



## A importância da avaliação ecocardiográfica em cães com neoplasia tratados com doxorubicina. Relato de caso

*The importance of evaluating echocardiography in dogs with neoplasia treated with doxorubicin. Caso report*

Márcia Martins Carvalho Lima\* <sup>1</sup>, Paula Priscila Correia Costa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médica Veterinária do centro diagnóstico Veterinário, CDV, Fortaleza, CE.

<sup>2</sup> Professora de Clínica de pequenos animais da Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, UECE, Fortaleza, CE.

**RESUMO:** Com o crescimento da expectativa de vida dos cães é notado um aumento de doenças e disfunções orgânicas decorrentes do envelhecimento, sendo o câncer um dos principais causadores de mortalidade em animais idosos e, por esse motivo, a quimioterapia vem sendo cada vez mais difundida na Medicina Veterinária. Por ter sua eficiência comprovada na regressão tumoral, a dox é amplamente utilizada, porém tem seu uso limitado devido a seu potencial cardiotoxico. O ecocardiograma é o método mais utilizado para monitorar as alterações cardíacas provocadas pela doxorubicina bem como para estabelecer critérios para a continuidade do tratamento além de indicar fases iniciais de cardiomiopatia que poderiam levar a Insuficiência cardíaca e limitar os efeitos benéficos da terapia. Este estudo teve como objetivo fazer uma revisão dos estudos ecocardiográficos utilizados para padronizar a utilização da dox na tentativa de diminuir os possíveis efeitos cardiotoxicos.

**Palavras chaves:** cão, antraciclina, ecocardiograma, função cardíaca, neoplasia.

**ABSTRACT:** Because dogs have been living a lot longer, an increase number of diseases and organic disfunctions have been reported, particularly due to the aging of these animals. Cancer is the main cause of mortality in old animals, and for that reason the use of chemotherapy has been widespread in veterinary medicine. Because of its proved efficiency on tumoral regression, the doxorubicin is widely recommended. However, doxorubicin has limited used due to its cardiotoxic potential. Echocardiography is the most used method to monitor cardiac alterations triggered by the use of doxorubicin as well to establish a criteria to continue the treatment in addition to indicate the initial phases of cardiomyopathy that could lead to a cardiac failure and limit the benefit of the therapy. The goal of this survey is to present a review of the echocardiography studies used to establish a pattern on the use of doxorubicin in order to reduce its cardiotoxic effects.

**Keywords:** dog, anthacyclines, echocardiography, cardiac function, neoplasia.

Autor para correspondência: E-mail: \* [marciamartinscl@gmail.com](mailto:marciamartinscl@gmail.com)

Recebido em 03/06/2015; Aceito em 15/09/2015

<http://dx.doi.org/10.5935/1981-2965.20150047>

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento dos cães está cada vez mais sendo relacionado a disfunções orgânicas que resultam a doenças crônicas (GOLDSTON, 1995) sendo o câncer o principal causador de mortalidade na espécie (MORRIS & DODSON, 2001). Na cardiooncologia o ecocardiograma atualmente é o exame de eleição para a avaliação de pacientes que irão se submeter a quimioterapia por ser um método de diagnóstico de baixo custo, de fácil acesso e de caráter não invasivo (FILHO, 2011; NASCIMENTO & MARTINS, 2005; SHAN et al., 1996). O método tem como objetivo avaliar previamente o paciente com ou sem cardiopatia pré existente para servir de referência inicial já que o uso de alguns quimioterápicos pode produzir sobrecargas, arritmias e lesões cardíacas (COSTA et al., 2011).

O cloridrato de doxorrubicina é um antibiótico antineoplásico do grupo das antraciclinas, produzido pelo fungo *Streptomyces peucetius var. casesius* (SILVA & CAMACHO, 2005; COSTA et al., 2011, GRANADOS-PRINCIPAL et al., 2010) que são agentes quimioterápicos utilizados em tumores sólidos e hematológicos com bons resultados (FERREIRA et al., 2007; CARDINALE et al., 2006; YANFEI et al., 2011) e atualmente o grupo anti-

neoplásico de maior eficiência utilizado na prática clínica (GRANADOS-PRINCIPAL et al., 2010). Por ter potencial cardiotoxíco, as antraciclinas tem seu uso muitas vezes limitado na clínica de pequenos animais (SILVA & CAMACHO, 2005; SUSANECK, 1983) porém com o crescente interesse no tratamento de tumores em pequenos animais e no aumento da expectativa de vida dos animais o uso de quimioterápicos eficientes como a doxorrubicina vem se tornando cada vez mais frequente (SILVA & CAMACHO, 2005).

Atualmente a limitação do fármaco se deve a cardiotoxicidade relacionada primariamente a dose utilizada que pode causar disfunção do miocárdio por desordens relacionadas ao cálcio, a síntese de proteína contrátil, aos receptores beta-1, a apoptose celular e ao edema intersticial (SHAN, 1996). As antraciclinas tem eficiência contra o câncer por agirem alterando o DNA e produzindo radicais livres que são moléculas altamente reativas que causam lesões nas membranas e em outros componentes das células. A descontinuidade de seu uso cria uma barreira no tratamento pois o torna menos efetivo.

A cardiotoxicidade da doxorrubicina é classificada de forma

aguda, crônica e tardia (FERREIRA et al., 2007; MOURA, 2011; WOJTACKI et al., 2000; COSTA et al., 2011; SAIDI & RAMI, 2011).

#### **Cardiotoxicidade Aguda**

A forma aguda consiste em eventos ocorridos durante o ciclo de quimioterapia sendo a taquicardia (COSTA et al., 2011; SAIDI & RAMI, 2011), a hipotensão, diversas arritmias e ainda disfunção ventricular observada nos primeiros minutos a horas após sua administração (GRANADOS-PRINCIPAL et al., 2010).

#### **Cardiotoxicidade Crônica**

A forma crônica refere-se a cardiotoxicidade produzida fora do ciclo de quimioterapia sem uma definição temporal entre ambas, verificando-se apenas que a incidência de disfunção ventricular aumenta na fase crônica devido a uma variedade de defeitos intracelulares como, a perda de miofibrilas e vacuolização citoplasmática decorrente do edema do sistema sacotubular (FERREIRA et al., 2007) tornando-se um problema clínico observado meses ou anos após o final do tratamento. Em humanos, nesta fase observa-se que 50% dos pacientes podem apresentar insuficiência cardíaca e morte em até dois anos. A fase tardia da cardiotoxicidade ocorre de forma assintomática com perda da função

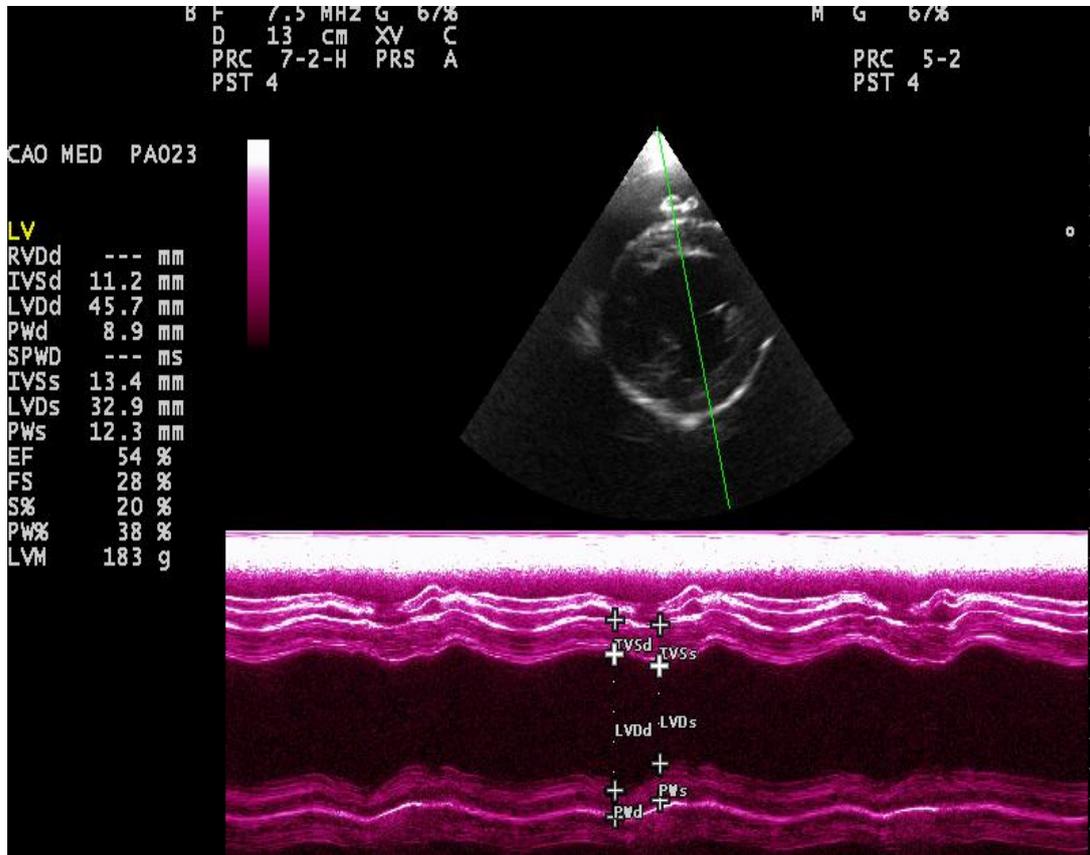
ventricular esquerda e o surgimento de arritmias (FERREIRA et al., 2007).

#### **Interrupção do Uso de Doxirrubicina**

Estudos na Medicina determinam que a suspensão do uso de doxorubicina deverá ocorrer quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo realizada através do ecocardiograma diminuir de 10 a 15% (COSTA et al., 2011; FILHO, 2011) do valor absoluto ou 1% a 5% abaixo do limite inferior da normalidade (SÁ et al., 2009) e, apesar de ser possível uma recuperação completa da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo se o uso da dox for interrompido de forma precoce, isso pode não impedir futuras perdas da função cardíaca (COSTA et al., 2011; SAIDI & RAMI, 2011; SHAN, 1996). Na figura-1 podemos observar uma diminuição das frações de ejeção(54%) e encurtamento(28%), além de um aumento da câmara esquerda, características presentes no ecodopplercardiograma de animais que fazem uso da doxorubicina. Desta forma, é passível a necessidade de uma reavaliação cardiológica: eletrocardiograma, Rx de tórax, mensuração de pressão arterial e ecodopplercardiograma. No entanto, é a partir do ecodopplercardiograma que visualizaremos de forma fidedigna a

função e a morfologia cardíaca internamente, por conseguinte, dados

importantes sobre o funcionamento cardíaco são obtidos.



**Figura-1.** Avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo pelo corte paraesternal transverso na altura dos músculos papilares.

### **Doxorrubicina e Cardiotoxicidade**

Como efeito cardiotoxíco crônico do uso de DOX temos o surgimento da cardiomiopatia dilatada (YU et al., 2005) que ocorre geralmente no primeiro mês subsequente ao encerramento da quimioterapia (SOUSA, 2007) sendo esse efeito amplamente estudado em modelos

experimentais em animais (SOUSA, 2007; PONTES et al., 2010).

O uso da dox pode levar ao aumento do volume sistólico e diastólico final que leva à diminuição do volume ejetado em cada ciclo cardíaco, ocorrendo o remodelamento ventricular de forma excêntrica causado pelo estiramento e perda da integridade estrutural dos cardiomiócitos e conseqüentemente dilatação das

câmaras cardíacas (Figura-1). A dilatação das câmaras esquerdas ocorre de forma compensatória a fim de manter o volume de ejeção conduzindo a um estresse sistólico da parede do miocárdio (SILVA & CAMACHO, 2005; SOARES, 2006). No ecocardiograma a fração de ejeção e do ventrículo esquerdo e a fração de encurtamento são os parâmetros comumente observados, porém, a compensação cardíaca mantém as frações de ejeção normais até que as alterações miocárdicas estejam bem estabelecidas, notando-se que as reduções no pico da velocidade do enchimento ventricular, ou seja, a disfunção diastólica ocorre antes das disfunção sistólica (SHAN, 1996) sendo portanto a avaliação da função sistólica e diastólica em cães tratados com doxorubicina fundamental para a avaliação da conduta de suspensão do tratamento, para o controle do uso da droga ou mesmo para se estabelecer uma terapia de prevenção da ICC.

Em 38% dos pacientes humanos acompanhados por mais de 10 anos após o uso de doxorubicina foram observadas diminuição da fração de ejeção, enquanto 18% apresentaram a mesma alteração com menos de 10 anos do uso do fármaco (NATHALIE et al., 2009).

Na avaliação ecocardiográfica inicial deve-se avaliar os índices da função sistólica como o cálculo da fração de ejeção, da fração de encurtamento e dos diâmetros das cavidades atriais e ventriculares (COSTA et al., 2011). Por meio do estudo doppler é possível o acompanhamento da função diastólica (COSTA et al., 2011; FILHO et al., 2011) com a análise dos parâmetros como velocidade da onda E (velocidade de enchimento rápido precoce do ventrículo esquerdo) e A (velocidade diastólica tardia da contração atrial esquerda) do fluxo transmitral, relação E/A (relação da velocidade de enchimento rápido precoce do ventrículo esquerdo pela velocidade diastólica tardia da contração atrial esquerda), o TDE (tempo de desaceleração da onda E e o TRIV (tempo de relaxamento isovolumétrico). Estudos confirmam que a associação do doppler tecidual, strain e strain rate e o doppler convencional é possível determinar mais precocemente as lesões do miocárdio relacionadas a toxicidade por doxorubicina (COSTA et al., 2011).

Segundo a I Diretriz de Cardio-oncologia os pacientes submetidos ao uso de drogas cardiotoxícas deverão ser submetidos ao exame ecocardiográfico

antes do primeiro ciclo, após cada ciclo subsequente de quimioterapia e depois anualmente ou quando houver suspeita de insuficiência cardíaca. A cardiotoxicidade aguda em ratos demonstrou diminuição de valores de pré-carga cardíaca evidenciados com a diminuição do diâmetro do ventrículo na sístole e diástole sendo portanto comprovado o prejuízo da função sistólica (NATHALIE et al., 2009). Observou-se redução gradual da fração de encurtamento em Beagles tratados com doxorrubicina na dose de 30mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias durante 18 semanas (HANAI et al., 1996) e nesses cães com fração de encurtamento severamente diminuída verificou-se regurgitação mitral e mudança da velocidade do fluxo mitral durante a fase diastólica (HANAI et al., 1996). Em geral nota-se manifestações de insuficiência cardíaca em pacientes com disfunção sistólica, os que apresentam somente disfunção diastólica são assintomáticos (CARDINALE et al., 2006). Um dos principais fatores que poderiam levar a cardiopatia relacionada a intoxicação por dox seria o estresse oxidativo causado pela produção radicais livres resultando em fibrose e necrose miocárdica.

### **Diminuição dos Efeitos Cardiotóxicos da Doxorrubicina**

Estudos demonstram que a diminuição da formação de radicais livres ou de cofatores poderia ser benéfico para diminuir os danos causados pela doxorrubicina (CARDINALE et al., 2006) ainda como método de prevenção da disfunção ventricular esquerda Cardinale e colaboradores demonstraram que o uso precoce de enalapril pode prevenir sinais de cardiotoxicidade tardia, no estudo pacientes com elevação de troponina logo após quimioterapia utilizaram o inibidor da ECA por pelo menos um ano e não foi verificada a disfunção ventricular esquerda, enquanto que o grupo controle apresentou 43% de disfunção ventricular. Alguns fatores de risco deverão ser considerados com relação a toxicidade da doxorrubicina como velocidade de infusão do fármaco, dose cumulativa (NASCIMENTO & MARTINS, 2005) e cardiopatia prévia .

A maioria dos estudos demonstram que a cardiotoxicidade induzida pela dox advém da formação de radicais livres e que a utilização de substância cardioprotetoras estão ainda em estudo a fim de diminuir o estresse oxidativo do fármaco. Atualmente a hipótese da origem dos danos causados

ao miocárdio vem sendo questionada e estudos demonstram que a cardiotoxicidade da doxorubicina seria ocasionada pela lesão de proteínas estruturais do miocárdio principalmente a distrofina.

Em trabalho realizado com roedores, verificou-se que, após administração de doses diferentes de doxorubicina, ocorreu uma perda significativa de distrofina nas células cardíacas e quanto maior a dose observou-se menos distrofina e maior a taxa de mortalidade, verificando também que a perda da distrofina prejudicou a capacidade de bombeamento de sangue sendo considerada a causa estrutural a responsável pela perda da função cardíaca. Os danos causados na membrana dos cardiomiócitos permitem a entrada de mais íons de cálcio, isso por sua vez ativa as proteases que são enzimas que vão lesionar as células (CAMPOS, 2011). Ainda neste estudo constatou-se que o uso de relaxante muscular (dantrolene) reduziu a perda de distrofina reduzindo a contração das células ao bloquear a entrada de cálcio (CAMPOS, 2011). O estabelecimento de diagnóstico, tratamento precoce da cardiopatia induzida pela antraciclina pode ser um passo importante na lesão miocárdica irreversível (SAIDI

&RAMI, 2011) e o ecocardiograma é um exame fundamental para o diagnóstico da doença. Os estudos confirmam a ocorrência de disfunção sistólica e diastólica induzida pela doxorubicina em cães tratados com doses terapêuticas de dox.

## CONCLUSÃO

Os estudos demonstram que a cardiotoxicidade induzida pela dox advém da formação de radicais livres e que a utilização de substância cardioprotetoras estão ainda em estudo a fim de diminuir o estresse oxidativo da droga.

O estabelecimento de diagnóstico e o tratamento precoce da cardiopatia induzida pela antraciclina pode ser um passo importante na lesão miocárdica irreversível. O ecocardiograma é um método eficiente e de baixo custo para a avaliação seriada de pacientes que se submetem ao tratamento quimioterápico demonstrando também, sensibilidade para determinar a descontinuidade de seu uso, ou a introdução de tratamento específico para a cardiopatia induzida.

Na medicina a utilização da dox deverá ser interrompida quando a fração de encurtamento diminuir de 1% a 5% do valor inferior de normalidade. Apesar de seu efeito cardiotóxico as antraciclina são um dos principais

grupos de agente antitumorais e sua administração deve respeitar critérios como tempo de administração, dose, cardiopatia pré-existente devem ser observados e avaliados no intuito de diminuir seu potencial tóxico. O uso de agente oxidantes tem sido alvo de estudos para minimizar o efeito cardiotóxico das antraciclina.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAMPOS, E.C. et al. Calpain- mediated dystrofin disruption may be a potencial structural culprit behind chronic doxorubicin- induced cardiomyopathy. **European Journal of pharmacology**, v.670(2-3), p.541-53. 30 nov.2011.

CARDINALE D, COLOMBO A, SANDRI, M.T, LAMANTIA, G, COLOMBO N, CIVELLI, M., et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiomyotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. **Circulation**. 114(23): 2474-81,2006.

COSTA, M.P;CASTIER, M.B;SALGADO, C.G. Papel do Ecocardiograma na Avaliação da cardiotoxicidade no tratamento do câncer de mama. **Rev Bras Cardiol.**, 2011;24(6):382-386

FERREIRA, A.L.A.;RUSSEL, R.M.;ROCHA, N.;LADEIRA, M.S.P.;SALVATORI D.M.F.; NASCIMENTO, M., et al. Effect of lycopene on doxorubicin-induced cardiotoxicity: An echocardiographic, histological and morphometrical assessment. **Basic Clin Pharmacol Toxicol.**, 2007; 101(1):16-24.

GOLDSTON, R.T. Introduction and overview of geriatrics. In: Goldston RT, Hoskins JD. Geriatrics and Gerontology of dog and cat. Philadelphia:WB Saunders 1995.p.1-10.

GRANADOS-PRINCIPAL, S.;QUILES, J.L.;RAMIREZ-TORTOSA, C.L.; SANCHEZ-ROVIRA, P.;RAMIREZ-TORTOSA, M. New advances in molecular mechanisms and prevention of adriamycin toxicity by antioxidant nutrients. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford,v. 48, p.1425-1438,2010.

HANAI, K.;TAKABA, K.; MANABE, S.; NAKANO, M.; KOHDA, A.; MATSUO, M. Evaluation of cardiac function by echocardiography in dogs treated with doxorubicin. **J Toxicol Sci.**, 21(1):1-10. 1996.

- FERREIRA, A.L.A.; RUSSEL, R.M.; ROCHA, N.; LADEIRA, M.S.P.; SALVATORI D.M.F.; NASCIMENTO, M et al. Effect of lycopene on doxorubicin-induced cardiotoxicity: An echocardiographic, histological and morphometrical assessment. **Basic Clin Pharmacol Toxicol.**, 2007; 101(1):16-24.
- ROBERTO, K.F. et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras Cardiol.**, 96(2supl.1):1-52, 2011.
- MORRIS, J. D. **J. Small Animal Oncology.** England: Blackwell Science;2001p.298.
- MOURA, L.R. Cardiotoxicidade induzida pela Doxorubicina: Mecanismo de lesão e terapias antioxidantes [Tese de Doutorado]. Goiás: Universidade Federal de Goiás; 2011.
- NASCIMENTO, M.C.M.O.;
- MARTINS, A.S. Cardiomiopatia induzida pela andriamicina: uma revisão. **Arquivos de ciência e saúde**, São José do Rio Preto v.12,n.2.p 111-115,2005.
- NATHALIE, N.F.;ROSCANI M.G.;POLEGATO B.F.;PEREIRA E.J.;FERREIRA A.A.A.;
- MATSUBARA, L.S.;MATSUBARA, B.B. Avaliação Ecocardiográfica da toxicidade aguda induzida pela doxorubicina em ev brs ecocardiografia imagem cardiovascular. 33(3):20-25,2009.
- PONTES, J.C.D.V.;GOMES JÚNIOR, J.F.;SILVA, G.V.R.; BENFATTI, R.A.; DIAS A.E.M.A.S.J.;DUARTE, J.J.;GARDENAL, N.;MAÇANORI O.M. Estudo anatomopatológico da miocardiopatia induzida pela doxorubicina em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.25, n. 2, p. 137-143, 2010.
- SÁ M.;GOMES, R.; SILVA, N.;SÁ, M. F. I. Cardiotoxicidade e quimioterapia. **Rev Bras Clin Med.**, 2009; 7:326-330.
- SAIDI, A; A.RAMI. Management of chemotherapy induced cardiomyopathy. **Curr Cardiol.**, 7(4):245-9. 2011.
- SHAN, K.; LINCOFF, A.M.; YOUNG, J.B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. **Ann Intern Med.**,1996;125:47-58.
- SILVA, C.E.V.;CAMACHOA. A. Alterações ecocardiográficas em cães sob tratamento prolongado com doxorubicina. **Arq. Bras. Med. Vet Zootec.**, v.57,n.3, p.300-306,2005.

SOARES, E.C. Avaliação ecocardiográfica dos índices de função sistólica e diastólica em cães com cardiomiopatia dilatada idiopática submetidos ao tratamento com carvedilol. (Tese de doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 2006.

SOUSA, M.G. Função cardíaca de cães submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em dois modelos experimentais de cardiomiopatia. 2007. 151f. (Tese Doutorado em Ciências Agrárias e Veterinárias) – Universidade Estadual Paulista, Campus de Jaboticabal, Jaboticabal.

SUSANECK, S.J. Doxorubicin therapy in the dog. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.182, p.70-72, 1983.

WOJTACKI, J.; LEWICKA-NOWAK, E.; LESNIEWSKI-KMAK, K. Anthracycline-induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention-review of the literature. **Medical Science Monitor**, Warsaw, v. 6, n. 2, p. 411-420, 2000.

YANFEI, X.; SHENG ZHANG, A, LIQIANG GU.A.; SHUPENG LIU, B.; HAIYAN GAO, A.; ZHENQIANG Y.; AGUOLIANG ZHOU, A.; LEI WEN, A.; JIAN YU, A AND YAOXIAN XUAN.

Electrocardiographic and Biochemical Evidence for the Cardioprotective Effect of Antioxidants in Acute Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in the Beagle Dogs. **Biol. Pharm. Bull.**, v .34,n.10 ,p.1523—1526,2011.

YU, P.C.; CALDERARO, D.; IKEOKA, D.T.; DEMARCHI, L.M.M. F.; CARAMELLI, B. Toxicidade miocárdica por doxorubicina. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 51, n. 3, p. 121-132, 2005.

ZHENG, J.; LEE, H.C.M.; SATTAR, M.M.B.; HUANG, Y.; BIAN, J. S. Cardioprotective effects of epigallocatechin-3-gallate against doxorubicin-induced cardiomyocyte injury. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 652, p. 82-88, 2011.