



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

**AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DE CÃES NATURALMENTE
INFECTADOS POR *Ehrlichia canis***

REJANE DINIZ DOS SANTOS

**Campo Grande – MS
2022**



29

30

REJANE DINIZ DOS SANTOS

31

32

33

34

**AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DE CÃES NATURALMENTE
INFECTADOS POR *Ehrlichia canis***

35

36

37

38

REJANE DINIZ DOS SANTOS

39

Orientadora: Profa. Dra. Veronica Jorge Babo Terra

40

41

42

43

44

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Veterinárias da
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul,
como requisito à obtenção do título de mestre
em Ciências Veterinárias.

45

46

47

48

49

50

51

52

53

Campo Grande – MS

54

2022

25/02/2020

SEI/UFMS - 1798122 - Certificado



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Identificação das endocrinopatias em cães e gatos e sua correlação com dislipidemias e cardiopatias", registrada com o nº 1.112/2019, sob a responsabilidade de **VERONICA JORGE BABO TERRA** - que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL/UFMS, na 1ª reunião ordinária do dia 17/02/2020.

FINALIDADE	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	02/03/2020 a 02/03/2023
Espécie/Linhagem/Raça	<i>Canis familiaris</i> / <i>casuística clínica</i> <i>Felis catus</i> / <i>casuística clínica</i>
Nº de animais	Cães: 50 machos + 50 fêmeas = 100 Gatos: 25 machos + 25 fêmeas = 50
Peso/idade	Não se aplica / Adulto
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	HV Fomez

Fábio José Carvalho Faria
Coordenador da CEUA/UFMS
Campo Grande, 18 de fevereiro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Fabio Jose Carvalho Faria**, **Presidente de Comissão**, em 19/02/2020, às 11:02, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufms.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1798122** e o código CRC **6F9DB6D9**.

https://sei.ufms.br/sei/controlador.php?acao=documento_download_anexo&id_anexo=1069888&infra_sistema=100000100&infra_unidade_atual...

78

79

80



ATA RELATIVA AOS PARECERES DO RELATÓRIO DE QUALIFICAÇÃO DO ALUNA REJANE DINIZ DOS SANTOS NO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS, DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL.

Ata dos pareceres ao relatório para Qualificação, submetido pela aluna REJANE DINIZ DOS SANTOS, com o título: **AValiação Cardiovascular de Cães Naturalmente Infectados por Ehrlichia canis**; como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias. Aos 27 dias do mês de maio de dois mil e vinte e um, informo ter recebido as fichas de avaliações e os respectivos pareceres da Banca Examinadora composta pelos Doutores: **Prof. Dr. Carlos Alberto do Nascimento Ramos**, **Profa. Dra. Giselle Fabricia Reis** e **Profa. Dra. Mariana Isa Poci Palumbo**. Os relatórios foram enviados e o último devolvido no dia 25 de maio de dois mil e vinte e um. Não houve sessão pública em virtude do estado de calamidade pública implantado em todo o território nacional, desta forma para não haver mais prejuízos aos alunos em função dos prazos de defesa optou-se excepcionalmente em adotar o sistema de consultoria *ad hoc*, a semelhança do sistema de defesa de Dissertações e Teses previstos nos regulamentos dos Programas. Computados os pareceres a candidata recebeu 2 (dois) pareceres de aprovação e 1 (um) para reprovação; sendo, portanto considerada **APROVADA**, nos termos da Resolução Nº 37 de 30 de abril de 2019, do Colegiado de Curso do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, e as respectivas fichas de avaliação assinadas pelos membros avaliadores e pelo presidente da sessão. Na condição de presidente da Banca proclamo o resultado e a presente ata foi lavrada e assinada por mim.

Campo Grande (MS), 7 de junho de 2021.

Fernando Paiva

Presidente

SUMÁRIO

RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
INTRODUÇÃO GERAL	10
REVISÃO DE LITERATURA	12
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15
AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DE CÃES NATURALMENTE INFECTADOS POR <i>Ehrlichia canis</i>	20
CONCLUSÕES.....	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
ANEXO.....	40

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....40

Anexo 2. Termo de substituição de projeto.....41

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Porcentagem de cães fêmeas e machos e positividade para <i>E. canis</i> em animais de Campo Grande, MS.....	26
Figura 2 - Valores médios e desvio padrão das hemácias em cães portadores de EMC em comparação ao grupo controle (p=0,017)	26
Figura 3 - Valores médios±desvios-padrão da avaliação hematológica dos grupos Controle e Doente.....	27
Figura 4 - Posicionamento dos animais para exame eletrocardiográfico demonstrando derivações de membros bipolares e monopolares.....	28
Figura 5 - Traçado evidenciando arritmia sinusal em um cão do GD.....	29
Figura 6 - Valores médios e desvio padrão das variáveis ecocardiográficas do estudo da função sistólica ventricular em cães doentes e grupo controle.....	30
Figura 7 – Valores médios e desvio-padrão em cães positivos e negativos para erliquiose canina. Houve diferença significativa entre os grupos (p=0,004).	32
Figura 8 - Valores médios±desvios-padrão da avaliação do Biomarcador Troponina I dos grupos GC e GD.....	33

120

121

122

123

124

125

126

127

LISTA DE ABREVIATURAS

CTN – Troponina cardíaca

CTNI - Troponina cardíaca I

CTNT - Troponina cardíaca T

ECG – Eletrocardiograma

E. Canis – Ehrlichia canis

EMC - Erliquiose Monocítica Canina

FE- Fração de ejeção

FS- Fração de encurtamento

ML – mililitros

MM – milímetros

MV – Milivolts

MS - Metros por segundos

NG – Nanogramas

PCR - reação de polimerase em cadeia

IFI - imunofluorescência indireta

S - Segundos

SNA - sistema nervoso autônomo

TDI – imagem doppler tecidual

128

129

130

131

SANTOS, R.D. AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DE CÃES NATURALMENTE INFECTADOS POR *Ehrlichia canis*. 2022. Mestrado – Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS. 2022

RESUMO

Erliquiose monocítica canina, causada pela bactéria *E. canis*, pode causar anemia grave nos cães e afetar diretamente o sistema cardiovascular. Conforme a gravidade e a fase clínica da erliquiose, lesões cardíacas como miocardite e arritmias podem ser observadas. O eletrocardiograma permite o diagnóstico dos distúrbios do ritmo cardíaco e o ecocardiograma auxilia na detecção de cardiopatias e na avaliação das funções sistólicas e diastólicas ventriculares. Além destes, a troponina I é usada como marcador de lesão cardíaca, pois é liberada na corrente sanguínea quando ocorre lesão do miocárdio, permanecendo circulante enquanto a lesão persistir. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar possíveis lesões cardiovasculares em cães naturalmente infectados com erliquiose em fase subclínica. O presente estudo avaliou 35 cães, sendo 25 positivos para erliquiose canina em exame de PCR, dos quais 16 eram fêmeas e 9 machos. Todos os pacientes foram submetidos aos mesmos exames e divididos em dois grupos, (GC) grupo controle e (GD), grupo doente. Animais com comorbidades e doenças cardíacas estruturais eram excluídos do estudo. Os exames e parâmetros avaliados foram: hemograma, contagem de plaquetas e de hemácias, volume globular, ecocardiograma com as variáveis de função sistólica FE%, FS%, MAPSE, TAPSE e função diastólica TDI E'/A'L, eletrocardiograma para análise de ritmo cardíaco e o biomarcador troponina I. A partir dos resultados foi possível avaliar as possíveis alterações que a *E. canis* pode causar no sistema cardiovascular. Parâmetros como ritmo e função sistólica ou diastólica avaliados não apresentaram alterações em animais do grupo GD quando comparados com o GC. Contudo, quando avaliamos a cTnI neste estudo, os animais do GD apresentaram valores do biomarcador 12,6 vezes maiores (IC95%=2,09-76,7) quando comparados com animais não infectados do GC.

Palavras chave: caninos, *erliquiose monocítica canina*, frequência cardíaca, miocárdio, biomarcador

ABSTRACT

Canine monocytic ehrlichiosis, caused by the bacterium *E. canis*, can cause severe anemia in dogs and directly affect the cardiovascular system. Depending on the severity and clinical phase of the disease, cardiac lesions such as myocarditis and arrhythmias may be observed. The electrocardiogram allows the diagnosis of heart rhythm disorders and echocardiogram assists in the detection of heart diseases and in the evaluation of ventricular systolic and diastolic functions. In addition to these, troponin I is used as a marker of cardiac injury, as it is released into the bloodstream when myocardial injury occurs, remaining circulating for as long as the lesion persists. Thus, the present study aimed to evaluate possible cardiovascular lesions in dogs naturally infected with *E. canis* in the subclinical phase. The present study evaluated 35 dogs, 25 of which were positive for canine ehrlichiosis on PCR, of which 16 were females and 9 males. All patients underwent the same tests and divided in two groups, (CG) control group and (GD), sick group. Animals with comorbidities and structural heart diseases were excluded from the study. The tests and parameters evaluated were: blood count, platelet and red blood cell count, globular volume, echocardiogram with the variables of systolic function E%, FS%, MAPSE, TAPSE and diastolic function TDI E'/A' L, electrocardiogram for heart rhythm analysis and the troponin I biomarker. From the results it was possible to evaluate the possible alterations that *E. canis* cause in the cardiovascular system. Parameters such as systolic or diastolic rhythm and function evaluated did not present alterations in animals of the GD group when compared to the CG. However, when we evaluated the cTnI in this study, animals of the GD presented biomarker values 12.6 times higher (95%CI=2.09-76.7) when compared with healthy not infected animals from CG.

Keywords: canines, canine monocytic ehrlichiosis, heart rate, myocardium, biomarker



CAPÍTULO 1

1.1 INTRODUÇÃO GERAL

O controle do sistema cardiovascular é realizado pelo sistema nervoso autônomo (SNA) e por barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, modificações do sistema respiratório, centro vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador, que fornecem nervos aferentes e eferentes ao coração, na forma de terminações simpáticas por todo o miocárdio e parassimpáticas no nodo sinusal, miocárdio atrial e nodo atrioventricular e que servem diretamente para o controle autônomo da frequência cardíaca (AUBERT et al., 2003; PASCHOAL et al., 2003).

Eventos hemodinâmicos estão ligados ao aumento da atividade simpática, já que com a vasodilatação e viscosidade sanguínea reduzida, há a elevação do débito cardíaco e redução da resistência vascular sistêmica (AIRD et al., 2000; METIVIER et al., 2000).

Uma das desordens bastante comuns na rotina clínica de pequenos animais, a anemia, independente da origem, pode causar alterações cardíacas, pelo aumento da demanda metabólica do coração que pode exceder seu suprimento de oxigênio, levando à hipóxia e infarto do miocárdio (PORTMAN et al., 1995; SZACHNIEWICZ et al., 2003). Além disso, anemia também pode causar alterações na frequência cardíaca e remodelamento cardíaco, devido à hipóxia dos cardiomiócitos e ativação de outros sistemas inflamatórios que interferem no sistema cardíaco (METIVIER et al., 2000; HORWICH et al., 2002). As hemoparasitoses, como por exemplo a Erliquiose Monocítica Canina (EMC) causada pela bactéria *Ehrlichia canis*, são doenças que causam anemia e podem promover lesões cardíacas como a miocardite e assim, causar arritmias (LOBETTI et al., 2005; DINIZ et al., 2008). Essas alterações podem ser causadas tanto pela anemia como por hemorragia miocárdica, vasculite e inflamação sistêmica exacerbada (SCHOBER et al., 2002; SHAW et al., 2004).

A ecocardiografia (ECO) é solicitada para obter informações anatômicas e morfológicas sobre as estruturas cardíacas, fisiologia e repercussão hemodinâmica do

coração. Ajuda no diagnóstico de doenças congênitas e adquiridas do coração, bem como alterações secundárias a diversas doenças sistêmicas, incluindo doenças infecciosas. Através do exame ainda podemos avaliar função sistólica e diastólica do coração (ABDUCH, 2004).

O eletrocardiograma (ECG) é um exame muito utilizado para diagnosticar arritmias, e pode sugerir alterações das câmaras cardíacas e distúrbios eletrolíticos e hipóxia miocárdica, e é um exame que serve como diagnóstico complementar a erliquiose, visto que existem relatos que a doença interfere no ritmo do coração (TILLEY et al., 1995; DINIZ et al., 2008).

O grau de lesões no miocárdio de origem não cardíaca, causadas por hemoparasitoses, por exemplo, pode ser avaliado de maneira não invasiva por biomarcadores cardíacos: aspartato desidrogenase, creatina quinase, mioglobina e troponina cardíaca. Em animais com anemia hemolítica podemos verificar o aumento de concentrações séricas de troponina I, um biomarcador cardíaco detectado na circulação após morte ou lesão de cardiomiócitos. Estudos relatam que a CnTI tende a aumentar em pacientes com erliquiose ainda na fase aguda (KEFFER, 1996; LOBETTI et al., 2005; SPRATT et al., 2005; DINIZ et al., 2008; BOSWOOD, 2009; GOW et al., 2011; GREENE, 2012).

Uma vez que Campo Grande MS é uma região com alta incidência para erliquiose canina (SOARES et al., 2017) e que muitos animais manifestam grande variedade de sinais clínicos da doença, faz-se necessária a melhor compreensão da ação do microrganismo em diversos órgãos, incluindo o coração a fim de incluir a erliquiose como suspeita clínica em animais com arritmias cardíacas e síncope.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Identificar as possíveis alterações eletrocardiográficas, ecocardiográficas e biomarcador miocárdico em cães portadores de *E. canis* diagnosticados por Reação da Polimerase em Cadeia (PCR).

2.2 Objetivos específicos

• Avaliar o comprometimento do distúrbio de condução, estrutural e funcional miocárdico utilizando a eletrocardiografia e ecocardiografia em cães portadores de *E. canis* diagnosticados na PCR.

• Avaliar a presença de lesão miocárdica por meio da mensuração da troponina I cardíaca em cães portadores de *E. canis* diagnosticados na PCR.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A Erliquiose Monocítica Canina (ECM) é uma doença muito comum na rotina de clínica de pequenos animais, sendo relatada em áreas subtropicais e tropicais de todo o mundo, e vem causando altas taxas de mortalidade na população canina (MYLONAKIS et al., 2004; RANI et al., 2011).

É uma doença multissistêmica, transmitida por carrapatos do gênero *Rhipicephalus sanguineus*, causada por uma alfa-proteobactéria intracelular obrigatória, *Ehrlichia canis*, que se replica dentro de células mononucleares no hospedeiro (DUMLER et al., 2007; HARRUS & WANER, 2011; EVERMAN et al., 2011). A doença pode atingir cães de qualquer idade ou sexo e comprometer os animais de diferentes formas e levando a diferentes prognósticos (CASTRO et al., 2004; NAKAGHI et al., 2008).

Laboratorialmente, a trombocitopenia, leucopenia variável e anemia são comumente encontrados em cães portadores de erliquiose (GREENE, 2006). A infecção pode ser classificada em três fases: aguda, subclínica e crônica. Na fase aguda, o paciente pode apresentar sintomas de febre, dispneia, anorexia e linfadenopatia. Caso animal entre na fase assintomática, pode apresentar alterações laboratoriais discretas como trombocitopenia, leucopenia e anemia. Já na fase crônica pode apresentar hemorragias, epistaxe, edema periférico, hipotensão, podendo evoluir para óbito (RISTIC & WOLDEHIWET, 1993). Nessa última fase, a *E. canis* promove uma intensa reação inflamatória, dificultando a eliminação do patógeno, levando ao quadro de vasculite e as lesões em múltiplos órgãos, incluindo o coração (DUMLER et al., 2001; EVERMAN et al., 2011; HARRUS et al., 2011; HARRUS, 2015).

No coração, já foram identificados quadros de miocardite, disfunção sistólica ventricular e aumento das câmaras cardíacas. Comumente ocorre o desenvolvimento de miocardite, inflamação do músculo cardíaco, que reduz a força de contração do coração e pode causar cardiomiopatia dilatada e/ou evoluir para insuficiência cardíaca congestiva. Na fase aguda, alterações de ritmo podem ser encontradas em exames de eletrocardiografia em repouso, como arritmias sinusais e taquicardias. Alguns estudos relatam que complexos ventriculares prematuros podem estar presentes (DINIZ et al., 2008; ELAMM et al., 2012; KREJCI et al., 2016).

Por meio dos sinais clínicos podemos suspeitar de erliquiose, mas para o diagnóstico é essencial a associação de exames laboratoriais como hemograma, visualizando as mórulas de *E. canis* em esfregaços sanguíneos, reação de polimerase em cadeia (PCR) ou mesmo imunofluorescência indireta (IFI) (BIRCHARD & SHERDING, 1998; BABO-TERRA, 2004). PCR têm sido muito utilizada no diagnóstico de *E. canis* devido à alta sensibilidade, mas resultados falso-negativos em virtude de alterações na coleta ou erros analíticos podem ocorrer (MARTIN et al., 2005; DUMLER et al., 2007).

O exame de ecocardiograma (ECO) é considerado o mais importante no diagnóstico de cardiomiopatias na veterinária, pois permite avaliar de forma ampla as estruturas cardíacas, bem como câmaras e valvas, a hemodinâmica, observar ainda função sistólica e diastólica do coração, espessura dos músculos, pontos de fibrose, nódulos e trombos. Ajuda no diagnóstico de doenças congênitas e adquiridas do coração, bem como alterações secundárias a diversas doenças sistêmicas, incluindo doenças infecciosas. Através do exame, ainda podemos avaliar função sistólica e diastólica do coração (ABDUCH, 2004).

O eletrocardiograma (ECG) é o teste padrão ouro para o diagnóstico de arritmias, mas também pode ser usado para demonstrar alterações que levem à suspeita de alargamento das câmaras cardíacas e distúrbios relacionados à hipóxia miocárdica e é um exame que serve como diagnóstico complementar a erliquiose, visto que existem relatos que a doença interfere no ritmo do coração, causando alterações como bloqueio de ramo e alterações de onda T (TILLEY et al., 1995; DINIZ et al., 2008).

Associado ao ECG para verificar a miocardite, o exame de Troponina (cTn) é muito importante. A Troponina cardíaca é uma proteína miofibrilar com duas formas relevantes para o diagnóstico, as proteínas Troponina I (cTnI) e Troponina cardíaca T

(cTnT) que regulam a contração cardíaca. A cTnI é liberada na corrente sanguínea quando ocorre lesão do miocárdio em poucas horas, atingindo o pico máximo em dois dias e permanecendo na corrente sanguínea enquanto a lesão persistir. O exame de Troponina I é o biomarcador conhecido como "padrão ouro" para verificar lesões no miocárdio em humanos, por ter alta especificidade tecidual, baixa concentração sanguínea basal, ser liberada rapidamente na corrente sanguínea e permanecer por longos períodos na circulação (O'BRIEN et al., 2006; O'BRIEN, 2008; WELLS & SLEEPER, 2008). A cTn é utilizada para verificar alterações cardíacas de diversas formas e de várias causas, incluindo doenças infecciosas, bem como a erliquiose (CHURCH et al., 2007; MELLANBY et al., 2007; DINIZ et al., 2008).

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDUCH, M. C. D. Ecocardiografia. In: Carvalho C. F. **Ultra-sonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, p. 287-346, 2004.
- AIRD, B. Clinical and hematologic manifestation of anemia. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. (Ed.). **Schalm's veterinary hematology**. Philadelphia: **Williams & Wilkins**, e. 5, p. 140-150, 2000.
- AUBERT, A.E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports Med**, v. 33, p. 889-919, 2003.
- BABO-TERRA, V. J. **Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento das Hemoparasitoses de Cães e Gatos**. Ciência Animal Brasileira, v. 5, p.73-77, 2004.
- BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**, e.1, 1998.
- BOSWOOD, A. Biomarkers in cardiovascular disease: Beyond natriuretic peptides. **Journal of Veterinary Cardiology**, e. 11, p. 23–32, 2009.
- CASTRO, M. B.; MACHADO, R. Z.; AQUINO, L. P. C. T.; ALESSI, A. C.; TINUCCI-COSTA, M. Experimental acute canine monocytic ehrlichiosis: clinicopathological and immunopathological findings. **Veterinary Parasitology**, v. 5, p. 73-86, 2004.
- CHURCH, W. M.; SISSON, D. D.; OYAMA, M. A.; ZACHARY, J. F.; Third degree atrioventricular block and sudden death secondary to acute myocarditis in a dog. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 9, p. 53–57, 2007.
- DUMLER, J. S.; BARBET, A. F.; BEKKER, C. P.; DASCH, G. A.; PALMER, G. H.; RAY, S. C. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v.51, p.2145–65, 2001.

366 DINIZ, P. P. V. P.; DE MORAIS, H. S. A.; BREITSCHWERDT, E. B.; SCHWARTZ,
 367 D. S. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis. **Journal of**
 368 **Veterinary Internal Medicine, Philadelphia**, v. 22, n. 5, p. 1136-1143, 2008.

369 DUMLER, J. S.; MADIGAN, J. E.; PUSTERLA, N.; BAKKEN, J. S. Ehrlichiosis in
 370 humans: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. **Clinical**
 371 **Infectious Diseases**, v. 45, p. 45-51, 2007.

372 ELAMM, C.; FAIRWEATHER, D.; COOPE, L. T. Pathogenesis and diagnosis of
 373 myocarditis. **Heart**, v. 98, p. 835– 840, 2012.

374 EVERMAN, J. F.; SELLON, R. K.; SYKES, J. E. Viral, Rickettsial, and Chlamydial
 375 Diseases. In: Greene C. Infectious Diseases of the dog and cat. **Elsevier Saunders**, 2011.

376 GOW, D. J.; GOW, A. G.; BELL, R.; SPRATT, D.; CASH, R.; RICKETTS, S.;
 377 ARCHER, J.; MELLANBY, R. J. Serum cardiac troponin I in dogs with primary
 378 immune-mediated haemolytic anaemia. **Journal of Small Animal Practice**, v. 52, n. 5,
 379 p. 259-64, 2011.

380 GREENE, C. E. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. Elsevier Health Sciences:
 381 Amsterdam, e.4, p.227-238. 2013.

382 GRUPI, C.J.; BRITO, F.S.; UCHIDA, A.H. Eletrocardiograma de Longa Duração: o
 383 Sistema Holter – Parte I. **Reblampa**, v.12, p. 86-92, 1999.

384 HARRUS, S.; WANER, T. Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia*
 385 *canis*): an overview. **The Veterinary Journal**, v. 187, p. 292–296, 2011.

386 HARRUS, S. Perspectives on the pathogenesis and treatment of canine monocytic
 387 ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). **The Veterinary Journal**, v. 204, p. 203 – 239, 2015.

388 HORWICH, T.; FONAROW, G. C.; HAMILTON, M. A.; MACLELLAN, W. R.;
 389 BORENSTEIN, J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in
 390 functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart
 391 failure. **Journal of American College of Cardiology, New York**, v. 39, n. 11, p. 1780-
 392 1786, 2002.

393 KEFFER, J. H. Myocardial markers of injury. Evolution and insights. **American Journal**
 394 **of Clinical Pathology**, v. 105, p. 305-320, 1996.

395 KREJCI, J.; MLEJNEK, D.; SOCHOROVA, D.; NEMEC, P. Inflammatory
 396 Cardiomyopathy: A Current View on the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment.
 397 **Biomed Research International**, v. 2016, 2016.

398 LOBETTI, R. G. Cardiac involvement in canine babesiosis. **Journal of the South**
 399 **African Veterinary Association, Pretoria**, v. 76, n. 1, p. 4, 2005.

400 MALIK, M. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological
 401 Interpretation and Clinical Use – Task Force of the European Society of Cardiology and
 402 the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **European Heart Journal**,
 403 p. 354-381. 1996.

404 MARTIN, A. R.; BROWN, G. K.; DUNSTAN, R. H.; ROBERTS, T. K. Anaplasma
 405 platys: an improved PCR for its detection in dogs. **Experimental Parasitology**, v. 109,
 406 p. 176-180, 2005.

407 MELLANBY, R. J.; HENRY, J. P.; CASH, R.; RICKETTS, S. W.; BEXIGA, J. R. D.;
 408 MELLOR, D. J.; Serum cardiac troponin I concentrations in cattle with pericarditis.
 409 **Veterinary Record**, v. 161, p. 454–455, 2007.

410 METIVIER, F.; MARCHAIS, S. J.; GUERIN, A. P.; PANNIER, B.; LONDON, G. M.
 411 Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. **Nephrology Dialysis**
 412 **Transplantation**, v. 15, p. 14-18, 2000.

413 MYLONAKIS, M.E.; KOUTINAS, A.F.; BREITSCHWERDT, E.B.; HEGARTY, B.C.;
 414 BILLINIS, C.D.; LEONTIDES, L.S.; et al. Chronic Canine Ehrlichiosis (Ehrlichia canis):
 415 A Retrospective Study of 19 Natural Cases. **Journal of the American Animal Hospital**
 416 **Association**, v. 40, p. 174–84, 2004.

417 NAKAGHI, A. C. H.; MACHADO, R. Z; TINUCCI-COSTA, M.; ANDRÉ, M. R.;
 418 BALDANI, C. D. Canine ehrlichiosis: clinical, hematological, serological and molecular
 419 aspects. **Ciência Rural**, v. 38, n. 3, 2008.

420 O'BRIEN, P. J.; SMITH, D. E. C.; KNECHTEL, T. J.; MARCHAK, M. A.;
 421 PRUIMBOOM-BREES, I.; BREES, D. J.; SPRATT, D. P.; ARCHER, F. J.; BUTLER,
 422 P.; POTTER, A. N.; PROVOST, J. P.; RICHARD, J.; SNYDER, P. A.; REAGAN, W.
 423 J. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory
 424 animals. **Laboratory Animals**, v. 40, p. 153– 171, 2006.

425 O'BRIEN, P. J. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for
 426 myocardial injury in cardiotoxicity. **Toxicology**, v. 245, p. 206– 218, 2008.

427 OLIVEIRA, M.S.; MUZZI, R.A.L.; ARAÚJO, R.B. Heart rate variability parameters of
 428 myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using
 429 24-hour Holter electrocardiography. **Veterinary Record**, v.170, p.622-625, 2012.

430 PASCHOAL, M.A.; PETRELLUZZI, K.F.S.; GONÇALVES, N.V.O., Controle
 431 autonômico cardíaco durante a execução de atividade física dinâmica de baixa
 432 intensidade. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 13, p.1-
 433 11, 2003.

434 PORTMAN, M. A.; STANDAERT, T. A.; NING, X. Relation of myocardial oxygen
 435 consumption and function to high energy phosphate utilization during graded hypoxia
 436 and reoxygenation in sheep in vivo. **Journal of Clinical Investigation**, v. 95, n. 5, p.
 437 2134, 1995.

438 RANI, P.A.M.A.; IRWIN, P.J.; COLEMAN, G.T.; GATNE, M.; TRAUB, R.J. A survey
 439 of canine tick-borne diseases in India. **Parasites & Vectors**, v. 4, p. 141, 2011.

440 SCHOBER, K. E., CORNAND, C., KIRBACH, B., Serum cardiac troponin I and cardiac
 441 troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. **Journal of the**
 442 **American Veterinary Medical Association**, v. 221, p. 381–388, 2002.

443 SHAW, S. P., ROZANSKI, E. A., RUSH, J. E. Cardiac troponins I and T in dogs with
 444 pericardial effusion. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, p. 322–324, 2004.

445 SOARES, R., RAMOS, C. A., PEDROSO, T., BABO-TERRA, V., CLEVELAND, H.,
 446 ARAUJO, F. Molecular survey of *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis* in dogs from
 447 Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**,
 448 v. 89, p. 301-306, 2017.

449 SPRATT, D. P., MELLANBY, R. J., DRURY, N. & ARCHER, J. Cardiac troponin I:
 450 evaluation I of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. **Journal of Small**
 451 **Animal Practice**, v. 46, p. 139-145, 2005.

452 SZACHNIEWICZ, J., PETRUK-KOWALCZYK, J., MAJDA, J., KACZMAREK, A.,
 453 RECZUCH, K., KALRA, P. R., PIEPOLI, M. F., ANKER, S. D., BANASIAK, W.,

PONIKOWSKI, P. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. **International Journal of Cardiology, Amsterdam**, v. 90, n. 2, p. 303-308, 2003.

TILLEY, L. P., **Essentials of Canine and Feline Eletrocardiography**. Willians and Wilkin, e.2, 1995.

VÁZQUEZ D. M. P., GONZÁLEZ A. J. S. **Cardiologia Clinica de cães e gatos**. MedVet, v.1, c.7, P. 107-144. 2022.

WELLS, S. M.; SLEEPER, M. Cardiac troponins. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 19, p. 235–245, 2008.

CAPÍTULO 2

Artigo formatado conforme normas para publicação na Revista Ciência Rural

SANTOS, R.D. AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR DE CÃES NATURALMENTE INFECTADOS POR *Ehrlichia canis*. 2022. Mestrado – Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS. 2022

RESUMO

Erliquiose monocítica canina, causada pela bactéria *E. canis*, pode causar anemia grave nos cães e afetar diretamente o sistema cardiovascular. Conforme a gravidade e a fase clínica da erliquiose, lesões cardíacas como miocardite e arritmias podem ser observadas. O eletrocardiograma permite o diagnóstico dos distúrbios do ritmo cardíaco e o ecocardiograma auxilia na detecção de cardiopatias e na avaliação das funções sistólicas e diastólicas ventriculares. Além destes, a troponina I é usada como marcador de lesão cardíaca, pois é liberada na corrente sanguínea quando ocorre lesão do miocárdio, permanecendo circulante enquanto a lesão persistir. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar possíveis lesões cardiovasculares em cães naturalmente infectados com erliquiose em fase subclínica. O presente estudo avaliou 35 cães, sendo 25 positivos para erliquiose canina em exame de PCR, dos quais 16 eram fêmeas e 9 machos. Todos os pacientes foram submetidos aos mesmos exames e divididos em dois grupos, (GC) grupo controle e (GD), grupo doente. Animais com comorbidades e doenças cardíacas estruturais eram excluídos do estudo. Os exames e parâmetros avaliados foram: hemograma, contagem de plaquetas e de hemácias, volume globular, ecocardiograma com as variáveis de função sistólica FE%, FS%, MAPSE, TAPSE e função diastólica TDI E' / A' L, eletrocardiograma para análise de ritmo cardíaco e o biomarcador troponina I. A partir dos resultados foi possível avaliar as possíveis alterações que a *E. canis* pode causar no sistema cardiovascular. Parâmetros como ritmo e função sistólica ou diastólica avaliados não apresentaram alterações em animais do grupo GD quando comparados com o GC. Contudo, quando avaliamos a cTnI neste estudo, os animais do GD apresentaram valores do biomarcador 12,6 vezes maiores (IC95%=2,09-76,7) quando comparados com animais não infectados do GC.

Palavras chave: caninos, *erliquiose monocítica canina*, frequência cardíaca, miocárdio, biomarcador

ABSTRACT

Canine monocytic ehrlichiosis, caused by the bacterium *E. canis*, can cause severe anemia in dogs and directly affect the cardiovascular system. Depending on the severity and clinical phase of the disease, cardiac lesions such as myocarditis and arrhythmias may be observed. The electrocardiogram allows the diagnosis of heart rhythm disorders and echocardiogram assists in the detection of heart diseases and in the evaluation of ventricular systolic and diastolic functions. In addition to these, troponin I is used as a marker of cardiac injury, as it is released into the bloodstream when myocardial injury occurs, remaining circulating for as long as the lesion persists. Thus, the present study aimed to evaluate possible cardiovascular lesions in dogs naturally infected with *E. canis* in the subclinical phase. The present study evaluated 35 dogs, 25 of which were positive for canine ehrlichiosis on PCR, of which 16 were females and 9 males. All patients underwent the same tests and divided in two groups, (CG) control group and (GD), sick group. Animals with comorbidities and structural heart diseases were excluded from the study. The tests and parameters evaluated were: blood count, platelet and red blood cell count, globular volume, echocardiogram with the variables of systolic function E%, FS%, MAPSE, TAPSE and diastolic function TDI E'/A' L, electrocardiogram for heart rhythm analysis and the troponin I biomarker. From the results it was possible to evaluate the possible alterations that *E. canis* cause in the cardiovascular system. Parameters such as systolic or diastolic rhythm and function evaluated did not present alterations in animals of the GD group when compared to the CG. However, when we evaluated the cTnI in this study, animals of the GD presented biomarker values 12.6 times higher (95%CI=2.09-76.7) when compared with healthy not infected animals from CG.

Keywords: canines, canine monocytic ehrlichiosis, heart rate, myocardium, biomarker

INTRODUÇÃO

Uma das desordens bastante comuns na rotina clínica de pequenos animais, a anemia, independente da origem, pode causar alterações cardíacas, pelo aumento da demanda metabólica do coração que pode exceder seu suprimento de oxigênio, levando à hipóxia e infarto do miocárdio (PORTMAN et al., 1995; SZACHNIEWICZ et al., 2003). Além disso, anemia também pode causar alterações na frequência cardíaca e remodelamento cardíaco, devido à hipóxia dos cardiomiócitos e ativação de outros sistemas inflamatórios que interferem no sistema cardíaco (METIVIER et al., 2000, HORWICH et al., 2002).

As hemoparasitoses, como por exemplo a Erliquiose Monocítica Canina (EMC) causada pela bactéria *Ehrlichia canis*, são doenças que causam anemia e podem promover lesões cardíacas como a miocardite e causar arritmias (LOBETTI et al., 2005; DINIZ et al., 2008). Essas alterações podem ser causadas tanto pela anemia bem como por hemorragia miocárdica, vasculite e inflamação sistêmica exacerbada (SCHOBER et al., 2002; SHAW et al., 2004).

Podemos suspeitar de erliquiose através dos sinais clínicos, porém para chegar ao diagnóstico é essencial a associação de exames laboratoriais como hemograma, visualizando as mórulas de *E. canis* em esfregaços sanguíneos, reação de polimerase em cadeia (PCR) ou mesmo imunofluorescência indireta (IFI) (BIRCHARD & SHERDING, 1998; BABO-TERRA, 2004).

A ecocardiografia é solicitada para obter informações sobre as estruturas cardíacas anatômica, fisiologia e repercussão hemodinâmica do coração (ABDUCH et al., 2004).

O eletrocardiograma (ECG) é um exame muito utilizado para diagnosticar arritmias, e pode auxiliar na avaliação de sobrecarga das câmaras cardíacas e distúrbios eletrolíticos e hipóxia miocárdica (TILLEY et al., 1995).

O grau de lesões no miocárdio de origem não cardíaca, causadas por hemoparasitoses, por exemplo, pode ser avaliado de maneira não invasiva por biomarcadores cardíacos: aspartato desidrogenase, creatina quinase, mioglobina e troponina cardíaca.

Em animais com anemia hemolítica podemos verificar o aumento de concentrações séricas de Troponina I (cTnI), um biomarcador cardíaco detectado na circulação após morte ou lesão de cardiomiócitos (KEFFER et al., 1996; LOBETTI et al., 2005; SPRATT et al., 2005; DINIZ et al., 2008; BOSWOOD et al., 2009; GOW et al.; 2011).

Uma vez que Campo Grande MS é uma região com alta incidência para erliquiose canina (SOARES et al., 2017) e que muitos animais manifestam grande variedade de sinais clínicos da doença, faz-se necessária a melhor compreensão da ação do microorganismo em diversos órgãos, incluindo o coração a fim de incluir a erliquiose como suspeita clínica em animais com arritmias cardíacas e síncope.

MATERIAL E MÉTODO

Foram selecionados 35 cães, sem critérios em relação a idade, raça, sexo e peso, que se enquadravam no estudo, provenientes do atendimento do Hospital Veterinário da UFMS E clínicas particulares da cidade de Campo Grande MS nos períodos de abril de 2021 a junho de 2022 para atendimentos de rotina. Os tutores assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) autorizando a participação de seu animal na pesquisa científica (Anexo 1) logo após a suspeita da infecção por *E. canis*. Além disso, o estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS (protocolo nº 1.112/2019). Todos os esforços foram feitos para minimizar o desconforto dos animais.

Foram formados dois grupos, grupo controle (GC) composto por 10 (n=10) cães hígidos, machos e fêmeas, de raças e idades variadas. Foram considerados hígidos em função da ausência de alterações em exames físico, laboratoriais e exame de ecocardiografia.

E grupo doente (GD) composto por 25 cães positivados para *E. canis* comprovados por exame de PCR, e exclusão de *Leishmania spp.*, em exames de PCR, sem sinais clínicos, e alterações laboratoriais importantes, com ausência de cardiopatias estruturais em exame de ecocardiograma.

Os critérios de exclusão dos animais para participar do estudo foram positividade de leishmaniose, alguma doença crônica conhecida, alterações evidentes em exames laboratoriais e doença estrutural cardíaca.

Após a triagem e realização dos exames de PCR para *E. canis* e *Leishmania spp.*, em todos os cães do estudo e obtenção dos grupos, foram realizados hemograma, contagem de plaquetas e hemácias, e volume globular

O ecocardiograma foi realizado com o aparelho de ultrassonografia com programação exclusiva para cardiologia e transdutores de modelo setorial 6S pediátrico e 3Sc adulto GE Logiq e. A escolha do transdutor variava de acordo com o porte do animal e este exame é considerado o padrão ouro para excluir doenças estruturais cardíacas no paciente. Os posicionamentos e mensurações das variáveis ecodopplercardiográficas seguiram as recomendações de Boon (2011). Para a realização do exame, os cães foram posicionados em decúbito lateral direito sobre um colchão específico para o exame ecocardiográfico, onde se acessa a janela paraesternal direita utilizando o eixo curto, em plano papilar, aplicando o Modo-M para mensurar as variáveis de Fração de ejeção (FE) e Fração de encurtamento (FS) pelo método Teicholz.

Em seguida os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo para a obtenção da janela paraesternal esquerda onde utilizamos as imagens do eixo apical, 4 câmeras para obtenção de MAPSE (excursão sistólica do plano do ânulo mitral) e TAPSE (excursão sistólica do plano do ânulo tricúspide). Ainda nesse decúbito, obtivemos as variáveis diastólicas, pelo método Doppler tecidual (TDI), utilizando-se a razão E'/A' da parede lateral do ventrículo esquerdo (SHOBER et al., 2001; CHETBOUL et al., 2007; SCHOBER et al., 2008; PARIAUT et al., 2012; CHETBOUL et al., 2015; VAZQUEZ et al., 2022).

Após a exclusão de doenças estruturais, os animais foram submetidos ao exame de eletrocardiograma e à coleta de sangue para análise de Troponina I. Os registros de ritmo e frequência cardíaca foram obtidos por um eletrocardiógrafo digital Incardio® (InPulse) por um período máximo de 25 minutos, em todas as derivações, bipolares e unipolares aumentadas, com velocidade de 50mm/s e sensibilidade $N=1mV$, com o animal em posição quadrupedal ou em decúbito lateral direito (FILIPPI, 2011; SANTILLI et al., 2020). Os dados eletrocardiográficos foram transcritos para o computador e analisados posteriormente ao registro. Os exames foram disponibilizados na plataforma digital de análise InCardio Duo 2.3.3® (InPulse) de modo a para interpretação do traçado e obter-se o ritmo.

Para a análise da Troponina I, foi coletado 1ml de sangue venoso em seringa descartável do modelo Gasom Hepari lítio. Os critérios de rejeição das amostras foram soro hemolisado, icterico ou lipêmico. O kit utilizado para o exame foi o I-STAT CARTRIDGE TROPONIN I (CTNI) - Abbott ® para análise quantitativa da troponina cardíaca, tendo como valores de referência 0,00 a 0,03ng/ml seguindo a referência de OYAMA e SISSON (2004).

As informações sobre as variáveis hematológicas (contagem de plaquetas e de hemácias, volume globular), variáveis cardíacas como funções sistólica e diastólica e Troponina I foram tabuladas em planilhas eletrônicas para as análises estatísticas de comparação entre os grupos positivo e negativo para *E. canis*. Além de estatística descritiva para todas as variáveis, os dados quantitativos foram analisados pelos testes de ANOVA seguida de teste de Tukey ou Kruskal-Wallis seguido de teste de Dunn. Variáveis qualitativas foram analisadas através de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, seguido do cálculo de *odds ratio* (OR) para avaliação da razão de chances. Para todas as análises foi considerado o nível de significância de 5% ($p=0.05$; IC 95%).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 35 animais avaliados, entre os grupos GC e GD 24 eram fêmeas e 11 eram machos, sendo que o grupo GD era composto por 16 fêmeas e 9 machos ($p=0,36$), de diversas idades e raças. Estudos relatam que a EMC não tem predisposição para raça, sexo ou idade (SOUZA et al., 2010). Alguns autores relatam que ainda não existe conclusão sobre esse dado e a maioria dos trabalhos não cita diferenças entre gêneros (YARCE et al., 2015). Entretanto, HERNÁNDEZ et al. (2006) relatam que as fêmeas tendem a ser mais infectadas do que os machos e BORIN et al. (2009) também afirmaram ter encontrado maior número de fêmeas portadoras de erliquiose. Em nosso estudo, apesar da análise estatística não ter apontado diferença entre sexo, o número de fêmeas incluídas excedia o de machos, o que pode ter levado à consideração de maior predisposição de fêmeas à doença.

Figura 1: Porcentagem de cães fêmeas e machos e positividade para *E. canis* em animais de Campo Grande, MS.

	Sexo dos animais		
	GD	GP	Total
Fêmeas	16	8	24
Machos	9	2	11

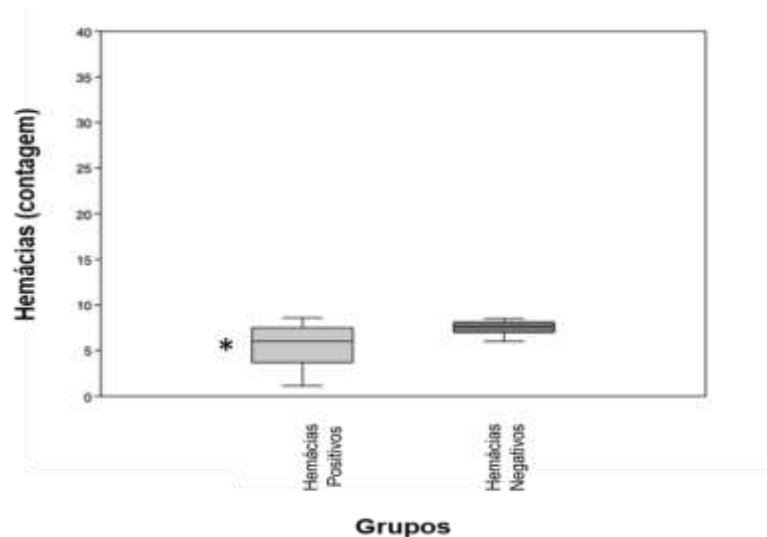
Não há diferença significativa entre os grupos (Qui-quadrado=0,86; p=0,36)

661

662 Após o animal ser infectado, ele passa pela fase aguda e pode ficar na fase
663 subclínica por alguns meses. Nesta fase, sintomas clínicos e/ou alterações hematológicas
664 geralmente são discretos ou ausentes (HARRUS & WANER, 2011).

665 Pacientes portadores da doença normalmente apresentam anemia do tipo
666 normocítica normocrômica. A anemia observada em animais com erliquiose ocorre por
667 supressão da atividade eritropoiética, piorando ao longo do tempo (HARRUS et al.,
668 2015). Os animais diagnosticados com erliquiose no presente estudo eram assintomáticos,
669 e nos exames hematológicos os valores de plaquetas e o volume globular não
670 apresentaram alterações significativas, porém os valores de hemácias estavam diminuídos
671 quando comparados com animais saudáveis, apresentando diferença estatisticamente
672 significativa (p=0,017).

673 **Figura 2** Valores médios e desvio padrão das hemácias em cães portadores de
674 EMC em comparação ao grupo controle (p=0,017).



Atuação do sistema monocítico-fagocitário, lise celular pela ação do sistema complemento e supressão da eritropoiese na medula óssea podem ser os mecanismos apontados como responsáveis pelo quadro anêmico da erliquiose (MOREIRA et al., 2003). Apesar de anemia e trombocitopenia serem caracterizadas como achados sugestivos para EMC, estes não são exclusivos, já que as manifestações clínicas e hematológicas apresentadas em cães com infecção por *E. canis* normalmente são inespecíficas (NELSON & COUTO, 2010; SOUSA et al., 2010). Para HARRUS et al. (1998), a contagem de plaquetas está diminuída em todas as fases da doença e é um indicador para se suspeitar de EMC. Tal fato não foi visualizado no presente estudo, no qual a contagem de plaquetas não diferiu estatisticamente entre os grupos doentes e o grupo controle. No estudo realizado por MATOS et al. (2021) não foram encontradas alterações em volume globular, tal como em nosso estudo. Caso os cães desse estudo venham a evoluir para a fase crônica, é esperado que apresentem diminuição nos valores de hemácias, hematócrito e trombocitopenia.

Figura 3 - Valores médios±desvios-padrão da avaliação hematológica dos grupos Controle e Doente

Avaliação Hematológica			
	Plaquetas	Volume globular	Hemácias
GD	343.880± 209059,26	35,4±12,9	5,56 ± 2,11*
GC	350.300± 106345,40	40,2±7,33	10,317 ±9,05*

Diferença significativa entre os grupos (Kruskal-Wallis e Dunn corrigido por Bonferroni $p=0,017$)

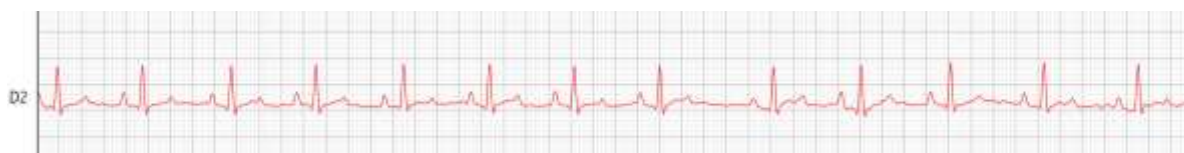
Na avaliação eletrocardiográfica não foram observadas alterações em ritmo ou malignidades em animais com EMC ou animais saudáveis sendo ($p=0,52$). A arritmia sinusal foi predominante, seguida de ritmo sinusal e por último, taquicardia sinusal que estava presente em todos os grupos

Figura 4 - Posicionamento dos animais para exame eletrocardiográfico demonstrando derivações de membros bipolares e monopolares



Fonte: acervo pessoal

Figura 5- Traçado evidenciando arritmia sinusal em um cão do GD



Fonte: acervo pessoal

No estudo realizado por FERREIRA et al. (2017) observando o ritmo cardíaco em cães com erliquiose e no grupo controle, o ritmo predominante foi a arritmia sinusal, assim como no estudo realizado por Champion et al. (2013), no qual a arritmia sinusal foi o ritmo mais frequente. Tais achados corroboram o que encontramos nos pacientes que participaram desse estudo. Entretanto, nossos resultados diferem dos apresentados por DINIZ et al. (2008), que citaram que 35% dos animais infectados com *E. canis* apresentaram alterações de ritmo moderadas e graves, como complexos ventriculares prematuros e taquicardia supraventricular.

Provavelmente essas alterações estavam presentes porque os pacientes encontravam-se em fase crônica e/ou possuíam comorbidades naquele estudo ou até mesmo pelo tempo de realização da pesquisa, ao contrário dos cães deste trabalho, que eram assintomáticos.

Em relação ao estudo da função sistólica do VE e VD, não foram observadas diferenças significativas nas variáveis FE%, FS%, MAPSE e TAPSE entre os cães do grupo doente e o controle. Esses achados sugerem que a função sistólica ventricular permanece funcional nesses cães, como descrito na Figura 6.

Figura 6 - Valores médios e desvio padrão das variáveis ecocardiográficas do estudo da função sistólica ventricular em cães doentes e grupo controle.

699

Avaliação Ecocardiográfica					
	Função sistólica				Função diastólica
	MAPSE	TAPSE	FE%	FS%	a'/e'L
GD	0,78±0,27	12,46±3	72,8 ±12,35	40,2±11,89	0,98±1,03
GC	0,89±0,22	13,87±4,44	74±10	41,7±11,28	1,85±3,35

Não houve diferença significativa entre os grupos (ANOVA ou Kruskal-Wallis $p > 0,05$)

700

701 Entre os métodos mais utilizados para determinar a função sistólica do VE estão
702 a fração de encurtamento e fração de ejeção. Essas variáveis fornecem informações
703 valiosas das condições hemodinâmicas do paciente (SCHOBER et al., 2009; BOON,
704 2011; SARGENT et al., 2015). CHETBOUL & SURESH (2015) explicam que a FE e FS
705 encontradas pelo modo M, apesar de ser uma das primeiras técnicas obtidas na
706 ecocardiografia, ainda pode ser utilizada na rotina clínica. Autores como BOON (2011)
707 concordam que a fração de ejeção também é a mais utilizada, e representa a quantidade
708 de sangue que deixou o ventrículo esquerdo durante a sístole. Alguns estudos revelam
709 que a hiperfunção sistólica pode estar relacionada à anemia (SPOTSWOOD et al., 2005).
710 Vale ressaltar que a função sistólica do coração, por sua vez, depende de fatores como
711 frequência cardíaca, pré-carga, pós-carga e contratilidade (BOON, 1998). Se o paciente
712 porventura já apresentar alguma cardiopatia, esses parâmetros sistólicos podem estar
713 ainda mais alterados, ou seja, a fração de ejeção será ainda mais prejudicada devido à
714 redução de bombeamento sanguíneo (BAHL et al., 1992). Os pacientes do nosso estudo
715 estavam em fase assintomática e não possuíam cardiopatia e talvez seja por isso que nas
716 variáveis avaliadas não apresentaram alterações na função sistólica dos ventrículos
717 esquerdo e direito.

Outro parâmetro importante e muito utilizado para avaliação sistólica do ventrículo esquerdo pelo modo M é o MAPSE (HU et al., 2012). Quando diminuído, o MAPSE indica disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e serve como parâmetro de prognóstico para alterações cardíacas importantes e sugere risco de mortalidade em pacientes cardiopatas (ALAM et al., 1990; EMILSON et al., 2000; BRANDE et al., 2002). O MAPSE serve para analisar o movimento gerado pelo anel mitral, que passa a diminuir com o passar da idade dos animais, mas apenas nos que tem a FE normal (BOON, 2011; CHETBOUL et al., 2015). Nos animais avaliados no estudo o MAPSE encontrava-se dentro da normalidade, de acordo com o peso dos animais e a maioria estava com a FE normal.

O TAPSE é um dos parâmetros utilizados para avaliar a função sistólica do ventrículo direito, e quando reduzido pode indicar disfunção sistólica do ventrículo direito (VAZQUEZ et al., 2022). É uma análise fácil de fazer, e é muito confiável em relação a comprometimento da função sistólica (PARIAUT et al., 2012; VISSER et al., 2014). Os valores de referência do TAPSE são fixos e de acordo com o peso do animal (VISSER et al., 2015). Os parâmetros avaliados no trabalho seguiram os valores de referência de acordo com o peso dos pacientes e não demonstraram alterações de disfunção sistólica do ventrículo direito em animais com ou sem erliquiose.

O Doppler tecidual transmitral foi método utilizado para a avaliação da função diastólica do ventrículo no estudo, sendo a variável de escolha razão E'/A' Lateral, em animais de ambos os grupos, e não houve diferenças significativas sendo ($p=0,86$). Estudos relatam que a utilização do TDI é ideal para avaliar a função do miocárdio, bem como a correta avaliação da função diastólica (SILVA et al., 2002). As mensurações do TDI não são influenciadas pela idade do paciente (VAZQUEZ et al., 2022). Através do TDI, é possível encontrar alterações na função sistólica e diastólica antes mesmo que os pacientes apresentem sinais de Insuficiência cardíaca congestiva ou que apresentem alterações nos parâmetros do exame de ecocardiograma convencional (CHETBOUL et al., 2004). Os pacientes do estudo eram clinicamente saudáveis e não apresentavam doenças cardíacas, sendo essa possibilidade para os pacientes com valores dentro da normalidade nos parâmetros avaliados.

A troponina I cardíaca está presente no musculo miocárdio associada às miofibrilas. E é considerada como biomarcador preferencial para diagnosticar lesão o

miocárdio (JAFFE et al., 2000; DUNN et al., 2011). O biomarcador cTnI é utilizado para encontrar lesões cardíacas iniciais, cardiopatias assintomáticas, insuficiência cardíaca congestiva e determinar o prognóstico das doenças (BOSWOOD, 2007; REYNOLDS; OYAMA, 2008; MACDONALD, 2010; RIBEIRO, 2010; ERIKSSON et al., 2014; SCHOBBER et al., 2010).

Quando avaliamos o biomarcador cTnI no estudo, notamos que os pacientes infectados com *E. canis* estavam em fase subclínica ou assintomática e apresentaram aumento significativo nos índices de troponina ($p=0,004$) quando comparados com animais saudáveis, e o resultado do OR foi significativo, indicando que as chances de animais com a doença apresentarem troponina elevada, mesmo que em fase inicial, foi 12,6 vezes maior (IC95%=2,09-76,7) quando comparada com animais saudáveis.

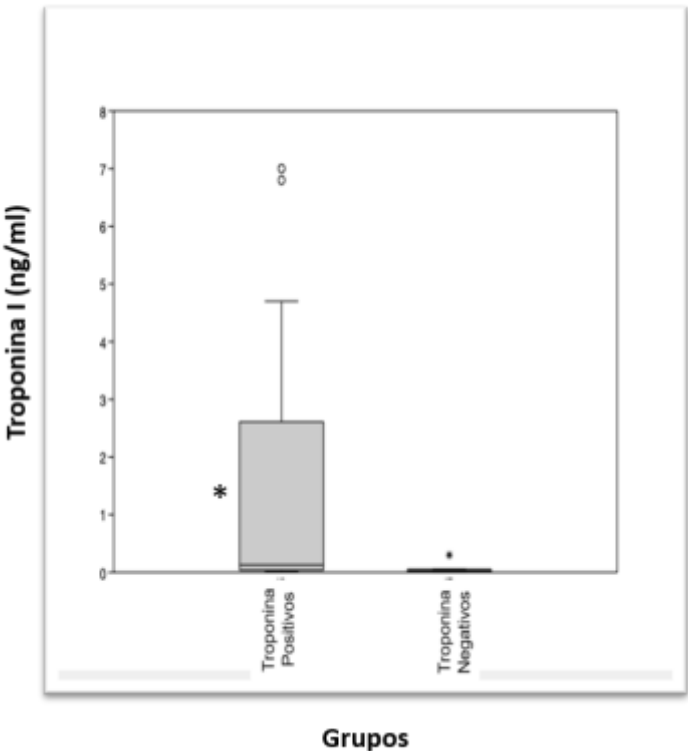


Figura 7 – Valores médios e desvio-padrão em cães positivos e negativos para erliquiose canina. Houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,004$).

Alguns estudos com pacientes com erliquiose observaram índices elevados de troponina cardíaca I, mesmo na fase aguda (GREENE, 2012). Isso deve ocorrer devido ao fato que a EMC pode causar alterações cardiovasculares, como hemorragia endocárdio, mas ainda não está comprovado se essas lesões ocorrem pela ação direta da bactéria ou se secundárias à coagulação intravascular ou ainda devido à resposta inflamatória sistêmica presente em casos crônicos (PRICE et al., 1983; KITTLESON et al., 1998). No presente estudo, os pacientes infectados encontravam-se na fase assintomática da doença e apresentam índices elevados de troponina, e os mesmos não possuíam doenças cardíacas ou outras comorbidades, porem poderiam estar iniciando miocardite.

Figura 8 - Valores médios±desvios-padrão da avaliação do Biomarcador Troponina I dos grupos GC e GD.

Avaliação Troponina	
GD*	1,4772± 2,17
GC	0,055± 0,08

*Diferença significativa entre os grupos (Kruskal-Wallis seguido de Dunn p=0,04)

CONCLUSÃO

Cães infectados com *E. canis* em fase subclínica demonstraram ausência de alterações na função sistólica esquerda e direita e diastólica no estudo da ecocardiografia convencional bem como nas alterações eletrocardiográficas. A Troponina I se mostrou um biomarcador precoce para a presença de morte de miócitos em cães naturalmente infectados por *E. canis*, na fase subclínica assintomática. Mais estudos relacionados ao tema com uma população maior de animais são recomendados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANJOS, D. S.; CINTRA, C. A.; ROCHA, J. R.; JUNIOR, D. P. BIOMARCADORES CARDÍACOS – UM ALIADO NO PROGNÓSTICO DAS CARDIOPATIAS EM PEQUENOS ANIMAIS. **Revista Investigação Medicina Veterinária**, ed.14, c.6, p.38-45, 2015.
- ANAVEKAR, N.S.; GERSON. D.; SKALI, H. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. **Echocardiography**, c.24, p.452-456, 2007.
- ALAM, M.; HOGLUND, C.; THORSTRAND, C.; PHILIP, A. Atrioventricular plane displacement in severe congestive heart failure following dilated cardiomyopathy or myocardial infarction. **Journal of Internal Medicine**, p.569-575, 1990.
- BABO-TERRA, V. J. Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento das Hemoparasitoses de Cães e Gatos. **Ciência Animal Brasileira**, v. 5, p.73-77, 2004.
- BAHL, V. K.; MALHOTRA, O. P.; KUMAR, D. et al. Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic severe anemia: a combined M-mode, two-dimensional and Doppler echocardiographic study. **American Heart Journal**, v.124, n.6, p.1516-1523, 1992.
- BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, e.1, 1998.
- BRAND, B.; RYDBERG, E.; ERICSSON, G.; GUDMUNDSSON, P.; WILLENHEIMER, R. Prognostication and risk stratification by assessment of left atrioventricular plane displacement in patients with myocardial infarction. **International Journal of Cardiology**, p.35-41, 2002.
- BONAGURA, J.D.; SCHOBBER, K.E. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease?. **Journal of Small Animal Practice**, 2009.
- BOON, J.A. **Manual of veterinary echocardiography**. Baltimore: Williams & Wilkins. p.487, 1998.

837 BOON, J. A. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: **Veterinary**
838 **echocardiography**, e.2, p.151-260, 2011.

839 CAMACHO, A.A.; PEREIRA, P.M. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca congestiva
840 em pequenos animais. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e**
841 **Zootecnia do CRMV-SP**. São Paulo, v.2, n.1, p.34-38, 1999.

842 CHAMPION, T.; FRANCOY, C.; BUENO, P. N.; GLAUCIA; CAMACHO, A.A.
843 Electrocardiographic evaluation and serum cardiac troponin I levels in anemic dogs with
844 blood parasitoses. **Semina: Ciências Agrárias**. v.34, n.6, 2013.

845 CHETBOUL, V.; SAMPEDRANO, C.; TESTAULT, I.; POUCHOLON, J.L. Use of
846 tissue Doppler imaging to confirm the diagnosis of dilated cardiomyopathy in a dog with
847 equivocal echocardiographic findings. **Journal of the American Veterinary Medical**
848 **Association**, p.1877-1880, 2004.

849 CHETBOUL, V.; GOUNI,V.; SAMPEDRANO, C. C.; TISSIER, R.; SERRES, F.;
850 POUCHOLON JL. Assessment of regional systolic and diastolic myocardial function
851 using tissue Doppler and strain imaging in dogs with dilated cardiomyopathy. **Journal**
852 **Veterinary Internal Medicine**, e.21, p.719-30, 2007.

853

854 CHETBOUL, V. BUSSADORI, C. MADRON, E. **Clinical Echocardiography of the**
855 **Dog and Cat (English Edition)**. Elsevier Masson, e.1, 2015.

856 DINIZ, P.P.V.P.; DE MORAIS, H.S.A.; BREITSCHWERDT, E.B.; SCHWARTZ, D.S.
857 Serum Cardiac Troponin I Concentration in Dogs with Ehrlichiosis. **Journal Veterinary**
858 **Internal Medicine**, v.22, p.1136-1143, 2008.

859 DUNN, M.E.; COLUCCIO, D.; HIRKALER, G. The complete pharmacokinetic profile
860 of serum cardiac troponin I in the rat and the dog. **Toxicological Sciences**, v.132, p.368-
861 373, 2011.

862

863 EMILSSON, K.; WANDT B. The relation between ejection fraction and mitral annulus
864 motion before and after direct-current electrical cardioversion. **Clinical Physiology**,
865 p.218-224, 2000.

866 FERREIRA, G. B.; FILIPPI, M. G.; PAES, A. C.; LOURENÇO, M. L. G.
 867 Electrocardiographic evaluation in dogs with monocytic ehrlichiosis. **Journal of**
 868 **Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP**, v.15, n.2, p.38-44, 2017.

869 FILIPPI, L.H. **Eletrocardiograma na medicina veterinária**. Editora Roca, e.1, 2011.

870 GREENE, C. **Ehrlichia and Anaplasma Infectious diseases of the dog and cat**.
 871 Elsevier, e.4, p. 227-238, 2012.

872 HARRUS, S.; WANER, T; AIZENBERG, I; FOLEY, J.E.; POLAND, A. M; BARK H.
 873 Amplification of ehrlichial DNA from dogs 34 months after infection with *Ehrlichia*
 874 *canis*. **Journal of Clinical Microbiology**, p.73-76, 1998.

875 HARRUS, S.; WANER, T; NEER, T. M. *Ehrlichia canis* infection. In: Greene CE.
 876 **Infectious diseases of the dog and cat**. Elsevier. e.4, p.227-56, 2015.

877 HERNÁNDEZ, G. Frecuencia y alteraciones hematológicas asociadas a Ehrlichia spp. en
 878 perros atendidos en consulta privada en el municipio de Boca del Río, Veracruz.
 879 **Repositorios Latino Americanos**, 2006.

880 HU, K.; LIU, D.; HERRMANN, S.; NIEMANN, M. GAUDRON, P. D.; VOELKER, W.;
 881 ERTL, G.; BIJNENS, B.; WEIDEMANN, F.; Clinical implication of mitral annular plane
 882 systolic excursion for patients with cardiovascular disease. **European Heart Journal:**
 883 **Cardiovascular Imaging**, p. 205-12, 2012.

884 JAFFE, A.S., RAVKILDE, J.; ROBERTS, R.; NASLUND, U.; APPLE, F.S.;
 885 GALVANI, M. It's time for a change to a troponin standard. **Circulation**, p.1216-1220,
 886 2000

887 KITTLESON, M. D.; KIENLE, R. D. Primary myocardial disease leading to chronic
 888 myocardial failure (dilated cardiomyopathy and related diseases). **Small animal**
 889 **cardiovascular medicine**. p.319-346, 1998.

890 LADENSON, J.H. A personal history of markers of myocyte injury [myocardial
 891 infarction]. **Clinical Chimica Acta**, v.381, n.1, p.3-8, 2007.

892 LOBETTI, R.; DVIR, E.; PEARSON, J. Cardiac troponins in canine babesiosis. **Journal**
 893 **of Veterinary Internal Medicine**, v.16, n. 1, p.63-68, 2002.

894 MACDONALD, K. Infective endocarditis in dogs: diagnosis and therapy. **Veterinary**
895 **Clinics of North America: Small Animal Practice**, p.665-684, 2010.

896

897 MATOS, W.R.; LIMA, A.B. Alterações hematológicas em cães diagnosticados com
898 Erliquiose Monocítica Canina. **Journal of the Health Sciences Institute**, p.24-28, 2021.

899 MOREIRA, S.M.; BASTOS, C.V.; ARAÚJO, R.B. Estudo retrospectivo (1998 a 2001)
900 da erliquiose canina em Belo Horizonte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária**
901 **e Zootecnia**, E.55, 2003

902 NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. Elsevier, E.4,
903 p.167, 2010.

904 OYOMA, M.A.; SISSON, D.D. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac
905 disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p.831-839, 2004.

906 OYAMA, M. A. Using cardiac biomarkers in veterinary practice. **Clinics in laboratory**
907 **medicine**. v.35, n.3, p.555-566, 2015.

908 PARIAUT, R.; SAELINGER, C.; STRICKLAND K.N.; BEAUFRÈRE, H.;
909 REYNOLDS, C.A; VILA, J. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in
910 dogs: reference values and impact of pulmonary hypertension. **Journal of Veterinary**
911 **Internal Medicine**, p.1148-1154.,2012.

912 YARCE, L. M. C.; OSORIO, L. A. R.; ARIAS, J. A. C. Seroprevalencia de Ehrlichia
913 canis en perros con sospecha de infección por patógenos transmitidos por garrapatas en
914 Medellín, 2012-2014. **Revista Medicina Veterinária**, p. 51-62, 2015.

915 PRICE, J.E.; SAYER, P.D. Canine ehrlichiosis. In: KIRK, R. W. (Org.). **Current**
916 **Veterinary therapy VIII**. p.1197-1201, 1983.

917 SANTILLI, R.; MOISE, N.S.; PARIAUT, R.; PEREGO, M. **Eletrocardiografia de Cães**
918 **e Gatos**
919 **Diagnóstico de Arritmias**. Med Vet, e.2, C.3, 2020

920 SCHOBBER, K.; BONAGURA, J.; SCANSEN, B. A.; STERN, J.; PONZIO, N. M.
921 Estimation of left ventricular filling pressure by use of Doppler echocardiography in

922 healthy anesthetized dogs subjected to acute volume loading. **American Journal of**
923 **Veterinary Research**, c.69, p1034-49, 2008.

924 SILVA C.E.S.; FERREIRA, L.D.C.; PEIXOTO, L.B.; MONACO, C.G.; GIL, M.A.;
925 ORTIZ, J. Estudo das velocidades de contração e relaxamento do miocárdio pela
926 ecocardiografia com Doppler tecidual. Nova alternativa para a avaliação da função
927 ventricular segmentar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v.78, n.2, p.200-205, 2002.

928 SOUZA, V.R.F.; ALMEIDA, A.B.P.F.; BARROS, L.A.; ALES, K.G.; JUSTINO C.H.S.;
929 DALCIN, L. Avaliação clínica e molecular de cães com erliquiose. **Ciência Rural**.
930 p.1309-1313, 2010.

931 SURESH, C. Left ventricular global systolic function assessment by echocardiography.
932 **Annals of Cardiac Anaesthesia**. n.19, p.26-34, 2016.

933 VÁZQUEZ D. M. P.; GONZÁLEZ A. J. S. **Cardiologia Clínica de cães e gatos**.
934 Medicina Veterinária, c.7, p.107-144, 2022.

935 VISSER L.C.; IM, M.K.; JOHNSON, L.R.; STERN, J.A. Diagnostic value of right
936 pulmonary artery distensibility index in dogs with pulmonary hypertension: comparison
937 with doppler echocardiographic estimates of pulmonary arterial pressure. **Journal of**
938 **Veterinary Internal Medicine**, p.543-552, 2015.

939 VISSER, L.C.; SCANSEN, B.A.; SCHOBBER, K.E.; BONAGURA, J.D.
940 Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy
941 dogs: repeatability and reference intervals. **Journal of Veterinary Cardiology**, p.83-89,
942 2014.

943

944

945

946

947

948

950 **Anexo 1.** Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Avaliação cardiovascular de cães naturalmente infectados por *Ehrlichia canis*

O (A) sr. (a) está sendo convidado (a) a participar em uma pesquisa. Este estudo está sob responsabilidade pela da Professora Doutora Veronica Jorge Babo-Terra, vinculada à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). **Não haverá despesas financeiras** e nem compensação de qualquer tipo por sua participação. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que tiver.

1. Por que o estudo está sendo feito?
O estudo visa avaliar a variabilidade da frequência cardíaca em cães com Doenças Hormonais

2. Quem participará deste estudo?
Serão avaliados todos os cães atendidos no Hospital Veterinário da UFMS e em clínicas particulares que sejam diagnosticados e tratados com doenças hormonais

3. O que será solicitado?
O proprietário irá com o animal até o Hospital Veterinário onde será colocado o Holter 24h, o proprietário deverá disponibilizar o tempo de 24 horas para ficar com o animal e anotar todas as atividades realizadas.

4. Quem terá acesso às minhas informações e respostas ao questionário?
Se concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. Somente os pesquisadores envolvidos e Comitê de Ética terão acesso às suas informações pessoais nesse estudo.

Por fim, **AUTORIZO** a utilização dos dados coletados do meu animal para fins de pesquisa.

Ressalta-se a inexistência de interesse comercial ou promocional dos resultados obtidos neste trabalho.

Campo Grande.....de.....de 2020.

Voluntário

Pesquisador



23/02/2021

SEI/UFMS - 2420795 - Resolução

Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



RESOLUÇÃO Nº 75-CPOS/CIV/FAMEZ/UFMS, DE 23 DE FEVEREIRO DE 2021.

A PRESIDENTE DO COLEGIADO DE CURSO DOS CURSOS DE MESTRADO E DOUTORADO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, no uso de suas atribuições legais, resolve, **ad referendum**:

Manifestar-se favorável à solicitação de substituição do projeto da mestranda Rejane Diniz dos Santos, RGA 202000724, constante na RESOLUÇÃO Nº 65, DE 03 DE DEZEMBRO DE 2020, publicada no BO Nº 7431, em 04-12-2020, Pg. 636, conforme se segue.

Onde se lê: Variabilidade da frequência cardíaca em cães com doenças hormonais
Leia-se: Avaliação cardiovascular de cães naturalmente infectados por <i>Ehrlichia canis</i>

THYARA DE DECO SOUZA E ARAUJO



Documento assinado eletronicamente por **Thyara de Deco Souza e Araujo**, Presidente do Colegiado, em 23/02/2021, às 14:05, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site: https://sei.ufms.br/sei/controlador_documento.php?acao=documento_conferir&id_documento=2941781&id_documento=2941781&id_documento=2941781 informando o código verificador 2420795 e o código CRC E8159D48.

COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

Av. Costa e Silva, s/nº - Cidade Universitária

Fone:

CEP 79670-000 - Campo Grande - MS

Referência: Processo nº 22004.000.794/2021-08

SEI nº 2420795



https://sei.ufms.br/sei/controlador_documento.php?acao=documento_imprimir_solicitacao_origem=externa_visualizar&id_documento=2941781&id_documento=2941781&id_documento=2941781