente. Todas as raças caninas atendidas e suas respectivas frequências estão listadas na tabela 18. Duas raças de felinos foram atendidas, Persa e Ragdoll, ambos com 13% (2/15) de prevalência. A maior prevalência foi de gatos SRD, 74% (11/15) (Tabela 19).

Tabela 17 – Prevalência de caninos identificado com raça atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 28 de junho de 2024.

Atribuída raça	Número de casos	Frequência
Sim	49	51%
Não	47	49%
Total	96	100%

Tabela 18 – Caracterização de raças caninas atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 28 de julho de 2024.

Raças	Número de casos	Frequência
Basset hound	2	4%
Beagle	2	4%
Blue Heeler	1	2%
Border Collie	1	2%
Boxer	1	2%
Buldogue Francês	2	4%
Dachshund	2	4%
Dogo Argentino	1	2%
Golden Retriever	3	6%

Husky Siberiano	1	2%
Jack Russel	1	2%
Labrado	1	2%
Lhasa Apaso	4	8%
Maltês	2	4%
Pastor Alemão	1	2%
Pequines	1	2%
Pinscher	7	14%
Pitbull	1	2%
Poodle	2	4%
Pug	1	2%
Schnauzer	1	2%
Shih-tzu	9	18%
Yorkshire	2	4%
Total	49	100%

Tabela 19 – Caracterização de raças felinas atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 28 de julho de 2024.

Raças	Número de casos	Frequência
Persa	2	13%
Ragdoll	2	13%
SRD	11	74%
Total	49	100%

Em relação às alterações ecocardiográficas, a DV mitral foi o achado mais comum, correspondendo a 34% (37/108) de todas as alterações. DMV tricúspide e escape da valva mitral aparecem em seguida, com 19% (21/108) e 11% (12/108), respectivamente. Todos os achados ecocardiográficos estão dispostos na tabela 20.

A maioria dos cães com endocardiose mitral foram classificados no estágio B1, 81% (25/49), seguindo a classificação do ACVIM, 2019. Animais em estágio B2 ou superior tiveram prevalência de 19% (6/49) (Tabela 21).

Tabela 20 – Alterações ecocardiográficas dos cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 28 de julho de 2024.

Alteração	Número de casos	Frequência
Comunicação interventricular	1	1%
Dirofilariose	2	2%
Displasia tricúspide	1	1%
Esclerose A	2	2%
DV M	37	34%
Esclerose P	2	2%
DMV T	21	19%
Escape mitral	12	11%
Escape pulmonar	1	1%
Escape tricúspide	6	6%
Estenose pulmonar	1	1%
Estenose aórtica	3	3%
Fluxo aórtico aumentado	2	2%
Neoplasia cardíaca	4	4%
Pseudo-hipertrofia do ventrículo esquerdo	2	2%
Sem alteração	11	10%
Total	108	100%

DV: degeneração da valva; A: Valva aorta; P: valva pulmonar; T: valva tricúspide e M: valva mitral.

Tabela 21 – Classificação da degeneração da valva mitral (ACVIM, 2019) dos caninos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 28 de julho de 2024.

Classificação	Número de casos	Frequência
Estágio B1	25	81%
Estágio B2 ou superior	6	19%
Total	49	100%

A respeito da função diastólica, para os caninos houve maior prevalência de padrão de relaxamento anormal (PRA; $E < A$; $E' < A'$), 58% (51/88), seguido por padrão de relaxamento normal ($E > A$; $E' > A'$), 34% (30/88). As menores prevalências foram do padrão de relaxamento pseudonormal e restritivo, 6% (5/88) e 2% (2/88), respectivamente (Tabela 22). 8 pacientes caninos não realizaram ecocardiograma

Tabela 22 – Função diastólica dos caninos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 28 de julho de 2024.

Classificação	Número de casos	Frequência
Padrão de relaxamento normal	30	34%
Padrão de relaxamento anormal	51	58%
Padrão de relaxamento pseudonormal	5	6%
Padrão de relaxamento restritivo	2	2%
Total	88	100%

Em relação às alterações ecocardiográficas encontradas nos felinos, pacientes sem nenhum tipo de alteração cardíaca no exame cardiográfico foram os mais prevalentes, 34% (5/15), seguido por fenótipo cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e aumento septal, ambos com 20% (2/15) (Tabela 23).

Tabela 23 – Alterações ecocardiográficas dos felinos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 28 de julho de 2024.

Classificação	Número de casos	Frequência
Sem alteração	5	34%
Cardiomiopatia hipertrófica	2	20%

Pseudo-hipertrofia	1	10%
Aumento septal	2	20%
Total	10	100%

O ECG foi realizado em 93 pacientes caninos e em todos os felinos. O ritmo cardíaco e as alterações eletrocardiográficas foram categorizadas por espécie.

Houve maior frequência de arritmia sinusal para os cães, 74% (69/93), seguido por ritmo sinusal e taquicardia sinusal, 15% (14/93) e 11% (11/93), respectivamente (Tabela 24). Para os felinos o ritmo sinusal teve predominância absoluta 93% (14/15), conforme mostra a tabela 26.

Tabela 24 – Rítmicos cardíacos caracterizado por ECG dos caninos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 28 de julho de 2024.

Classificação	Número de casos	Frequência
Arritmia sinusal	69	74%
Ritmo sinusal	14	15%
Taquicardia sinusal	10	11%
Total	93	100%

Em relação aos achados do ECG, houve maior predominância de cães apresentando traçados eletrocardiográficos dentro dos valores de normalidade, 51% (50/108). Marca-passo migratório e pausa sinusal foram os achados mais comuns, 7% (7/108), seguido por aumento da duração da deflexão P, 6% (6/108). Todas as alterações eletrocardiográficas estão listadas na tabela 25. Para os gatos, a ausência de alterações no ECG foi o achado mais comum, 53% (9/15), seguido pelo aumento da duração do QRS 29% (5/15), tabela 27.

Tabela 25 – Características eletrocardiográficas dos cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 28 de julho de 2024.

Alteração	Número de casos	Frequência
------------------	------------------------	-------------------

Aumento amplitude onda R	1	1%
Aumento de duração P	7	8%
Aumento de duração QRS	2	2%
Aumento de duração QT corrigido	3	3%
Baixa amplitude onda R	4	4%
Bloqueio atrioventricular	3	3%
Bloqueio de ramo direito	1	1%
Bloqueio fascicular anterior esquerdo	1	1%
Complexo ventricular prematuro	3	3%
Desvio de eixo para a direita	2	2%
Desvio de eixo para a esquerda	5	5%
Infradesnível S-T	1	1%
Marca-passo migratório	7	7%
Onda T isoelétrica	1	1%
Pausa sinusal	7	7%
Sem alteração	50	51%
Total	98	100%

Tabela 26 – Rítmicos cardíacos caracterizado por ECG dos felinos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 28 de julho de 2024.

Classificação	Número de casos	Frequência
Bradycardia sinusal	1	7%
Ritmo sinusal	14	93%
Total	93	100%

Tabela 27 – Características eletrocardiográficas dos felinos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba – PR, no período de 02 de maio a 28 de julho de 2024.

Alteração	Número de casos	Frequência
Aumento de duração da onda P	2	12%
Aumento de duração do complexo QRS	5	29%
Supradesnível de ST	1	6%
Sem alteração	9	53%
Total	108	100%

4. DISCUSSÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

4.1 Universidade Estadual de Londrina – UEL

Os cães foram a maioria dos atendimentos realizado durante o período de estágio (Tabela 1), em concordância com a estimativa populacional de cães e gatos da cidade de Londrina – Paraná, que possui um cão a cada 3 habitantes e um gato a cada 18 habitantes (ROSA, 2015).

Os animais SRD foram os mais frequentes e o perfil de tutores do HV-UEL pode ter contribuído com este fenômeno. Durante o período de estágio o estagiário pode observar vários casos de restrição financeira e os desdobramentos que residentes, funcionários e professores faziam para ter isenção de serviços hospitalares e proporcionar a melhor conduta clínica possível. O HV-UEL desempenha papel essencial para universalização e democratização do acesso a serviços veterinários de alta qualidade na cidade de Londrina e região.

Com relação aos grupos de enfermidades, dentro das afecções Infectocontagiosas, a erliquiose foi o principal motivo de hospitalização nos cães e a FIV para os gatos (tabela 5). A cidade de Londrina assim como diversas regiões do país é endêmica para *Erlíquia canis*, possuindo prevalência alta de diagnósticos (PASCHOAL et al.; 2020). Devido à alta circulação deste parasita no ambiente é esperado que a erliquiose seja a principal doença contagiosa dos cães. A FIV é uma infecção prevalente no país, sendo mais comum em felinos machos do que em fêmeas devido ao comportamento territorialista dos machos (PADOVANI, 2017), que acabam se envolvendo em brigas. Ao todo, foram atendidos 28 felinos, os machos foram a

maioria dos atendimentos (Tabela 2). Desta forma, a alta ocorrência de FIV parece ter relação com o perfil epidemiológico dos felinos atendidos.

Dentre as afecções cardiorrespiratórias as mais relatadas foram a DV e pneumonia, nos cães e gatos respectivamente (tabela 6). A DV é a cardiopatia adquirida mais comuns em cães adultos de raças médias e pequenas, sugere-se uma prevalência de até 70% (FROTA, 2022). A pneumonia parece ser mais relatada em cães, porém neste trabalho os felinos foram mais acometidos. As causas de pneumonia em felinos são bacterianas, virais, fungo e parasitárias. Em gatos adultos, a pneumonia é principalmente secundária a fatores de imunossupressão (p. ex. FIV) (SLAVIERO et al, 2021; DEAR, 2020). Todos os gatos com pneumonia foram positivos para FIV, que pode ter contribuído para o maior número de felinos com pneumonia em relação aos cães.

A DRC foi a afecção urinária de maior prevalência em ambas as espécies. A DRC é a afecção renal mais comum em pequenos animais, caracterizada por alteração morfofuncional de um ou ambos os rins em três meses ou mais (DUNAEVICH et al, 2020).

Por fim, dentro dos grupos de afecções neoplásicas o linfoma foi a doença de maior ocorrência. O linfoma é um tumor hematopoiético de alta prevalência na oncologia veterinária. É a neoplasia mais diagnosticada na medicina felina (ECONOMU et al, 2020). Neste trabalho o linfoma compreendeu a metade do diagnóstico de neoplasias sendo os gatos mais acometidos.

Durante o período de estágio curricular no HV-UEL houve maior atendimento de caninos fêmeas e felinos machos SRD. Afecções infectocontagiosas, cardiorrespiratórias, urinárias e neoplásicas foram responsáveis pelo maior número hospitalizações. A doença mais diagnosticada nos cães foi DV, enquanto para os gatos, a mais diagnosticada foi a FIV.

4.2 Universidade Federal do Paraná - UFPR

Os cães foram a maioria dos atendimentos durante o período de estágio. Os dados refletem a população canina e felina de Curitiba, pois segundo censo de 2023, existem 584.661 cães e 185.379 gatos (MARINELLI, 2023).

No que se refere às raças, apesar de ter havido uma diferença pequena, animais de raça tiveram maior prevalência, diferentemente do que foi visto no HV-UEL. Apesar do HV-UFPR prestar assistência social através do setor de medicina

veterinária do coletivo, que realiza atendimentos e exames de forma gratuita, o número de tutores beneficiados parece ser substancialmente inferior ao do programa assistencial do HV-UEL. Esta característica pode diferenciar o perfil socioeconômico dos hospitais e influenciar a prevalência de raças caninas e felinas.

Em relação aos achados ecocardiográficos dos cães, os dados encontrados neste trabalho estão de acordo com a literatura, pois a DV mitral é a doença cardiovascular mais comum em cães, sugere-se uma prevalência de até 70% em cães de pequeno porte (PASCON et al, 2021). A classificação da endocardiose (tabela 21) restringe-se aos estágios B1 e B2 porque os demais estadiamentos é realizado concomitantemente com a clínica, e o LCC não realiza atendimento clínico.

A respeito da função diastólica, o PRA é caracterizado pela diminuição da relação entre a velocidade do enchimento passivo e do enchimento proveniente da contração atrial. As causas para esta disfunção diastólica são isquemia, fibrose, hipertrofia e envelhecimento (BUSSADORI, 2023). A média de idade dos cães que apresentam PRA é de 11,14 anos. O envelhecimento é um fator que altera o enchimento do átrio e ventrículo esquerdo nos cães (SCHOBER. et al, 2001). Desta forma, a maior ocorrência de PRA parece estar relacionado a senilidade dos animais atendidos.

As alterações ecocardiográficas mais comum nos felinos foram CHF e aumento septal (tabela 23). A CHF é a doença cardíaca mais comum nos felinos e é caracterizada pela hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo sem causa de base aparente. Excesso de peso, machos e presença de sopro são fatores de risco associados à CHF (PAYNE et al, 2015). O aumento focal do septo sugere cardiomiopatia hipertrófica transitória ou permanente (KITTLESON et al, 2021). Nestes casos foi aconselhada a reavaliação cardiológica em 6 meses.

No que concerne aos achados eletrocardiográficos dos cães, a arritmia sinusal é comum e é decorrente do aumento do tônus parassimpático durante a inspiração, podendo resultar também em pausa sinusal (TILLEY, 1992). O marca-passo migratório é uma alteração comum no ECG dos cães está associado a cães pequenos e com arritmia sinusal respiratória (WOLF et al, 2000). A onda P é relacionada à despolarização atrial e o aumento de duração é relacionado à sobrecarga atrial esquerda, fibrose e/ou distúrbios de condução (SANTILLI, 2018). O aumento da duração da onda P foi umas das principais alterações ECG encontradas em um estudo retrospectivo com 60 cães (SILVEIRA et al, 2018). Estudos demonstram que os

distúrbios da onda P geralmente estão associados a DV mitral (BOTELHO et al, 2016). Dos setes cães que apresentaram aumento da duração da onda P, quatro foram classificados em estágio B1 e um em estágio B2 para endocardiose (ACVIM, 2019). Além disso, a idade mínima destes cães com aumento da duração da onda P era de nove anos, e a senilidade é um fator associado a distúrbios de condução (MURPHY et al, 2022).

Para os gatos, o ritmo sinusal foi o ritmo cardíaco mais comum (tabela 26), que para é fisiológico (TILLEY, 1992). Além disso, como a maioria dos gatos não apresentaram alteração eletrocardiográficas é esperado ritmo cardíaco normal. A bradicardia sinusal é a segunda arritmia comumente encontradas em felinos. E as arritmias são mais frequentes em gatos machos e senis (SZLOSEK et al, 2024).

Por fim, as alterações eletrocardiográficas dos gatos, o aumento do QRS sugere sobrecarga ventricular, fibrose e ou distúrbio de condução intraventricular (TILLEY, 1992). A CMH leva à hipertrofia ventricular e pode ocasionar alteração ECG, como aumento da duração do QRS (BASTOS et al, 2023). Três felinos com aumento de duração do QRS tiveram alterações ecocardiográficas compatíveis com CMH ou aumento septal.

Durante o meu estágio no HV-UFPR foram atendidos mais caninos fêmeas e felinos machos. Houve maior predominância de cães com raça e as mais comuns foram Shih-tzu e Pinscher. A alteração mais encontrada no exame ecocardiográfico foi DMV para os caninos e CHF para os felinos. Em relação ao ECG, arritmia sinusal foi predominante nos cães e as alterações mais comuns foram marcapasso migratório, pausa sinusal e aumento da duração da onda P. Enquanto, para os felinos o ritmo sinusal é o de maior prevalência e aumento da duração do QRS foi o achado eletrocardiográfico mais comum.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização do estágio curricular em duas instituições públicas exteriores ao estado de São Paulo e em áreas distintas foi esclarecedora para o futuro pessoal e profissional do estagiário.

Ao optar por realizar o estágio curricular em outros estados, considerando a localização, em dois centros urbanos grandes, o acadêmico não esperava que a experiência pudesse ser tão positiva e rica. Apesar de pontuais dificuldades, durante

este período conseguiu romper limites pessoais, adquirir habilidades profissionais e interpessoais, realizar networking, conhecer lugares especiais dos quais já sente falta e entender que a vida pode ser limitada caso nos acostumemos ao ambiente e não busquemos novos desafios.

Em relação à experiência profissional, durante o período no HV-UEL no setor de CMAC consegui experimentar a rotina hospitalar e como exercer medicina baseada em evidências mesmo que haja restrição financeira. Além disso, a autonomia para conduzir atendimentos e participação na discussão de casos clínicos foram extremamente positivos para consolidação da persona profissional.

O estágio no LCC da UFPR foi o primeiro contato com a especialidade de cardiologia veterinária. A princípio, o estagiário, teve a sensação de que não conseguiria assimilar a quantidade enorme de informação. Contudo, ao decorrer do estágio pode compreender que da mesma forma que a cardiologia veterinária é complexa, ela é um alento e um caminho no qual quer seguir. Conviver com cientistas, em especial mulheres cientistas, pode ter certeza de que trilhará o caminho da carreira acadêmica.

Desta forma, o estágio proporcionou uma compreensão técnica e reflexiva a respeito do futuro profissional. E que, nas duas instituições o conhecimento técnico e prático obtido é imensurável corroborando para um exercer ético da futura breve profissão.

II. MONOGRAFIA

1. INTRODUÇÃO

A doxorubicina (DOX) é utilizada na medicina veterinária para tratamento de tumores sólidos e hematopoiéticos, que tem alta incidência clínica (BERG et al, 1995; LEE et al, 2021; DE NARDI et al, 2023). Contudo, possui potencial clínico limitado devido a sua à toxicidade cardíaca (WENNIGMANN et al, 2019).

Em seres humanos, aproximadamente metade dos pacientes podem desenvolver insuficiência cardíaca com doses altas (LI et al, 2014). Nos cães, a cardiotoxicidade é descrita em faixa ampla de dose acumulativa (HALLMAN et al, 2018; MAULDIN et al. 1992; RUTE et al, 2006)

A toxicidade cardíaca pode ser aguda ou crônica. Arritmias, hipotensão e morte súbita são relatadas na forma aguda (BANCO et al; 2010; CHUNG et al, 2016). A forma crônica ocasiona disfunção sistólica e alterações semelhantes a cardiomiopatia dilatada, e em casos graves insuficiência congestiva e morte (SILVA et al, 2005)

Indica-se a avaliação cardíaca durante a quimioterapia com DOX devido a cardiotoxicidade (DALECK et al, 2016). Ecocardiografia é o exame de rotina não invasivo e de baixo custo utilizado que auxilia a conduta antineoplásica e bem-estar do paciente (HANAI et al, 1996). Contudo, a ecocardiografia convencional é limitada, observando disfunção sistólica apenas quando já ocorreu lesão irreversível no miocárdio (ZHANG et al; 2023). Por isso, o objeto de pesquisas recentes tem sido encontrar métodos precoces de diagnóstico (KANG et al, 2017; ZHANG et al, 2023; WOLF, 2024)

A sincronidade cardíaca é relacionada à função elétrica ou mecânica e é categorizada em sincronia atrioventricular, interventricular e intraventricular (GARCIA et al.; 2023). Tornou-se objeto de estudo na medicina, pois foi evidenciado que o trabalho assíncrono ventricular é preditor de remodelamento cardíaco e de insuficiência cardíaca, além de ser um potencial marcador precoce de lesão (FUDIM et al.; 2019). Contudo, os trabalhos na medicina veterinária são escassos.

O objetivo deste trabalho foi descrever a avaliação ecocardiográfica da sincronia atrioventricular, intraventricular e interventricular em um cão tratado com dois ciclos de doxorubicina. De modo que, os dados relatados possam auxiliar no avanço da sincronia cardíaca na medicina veterinária

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doxorrubicina

A DOX é um antibiótico pertencente ao grupo das antraciclinas, à base de glicoproteína com propriedades antitumorais e obtido através da fermentação aeróbica da bactéria *Streptomyces peucetius* variante *caesius* (ARCAMONE et al.; 1972). Descoberto na década de 70 e utilizado na medicina para tratamento de tumores malignos, tumores sólidos, linfomas e leucemia. (BLUM, R. H.; CARTER, S. K.; 1974).

Na atualidade é amplamente utilizado na oncologia veterinária para tratamento de neoplasias de origem celular mesenquimal e epitelial, e de células redondas. O tratamento com DOX beneficia pacientes com linfoma, osteossarcoma, carcinoma tireoidiano e testicular, adenocarcinoma mamário e hemangiossarcoma. A aplicação clínica da DOX na oncologia veterinária e protocolo comumente utilizado estão listados na tabela 28 (SORENMO et al, 2004.; GIEGER et al, 1995)

Tabela 28 – Aplicações antineoplásicas da doxorrubicina em pequenos animais. relacionadas com o tipo de neoplasia, protocolo medicamentoso, espécie e tempo médio de sobrevida.

Neoplasia	Protocolo	Espécie	Sobrevida
Linfoma	Agente único	Cães	230 dias
Linfoma	Multiagente	Gatos	6 - 9 meses
Linfoma	Multiagente	Cães	9 - 12 meses
Osteossarcoma	Agente único + amputação	Cães	10 - 12 meses
Osteossarcoma	Multiagente + amputação	Cães	10 - 12 meses
Hemangiossarcoma	Multiagente	Cães	172 dias
Hemangiossarcoma	DOX com ciclofosfamida + excisão cirúrgica	Cães	202 dias
Hemangiossarcoma	Agente único + excisão cirúrgica	Cães	172 dias

Adaptado de WITHROW 2013.

2.1.1 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação antitumoral da DOX ocorre por múltiplas vias bioquímicas, que parecem ser dose-dependentes. Os principais mecanismos de citotoxicidade são a intercalação de DNA (Figura 5) e formação de radicais livres (Figura 6) (GEWIRTZ, 1999). Na intercalação de DNA, a DOX realiza ligação covalente com as bases nucleotídicas da célula tumoral, inibindo a replicação genômica. Isto ocorre, o principal sítio de ligação farmacológico é a Topoisomerase II, proteína capaz de cortar a dupla hélice de DNA durante descondensação e reuni-las durante a condensação do material genético (GEWIRTZ, 1999.; THORN et al, 2011).

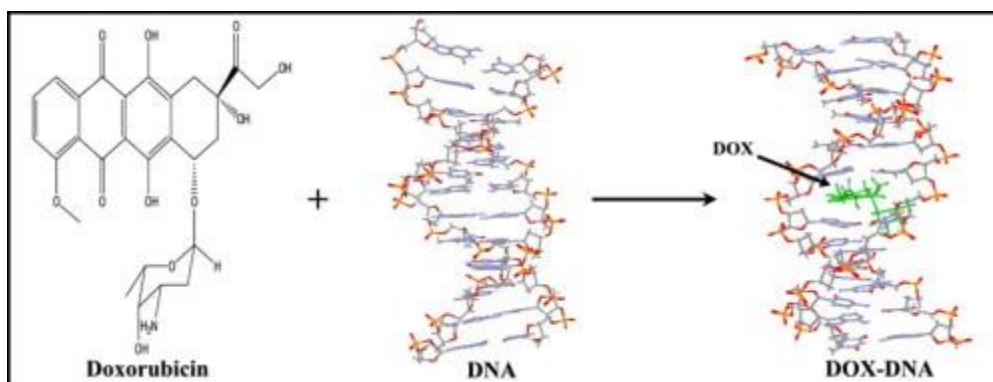


Figura 5: Mecanismo de intercalação da doxorubicina com o DNA. A molécula de doxorubicina liga de modo covalente a estrutura genômica impedindo a replicação celular. AGUDELO, 2014.

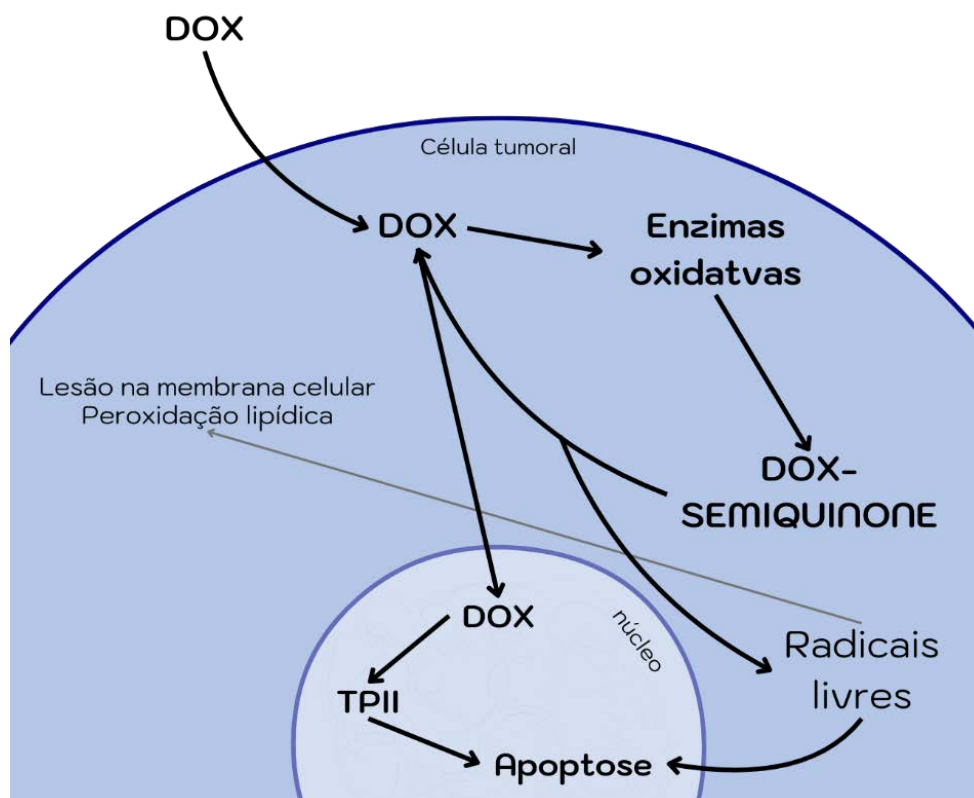


Figura 6: Mecanismo de ação antitumoral da doxorubicina. Esquemática da ação antitumoral da doxorubicina pela liberação de radicais livres e intercalação com a topoisomerase II. DOX: doxorubicina; TPII: topoisomerase II. Adaptado de THORN, 2011.

Os radicais livres são liberados da oxidação da DOX através de proteínas redutoras que adicionam elétrons livres à sua estrutura molecular transformando em semiquinona. Este por sua vez, é um metabólito instável que é convertido novamente em DOX liberando radicais livres. O aumento de espécies reativas em oxigênio no citoplasma causa estresse oxidativo, ocasionando lesão à membrana celular, peroxidação lipídica e apoptose celular (YOUNG et al, 1981; MCCLENDON et al, 2007).

2.1.2 Doses e efeitos adversos

A dose preconizada de DOX é de 30mg/m² para cães com peso maior do que 15kg, e em cães menores e gatos utiliza-se a dose de 1mg/kg, equivalente à 20mg/m². Para atenuação de possíveis efeitos colaterais durante o tratamento é recomendado que a dose acumulativa não ultrapasse 240mg/m². (WILTROW et al; 2013; LEE et al. 2005; DALECK et al, 2016). A quimioterapia com DOX é realizada a cada 21 dias por

via intravenosa em infusão lenta de 10 a 30 minutos. Possui rápida distribuição nos tecidos e meia-vida plasmática de 18 a 32 horas. A metabolização é hepática e a excreção é feita pelos rins e vesícula biliar. (GARCIA et al, 2023).

Os principais efeitos adversos causados pela DOX são anemia, náusea, vômito e emagrecimento. Neutropenia, linfopenia e trombocitopenia são alterações hematológicas que podem aparecer durante o tratamento. (NEUWALD et al; 2009; SOUZA et al, 2006). Outros efeitos colaterais relatados, mas pouco comuns são eritema, prurido, urticária e mielossupressão. Cães das raças Poodles, Sheepdogs e terriers podem ter alopecia e hiperpigmentação localizadas (DOBSON et al, 2008).

2.1.3 Cardiotoxicidade

A toxicidade cardíaca causada pela DOX é dose-dependente e é uma limitação clínica na medicina e veterinária. Na medicina, o risco de insuficiência cardíaca é de até 4% em doses 400mg/m² e varia de 18 a 48% para dosagem de 700 mg/m². Na medicina veterinária não existe um limiar de risco estabelecido, contudo relatos de cardiotoxicidade em cães variam de 90mg/m² até 265mg/m². (MAULDIN et al, 1992; RUTE et al 2006; HALLMAN et al, 2018).

A cardiotoxicidade aguda ocorre durante ou imediatamente após a administração do fármaco e envolve arritmias, hipotensão e morte súbita. A toxicidade crônica pode ocorrer em semanas ou meses após o início do tratamento. Arritmias, redução da fração de ejeção, redução da fração de encurtamento e disfunção sistólica ventricular são alterações que caracterizam a toxicidade tardia (SOUZA, et al, 2006; MAULDIN et al, 1992). Em quadros mais severos de toxicidade miocárdica crônica, os cães podem manifestar cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva, evoluindo para óbito (MAULDIN et al, 1992).

Cães de grande porte e raças com predisposição à cardiomiopatia dilatada (Boxer, Labrador, Dogue Alemão, Doberman, São Bernardo) são fatores de risco e parecem estar mais propensos à cardiotoxicidade da DOX (HALLMAN et al, 2018; DE ABREU et al, 2019).

2.1.3.1 Mecanismo de cardiotoxicidade

O estresse oxidativo parece ser o principal mecanismo de toxicidade miocárdica causada pela DOX e o aumento de espécies reativas de oxigênio ocorrem por várias vias metabólicas (Figura 6). 1) Durante a metabolização intracelular da DOX

a oxirredução para semiquinona converte o oxigênio livre em radical superóxido além disso aumenta a expressão de mRNA e de proteínas do óxido nítrico endotelial exacerbando o estresse oxidativo e contribuindo para apoptose das células cardíacas. 2) A DOX possui carga catiônica e penetra livremente na mitocôndria. No citoplasma mitocondrial faz ligação com a proteína cardiolipina, enzima envolvida no processo de respiração celular e geração de gradientes de prótons. A ligação irreversível com a cardiolipina altera o transporte de elétrons, levando à formação de radicais superóxidos. 3) A DOX altera o metabolismo do cálcio intracelular. Os metabólitos tóxicos liberados da metabolização da DOX inibem canais de cálcio do retículo sarcoplasmático e alteram a expressão do gene regulador de troca de cálcio que atuam na contratilidade cardíaca comprometendo as funções sistólica e diastólica do coração além disso geram radicais livres. Outros mecanismos de cardiotoxicidade causada pela DOX são indução de autofagia dos cardiomiócitos, indução da deposição de colágeno no tecido cardíaco e aumento da expressão da proteína endotelina-1, que causa hipertrofia das células cardíacas (RAWAT et al, 2021; CARDINALE et al, 2020; WENNINGMAN et al; 2019; SONGBO et al; 2019).

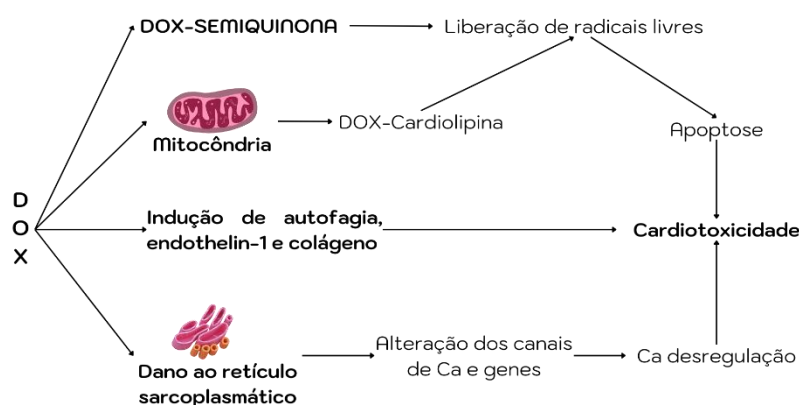


FIGURA 6 – Mecanismo de cardiotoxicidade da doxorubicina. Vias de cardiotoxicidade da doxorubicina: liberação de radicais livres por seu metabolismo intracelular e sua ligação com a cardiolipina, inibindo os canais de cálcio e genes reguladores de cálcio e induzindo a autofagia e produção de endotelina-1 e colágeno. DOX: doxorubicina; Ca: cálcio. Adaptado de RAWAT 2021.

2.1.4 Diagnóstico

Eletrocardiografia e ecocardiografia convencional são os exames utilizados na rotina clínica para identificar disfunções cardíacas causadas pela DOX. As alterações cardíacas usualmente encontradas são diminuição da fração de encurtamento, diminuição da fração de ejeção, aumento da separação septal do ponto E, arritmias, e alterações que se assemelham a cardiomiopatia dilatada (MAULDIN et al 1992; RUTE et al, 2006).

Outros meios diagnósticos são o biomarcador cardíaco troponina I e a avaliação genética da expressão de microRNAs que são técnicas recentes para diagnóstico precoce de lesão miocárdica. (BEAUMIER et al, 2019; SURACHETPONG et al, 2016).

Além disso, técnicas avançadas de ecocardiografia speckle tracking, podem ser alternativas para um diagnóstico não invasivo e precoce da cardiotoxicidade causada pela DOX (WOLF et al, 2024).

2.2 Sincronia cardíaca

O termo de sincronia refere-se à capacidade de um sistema em conduzir eventos diferentes em tempo semelhante. Para a cardiologia a sincronia avalia o tempo e a uniformidade de trabalho do coração e é dividida em elétrica e mecânica (GARCIA et al, 2023).

Em um coração saudável a sincronidade elétrica ocorre pelo funcionamento perfeito do sistema de condução. O nodo sinusal é constituído por células marcapassos capazes de gerar atividade elétrica de modo autônomo e rítmico. O impulso elétrico gerado no nodo sinusal é propagado pelo sistema de condução e célula a célula, despolarizando os átrios e chegando ao nodo atrioventricular. As fibras de purkinje conduzem rapidamente o impulso aos ventrículos. Durante o ciclo cardíaco, este sistema trabalha de forma regular, garantindo a despolarização das fibras musculares em tempos semelhantes e maximizando a função de bomba cardíaca (SPARTALIS et al, 2017; WILLIS et al, 2008).

A sincronia mecânica é relacionada com o tempo de contração do miocárdio, podendo ser atrioventricular (AVs), interventricular (IRVs) e intraventricular (IAVs). A AVs avalia a contração atrial e ventricular durante o ciclo cardíaco. A contração atrial precisa ocorrer antes da ventricular para enchimento diastólico maximizado. Na medicina, é considerado dissincronia atrioventricular relação percentual de

enchimento diastólico menor que 40% (LAVANYA et al, 2023; SPARTALIS et al, 2017; VEIGA et al, 2008). Na medicina veterinária não existe referência de valores para dissincronia atrioventricular.

A dissincronia interventricular e intraventricular possui efeitos maiores na função cardíaca. Diferença significativa do tempo de contração ventricular direita e esquerda caracteriza a dissincronia interventricular, que resulta em uma contração descoordenada e menor otimização do débito cardíaco (LAVANYA et al, 2023).

A diferença do tempo de período pré ejetivo (PEP) aórtico e pulmonar (PEP aórtico - PEP pulmonar = dissincronia interventricular) em mais de 40ms na medicina é considerado dissincronia interventricular (SPARTALIS, E.; et al, 2017; VEIGA et al, 2008.). Na medicina veterinária a única referência disponível é de 10,2 – 12,6ms em cães saudáveis (GRIFFITHS et al, 2011).

A sincronia intraventricular se relaciona com os tempos de contração da parede ventricular esquerda. Atraso de tempo significativo entre os segmentos ventriculares durante a contração e relaxamento caracteriza a dissincronia intraventricular (FUDIM et al, 2021). Um modelo de estudo com suínos constatou que atraso na contração é fisiológica, no entanto, o aumento desta dissincronia compromete o acoplamento atrioventricular, que cursa com menor eficiência mecânica e da fração de ejeção (GARCIA et al, 2023). Além disso, é preditor de remodelamento cardíaco e insuficiência cardíaca, e pode ser marcador de lesão miocárdico precoce (FUDIM, et al, 2019). O atraso de mais de 130ms entre o septo e parede livre é considerado dissincronia significativa nos seres humanos (DUTTA et al, 2024). Na medicina veterinária, em um estudo com cães saudáveis, o atraso entre septo e parede do ventrículo esquerdo foi de até 181ms (GRIFFITHS et al, 2011).

2.2.1 Mecanismo de contração celular

O músculo cardíaco é especializado em ejetar sangue. Diferente das células esqueléticas que são isoladas eletricamente, as células musculares cardíacas são conectadas através de junções comunicantes e desmossomos para que haja propagação do impulso elétricos e despolarização celular síncrona. (KLEIN, 2021). Sarcômero é a unidade funcional contrátil da célula cardíaca constituído por unidades de miofibrila. As proteínas miosina e actina dispostas paralelamente formam as miofibrilas. Actina, tropomiosina e troponina formam os filamentos finos. Enquanto o

filamento grosso é composto por miosina. As tropomiosinas ficam ligadas na actina para impedir a interação miosina e actina (JANSSEN, 2010)

Acoplamento excitação-contração é o complexo que dá origem à contração muscular. O potencial de ação causa abertura dos canais de cálcio do retículo sarcoplasmático. O cálcio livre se liga com a tropomiosina mudando sua conformação permitindo a ligação miosina e actina, fenômeno conhecido como teoria do filamento deslizante. O ciclo continua até que a concentração de cálcio intracelular caia, fazendo com que a tropomiosina se ligue aos filamentos de actina. (GASH et al, 2023).

2.2.1.1 Doxorrubicina e a contratilidade celular

É certo que um dos mecanismos de cardiotoxicidade da DOX altera o metabolismo de cálcio intracelular devido à lesão no retículo sarcoplasmático. É correto afirmar também que o cálcio intracelular e o retículo sarcoplasmático são mecanismos intrínsecos da contração muscular. (GASH et al, 2023; RAWAT et al, 2021). Entretanto, o efeito da DOX no sistema de contratilidade parece ser incerto.

Um estudo *in vitro* avaliou os efeitos agudos da DOX e do seu metabólito doxorrubicinol no acoplamento excitação-contração de células ventriculares. Foi revelado atraso da ativação, inativação da contração celular e diminuição da concentração de cálcio. Sugerindo alteração na função contrátil por conta da DOX e doxorrubicinol (WANG et al, 2001)

Outro estudo sugere que a insuficiência cardíaca causada pela DOX é devido à alteração na ligação actina-miosina., no qual a toxicidade aguda resultou em atraso no relaxamento da actina-miosina. Enquanto, a exposição crônica a DOX altera a isoforma da miosina proveniente de tecido muscular (DE BEER et al, 2001).

Por fim, um estudo avaliou a toxicidade aguda da doxorrubicina em átrios de coelhos. A DOX e o doxorrubicinol levaram à disfunção da contração e aumento da rigidez muscular, de modo que parecem deprimir a função de contratilidade muscular (MUSHLIN et al, 1993).

2.2.2 Avaliação ecocardiográfica da sincronia cardíaca

2.2.2.1 Atrioventricular

A avaliação da dissincronia atrioventricular com doppler pulsátil a partir do fluxo transmitral pela janela paraesternal esquerda. É medido o tempo de enchimento diastólico, ondas E e A, e a duração completa do ciclo cardíaco, intervalo R-R do ECG.

O valor é obtido através da divisão do tempo de enchimento diastólico e duração total do ciclo cardíaco de enchimento (HOTTA, 2015).

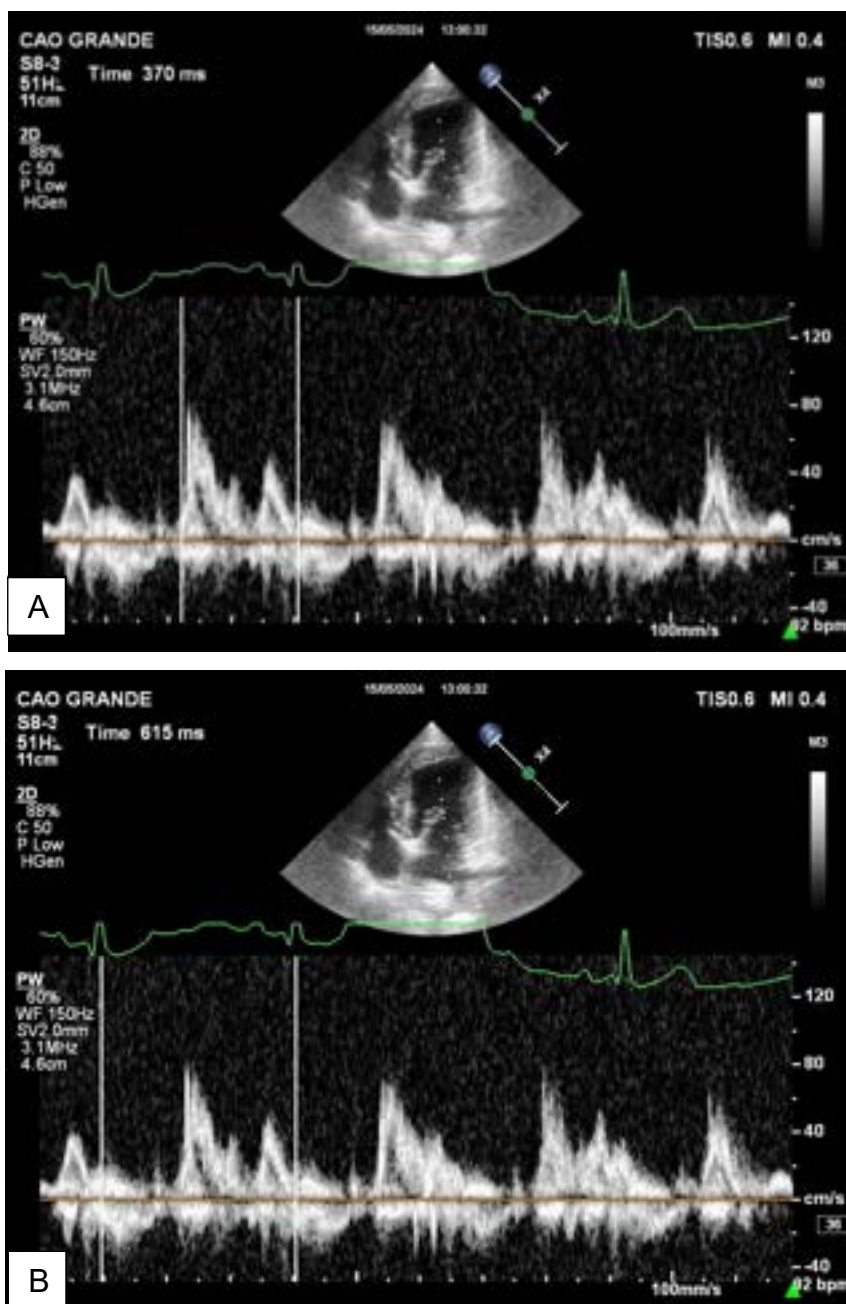


Figura 7 – Imagem ecocardiográfica do fluxo transmitral obtido através da janela paraesternal esquerda, corte apical 4 câmaras. A janela do Doppler pulsado é inserida na abertura da valva mitral para obtenção dos fluxos de enchimento passivo (onda E) e da contração atrial (onda A). A) As linhas brancas marcam o tempo de enchimento diastólico que compreende o início da onda E e o final da onda A. B) As linhas brancas marcam o tempo de duração total do ciclo cardíaco, que compreende um intervalo R-R do ECG.

Fonte: Laboratório de cardiologia comparada da UFPR.

2.2.2.2 Interventricular

O doppler pulsátil é utilizado para avaliar sincronia interventricular através dos tempos pre-ejetivos aórtico e pulmonar. Na projeção janela paraesternal direita, corte transversal, na via de saída do ventrículo direito, obtém-se espectro do fluxo pulmonar, e no corte apical 5 câmaras, janela paraesternal esquerda, com o doppler posicionado na via de saída do ventrículo esquerdo obtém-se o espectro do fluxo aórtico (Figura 8). Para a medida dos tempos o paciente precisa estar monitorado com ECG. O período de pré-ejeção (PEP) é o tempo entre a despolarização elétrica do ventrículo esquerdo (início da onda Q no ECG) até o início da ejeção ventricular (início do fluxo pulmonar ou aórtico). A diferenças do PEP aórtico e pulmonar refere-se à dissincronia interventricular (HOTTA, 2015)

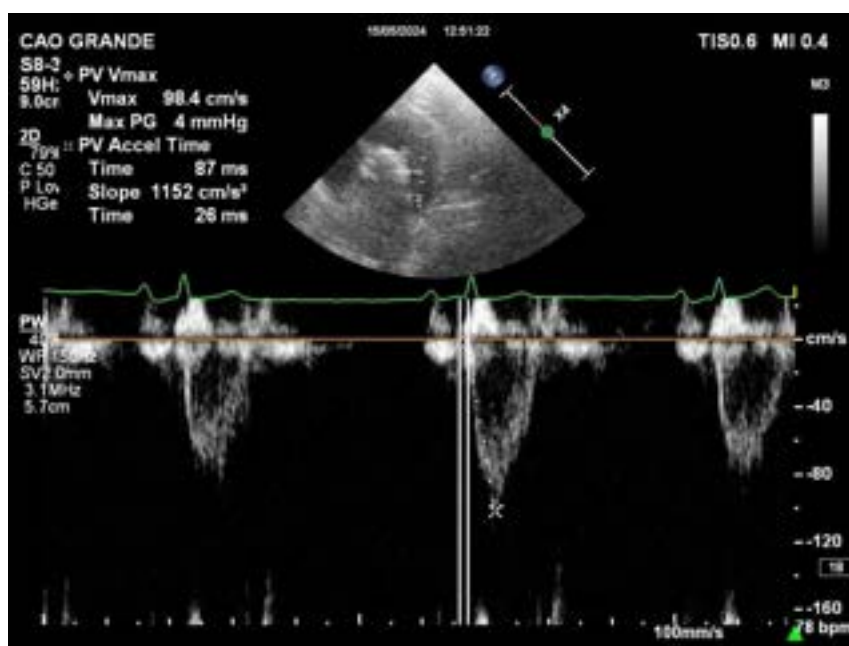


Figura 8 – Imagem ecocardiográfica do fluxo pulmonar obtido pela janela paraesternal direita, plano pulmonar. A janela do Doppler pulsado está localizada dentro da artéria pulmonar. As duas linhas brancas marcam o período pré-ejetivo (PEP) pulmonar, desde o início do QRS até o início do fluxo sistólico.

Fonte: Laboratório de cardiologia comparada da UFPR.

2.2.2.3 Intraventricular

A dissincronia intraventricular é realizada pelo modo M colorido na janela paraesternal direita, corte transversal ao nível dos músculos papilares, onde se mede o atraso da contração septal em relação a parede ínfero-lateral (Figura 9). Por meio do recurso Doppler colorido obtido numa velocidade baixa. O miocárdio é colorido em vermelho quando se aproxima do transdutor e azul ao se afastar. A medida é obtida na contração máxima das paredes que é marcada pela transição da cor azul e vermelha (HOTTA, 2015).

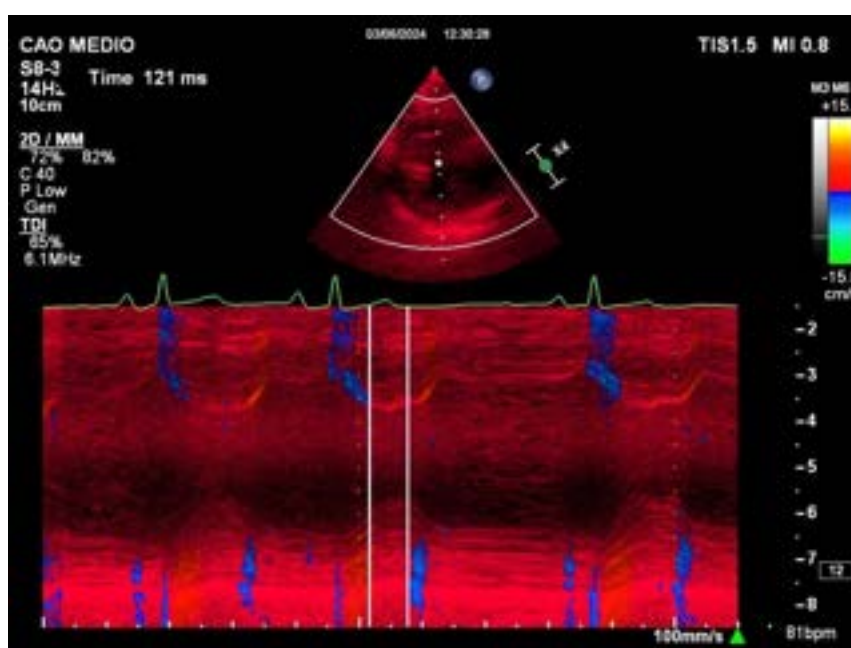


Figura – 9: Imagem ecocardiográfica evidenciado o Modo M colorido no corte transversal, plano papilar da janela paraesternal direita. As linhas brancas medem o tempo decorrido do pico de contração sistólica do septo (transição entre as cores azul e vermelha) até o pico de contração da parede livre (transição entre as cores vermelha e azul) do ventrículo esquerdo.

Fonte: Laboratório de cardiologia comparada da UFPR.

3. RELATO DE CASO

No dia 21 de novembro de 2023 foi atendido pelo HV-UFPR no setor de clínica médica um cão, macho, castrado, 12 anos, sem raça definida, 20,5kg com queixa principal de nódulos em região abdominal.

Na anamnese, a tutora relatou presença de “bolinhas” em região abdominal que pareciam tumores há pelo menos um ano, mas que começaram a crescer desde o outubro do mesmo ano. Alegou que o animal foi submetido à cirurgia para retirada de um nódulo na mesma região há alguns anos, mas que não recordava o resultado histopatológico da neoplasia em questão. Foi negada presença de contactantes e de ectoparasitas, mas que foi observado normodipsia, normofagia, normoúria e normoquesia.

Ao exame físico, os parâmetros vitais estavam dentro da normalidade. Foi constatado pelo médico veterinário residente, presença de nódulo cutâneo firme, não aderido, em região esternal, também de nódulo firme, de coloração avermelhada, não ulcerado localizado na mama inguinal esquerda, além de linfonodo submandibular direito maior que o contralateral.

A princípio, os exames complementares solicitados foram hemograma, citologia dos nódulos, ultrassom abdominal (US) e bioquímicos. O hemograma não constou nenhuma alteração, valores hematológicos dentro da normalidade. A citologia foi sugestiva de lipoma para o nódulo em região esternal e inconclusiva para o nódulo em região inguinal. As alterações encontradas no US foram colestase moderada, mielolipoma esplênico, cisto em cortical renal esquerda, hiperplasia da glândula adrenal direita e mineralização distrófica da adrenal esquerda, e alteração pancreática sugestiva de pancreatite crônica ou pseudocistos. No exame bioquímico foi constatado valores acima da referência para colesterol, 264 mgC/dL (valores de referência do laboratório: 135 a 210 mg/dL) e para fosfatase alcalina, 857 UI/L, (valores de referência do laboratório: 20 – 156 UI/L).

Em virtude das alterações bioquímicas, achados ultrassonográficos e clínica do paciente o diagnóstico clínico foi de mucocele biliar. Foi estabelecido tratamento conservativo com analgesia, dieta com baixo teor de ácidos graxos e bezafibrato. Concomitantemente, o animal foi encaminhado para o setor de oncologia do mesmo serviço hospitalar. Após nova reavaliação, foi constatado nódulo arroxeadado do lado esquerdo do prepúcio, aderido e não ulcerado (N1), nódulo macio não aderido na região ventral esquerda do tórax (N2), e nódulo arroxeadado em região superior do focinho (N3). Foi solicitado histopatológico, sendo o diagnóstico morfológico de hemangiossarcoma com células neoplásicas presentes na margem lateral esquerda e direita (N1), lipoma benigno com margens livres (N2) e melanoma maligno com

margens livres (N3). O tratamento instituído foi ressecção cirúrgica de N1 e N3 associada a tratamento antineoplásico com doxorubicina.

Neste contexto o paciente foi encaminhado ao LCC para avaliação cardiológica pré-quimioterápica. Foram realizadas duas avaliações ecocardiográficas pelo mesmo operador, pré-tratamento (T1) e imediatamente após o segundo ciclo de DOX (T2). Os ciclos de DOX foram realizados com intervalos de 21 dias. A dose preconizada foi de 30mg/m². As medidas convencionais avaliadas foram fração de ejeção (FE), fração de encurtamento (FS), modo M técnica de Teicholz, e separação septal do ponto E (E-septo). A sincronia AVs foi avaliada através do tempo de enchimento diastólico, diferença dos tempos pré ejetivos aórtico (PEPa) e pulmonar (PEPp) caracterizam IRVs e o atraso da contração septal e parede livre obtido pelo modo M colorido avaliou IAVs. Os resultados das duas avaliações são mostrados nas tabelas abaixo.

Tabela 29 – Medidas ecocardiográficas convencionais e de sincronia cardíaca pré-tratamento (T1) e após segundo ciclo (T2) de doxorubicina.

Modo M			
Variáveis	T1	T2	
FS	41,4	36,76	%
EF	73,4	66,16	%
E-septo	3	2	mm
FC	86	92	bpm
Modo Doppler			
Variáveis	T1	T2	
PEPa	35	32	ms
PEPp	26	42	ms
Tempo de enchimento ciclo cardíaco	615	832	ms
Tempo de enchimento diastólico	370	565	ms
Modo M colorido			
Variáveis	T1	T2	
Atraso septo-parede	119	121	ms
Sincronia Cardíaca			
Sincronia	T1	T2	
AVs	60,16	67,91	%
IRVs	9	10	ms
IAVs	119	121	ms

FS: fração de encurtamento; EF: fração de ejeção; E-septo: separação septal do ponto E; PEPa: período de pré ejeção aórtico; PEPp: período de pré-ejeção

pulmonar; AVs: sincronia atrioventricular; IRVs: sincronia interventricular; IAVs: sincronia intraventricular.

4. DISCUSSÃO

O presente relato de caso teve como objetivo avaliar a sincronia cardíaca em um cão após dois ciclos de doxorubicina a fim de contribuir com o desenvolvimento de dados nesta área e tentar prever precocemente disfunção cardíaca.

A FS, EF e E-septo são parâmetros ecocardiográficos comumente utilizados para determinar alteração da função sistólica, sendo o E-septo uma ferramenta útil para avaliar também o remodelamento excêntrico do ventrículo esquerdo (BOON, 2010). Uma vez que, a cardiotoxicidade promovida pela DOX cursa com disfunção sistólica e cardiomegalia, tais parâmetros ecocardiográficos podem ser utilizados durante o tratamento quimioterápico, como o realizado com paciente apresentado, no qual foi observada alteração da FS, EF e do E-septo em T1 e T2, porém a variação foi dentro da normalidade para a espécie, dessa forma, não caracterizam indícios ecocardiográficos de cardiotoxicidade (BUSSADORI, 2015).

Ausência ecocardiográfica de sinais de toxicidade pode estar atribuída à baixa dose cumulativa de DOX (MAULDIN et al, 1992; SOUZA et al, 2006; HALLMAN et al, 2018). Em um estudo retrospectivo com 494 cães tratados com DOX a dose acumulativa média dos cães que desenvolveram cardiotoxicidade clínica foi de 145mg/m² sendo que a FS reduziu somente após 5 ciclos com DOX (HALLMAN et al, 2019). Contudo, também já foi descrito que doses menores também são capazes de causar toxicidade miocárdica (MAULDIN et al, 1992; SOUZA et al, 2006). Ademais vale ressaltar que o comprometimento funcional do coração é observado pela ecocardiografia convencional somente quando o dano ao miocárdio é irreversível (ZHANG et al, 2023). Além disso, os exames ecocardiográficos estão suscetíveis a variabilidade inter e intraoperador (GHILARDI et al, 2023). Ao que indica, a dose acumulativa de 60mg/m² deste relato não foi capaz de alterar a função sistólica baseada por esses parâmetros, devendo considerar que existem muitas outras formas de avaliar a função sistólica e que não se deve descartar a possibilidade desse exame ecocardiográfico não ter conseguido determinar alterações precocemente.

Em relação à AVs, a razão entre o tempo de enchimento diastólico e a duração total do ciclo cardíaco de enchimento em T1 e T2 foram 60,16% e 67,91%, acima do valor de referência da medicina que considera sincronia atrioventricular tempo maior

que 40% (LAVANYA et al, 2023; SPARTALI et al, 2017; VEIGA et al.; 2008). Na medicina veterinária não existe referência de valores para dissincronia atrioventricular até o momento em que esse relato de caso foi escrito. Todavia, para seres humanos a razão entre o tempo de enchimento diastólico e a duração total do ciclo cardíaco de enchimento menor que 40% do ciclo cardíaco é devido ao fusão das ondas E e A, diminuindo o débito cardíaco, enquanto enchimento ventriculares ótimos estão relacionados com tempo de enchimento diastólico maior que 40% (FERRARI, A. D. L., 2017). O paciente não apresentou fusão das ondas E a A e sua função diastólica global estava preservada, parecendo não haver indícios de dissincronia atrioventricular.

A diferença entre os tempos pré-ejetivos aórtico e pulmonar foram de 9 e 10 ms em T1 e T2, respectivamente. A sincronia interventricular em seres humanos se torna significativa quando essa diferença de tempo é maior que 40ms (SPARTALIS, E.; et al, 2017; VEIGA et al, 2008). Os valores encontrados assemelham ao de Griffiths et al (2011), que relatou normalidade para sincronia interventricular em cães na faixa de 10,2 – 12,6 ms. Apesar dos valores estarem abaixo dos tempos relatado por Griffiths et al (2011), a dissincronia torna-se significativa apenas quando a diferença do tempo pré-ejetivo aórtico e pulmonar aumenta, indicando contração descoordenada entre os ventrículos.

Houve atraso de contração do septo e parede livre, em T1 de 119 ms e em T2 de 121 ms. Na medicina é considerado dissincronia intraventricular quando este atraso septal-parede é maior que 130ms (DUTTA et al, 2024). Desta forma, os valores de IAVs estão dentro da normalidade se consideramos a referências para humanos. No entanto, para cães saudáveis um estudo relata valores para IAVs que possui uma faixa de normalidade ampla (<181ms) limitando a aplicabilidade clínica e seria considerado anormal para humanos (GRIFFITHS et al, 2011). Além do mais, um atraso na contração entres as paredes ventriculares é esperado, sugere-se que dissincronia fisiológica ocorra pela ativação eletromecânica do coração que começa pela base se direcionando ao septo e por fim para o ápice (GARCIA et al, 2023; DUTTA et al, 2024).

A sincronia cardíaca continua sendo uma avaliação limitada para cães visto a pouca informação científica disponível para a espécie, apesar de aparentar ser uma ferramenta amplamente estudada na medicina humana e que confere precocidade no diagnóstico da disfunção sistólica, dessa forma, possui grande potencial e poderá ser

promissora na avaliação de alterações da função cardíaca promovida pela quimioterapia com DOX. Apesar da sua fácil exequibilidade e aplicabilidade os métodos de estudo da sincronia cardíaca para cães ainda não são suficientes para identificar de forma precoce a disfunção sistólica em cães devido à ausência de valores de referência, o que limitou a interpretação dos dados obtidos nesse relato de caso, porém, isso encoraja para que estudos sejam realizados.

5. CONCLUSÃO

A ecocardiográfica convencional não encontrou alterações cardíacas na fração de encurtamento, fração de ejeção e na separação septal do ponto E após dois ciclos de doxorubicina. Aparentemente não houve cardiotoxicidade em dose cumulativa de 60mg/m².

Os valores de sincronia atrioventricular ficaram acima dos valores de corte da medicina. Em relação à sincronia interventricular, os valores se assemelham aos observados por um estudo veterinário precedente, além de estarem dentro da normalidade para a medicina. Houve atraso na contração do septo e parede livre, contudo não é possível identificar se é dissincronia patológica ou fisiológica.

Devido à escassez de dados na medicina veterinária não é possível afirmar que a doxorubicina alterou a sincronia cardíaca e é provável que avaliações ecocardiográficas subsequentes do mesmo paciente evidenciem resultados mais esclarecedores. O presente relato contribuiu com o avanço de dados sobre sincronia cardíaca na veterinária e encoraja a promoção de estudos futuros para determinar valores de referências para cães.

6. REFERÊNCIAS

AGUDELO, D.; BOURASSA, P.; BERUBE, G.; TAJMIR-RIahi, A.; INTERCALATION OF ANTITUMOR DRUG DOXORUBICIN AND ITS ANALOGUE BY DNA DUPLEX: STRUCTURAL FEATURES AND BIOLOGICAL IMPLICATIONS. **International jornal of biological macromolecules**, v. 66, p. 144 – 150, 2014.

ARCAMONE, G.; CASSINELLI, G.; FRANCESCHI, G.; et al.; Structure and physicochemical properties of adriamycin (doxorubicin). International symposium on adriamycin, **Springer**, Berlin, 1972.

BANCO, B.; GRIECO, V.; GIUDICE, C.; Sudden beath in a dog after doxorubicin chemotherapy. **Veterinary pathology**, v. 48, i. 5, p. 1035 – 1037, 2011.

BERG, J.; WEINSTEIN, J.; SPRINGFIEL.; et al. Results of surgery and doxorubicin chemotherapy in dogs with osteosarcoma. **Javma**, v. 206, n. 10, 1995.

BERG, J.; WENSTEIN, M. J.; SPRINGFIELD, D. S.; RAND, W. M.; Results of surgery and doxorubicin chemotherapy in dogs with osteosarcoma. **Journal. am. vet.assoc.**, 1995.

BLUM, R. H.; CARTER, S. K.; ADRIAMYCIN: A new anticancer drug with significant clinical activity. **Annals of internal medicine**, 1974.

BOTELHO, A. F. M.; OLIVEIRA, M. S.; SOTO-BLANCO, B.; MELO, M. M.; Retrospectiva study of pre-anesthetic eletrocardiogram examntion of 700 dogs conducted at the veterinary hospital of UFMG (2013-2014). **Pesq. Vet. Brasil**, v. 36(2), p. 90 – 93, 2016.

CARDINALE, D.; LACOPO, F.; CIPOLLA, C. M.; Cardiotoxicity of anthracyclines. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 7, 2020.

CARVALHO, C. F.; TUDURY, E. A.; NEVES, I.V.; FERNANDES, T. H.T.; GONÇALVES, L.P.; SALVADOR, R.R.C.L.; Eletrocardiografia pré-operatória em 474 cães. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 61, n. 31, p. 590 – 597, 2007.

SILVA, C. E.V.; CAMACHO, A. A.; ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS EM CÃES SOB TRATAMENTO PROLONGADO COM DOXORRUBICINA. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 57, n. 3, p. 300 – 306, 2005.

CHUNG, W. B.; YOUN, H. J.; Pathophysiology and preventive strategies of anthracyclineinduced cardiotoxicity. **Korean journal internal**, 2016.

DALECK, C. R.; NARDI, A. B.; **Oncologia em cães e gatos 2ª edição**. Editora GEN, 2ª ed., pp 363 – 364, 2016.

DAN, L. LI; HILL, J. A.; Cardiomyocyte autophagy and cancer chemotherapy, **Journal Mol. Cell Cardiol**, 2014.

DE ABREU, C. B.; MUZZI, R. A. L.; DE OLIVEIRA, L. E. D. et al.; ARRUDA, P. M.; Cardiomiopatia dilatada em cães: revisão de literatura. **Revista brasileira de ciência veterinária**, v. 26, n. 2, p. 28 – 33, 2019.

DE NARDI, A. B.; GOMES, C. O. M. S.; FONSECA-ALVES, C. E.; DE PAIVA, F. N.; LINHARES, L. C. M.; et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of canine hemangiosarcoma: a review based on a consensus organized by Brazilian Association of Veterinary, Abrovet. **Cancers**, 2023.

DITCHEY, R. V.; LEWINTER, M. M.; HIGGINS, C. B.; Acute effects of doxorubicin (adriacycin) on left ventricular function in dogs. **Internal journal cardiology**, 1984.

DOBSON, J. M.; HOHENHAUS, A. E.; PEASTON, A. E.; Chapter 15 - cancer chemotherapy: small animal clinical pharmacology (second edition). **Elsevier Limited**, p. 330 – 366, 2008.

DUTTA, A.; ALQABBANI, R. R. M.; HAGENDORFF, A.; TAYAL, B.; Understanding the application of mechanical dyssynchrony i patients with heart failure considered for crt. **Journal Cardiovascular Dev. Dis**, v. 11(2), p. 64, 2024

FERRARI, A. D. L. **Avaliação de dessincronia atroventricular em portadores de marca-passo bicameral devido à doença do nó sinusal e bloqueio atrioventricular de primeiro grau**. 2017. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

FUDIM, M.; DALGAARD, F.; FATHALLAH, M.; ISKANDRIAN, A. E.; BORGES-NETO, S.; MECHANICAL DYSSYNCHRONY: HOW DO WE MEASURE IT, WHAT IT MEANS, AND WHAT WE CAN DO ABOUT IT. **ScienceDirect**, v. 28, i. 5, 2021.

FUDIM, M.; BORGES-NETO, S.; UTILITY OF DIASTOLIC DYSSYNCHRONY IN THE SETTING OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY. **Journal of nuclear cardiology**, v. 28, p. 2644 – 2646.

GARCIA, M. I. M.; JIAN, Z.; HATIB, F.; SETTLES, M. C.; PINSKY, M. R.; Relationship between intraventricular mechanical dyssynchrony and left ventricular systolic and diastolica perfomance: na vivo experimental study. **Physiological reports**, v. 11, i. 4, 2023.

GEWRTZ, D. A.; A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. **Biochemical Pharmacology**, v. 57, p. 727 – 741, 1999.

GIEGER, T.; Alimentary lymphoma in cats and dogs. *Veterinary clinics of noth américa: small animal practice*. **Vet. Clin**. North américa small pract., 2011.

HALLMAN, B. E.; HUACK, M. L.; WILLIAMS, L. E.; HESS, P. R.; SUTER, S. E.; Incidence and risk factors associated with development of clinical cardiotoxicity in dogs receiving doxorubicin. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33. i. 2, p. 783 – 791, 2019.

HANAI, K.; TAKABA, K.; MANABE, S.; NAKANO, M.; KOHDA, A.; MATSUO, M. Evaluation of cardiac function by echocardiography in dogs treated with doxorubicin. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 21, p. 1 – 10, 1996.

HOTTA, V. Técnicas avançadas de ecocardiografia. **GEN Guanabara Koogan**, 2015.

KITTLESON, M. D.; COTÉ, E.; The feline cardiomyopathies: hypertrophic cardiomyopathy. **Journal Feline Med. Surg.**, 2021.

LEE, J.; LIAO, A. T.; WANG, S.; L-asparaginase, doxorubicin, vincristine and prednisolone (Ihop) chemotherapy as a first line treatment for dogs with multicentric lymphoma. **Animals**, 2021.

MAULDIN, G.E.; FOX, P.R.; PATNAIK, A.K. et al. Doxorubicin – induced cardiotoxicoses: clinical features in 32 dogs. **J. Vet. Int. Med.**, v.6, p.82-88, 1992.

MCCLENDON, A. K.; OSHEROFF, N.; DNA topoisomerase II, genotoxicity, and cancer. **Mutat Res**, v. 1;623, p. 83 – 97, 2007.

MURPHY, L.; NAKAMURA, R.; GENTILE-SOLOMON, J.; SPAKE, A.; SZLOSEK, D.; Assessment of age, gender, and anxiety on ecg wave form morphology in a large population of domestic dogs. **Sci. Rep**, 2022.

NEUWALD, E. B.; TOURRUCÔ, A. C.; FARAON, A.; OLIVEIRA, S. T.; HLAVAC, N. R. C.; LACERDA, L. A; LASTA, C. S.; GONZALEZ, F. H. D.; Doxorubicin toxicity in 16 dogs with mammary tumors. **World Small Veterinary Associatio World Congress Proceendings**, 2009.

PASCON, J. P. E.; JUNG, G. C.; VALANDRO, M. A.; OLIVEIRA, M. T.; Prevalence, risk factors and survival in dogs with myxomatous valve degeneration. **Arq. Bras. Med. Vt. Zootec.**, v. 73, n. 4, p. 812 – 820, 2021.

PAYNE, J. R.; BRODBELT, D. C.; FUENTES, V. L.; Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the catscan study). **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 17, p 244 – 257, 2015.

RAWAT, P. S.; JAISWAL, A.; KHURANA, A.; JASVINDER, S. B.; NAVIK, U.; Doxorubicin-induced cardiotoxicity: na update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 2021.

RUTE, C. A. S.; CAMACHO, A. A.; NEUROHORMONAL, HEMODYNAMIC, AND ELETROCARDIOGRAPHIC EVALUATIONS OF THE HEALTHY DOGS RECEIVING LONG-TERM ADMINISTRATION OF DOXORUBICIN. **AJVR**, v. 8, 2006.

GHILARDI, S.; PRADELLI, D.; RIZZI, R.; POLLI, M.; BAGARDI, M.; SANTILLI, R. A.; BRAMBILLA, G.; BUSSADORI, C. M.; A study of the inter and intra operator variability on selected echocardiographic measurements in dogs. **Veterinary research comunnications**, v. 47, p. 2323 – 2331, 2023.

SANTILLI, R.; MOISE, N. S.; PARIAUT, R.; et al. Eletrocardiografia de Cães e Gatos - Diagnóstico de Arritmias. 2. ed. São Paulo: MedVet, 2020. 376p.

SCHOBER, K. E.; FONTES, V. L.; Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs. **Am. J. Vet Res**, 2001.

SILVEIRA, S. D.; GHELLER, B. G.; MEIRELLES, A. C. F.; Preoperative eletrocardiographicstudy of dogs at the veterinary hospital of pontificia universidade católica do paraná. **Ciência animal bras.**, v. 19, p. 1 – 12, Goiânia, Brasil, 2018.

SONGBO, M.; LANG, H.; XINYOUNG, C.; BIN, X.; PING, Z.; LINAG, S.; Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. **Toxicology letters**, v. 307, p. 41 – 48, 2019.

SORENMO, K. U.; BAEZ, J. L.; CLIFFORD C. A.; MAULDIN, E.; OVERLEY, B.; et al. Efficacy and toxicity of a dose-intensified doxorubicin protocol in canine hemangiosarcoma. **J vet intern med**, 2004.

SOUZA, R. C. A.; CAMACHO, A. A.; Neurohormonal, hemodynamic and eletrocardiographic evaluations of healthy dogs receiving long-term administration of doxorubicin. **America veterinary medical association**, v. 67, l. 8, 2006.

THORN, C. F.; OSHIRO, C.; MARSH, S.; HERNANDEZ-BOUSSARD, T.; MCLEOD, H.; KLEIN, T. E.; ALTMAN, R. B.; Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. **Pharmacogenet genomics**, v. 21, i. 7, p 440 – 446, 2011.

WENNIGMANN, N.; KNAPP, M.; ANDE, A.; VAIDYA, T. R.; AIT-OU DHIA, S.; Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: molecular mechanisms, preventive strategies and early monitoring. **Molecular Pharmacology**, v. 96, p. 219 – 232, 2019.

WITHROW, D. J.; VAIL, D. M.; Small animal clinical oncology. **Louis Saunders Elsevier**, v.5, 2013.

WOLF, R.; CAMACHO, A. A.; SOUZA, R. C. A.; Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, v. 52, 2000.

YOUNG, R. C.; OZOLS, R. F.; MYERS, C. E.; The antracycline antineoplastic drugs. **The new england journal of medicine**, v. 305, i. 3, 1981.