



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

CARDIOTOXICIDADE DA DOXORRUBICINA EM GATOS

Nanci Sousa Nilo Bahia Diniz
Orientadora: Dr^a. Gláucia Bueno Pereira Neto

BRASÍLIA - DF
Dezembro - 2020



NANCI SOUSA NILO BAHIA DINIZ

CARDIOTOXICIDADE DA DOXORRUBICINA EM GATOS

Trabalho de conclusão de curso de
graduação em Medicina Veterinária
apresentado junto à Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília

Orientadora: Dr^a. Gláucia Bueno Pereira Neto

BRASÍLIA - DF
Dezembro - 2020

Diniz, Nanci Sousa Nilo Bahia

Cardiotoxicidade da doxorubicina em gatos./ Nanci Sousa Nilo Bahia Diniz;
orientação de Gláucia Bueno Pereira Neto. - Brasília, 2020.

57 p.: il.

Trabalho de conclusão de curso de graduação - Universidade de Brasília/
Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2020.

Cessão de Direitos

Nome do autor: Nanci Sousa Nilo Bahia Diniz

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Cardiotoxicidade da
Doxorrubicina em Gatos

Ano: 2020

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.



Nanci Sousa Nilo Bahia Diniz

Folha de Aprovação

Nome do Autor: Nanci Sousa Nilo Bahia Diniz

Título: Cardiotoxicidade da doxorubicina em gatos

Trabalho de conclusão do curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Aprovado em: 03/12/2020

Banca Examinadora

Profª. Drª. Gláucia Bueno Pereira Neto

Instituição: Universidade de Brasília

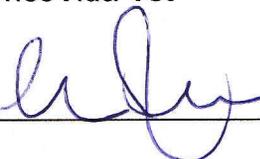
Julgamento: Aprovado

Assinatura: 

Drª. MV Martha de Souza Teixeira da Rocha

Instituição: OncoVida Vet

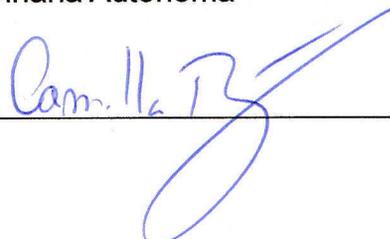
Julgamento: Aprovado

Assinatura: 

MV. Camilla Fagundes Becon

Médica Veterinária Autônoma

Julgamento: Aprovado

Assinatura: 

Agradecimentos

Chegar até aqui não foi fácil. Inúmeras pessoas me ajudaram a superar os obstáculos. Muitas vezes sem sequer saber, mas uma palavra, um gesto, um incentivo no momento certo vale muito. Afinal, a vida é feita de pequenos momentos.

Carlos, João e Clara, o apoio de vocês foi fundamental para essa conquista, que é nossa! Eu sinto muito pelas inúmeras vezes que deixei de estar com vocês para estudar. Carlos, sem você ao meu lado teria sido impossível concluir essa etapa.

À minha irmã Liana (Dode) que tantas vezes recebeu meus filhos para que eu tivesse mais tempo para estudar. Ao sobrinho Gui, que sempre se dispôs a me representar junto à UNB.

À minha mãe que sempre incentivou seus filhos a estudar. Apesar de você não estar aqui fisicamente, sinto sua presença.

Aos professores que me ensinaram a trilhar a Veterinária. Foram vários ao longo de tantos anos, em três instituições diferentes e, em dois idiomas. Mas em especial, à minha orientadora e professora Gláucia que, além de sua paciência, palavras de incentivo e seus ensinamentos, despertaram em mim a paixão pela cardiologia.

Não tenha medo de viver, de correr atrás dos sonhos. Tenha medo de ficar parado.

Anita Garibaldi

SUMÁRIO

PARTE I - CARDIOTOXICIDADE DA DOXORRUBICINA EM FELINOS	
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 Doxorubicina	11
2.1.1 Mecanismo de ação	11
2.1.2 Farmacocinética	12
2.1.3 Indicações	13
2.1.4 Toxicidade	13
2.1.4.1 Toxicidade Renal	18
2.2 Cardiotoxicidade da doxorubicina	19
2.2.1 Mecanismos de alterações	20
2.2.2 Alterações no eletrocardiograma	23
2.2.3 Alterações no ecocardiograma	24
2.3 Exames para monitoramento cardíaco	26
2.3.1 Eletrocardiograma	27
2.3.2 Ecocardiograma	30
2.3.3 Biomarcadores	35
2.3.4 Radiografia	37
3. PROPOSTA DE METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO DA DOX EM GATOS	40
3.1 Aferição da pressão sistólica arterial pelo método Doppler ...	40
3.2 Eletrocardiograma	41
3.3 Ecodopplercardiograma	41
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
5. REFERÊNCIAS	43

PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO		
1.	INTRODUÇÃO	50
2.	HOSPITAL VETERINÁRIO DE PEQUENOS ANIMAIS DA UNB	50
	2.1 Atividades desenvolvidas	50
	2.2 Casuística	51
	2.2.1 Cães	52
	2.2.2 Gatos	54
3.	CLÍNICA VETERINÁRIA INTENSIVET	56
	3.1 Atividades desenvolvidas	56
	3.2 Casuística	57
4.	CONCLUSÃO	58
	Anexos	61

RESUMO

A doxorubicina (DOX) é um quimioterápico amplamente utilizado no tratamento de diversas neoplasias em cães e gatos, ainda que apresenta alguns efeitos colaterais, inclusive cardíacos. No entanto, a bibliografia existente sobre os efeitos da DOX ainda é bem restrita, principalmente em relação à sua cardiotoxicidade em felinos. Este trabalho visa compilar os dados disponíveis na literatura e elucidar os aspectos sobre o mecanismo de ação do medicamento, farmacocinética, indicações, e principalmente toxicidade em felinos. Partindo-se da premissa que há uma relação de cardiotoxicidade em felinos na aplicação da DOX, este trabalho apresenta uma metodologia para a condução de exames e procedimentos que possam avaliar e mensurar os efeitos cardíacos da aplicação da DOX nessa espécie. Sendo esse um tema que merece ser aprofundado em futuros trabalhos acadêmicos e pesquisas.

Palavras-chave: Doxorubicina; Cardiotoxicidade; Felinos

ABSTRACT

Doxorubicin (DOX) is a widely used chemotherapy in the treatment of several neoplasms in dogs and cats that has some collateral effects, including heart problems. However, the existing bibliography on the effects of DOX is still very restricted, especially in relation to its cardiotoxicity in cats. This work aims to compile the data available in the literature and to elucidate the aspects about its mechanism of action, pharmacokinetics, indications, and mainly toxicity in felines. Based on the assumption that there is a relationship between cardiotoxicity in felines and the application of DOX, this work presents a methodology for conducting examinations and procedures that can evaluate and measure the cardiological effects of the application of DOX in this specie, a theme that deserves to be studied deeply in future academic works and research.

Key words: Doxorubicin; Cardiotoxicity; Felines

Parte I - Cardiotoxicidade da doxorubicina em felinos

1. INTRODUÇÃO

A doxorubicina (DOX) é um dos quimioterápicos mais eficazes de acordo com *Food and Drug Administration* (FDA), indicada no tratamento de diversas neoplasias como mieloma, linfossarcoma, leucemia, carcinoma e sarcoma em cães e gatos.

Como diversos outros medicamentos, apesar de sua eficácia, apresenta alguns efeitos colaterais, que podem ser agudos, como por exemplo vômitos, arritmias, urticária, hipotensão, edema facial e, a longo prazo, a aplicação pode causar alterações cardíacas (SUSANECK, 1983; ROCK, 2007; PLUMB, 2008; CAPPETTA et al., 2018; RENU et al., 2018).

De todos os efeitos colaterais possíveis da DOX, este trabalho teve como foco principal a interação entre a aplicação da medicação e suas implicações cardiológicas. Dentro desse contexto ainda, delimitou-se o estudo nos problemas cardiológicos em felinos como possíveis consequências da aplicação da DOX.

A metodologia prevista para o trabalho consistiu-se inicialmente em uma revisão bibliográfica sobre o tema, tratando sobre o mecanismo de ação do medicamento, sua farmacocinética, suas indicações, e toxicidade.

A revisão bibliográfica pôde confirmar a falta de publicações que abordam especificamente a relação entre a DOX e possíveis problemas cardíacos em felinos. Tal constatação revela a importância da realização de estudos nesse tema, a fim de que seja atingido o objetivo principal desse trabalho: elucidar se a aplicação da doxorubicina causa cardiotoxicidade nos felinos? Caso positivo, como mensurar esta cardiotoxicidade?

Assim este trabalho, além da revisão bibliográfica, apresenta uma metodologia para a condução de exames que possam avaliar e mensurar os efeitos cardíacos da aplicação da DOX em felinos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doxorubicina

A Doxorubicina (DOX) é um agente antineoplásico do grupo das antraciclinas, que são antibióticos amplamente utilizado na Medicina Veterinária. Este antineoplásico, assim como outros de sua categoria, é derivado do *Streptomyces peucetius* variação caesius, uma actinobactéria. O papel do quimioterápico é destruir a maior quantidade possível de células neoplásicas em cada sessão, respeitando a tolerância dos tecidos sãos (SUSANECK, 1983; ROCK, 2007; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2008; DOBSON et al., 2008; DAGLI; LUCAS, 2010; GUSTAFSON; PAGE, 2012).

A integração cardio-oncologia é um ponto fundamental para o tratamento dos pacientes que apresentam os efeitos cardiotoxicos de quimioterápicos como a DOX, considerada pela Food and Drug Administration (FDA) como um dos quimioterápicos mais eficazes. O mecanismo que explica a toxicidade ainda não está completamente elucidado, o que realça a necessidade da cooperação entre cardiologistas e oncologistas, a fim de reduzir ou prevenir tais efeitos deletérios (TACAR; SRIAMORNSAK; DASS, 2013; CAPPETTA et al., 2018).

2.1.1 Mecanismo de ação

As antraciclinas, ao se ligarem às proteínas plasmáticas, entram por difusão passiva no interior das células onde seu acúmulo é maior no núcleo que no citoplasma. A doxorubicina atua entre as fitas de DNA, mais especificamente nos pares de nucleotídeos, no momento da transcrição inibindo sua síntese e levando à apoptose celular (SUSANECK, 1983; ROCK, 2007; SOUSA; CAMACHO, 2007; DOBSON et al., 2008; PLUMB, 2008; DAGLI; LUCAS, 2010; TACAR; SRIAMORNSAK; DASS, 2013; FRANCO et al., 2019).

Essa antraciclina é um inibidor da enzima topoisomerase I e II, que intercala-se no DNA mitocondrial e afeta a membrana celular. Pois ao se ligar às proteínas plasmáticas gera radicais livres que causam toxicidade. Esse mesmo mecanismo é o que a faz tão eficaz contra os mais diversos tipos de câncer. Pode ocorrer resistência à DOX reduzindo sua ação nas topoisomerasas II (ROCK, 2007; DOBSON et al., 2008; TACAR; SRIAMORNSAK; DASS, 2013; RENU et al., 2018;).

A DOX não penetra a barreira hematoencefálica, porém causa toxicidade indireta ao estimular a produção de Fator de Necrose Tumoral (TNF- α). Esse fator leva à produção de citocinas pelas células da glia, que liberam a enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Já essa enzima estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que aumentam a permeabilidade das mitocôndrias que liberam citocromo C, causando a morte celular por apoptose. Em humanos, os sintomas estão relacionados com a cognição e visão espacial. Mas após um ano sem receber doxorubicina, recuperam a cognição (TACAR; SRIAMORNSAK; DASS, 2013).

2.1.2 Farmacocinética

A DOX é metabolizada principalmente no fígado. Os metabólitos formados são excretados pela bile e fezes, e uma mínima quantidade será eliminada via urinária. Pacientes com problemas

hepáticos não devem receber DOX ou devem ter a dose reduzida (SUSANECK, 1983; SOUSA; CAMACHO, 2007; PLUMB, 2008; GUSTAFSON; PAGE, 2012; RAMSEY, 2014).

Sua eliminação é composta de três fases: na primeira, que dura cerca de 11 minutos, o fármaco é distribuído para fígado, pulmões, coração, rins e baço; a próxima fase dura em torno de três horas e é o retorno do fármaco ao sangue; já na última fase, que pode durar até 30 horas, a droga e seus metabólitos mantêm um nível constante (SUSANECK, 1983). Segundo Tacar, Sriamornsak e Dass (2013), mulheres obesas que receberam DOX tiveram taxa de depuração muito menor, contudo o estudo não explica o motivo da redução.

2.1.3 Indicações

A doxorubicina é indicada no tratamento de diversas neoplasias como mieloma, linfossarcoma, leucemia, carcinoma e sarcoma em cães e gatos. Em gatos e em ferrets esse quimioterápico se mostrou eficaz no tratamento de insulinoma (SOUSA; CAMACHO, 2007; DOBSON et al., 2008; PLUMB, 2008; ROMICH, 2011; GUSTAFSON; PAGE, 2012).

O linfoma, em especial, parece ser mais sensível ao uso da doxorubicina. E, quando usada em protocolo com múltiplos agentes, a DOX se mostra mais eficiente e melhora o prognóstico do paciente (DOBSON et al., 2008).

A dose a ser administrada de doxorubicina é baseada na superfície corporal (mg/m^2), porém, em cães com menos de 15 kg e em gatos, usa-se o peso corporal (mg/kg) para evitar sobredose. (DOBSON et al., 2008; MADDISON; PAGE, 2008; GUSTAFSON; PAGE, 2012).

Vail et al. (1998) conduziram um estudo nos Estados Unidos e concluíram que o linfoma é a neoplasia maligna mais comum, sendo responsável por um terço de todos os cânceres nessa espécie. Desse total, 90% é classificado como linfoma de alto grau ou de grau

intermediário. O estudo foi realizado com 145 gatos com linfoma, dos quais 110 eram testados para Felv, sendo 28 positivos para essa retrovírose. Esses pesquisadores verificaram que quando a doxorrubicina era adicionada ao protocolo quimioterápico, o período de remissão era maior nesses animais.

Em outro estudo realizado com 108 gatos sobre o tratamento de sarcoma associado a aplicação, objetivou-se comparar a eficácia do tratamento com doxorrubicina ou Doxopeg® (doxorrubicina lipossomal) comparando ambos com um grupo de gatos que foram tratados apenas cirurgicamente. O grupo controle histórico que era composto de 61 animais. Não houve diferença estatística entre os grupos que receberam a doxorrubicina ou Doxopeg®, mas vale ressaltar que a DOX lipossomal é muito mais cara, cerca de R\$ 2.000,00 ou 35 vezes mais cara no Brasil do que a doxorrubicina. Esse estudo mostrou que os animais que receberam um dos dois quimioterápicos tiveram aumento no tempo livre da doença (média de 388 dias), versus 93 dias para o grupo controle histórico (POIRIER et al., 2002).

2.1.4 Toxicidade

Estima-se que entre 3% a 40% dos pacientes submetidos a quimioterapia terão problemas com toxicidade, como por exemplo vômito, diarreia, colite, anorexia e perda de peso, e, os medicamentos citotóxicos são os que mais causam toxicidade (DOBSON et al., 2008).

Ainda não estão completamente elucidados os mecanismos da toxicidade das antraciclinas. Sabe-se que são complexos e multifatoriais. Os efeitos colaterais apresentados pela administração da doxorrubicina podem ser agudos, tais como vômitos, arritmias apresentadas em eletrocardiogramas, urticária, hipotensão, edema facial e a longo prazo, sua aplicação pode causar problemas cardíacos (SUSANECK, 1983; ROCK, 2007; PLUMB, 2008; CAPPETTA et al., 2018; RENU et al., 2018).

A doxorubicina é teratogênica, embriotóxica, e excretada no leite em concentrações muito superiores ao plasma sanguíneo (PLUMB, 2008).

Segundo Sousa e Camacho (2007), a cardiotoxicidade pode ser aguda, quando ocorre momentos após a aplicação; de curta duração, ocorrendo em até duas semanas; e crônica, em que a cardiotoxicidade é o principal evento, mas também pode haver alopecia ou atrofia testicular.

A DOX deve ser diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% e infundida por no mínimo 30 minutos. A infusão contínua reduz o pico da concentração da droga sem alterar sua dose (DOBSON et al., 2008; GUSTAFSON; PAGE , 2012; CAPPETTA et al., 2018).

Dobson e colaboradores (2008) recomendam guardar a DOX preparada sob refrigeração por no máximo 24 horas, a fim de evitar qualquer possível contaminação bacteriana. Contudo, é unânime entre todos os pesquisadores que a DOX seja preparada em câmara de fluxo laminar.

Por ser um medicamento citotóxico, deve ser manipulada com precaução, uma vez que a diferença entre a dose terapêutica e a tóxica é bem pequena. Por isso, as fezes e urina dos pacientes tratados com esse tipo de medicamento devem ter sua atenção redobrada ao serem recolhidos por sete e seis dias, respectivamente, após a aplicação da doxorubicina, tanto pela equipe veterinária quanto pelo tutor do animal (ROCK, 2007; SOUSA; CAMACHO, 2007; PLUMB, 2008 e ROMICH, 2011).

Os pesquisadores Gustafson e Page (2012) recomendam que o médico veterinário pergunte ao tutor sobre a presença de pessoas imunossuprimidas como crianças, idosos ou gestantes, que possam ter contato com fezes e urina do animal tratado, a fim de instruir que o manuseio seja evitado.

A aplicação da DOX é sempre intravenosa (IV), pois se houver extravasamento subcutâneo ocorrerá necrose tecidual. Sua infusão deve ser sempre lenta, e, dependendo do comportamento do

paciente a sedação poderá ser feita (DOBSON et al., 2008; PLUMB, 2008; DAGLI; LUCAS, 2010; GUSTAFSON; PAGE, 2012).

Na espécie canina, as principais raças predispostas à cardiotoxicidade causada pelo uso de doxorubicina são: doberman pinchers, boxer, rottweiler e dinamarquês. Já as raças que têm maior probabilidade do gene MDR-1 mutado, como os collies, pastor australiano e whippet, também têm maior risco de toxicidade (PLUMB, 2008 e RAMSEY, 2014).

O uso dos protocolos quimioterápicos pode reduzir os efeitos tóxicos de longo prazo da doxorubicina, contudo, sua utilização deve ser evitada em pacientes cardiopatas (GUSTAFSON; PAGE, 2012; RAMSEY; 2014).

Em pacientes com severa neutropenia, recomenda-se reduzir a dose da administração subsequente em pelo menos 25%. A alopecia é raro nos pacientes veterinários, mas a perda de bigodes nos gatos é comum. O nadir da neutropenia ocorre entre 7-10 dias após o tratamento, sendo que nos gatos ocorre entre os dias 8 e 11 após o tratamento (DOBSON et al., 2008).

A memória celular parece estar presente também na toxicidade pela DOX, ao alterar a expressão genética e o fenótipo celular dos cardiomiócitos. Essa memória, estudada desde a década de 1950, pode ser definida como a resposta celular a um estímulo transitório. As células respondem dinamicamente a sinais intra e extra celulares que requerem a síntese ou a modificação dos fatores de transcrição formando um sistema que determina a velocidade e a sustentabilidade de síntese dessas proteínas. Como exemplo desse conceito, podemos citar a diabetes, que deve ser tratada rapidamente para evitar a glicotoxicidade das células. Pois a exposição prolongada à glicose favorece complicações futuras (BURRILL; SILVER, 2010; CAPPETTA et al., 2018).

Um dos principais efeitos deletérios da DOX é o estresse oxidativo que é causado pelo desequilíbrio entre a produção de espécie de oxigênio reativo (ROS), espécies de nitrogênio reativo (RNS) e os

mecanismos antioxidante intrínsecos. O estresse oxidativo afeta particularmente as mitocôndrias, que produzem a maioria do ATP consumido pelos cardiomiócitos, os quais apresentam mais mitocôndrias do que qualquer outro tecido. A cardiolipina, um componente da membrana interna da mitocôndria, contribui para o aumento de ROS, pois a carga catiônica da DOX se liga à carga aniônica da cardiolipina, mantendo a DOX dentro da mitocôndria (CHATTERJEE et al., 2010, RENU et al., 2018).

O ferro é transportado para dentro das células ao se ligar à transferrina, uma proteína sintetizada principalmente no fígado. Na membrana celular ocorre a ligação com o receptor de transferrina (TfR1) e sua endocitose. Na membrana do endossomo há bombas de prótons que reduzem o pH interior transformando o ferro em ferro II e sua separação da transferrina. Esta, por sua vez, volta para a circulação sanguínea e o ferro II é transportado para o citosol da célula. A homeostase do ferro intracelular é regulada pelas proteínas reguladoras de ferro 1 e 2 (IRP1 e IRP2) que são coordenadas pelo m-RNA através da metaloproteína de ferro-enxofre (4Fe-4S). A presença deste impede a ligação da proteína reguladora com o seu elemento responsivo (IRE) e a sua ausência permite o acoplamento da proteína reguladora com o IRE (Figura 1). Nas células em que há falta de ferro, o grupo 4Fe-4S também está ausente, permitindo-se a ligação da proteína reguladora de ferro com o elemento responsivo ao ferro (XU; PERSSON; RICHARDSON, 2005).

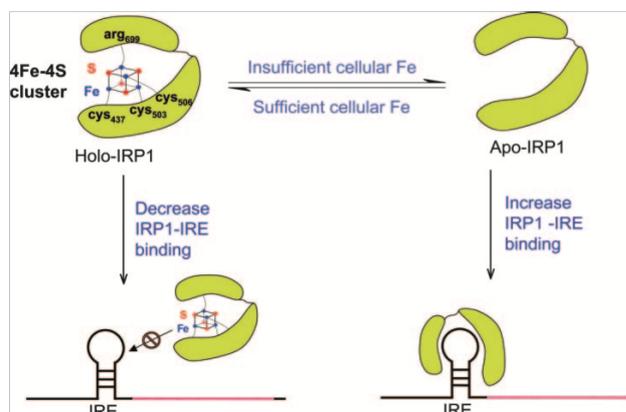


Figura 1. Homeostase de ferro na célula. Fonte: XU; PERSSON; RICHARDSON, 2005.

Ainda segundo esses autores, a maneira como a DOX age para aumentar o ferro dentro das células ainda não está totalmente esclarecida. Conforme mostrado na Figura 2, há três teorias de como esse mecanismo ocorre. Uma teoria propõe que a DOX retira o ferro do grupo 4Fe-4S, outra propõe que essa antraciclina retira toda a metaloproteína e, a terceira teoria acredita que a DOX forme uma ponte dissulfeto inibindo a ligação IRP-IRE.

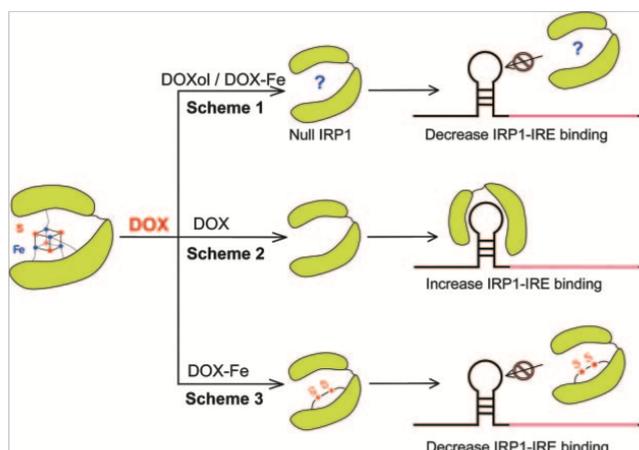


Figura 2. Ação da DOX na homeostase de ferro na célula. Fonte: XU; PERSSON; RICHARDSON, 2005

A homeostase de ferro na mitocôndria, organela mais abundante dos miócitos, é alterada, pois o aumento da quantidade de DOX dentro da célula leva à liberação de radicais livres que se acumulam em seu interior, levando à apoptose. Em teoria, a administração de quelante de ferro poderia proteger a mitocôndria. Os radicais livres causam a degradação oxidativa dos lipídios, a peroxidação lipídica, cujo produto final é a formação de vacúolos (RENU et al., 2018).

No estudo conduzido por Moulin et al. (2015), verificou-se que a DOX é mais cardiotoxica nos machos que nas fêmeas. Seu estudo foi realizado com ratos Wistar, sendo 16 machos e 12 fêmeas durante sete semanas. Ambos grupos receberam 2 mg/kg de DOX ou de solução salina por via intravenosa semanalmente. Após esse período, foi observado que os machos apresentaram mais sinais de cardiomiopatia com atrofia cardíaca, redução da fração de ejeção e mais mortalidade. Também apresentaram apatia, redução de apetite e perda de peso. Nenhuma fêmea morreu e a fração de ejeção estava pouco afetada. Ambos sexos apresentaram hepatomegalia, edema renal e aumento nos níveis de triglicerídeos e colesterol.

2.1.4.1 Toxicidade Renal

Nos felinos já é sabido que a dose cumulativa de 80 mg/m² causa nefrotoxicidade, por isso é tão importante a avaliação renal através da creatinina, uréia e da densidade urinária durante todo o tempo do tratamento nessa espécie (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2008; DOBSON, 2008; MADDISON; PAGE, 2008; PLUMB, 2008; GUSTAFSON; PAGE, 2012).

A DOX causa nefropatia e proteinúria. As proteínas, ao entrarem em contato com o tecido renal, causam esclerose glomerular, que por sua vez causa hipertensão, resistência a esteróides, proteinúria e insuficiência renal (TACAR; SRIAMORNSAK; DASS, 2013).

O uso concomitante da doxorubicina com ciclofosfamida, um outro tipo de antineoplásico, aumenta o risco de toxicidade renal em gatos (RAMSEY, 2014).

2.2 Cardiotoxicidade da Doxorubicina

O exato mecanismo da cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina ainda não está completamente elucidado (RENU et al., 2018).

A cardiotoxicidade é classificada em Tipo I, quando está relacionada à dose cumulativa e irreversível, como no uso da doxorubicina e da ciclofosfamida. A do tipo II, é reversível na maioria dos casos e não tem relação com dose cumulativa como ocorre no uso de sorafenibe e sunitinibe. A cardiotoxicidade do tipo I causa necrose ou apoptose, levando à morte celular. Enquanto a do tipo II causa disfunção celular (KALIL et al.; 2011; MOURA et al., 2015).

A cardiotoxicidade é dose dependente contudo, não há um consenso entre os diversos pesquisadores quanto à dose máxima. Daleck, De Nardi e Rodaski (2008) afirmam que a concentração tóxica se dá a partir de 180mg/m². A dose máxima recomendada por Dagli e Lucas (2010) para cães é de 270 mg/m² e para gatos de 180 a 240 mg/m². Ramsey (2014) estipula a dose máxima de DOX sendo para os caninos de 240 mg/m² e 125 mg/m² para gatos. Os pesquisadores brasileiros Sousa e Camacho (2007) mencionam que a dose cumulativa não deve passar de 250 mg/m² para cães e de 90 mg/m² para gatos. Para Dobson et al. (2008), a dose cumulativa é limitada pelo desenvolvimento da cardiomiopatia, sendo em geral para cães até 240 mg/m², para ferrets a dose é de 20 mg/m² ou 2,8 mg/kg e, para os felinos, ainda não se determinou a dose máxima uma vez que os gatos parecem ser mais resistentes à DOX, apesar de que já se evidenciou alterações cardíacas no uso crônico da doxiciclina em doses

cumulativas entre 170 e 240 mg/m², mas não insuficiência cardíaca. A Tabela 1 resume os valores recomendados pelos autores acima.

AUTORES	DOSE MÁXIMA
Daleck, De Nardi e Rodaski (2008)	180 mg/m ²
Dagli e Lucas (2010)	180 a 240 mg/m ²
Ramsey (2014)	125 mg/m ²
Sousa e Camacho (2007)	90 mg/m ²
Dobson et al (2008)	não determinado

Tabela 1: Resumo de doses máximas

Plumb (2008) e Ramsey (2014) concordam que a cardiotoxicidade da doxorrubicina deve ser categorizada em aguda e acumulativa. A aguda ocorre no momento da aplicação ou até algumas horas após. Para evitá-la, devem-se administrar corticosteroide ou anti-histamínico antes.

Gustafson e Page (2012) e Cappetta et al. (2018) recomendam a avaliação cardiológica antes de toda sessão com DOX, pois a detecção precoce dos problemas causados pela DOX no coração é a maneira mais eficaz para minimizar sua cardiotoxicidade.

2.2.1 Mecanismos de alterações

Acima do limite cumulativo, o fármaco pode causar alterações irreversíveis nas mitocôndrias, vacúolos nos miócitos e atrofia das miofibrilas, levando à dilatação cardíaca e ao remodelamento, que resultam como arritmias, hipotensão, insuficiência

cardíaca congestiva e, em alguns casos, morte súbita (SOUSA; CAMACHO, 2007).

Tacar, Sriamornsak e Dass (2013) citam um estudo realizado em ratos que demonstrou que a DOX induz a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) em células do miocárdio via ROS (espécie reativa de oxigênio) causando a apoptose, já que DOX causa alterações estruturais dos cardiomiócitos aumentando seu tamanho.

Para Díez (2010), altas concentrações de DOX levam a uma alteração na estrutura de colágeno, a principal proteína de sustentação das células cardíacas. Quando a síntese dessa substância (como nesse caso) predomina sobre sua degradação, causa acúmulo perivascular e, conseqüentemente, fibrose.

Em pacientes humanos, a concentração máxima de doxorubicina está condicionada à cardiotoxicidade tanto em adultos quanto em crianças. Por outro lado, essa concentração máxima está relacionada ao tempo maior de remissão de leucemia (GUSTAFSON; PAGE, 2012).

Em humanos, o uso da DOX na infância ou na adolescência predispõe à cardiomiopatia na fase adulta (CHATTERJEE et al., 2010). Essa predisposição foi confirmada por Cappetta et al. (2018). Esses autores afirmam que não existe uma dose segura, pois em um estudo com crianças que receberam, em teoria, uma dose considerada baixa, verificou-se que, após pelo menos seis anos, 30% das crianças apresentaram anormalidades estruturais ou disfunção diastólica. A cardiotoxicidade da DOX começa por uma lesão subclínica miocárdica, progride para uma redução assintomática da ejeção do ventrículo esquerdo, culminando, caso não seja tratado, para redução sintomática e falha cardíaca.

Ainda segundo esses autores, em um estudo patológico realizado em humanos, foi confirmado que as células tronco cardíacas de pacientes que receberam tratamento com antraciclina se mostraram mais senescentes quando comparadas com pacientes da mesma idade que não morreram por problemas cardíacos. Em um outro estudo

realizado com camundongos jovens, verificou-se que mesmo com a administração de dose não considerada cardiotoxica para essa espécie, os adultos tiveram maior probabilidade de insuficiência cardíaca e menor neovascularização. O que sugere que o coração nesses camundongos adultos está mais vulnerável e mais sensível a estresse. O estudo sugere que a exposição à DOX nos camundongos jovens reduz o número de células tronco cardíacas, corroborando a hipótese de que essa senescência celular é o primeiro evento relacionado à toxicidade cardíaca da DOX, que leva a cardiomiopatia assintomática e , conseqüentemente, a uma falha cardíaca.

Pontes et al. (2010) realizaram um estudo dividindo 16 ratos em dois grupos: um grupo recebeu DOX (5mg/kg) e o outro recebeu placebo. Seis meses depois, os animais foram eutanasiados e cardiotomizados. Avaliou-se diâmetro externo, interno e espessura do ventrículo esquerdo, e procedeu-se ao estudo histológico do coração. O grupo que recebeu a DOX teve aumento de 41% do peso do coração, 33% de aumento do diâmetro interno, 14% do externo e 24% de aumento da espessura do ventrículo esquerdo. Na microscopia observou-se vacuolização citoplasmática em todos os corações, necrose e fibrose do miocárdio em 75% e variação no tamanho do núcleo em 87%.

No estudo de Dudnakova et al. (2003) utilizou-se imunohistoquímica, microscopia eletrônica e de luz para avaliação de colágenos e fibronectina (matriz extra-celular de colágeno) do miocárdio de 36 ratos. Um grupo recebeu uma única dose (sendo que uma parte desse grupo recebeu dose de 0,44 mg/kg e a outra parte dose de 2,2 mg/kg) de DOX, e o outro grupo recebeu solução salina. Metade de cada grupo foi eutanasiada duas horas após a administração, e a outra metade após três semanas (período de reparação do miocárdio). Observou-se aumento de densidade e extensão indicando fibrose difusa nos animais que receberam a maior dose. Nos que receberam a dose de 0,44 foram observadas as mesmas lesões, porém menos pronunciadas.

No estudo retrospectivo feito por Kristal et al. (2001) com 19 gatos que receberam DOX para o tratamento de linfoma, não se observou nenhuma alteração clínica relacionada à disfunção cardíaca. Contudo, durante o tratamento, não se realizou o monitoramento cardíaco nesses animais. Ao final do estudo, 17 animais haviam morrido, sendo 13 eutanasiados, porém apenas cinco foram avaliados post-mortem, não tendo sido observada nenhuma alteração miocárdica.

A figura abaixo apresenta os principais mecanismos de toxicidade nas células cardíacas.

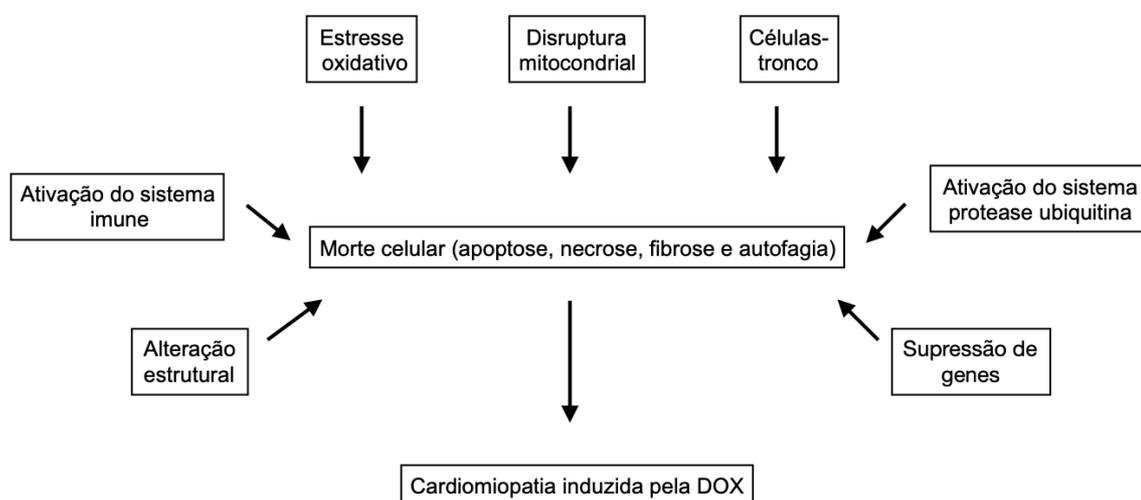


Figura 3. Mecanismos de cardiotoxicidade da doxorubicina.

Adaptado de Renu et al., 2018.

2.2.2 Alterações no eletrocardiograma

A doxorubicina libera radicais livres que causam cardiotoxicidade manifestada como taquicardia e arritmia, que podem levar à morte, pois o coração não consegue metabolizar os radicais como os outros órgãos resultando em necrose tecidual (SOUSA;

CAMACHO; 2007; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2008; DAGLI; LUCAS, 2010).

Segundo Sousa e Camacho (2007), doses pouco superiores a 60 mg/m^2 já causam alterações eletrocardiográficas como taquicardia sinusal, sobrecarga atrioventriculares e complexos ventriculares prematuros. Doses acima de 120 mg/m^2 podem levar à insuficiência sistólica devido ao aumento da renina, que é ativada por um menor fluxo sanguíneo nos rins, causado pela diminuição da pressão arterial e gasto cardíaco. Ao ultrapassar 180 mg/m^2 podem ocorrer alterações na fração de encurtamento e ejeção.

O excesso de ROS leva à resposta celular que resulta em fibrose cardíaca devido à necrose e apoptose celular (CHATTERJEE et al., 2010; CAPPETTA et al., 2018; RENU et al., 2018).

Um estudo realizado por Puri et al. (2005) dividiu ratos machos em três grupos: um de controle, um recebendo doxorrubicina e o outro recebendo altas doses de vitamina E antes da doxorrubicina. Concluiu-se que o grupo que recebeu a vitamina E teve menos alterações eletrocardiográficas como aumento dos intervalos PR e QT e do segmento ST, diminuição dos níveis de CPK-MB (uma creatino fosfoquinase) e LDH (lactato desidrogenase) que estariam aumentados no caso de dano no miocárdio, evidenciando o efeito cardioprotetor da vitamina E.

2.2.3 Alterações no ecocardiograma

Inicialmente, deve ser avaliada inicialmente a função diastólica, uma vez que sua disfunção precede a disfunção sistólica. Em cães, a partir de 90 mg/m^2 de dose cumulativa, já se observa um grande aumento no relaxamento isovolumétrico. E, a partir de 150 mg/m^2 a diminuição da fração de encurtamento. Em cães ainda não há um parâmetro definido, por isso se torna tão importante a avaliação cardiológica para detectar qualquer alteração, pois não há evidência de

cardioproteção com a suplementação de selênio e vitamina E (SOUSA; CAMACHO, 2007).

Em humanos, quando a fração de ejeção é inferior a 45%, deve-se interromper o uso da DOX. Um estudo realizado em humanos demonstrou que apenas 9% dos pacientes tratados com doxorubicina vão apresentar uma fração de ejeção menor que 50% no ano subsequente ao término do tratamento. Alguns clínicos utilizam cardioprotetores juntamente com a DOX. Um exemplo disso é o dexrazoxano, um derivado de EDTA, porém a Agência Europeia de Medicação limita seu uso apenas para algumas neoplasias avançadas (CAPPETTA et al., 2018).

Em um estudo realizado por Viéra (2015), foi avaliada a toxicidade da DOX em cadelas com tumor venéreo transmissível (TVT). Nesta ocasião, o monitoramento cardíaco demonstrou a cardiotoxicidade na dose cumulativa de 120 mg/m² através do ecodopplercardiograma, evidenciando o aumento das câmaras cardíacas e a diminuição da função sistólica com encurtamento entre 20% e 25%, contudo sem sinais de insuficiência cardíaca congestiva.

Em um estudo realizado em 2005 por Silva e Camacho, foram utilizados 14 cães divididos em dois grupos. Um grupo recebeu 30 mg/m² de DOX a cada 21 dias até a dose cumulativa de 240 mg/m² e o outro grupo recebeu solução salina no lugar de DOX. Os cães foram avaliados ecocardiograficamente periodicamente e observou-se que os cães que receberam DOX apresentaram aumento gradual do diâmetro e do volume do ventrículo esquerdo, causando hipocinesia, isto é, a redução da amplitude do movimento sistólico do septo interventricular e da parede livre do ventrículo esquerdo. Essas alterações levaram à queda da fração de ejeção e do volume ejetado, levando finalmente à insuficiência miocárdica e insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

O estudo realizado por O'Keefe et al. (1993) utilizou seis gatos em que foram administrados 30 mg/m² de DOX a cada 21 dias até a dose cumulativa de 300 mg/m². Antes de iniciar o protocolo, os gatos foram submetidos a exame completo de sangue, biópsia renal,

eletrocardiografia e ecocardiografia, estando todos saudáveis. As avaliações eram repetidas antes de cada sessão e três semanas após a última aplicação de doxorubicina. Após a última avaliação, os animais foram eutanasiados e foi realizada biópsia. Ficou demonstrada a vacuolização e citólise dos miócitos em todos os gatos e um deles apresentou fibrose intersticial. Ao longo do tratamento, verificou-se aumento significativo do tamanho interno do ventrículo esquerdo em diástole e em sístole. Houve diminuição significativa da fração de ejeção, dos valores da parede posterior do ventrículo esquerdo na sístole e, do septo interventricular na sístole. As demais medidas também sofreram alterações, mas não significativas.

2.3 Exames para monitoramento cardíaco durante quimioterapia com doxorubicina

Os exames físicos podem não ajudar a detectar sopro em gatos. Rishniw (2015) não recomenda a avaliação da coloração das mucosas e tempo de preenchimento capilar ao examinar gatos com suspeita de doença cardíaca, pois em muitos pacientes graves esses parâmetros se mantêm inalterados. É relativamente comum os gatos aparentarem mucosas anêmicas ou mesmo cianóticas.

Ainda assim, não se deve descartar a anamnese e o exame físico completo nos pacientes que serão submetidos à quimioterapia.

Os felinos podem apresentar sopro dinâmico independente de haver doença cardíaca. Sopros dinâmicos são transitórios e ocorrem eventualmente durante alguns batimentos cardíacos por causa de um fator externo como medo ou agressividade (PAIGE et al., 2009; RISHNIW, 2015).

No estudo de Paige et al (2009), realizado com 103 gatos, constatou-se sopro em 16 deles, mas desse total apenas cinco tinham cardiomiopatia. Esse estudo demonstra que a presença de cardiomiopatia independe da auscultação do sopro.

Os exames mais utilizados para o monitoramento cardíaco são os de imagem e os biomarcadores, que serão abordados na sequência. Esses exames devem ser realizados antes, durante e após o término do uso das antraciclinas (MOURA et al., 2015).

Apenas em 2016 a Sociedade Européia de Cardiologia lançou uma orientação sobre a importância do monitoramento da função ventricular esquerda e a mensuração de biomarcadores, especificamente a Troponina I ou T e os peptídeos natriuréticos nos pacientes humanos antes e após cada ciclo da quimioterapia (CAPPETTA et al., 2018). Na Medicina Veterinária ainda não há um consenso ou orientação sobre esse assunto.

2.3.1 Eletrocardiograma

Nos gatos sadios o complexo QRS tem menor amplitude devido à relação coração e tamanho corporal ser de 0,5%, em quanto que em outras espécies, como os cães, essa relação é de 0,8% (MAZINI; PRADA, 2020).

A eletrocardiografia (ECG) é o exame que registra as atividades elétricas do coração através de eletrodos colocados na superfície corporal, tornando possível o diagnóstico de arritmias cardíacas. Para a espécie felina já há valores de referência conforme mostrado no Quadro 1.

As alterações que podem ser visualizadas no eletrocardiograma de gatos tratados com doxorubicina são QRS de baixa voltagem, prolongamento do intervalo ST, taquicardia sinusal, ventricular ou supraventricular e os bloqueios de ramos. O ECG é o teste ouro para detectar as arritmias cardíacas, contudo pode sugerir o aumento de câmaras, isquemia, distúrbios eletrolíticos entre outros (CHATTERJEE et al., 2010, MOURA et al., 2015).

Segundo Sousa; e Camacho (2006) e Dobson et al. (2008) as principais alterações observadas no eletrocardiograma dos animais

que recebem a DOX incluem a redução da amplitude da onda R, o prolongamento do complexo QRS, arritmias, alterações de condução. Sendo que a severidade da arritmia não corresponde às alterações histopatológicas, que são a degeneração, fibrose e vacuolização. As arritmias podem aparecer mesmo após o término do tratamento da doxorubicina (CHATTERJEE et al., 2010, MOURA et al., 2015).

No estudo realizado por Pereira Neto et al. (2006), com 10 cães que foram divididos em dois grupos, um grupo recebeu DOX até a dose cumulativa de 180 ou 240 mg/m² a cada 21 dias, e o outro grupo recebeu solução salina. Foi feito Holter por 24 horas em todos os animais tendo demonstrado arritmia e extrassístole supraventricular no grupo que recebeu o quimioterápico.

Valores de referência normais para o eletrocardiograma de gatos	
Frequência cardíaca	140-220 bpm
Ritmos cardíacos normais em ambiente clínico	ritmo sinusal
Onda P Amplitude Duração Eixo Elétrico médio no plano frontal	< 0,2 mV < 35 ms de 0° a +90°
Intervalo PQ	50-90 ms
Complexo QRS Amplitude da onda R Duração Eixo Elétrico médio no plano frontal desvio do eixo para a direita desvio do eixo para a esquerda	< 0,9 mV < 40 ms De 0° a +160° De + 160° a -0° sentido horário De 0° a -60° sentido anti-horário
Onda J Segmento ST	Normal: Isoelétrico
Intervalo QT	160 - 220 ms
Onda T Amplitude Polaridade	De ± 0,03 mV Variável

Quadro 1. Valores de referência normais para o eletrocardiograma de gatos. (Adaptado de SANTILLI, 2020).

O correto posicionamento do animal é fundamental para se obter um bom traçado, pois o posicionamento dos membros afeta o resultado do ECG, conforme mostrado na figura abaixo. A figura A indica o posicionamento correto do animal. A figura B mostra que os gatos tendem a flexionar os membros, o que dificulta a leitura do eletrocardiograma.

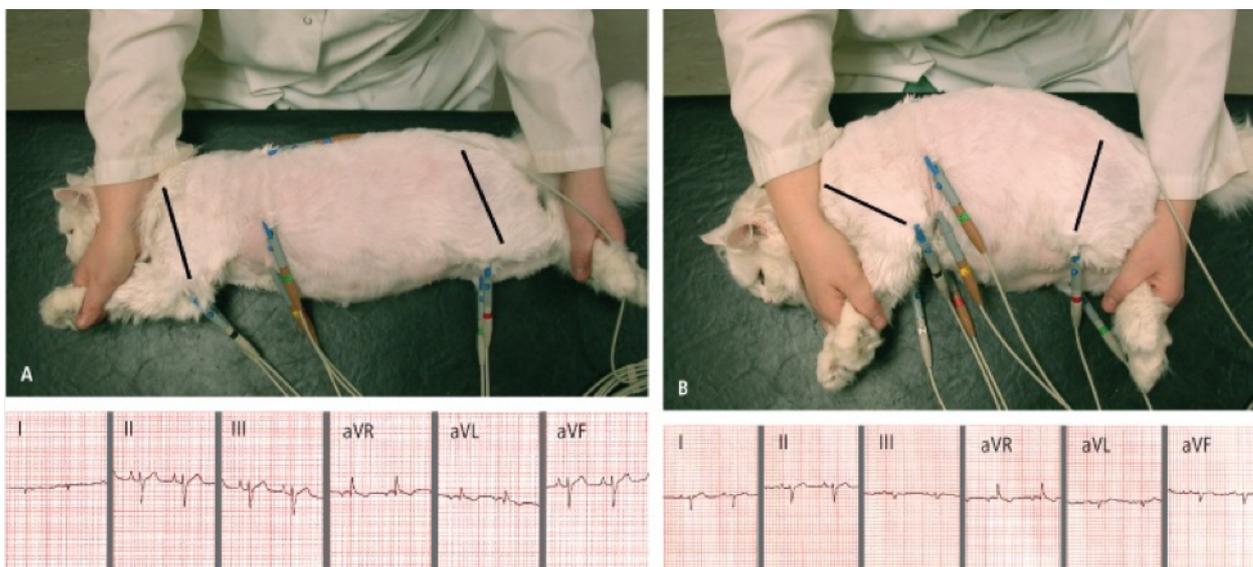


Figura 4. (A e B) Contenção de gato para realização de eletrocardiograma. Fonte: Côté et al., 2011.

O uso dos eletrodos precordiais auxilia na interpretação do eletrocardiograma quando a leitura dos outros eletrodos se torna difícil pela presença de artefatos (CÔTÉ et al., 2011; SANTILLI, 2020). Não há um consenso se o posicionamento do gato em lateral direita, esquerda ou em decúbito esternal afeta o ECG. Contudo Santilli (2020) descreve que há uma discreta redução na amplitude da onda R, mas não há alteração no eixo elétrico se o gato estiver em decúbito esternal.

Segundo Rishniw (2015), o decúbito esternal deve ser utilizado nos animais frágeis, agressivos e eupnéicos, uma vez que o resultado do exame não é alterado pela posição do animal. O uso do

Holter em gatos com ICC é desaconselhado porque o estresse pode causar morte. Esse recurso é indicado apenas para gatos com síncope.

Todos os gatos deveriam fazer eletrocardiograma anualmente como forma de diagnosticar arritmia precocemente (MILLER; TILLEY, 2018)

2.3.2 Ecocardiograma

É necessário a tricotomia e o uso de gel na região do tórax onde é colocado o transdutor a fim de que haja melhor contato entre a pele do animal e o transdutor. O paciente deve ser colocado em decúbito lateral (BOOM, 2002; BOON, 2011; SOUSA et al., 2020).

O ecocardiograma é um exame não invasivo que usa as ondas do ultrassom para criar imagens do coração e dos vasos sanguíneos. É o exame de referência para se avaliar tamanho e função das câmaras cardíacas, espessura das paredes e integridade das valvas. Dentre essas avaliações, a mais importante é a da função sistólica e a diastólica do ventrículo esquerdo (BOON, 2011; MOURA et al., 2015; HARRIS et al., 2017; SOUSA et al. 2020).

Rishniw (2015) recomenda usar os transdutores de alta frequência (de 7 a 10 MHz) em gatos por causa da elevada frequência cardíaca e do pequeno tamanho do coração.

As principais modalidades ecocardiográficas utilizadas na veterinária são:

- Modo M, que foi a primeira a ser usada em cardiologia. É monodimensional, consistindo de um único feixe. É o modo ideal para avaliar o diâmetro interno do ventrículo esquerdo.
- Modo B, que é o modo brilho ou Brightness, utilizam-se feixes múltiplos permitindo aumento na área de estudo.
- Doppler pulsado, contínuo e colorido. Doppler é um fenômeno físico observado nas ondas quando há um movimento relativo entre a fonte emissora e o receptor. No caso das ondas

sonoras, por exemplo, quando há uma aproximação da fonte e do receptor, há um aumento na frequência das ondas. De maneira oposta, a frequência diminui quando há um afastamento relativo entre fonte e receptor. Quando utilizado, o Doppler permite indicar a direção, velocidade e o fluxo sanguíneo. (BOON, 2011; MOURA et al., 2015; SOUSA et al. 2020).

Nos felinos, o eixo longitudinal do coração é obtido mais junto ao esterno. Por isso deve-se posicionar o gato o mais esticado possível e com os membros torácicos direcionados cranialmente, e a coluna bem reta (BOOM, 2002).

É recomendada uma padronização nos cortes. Inicialmente, coloca-se o animal em decúbito direito para acessar a janela paraesternal direita que se situa entre o 3º e o 6º espaço intercostais. Então, observa-se subjetivamente as câmaras cardíacas, as valvas, a contratilidade, a frequência e o volume (BOOM, 2002; BOON, 2011; SOUSA et al., 2020).

No eixo longitudinal, devem ser estudado os cortes de quatro câmaras e o de via de saída do ventrículo esquerdo. Nesse eixo, em gatos, é aconselhado a medição da espessura do septo interventricular e da parede livre. O modo bidimensional é mais acurado que o modo M, em especial se houver hipertrofia. Os principais cortes transversais são: entre a metade do ventrículo esquerdo e a base do coração em nível dos músculos papilares que se assemelha a um cogumelo; corte no nível da valva mitral, que se parece com a boca de um peixe; outro no nível das valvas aórticas, formando uma estrela no centro; e na bifurcação do tronco pulmonar (BOOM, 2002; BOON, 2011; SOUSA et al., 2020).

Na medicina humana, a Primeira Diretriz de Cardiologia Brasileira (KALIL et al., 2011) preconiza que os pacientes submetidos às drogas cardiotoxícas deverão realizar exames ecocardiográficos antes do primeiro ciclo, após cada ciclo e anualmente.

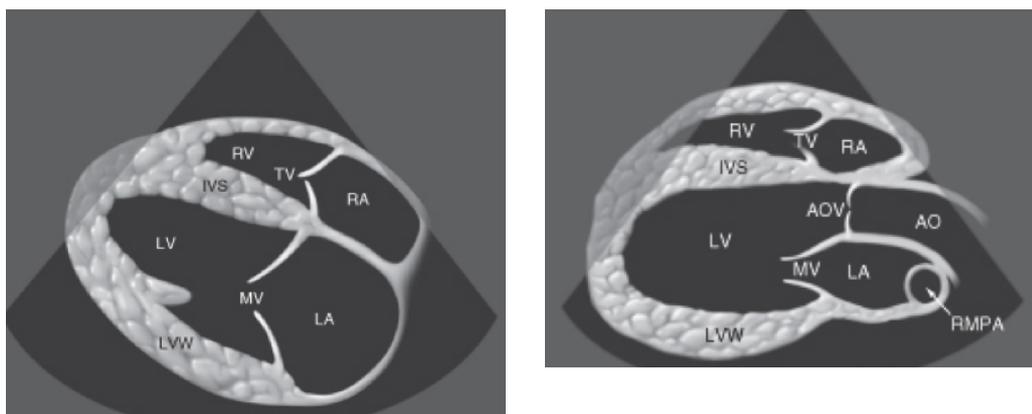


Figura 5. Corte 4 câmaras e via de saída do ventrículo esquerdo. Fonte: BOON, 2011.

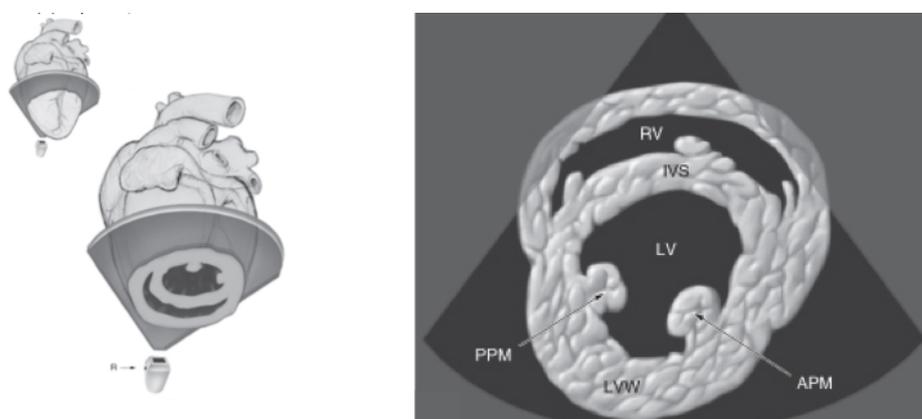


Figura 6. Corte transversal: músculos papilares. Fonte: BOON, 2011.

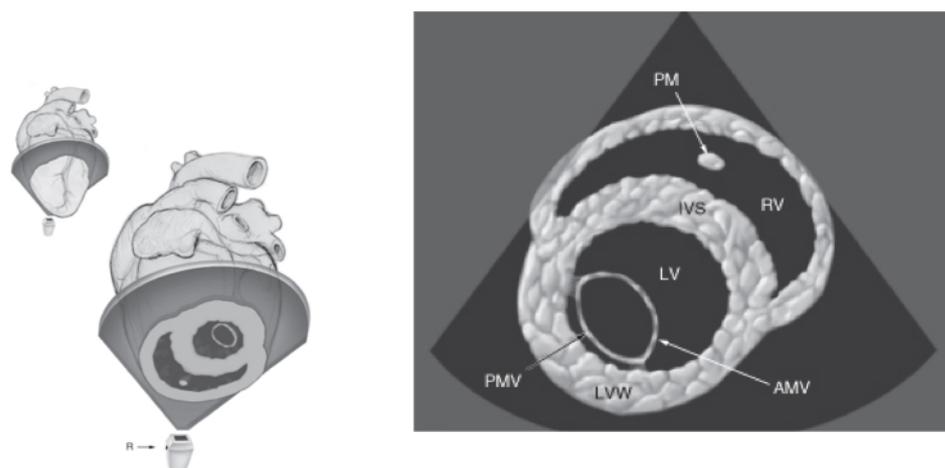


Figura 7. Corte transversal: valva mitral. Fonte: BOON, 2011.

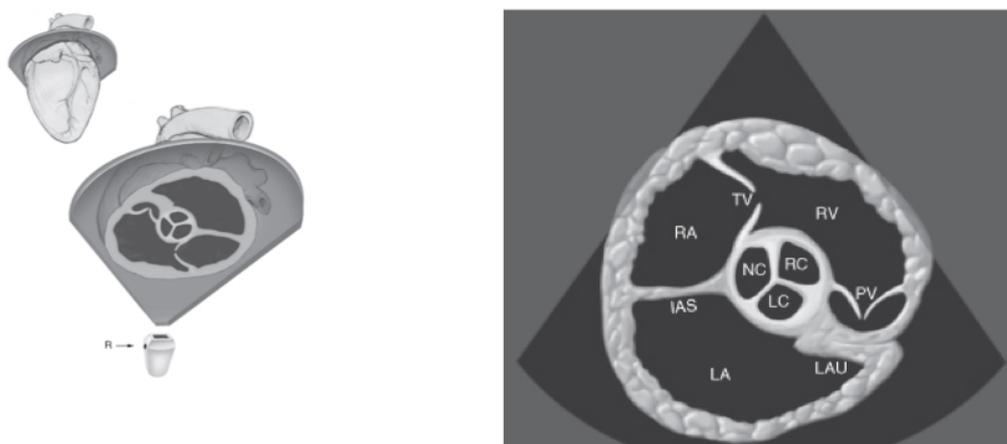


Figura 8. Corte transversal: valva aórtica. Fonte: BOON, 2011.

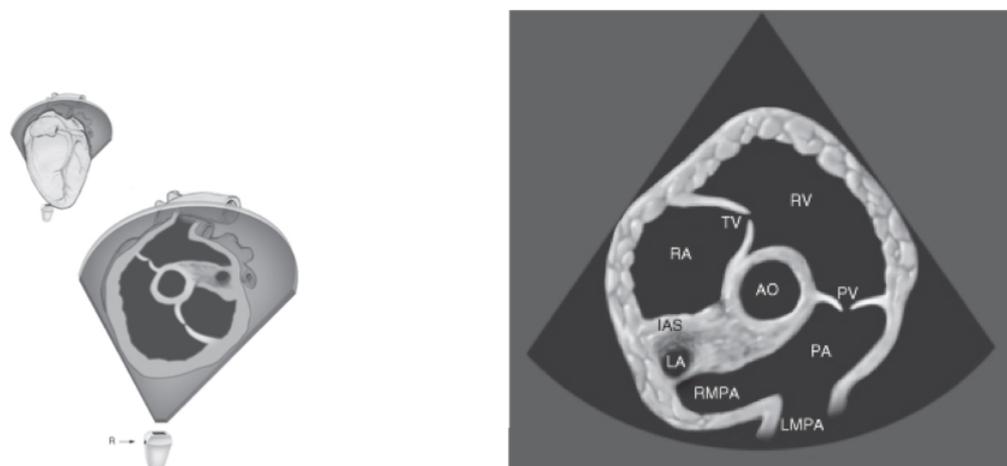


Figura 9. Corte transversal: tronco pulmonar. Fonte: BOON, 2011.

A janela paraesternal esquerda é acessada próxima ao esterno, entre o 5º e o 7º espaços intercostais esquerdos. Inicialmente deve ser feito um estudo subjetivo deste lado, como foi feito do lado direito. Os principais cortes deste lado são o corte apical de quatro e de cinco câmaras, que fornecem o alinhamento ideal para o estudo dos fluxos através do uso do Doppler (BOON, 2011; SOUSA et al., 2020).

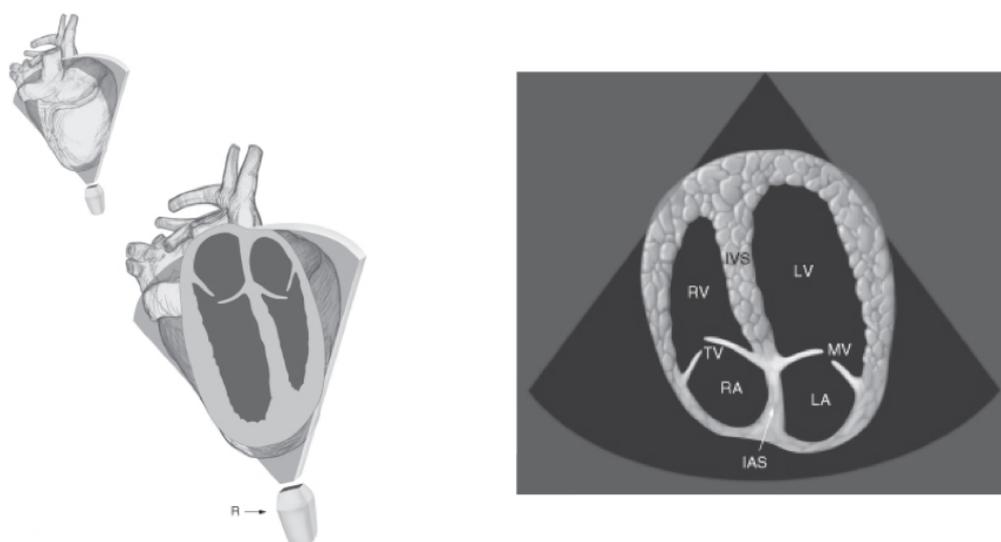


Figura 10. Corte apical: 4 câmaras. Fonte: BOON, 2011.

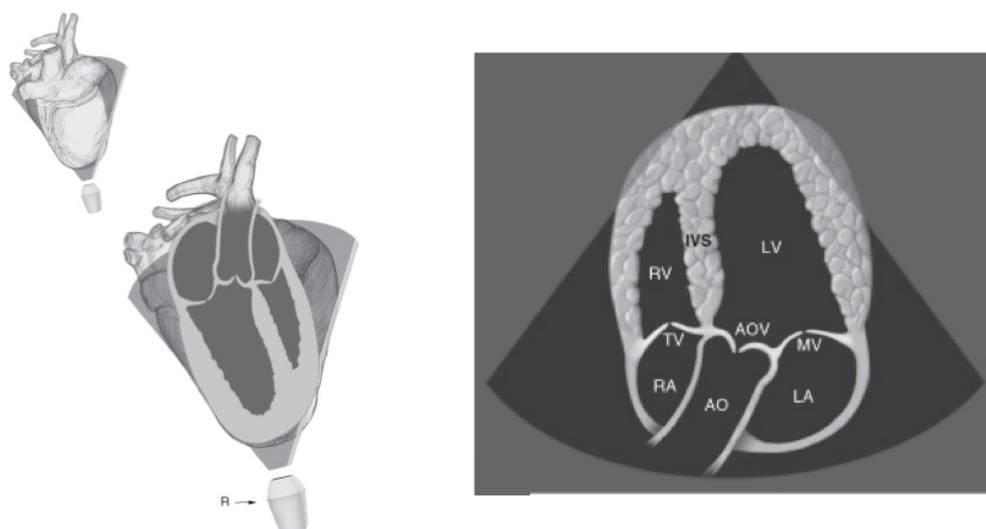


Figura 11. Corte apical: 5 câmaras. Fonte: BOON, 2011.

Ainda não há um consenso entre os autores sobre os valores de referências ecocardiográficas na espécie felina, conforme relatado por Boon (2002) e Sousa et al. (2020).

Para Côté et al. (2011), uma fração de encurtamento de menos de 20% associada à disfunção sistólica esquerda e dilatação do ventrículo esquerdo é altamente sugestiva de cardiomiopatia dilatada.

Parâmetro (mm)	Ware (2014)	Sisson (1991)	Jacobs (1985)
SIVd	≤ 5,5	3,0 - 6,0	2,2 - 4,4
SIVs	≤ 9,0	4,0 - 9,0	4,7 - 7,0
VEd	12,0 - 18,0	10,8 - 21,4	12,0 - 19,8
VEs	5,0 - 10,0	6,4 - 16,8	6,4 - 16,8
PLVEd	≤ 5,5	2,5 - 6,0	2,2 - 4,4
PLVEs	≤ 9,0	4,3 - 9,8	5,4 - 8,1
AE	7,0 - 14,0	4,5 - 11,2	9,3 - 15,1
AO	8,0 - 11,0	4,0 - 11,8	7,2 - 11,9

Quadro 2. Valores de referência de diversos autores.

(Adaptado de BOON, 2002; SOUSA et al. 2020).

2.3.3 Biomarcadores

Os biomarcadores vêm sendo estudados a fim de determinar se sua presença ou mesmo a ausência estão relacionadas com o desenvolvimento de patologias. A DOX, através da formação dos radicais livres, afeta as troponinas e natriuréticos, mais especificamente o proBNP, um biomarcador que pode ser usado para detectar cardiotoxicidade mesmo em estágios iniciais. Os biomarcadores são pouco invasivos e, por isso, são eficazes para detectar doença cardíaca subclínica (CHATTERJEE et al., 2010; TACAR; SRIAMORNSAK; DASS, 2013; HARRIS et al., 2017).

Os peptídeos natriuréticos são hormônios produzidos pelos cardiomiócitos, em especial o BNP, que se eleva na hipertrofia cardíaca e disfunção ventricular esquerda, podendo, portanto, estar aumentado durante o tratamento da DOX. Esse aumento é observado no plasma (RENU et al., 2018).

Apesar de serem úteis no monitoramento das cardiopatias, os biomarcadores não substituem o ecocardiograma para a avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), alterado na cardiotoxicidade pela DOX (MOURA et al., 2015).

O NT-proBNP também pode ser usado como prognóstico, além de complementar, porque se o valor encontrado for maior que 250 pmol/L, aumenta o risco de mortalidade cardíaca (FUENTES; WILKIE, 2017). Segundo esses autores, se o valor encontrado for acima de 200 pmol/L, deve sempre ser solicitada a realização de um ecocardiograma. No caso de o resultado ser negativo, um acompanhamento periódico deve ser realizado.

As troponinas mais usadas são a I e a T, que atestam as lesões agudas no miocárdio. A troponina T aumenta de acordo com a gravidade e com o efeito cumulativo da DOX, por isso pode ser utilizada como marcador precoce da cardiotoxicidade. (MOURA et al., 2015)

Em um estudo realizado com 25 cães que receberam tratamento quimioterápico apenas com DOX, observou-se aumento nas concentrações das troponinas, sugerindo degeneração e necrose sem evidência de doença cardíaca (NEUWALD, 2009).

O aumento do peptídeo natriurético tipo B pode ser detectado 24 horas após a lesão. Seu aumento ocorre como uma resposta à sobrecarga de volume (MOURA et al., 2015).

Em um estudo realizado com cães, verificou-se que a concentração de BNP tem seu pico próximo ao 150º dia após a aplicação de DOX (SOUZA; CAMACHO, 2006)

Para Cappetta et al. (2018), os biomarcadores devem ser usados como aliados afim de se verificar quais pacientes são mais susceptíveis à cardiotoxicidade e quais se mantêm dentro dos parâmetros normais. Além das troponinas I e T e pro BNP, outros biomarcadores vêm sendo estudados como o microRNA (miRNA ou miRs), que tem se mostrado um promissor biomarcador na detecção prematura de falha cardíaca.

Em um estudo realizado com camundongos tratados com DOX, houve aumento de miR nas células tronco cardíacas afetando negativamente a viabilidade celular e a proliferação. Esse estudo ainda sugere que o miR estimula a apoptose das outras células cardíacas como os miócitos e as células endoteliais (CAPPETTA et al., 2018; RENU et al., 2018).

Um estudo feito com 53 gatos concluiu que o uso do biomarcador não deve substituir o ecocardiograma, que é o teste ouro para avaliar disfunção cardíaca. Um resultado negativo de biomarcador não pode afirmar que não há uma disfunção cardíaca, enquanto um resultado positivo do teste de biomarcador é altamente sugestivo para doença cardíaca (HARRIS et al., 2017).

2.3.4 Radiografia

A avaliação radiográfica é um método que permite avaliar as dimensões das câmaras cardíacas, por isso pode ser eficaz quando se está utilizando a DOX. A radiografia é recomendada para a avaliação de cardiomegalia e sinais de congestão venosa pulmonar. O tamanho do coração deve ser avaliado pelo VHS (*vertebral heart size*) (MOURA et al., 2015; CHATTERJEE et al., 2010).

Essa avaliação deve ser feita com as projeções lateral direita e dorsoventral com o intuito de evitar distorções, uma vez que na lateral esquerda a imagem pode parecer arredondada e, na projeção ventrodorsal causar uma maior magnificação (BAINES, 2010; REAL, 2013).

Para Rishniw (2015) e Pinto et al. (2020), o correto posicionamento é fundamental para se obter uma radiografia fidedigna, sem distorções. Porém, para esses autores, o decúbito lateral utilizado para radiografar o gato é indiferente, não há diferença significativa. No caso de decúbito esternal e dorsal, deve-se optar pela posição menos incômoda para essa espécie. Portanto, a preferida é a dorsoventral, que

também deve ser utilizada nos animais que estejam com dificuldades respiratórias. A identificação de alterações cardíacas com uso da radiografia depende do grau de cardiomegalia, mas esse exame é útil nos casos de ICC ou de dispnéia em gatos. Esses autores também alertam para que se observe se o gato é idoso, pois tendem a apresentar a aorta tortuosa e a silhueta cardíaca mais horizontalizada.

Nos gatos, obtém-se o tamanho da silhueta cardíaca lateral direita traçando uma linha perpendicular ao eixo do coração, posteriormente verificando-se se essa medida corresponde a dois espaços intercostais. Isso evita o diagnóstico errôneo em gatos idosos, uma vez que o coração tende a aproximar-se do esterno devido ao alongamento da aorta. Na projeção dorsoventral, mede-se na altura do 5º espaço intercostal, que deve ser de 2/3 da cavidade torácica (REAL, 2013).

Para Baines (2010), a medida da linha perpendicular com o eixo mais longo do coração deve ocupar entre 2 e 2,5 espaços intercostais. A medida da altura do coração é tomada desde o centro da base até o ápice, e o ideal é corresponder a 2/3 da altura da cavidade torácica. Esse autor afirma que a mensuração do tamanho do coração se torna útil quando são feitas radiografias seriadas do mesmo animal, permitindo um acompanhamento ao longo do tempo.

Farrow (2005) não recomenda as posições dorsoventral ou ventrodorsal em gatos por terem baixa sensibilidade e baixa especificidade, não sendo assim posições radiográficas confiáveis para essa avaliação.

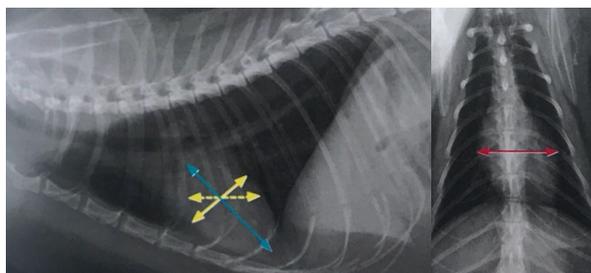


Figura 12. Medição do tamanho cardíaco de felinos. Fonte: REAL, 2013.

Litster e Buchanan (2000) realizaram um estudo com 100 gatos. Todos os gatos foram radiografados com o objetivo de determinar a correlação entre as medidas do coração e as estruturas esqueléticas. A radiografia lateral foi a que obteve a menor variação. É interessante notar que diferente de outros pesquisadores, Litster e Buchanan utilizaram a lateral esquerda. Esses pesquisadores recomendam a projeção ventrodorsal em gatos com sobrepeso, porque na projeção dorsoventral a silhueta pode ficar borrada devido a gordura. Comparar o tamanho do coração com o sistema de escala vertebral deixa esse método mais acurado, pois, dado que não há alteração do sistema esquelético por alteração cardiopulmonar. Os gatos, diferentemente dos cães, têm o formato torácico mais uniforme, isso faz com que o VHS seja ideal para essa espécie. No sistema VHS, a soma das medidas do eixo longo e do eixo curto deve ser transportada para a face cranial da 4ª vértebra torácica, sendo que nos gatos deve ser de $7,5 \pm 0,3$ corpos vertebrais.

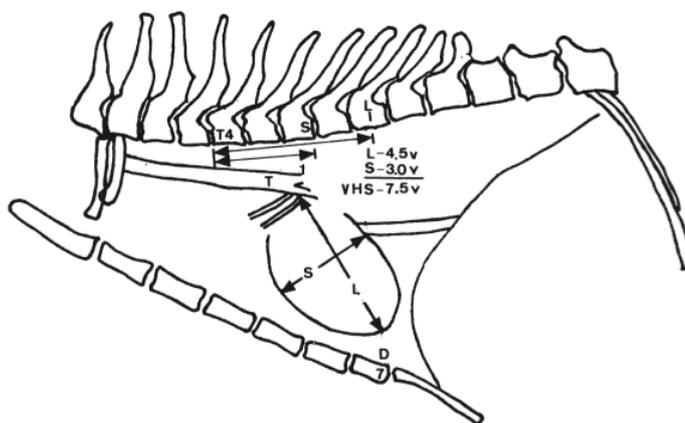


Figura 13. Medição do Sistema VHS. Fonte: Litster e Buchanan, 2000.

Pinto et al. (2020) também concordam que a avaliação radiológica em felinos pelo método VHS é o mais acurado, visto que

essa espécie apresenta uma uniformidade torácica maior que os cães, assim como possuem menor variação entre as diferentes raças.

3. PROPOSTA DE METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO DA DOX EM GATOS

Até que estudos mais aprofundados sobre a cardiotoxicidade da doxorubicina em gatos sejam concluídos, os médicos veterinários devem realizar uma avaliação cardiológica detalhada com o objetivo de evitar complicações com o uso desse quimioterápico.

Gatos diagnosticados com alguma neoplasia, cujo protocolo tenha pelo menos duas sessões com doxorubicina, poderiam realizar os seguintes exames antes de iniciar o tratamento: teste NT proBNP, aferição da pressão sistólica pelo método Doppler, eletrocardiograma e ecocardiograma. O objetivo desses exames iniciais é avaliar as condições cardiológicas antes do emprego da doxorubicina. Esses exames não excluem os que rotineiramente são realizados, como o hemograma, o exame bioquímico e o exame físico.

O animal deve ser reavaliado cerca de um mês após a segunda administração da DOX. Caso o protocolo perdure por mais tempo, é importante que outras avaliações cardiológicas sejam feitas, e uma última avaliação cerca de um mês após o término de todo o protocolo quimioterápico.

3.1 Aferição da pressão sistólica arterial pelo método Doppler

A aferição deve seguir as recomendações da Sociedade Internacional de Medicina Felina (ISFM), que se baseia no *guideline* do *American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)*. A sala deve

estar silenciosa e enriquecida com ferormônio (Feliway®), o gato aclimatizado por cerca de 10 minutos antes da aferição da pressão e a contenção a mínima possível. O *cuff* a ser utilizado deve medir entre 30-40% da circunferência do membro dianteiro, que deve ser mantido no mesmo plano horizontal que o coração. A ISFM recomenda inflar e desinflar o *cuff* algumas vezes para que o gato se acostume com essa ação. A primeira medição deve ser descartada e deve-se aferir no mínimo cinco vezes consecutivas para se obter a média. A utilização de fones de ouvido para não haver ruído causa menos estresse nos gatos, sendo portanto recomendado.

3.2 Eletrocardiograma

O animal é mantido em decúbito lateral direito e os eletrodos colocados nos quatro membros a fim de se obter as derivações bipolares DI, DII e DIII. Traçados realizados na velocidade de 50 mm/s, com ajuste de sensibilidade do aparelho para 1 mV = 1 cm (N). Deve-se avaliar os seguintes parâmetros: ritmo, frequência cardíaca (bpm), determinação do eixo elétrico médio do QRS, amplitude e duração das ondas P, QRS e T, intervalos PR, QT e do segmento ST e morfologia da onda P.

3.3 Ecodopplercardiograma

As variáveis ecocardiográficas analisadas no modo bidimensional e unidimensional devem ser: frequência cardíaca, espessura do septo interventricular, espessura da parede livre e diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole e sístole. Fração de ejeção e de encurtamento; separação septal do ponto E da valva mitral; diâmetro da aorta, do átrio esquerdo e sua relação. No modo

doppler, deve-se avaliar os fluxos da mitral, tricúspide, aórtico e pulmonar e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente há uma nítida tendência nos lares brasileiros em se optar por gatos como animais de estimação, inclusive com a perspectiva que os felinos superem o número de cães em alguns anos. A especialização em felinos já é uma realidade na Medicina Veterinária, e retrata a importância que este segmento vem ganhando.

Atualmente, os animais de companhia são membros integrantes das famílias, recebendo cada vez mais cuidados e atenção, contribuindo para que sejam cada vez mais longevos. Com isso, o uso de antineoplásicos vêm ganhando espaço na Medicina Veterinária, devido à busca por melhor qualidade de vida dos animais por parte de seus tutores.

Assim, as implicações e consequências dos tratamentos neoplásicos, em especial com a Doxorubicina, um dos seus principais medicamentos, é um tema que merece ser aprofundado em outros trabalhos acadêmicos e pesquisas.

Nesse trabalho, e partindo-se da premissa que há uma relação de cardiotoxicidade na aplicação da DOX, além da revisão bibliográfica, foi prevista uma compilação de dados retrospectivos com gatos, antes, durante e após o tratamento quimioterápico com a DOX. No entanto, houve uma dificuldade em se estabelecer um universo de amostragem com gatos que fornecessem dados cardiológicos confiáveis antes do início do tratamento quimioterápico, para posterior comparação.

Cabe salientar que não existem trabalhos que comprovem que não há toxicidade cardiológica em gatos, o que ressalta a necessidade de trabalhos que abordem esse tema e possam

efetivamente comprovar e mensurar as alterações cardiológicas em felinos, decorrentes do uso da doxorubicina.

5. REFERÊNCIAS

ANDERSON, E. Electrocardiography. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C.; CÔTÉ, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8. ed. [S. l.]: Elsevier, 2017. cap. 103, p. 1119-1124.

BAINES, E. Radiology. In: FUENTES, V.L.; JOHNSON, L.R.; DENNIS, S. **BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine**. 2. ed. [S. l.]: Wiley, 2010. cap. 6, p. 33-52.

BOON, J.A. Obtaining the Image and Subjective Assessment. In: BOON, J.A. **Two Dimensional and M-Mode Echocardiography for the Small Animal Practitioner: Made Easy Series**. [S. l.]: Teton NewMedia, 2002. cap. Section 2, p. 9-38. ISBN 1893441288.

BOON, J.A. **Two Dimensional and M-Mode Echocardiography for the Small Animal Practitioner: Made Easy Series**. [S. l.]: Teton NewMedia, 2002. 102 p.

BOON, J.A. **Veterinary Echocardiography**. 2. ed. [S. l.]: Wiley Blackwell, 2011. 632 p.

BURRILL, D.R.; SILVER, P.A. Making Cellular Memories. **Cell**, [s. l.], v. 140, n. 1, p. 13-18, 2010. DOI 10.1016/j.cell.2009.12.034. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(09\)01620-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867409016201%3Fshowall%3Dtrue#sec348954e103](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(09)01620-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867409016201%3Fshowall%3Dtrue#sec348954e103). Acesso em: 10 jul. 2020.

CAPPETTA, D. et al. Doxorubicin targets multiple players: a new view of an old problem. **Pharmacological research**, [s. l.], v. 127, p. 4-14, Jan. 2018. DOI <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.phrs.2017.03.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661817300452?via%3Dihub>. Acesso em: 22 out. 2019.

CHATTERJEE, K. et al. Doxorubicin Cardiomyopathy. **Karger Cardiology**, [s. l.], n. 115, p. 155-162, 2010.

CÔTÉ, E. et al. Electrocardiography. In: CÔTÉ, E. et al. **Feline Cardiology**. [S. l.]: Wiley-Blackwell, 2011. cap. 9, p. 142-153.

CÔTÉ, E. et al. Dilated Cardiomyopathy. In: CÔTÉ, E. et al. **Feline Cardiology**. 1. ed. [S. l.]: Wiley-Blackwell, 2011. cap. 13, p. 358-366.

DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. 1.ed. São Paulo: Roca, 2008. 632p.

DAGLI, M.L.Z.; LUCAS, S.R.R. Agentes antineoplásicos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. cap. 54, p. 667-677.

DOBSON, J. et al. Cancer Chemotherapy. In: MADDISON, J. et al. **Small Animal Clinical Pharmacology**. 2. ed. [S. l.]: Saunders Elsevier, 2008. cap. 15, p. 330-366.

DUDNAKOVA, T.V. et al. Alterations in Myocardial Cytoskeletal and Regulatory Protein Expression Following a Single Doxorubicin Injection. **Journal of Cardiovascular Pharmacology: May 2003 - Volume 41 - Issue 5 - p 788-794**, [s. l.], ano 5, v. 41, p. 788-794, Maio 2003. Disponível em: https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Fulltext/2003/05000/Alterations_in_Myocardial_Cytoskeletal_and.17.aspx#pdf-link. Acesso em: 5 nov. 2019.

DÍEZ, J. Altered degradation of extracellular matrix in myocardial remodelling: the growing role of cathepsins and cystatins. **Cardiovascular Research**, [s. l.], v. 87, n. 4, p. 591-592, Set 2010. DOI <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq208>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/87/4/591/321452>. Acesso em: 5 nov. 2019.

FARROW, C.S. Coração: Análise da Silhueta Cardíaca. In: FARROW, C.S. **Veterinária - Diagnóstico por Imagem do cão e do gato**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2005. cap. 50, p. 499-501.

FERASIN L., et al. Feline Idiopathic Cardiomyopathy: a Retrospective study of 106 cats (1994-2001). **J. Fel Med Surg** 2003 v. 5, p. 151-159

FRANCO, N. et al. Utilização de antibióticos quimioterápicos na oncológica de pequenos animais: Revisão. **Pubvet Medicina Veterinária e Zootecnia**, [s. l.], ano a279, v. 13, ed. 2, p. 1-8, Fev. 2019. Disponível em: <http://www.pubvet.com.br/artigo/5627/utilizaccedilatildeo-de-antibioacuteticos-quimioteraacutepicos-na-oncoloacutegica-de-pequenos-animais-revisatildeo>. Acesso em: 27 out. 2019.

FUENTES, V.L.; WILKIE, L.J. Asymptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis and Therapy. **Vet Clin Small Anim**, [s. l.], n. 47, p. 1041-1054, 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.05.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561617300542?via%3Dihub>. Acesso em: 14 jan. 2020.

GUSTAFSON, D.L.; PAGE, R.L. Cancer Chemotherapy. In: WITHROW, S.J.; PAGE, R.; VAIL, D.M. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. [S. l.]: Elsevier Saunders, 2012. cap. 11, p. 157-179.

HARRIS, A.N. et al. Investigation of an N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide Point-of-Care ELISA in Clinically Normal Cats and Cats With Cardiac Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], v. 31, p. 994-999, 2017.

INSTITUTO PET BRASIL. Censo Pet: 139,3 milhões de animais de estimação no Brasil. **Site do Instituto Pet Brasil**, [s. l.], 12 jun. 2019. Disponível em: <http://institutopetbrasil.com/imprensa/censo-pet-1393-milhoes-de-animais-de-estimacao-no-brasil/>. Acesso em: 17 ago. 2020.

KALIL F. R, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol** 2011; 96(2 supl.1): 1-52.

KRISTAL, O. et al. Single Agent Chemotherapy with Doxorubicin for Feline Lymphoma: A Retrospective Study of 19 cats (1994-1997). **J. Vet. Intern Med**, [s. l.], v. 15, p. 125-130, 2001.

LITSTER, A.L.; BUCHANAN, J.W. Vertebral scale system to measure heart size in radiographs of cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 216, n. 2, p. 210-214, 2000. DOI [doi:10.2460/javma.2000.216.210](https://doi.org/10.2460/javma.2000.216.210) . Disponível em: <https://sci-hub.tw/10.2460/javma.2000.216.210#>. Acesso em: 17 dez. 2019

MAZINI, A.M.; PRADA, D.G. Eletrocardiografia. In: LARSSON, M.H.M.A. (org.). **Tratado de Cardiologia e Cães e Gatos**. 1. ed. São Caetano do Sul, SP: Interbook Editorial, 2020. p. 61-85.

MILLER, M.S.; TILLEY, L.P. Arrhythmias. In: NORSWORTHY, G.D. (ed.). **The Feline Patient**. 5. ed. [S. l.]: Wiley-Blackwell, 2018. cap. 12, p. 174-180.

MOREIRA, L. et al. A geriatria canina e o manejo das doenças neoplásicas: Revisão. **Pubvet Medicina Veterinária e Zootecnia**, [s. l.], ano a79, v. 12, n. 4, p. 1-7, Abr. 2018. Disponível em: <http://www.pubvet.com.br/artigo/4615/a-geriatria-canina-e-o-manejo-das-doencas-neoplasicas-revisao>. Acesso em: 27 out. 2019.

MOULIN, M. et al. Sexual Dimorphism of Doxorubicin-Mediated Cardiotoxicity: Potential Role of Energy Metabolism Remodeling. **Circulation: Heart Failure**, [s. l.], p. 98-108, 2015. DOI 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001180. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001180>. Acesso em: 20 dez. 2019.

MOURA, L.R. et al. CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA PELA DOXORRUBICINA: PATOGENIA, DIAGNÓSTICO E TERAPIAS ANTIOXIDANTES. **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer**, Goiânia, v. 11, ed. 22, p. 711-736, Dez 2015. DOI http://dx.doi.org/10.18677/Enciclopedia_Biosfera_2015_113. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2015c/agrarias/Cardiotoxicidade.pdf>. Acesso em: 28 out. 2019.

NEUWALD, E.B. **AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA, BIOQUÍMICA E ELETROCARDIOGRÁFICA DE CÃES COM DIFERENTES NEOPLASIAS TRATADOS COM DOXORRUBICINA**. Orientador: Félix Hilario Diaz González. 2009. 93 p. Dissertação (Grau Mestre em Ciências Veterinárias na área de Morfologia, Cirurgia e Patologia Animal) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

NORMAS REGULAMENTADORAS PARA OBTENÇÃO E TÍTULO DE ESPECIALISTA EM MEDICINA FELINA ACADEMIA BRASILEIRA DE CLÍNICOS DE FELINOS - ABFeL. [S. l.], 2018. Disponível em: http://abfel.org.br/site/pdf/normas_especialista.pdf. Acesso em: 24 ago. 2020.

O'KEEFE, D.A. et al. Systemic Toxicity Associated with Doxorubicin Administration in Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], v. 7, p. 309-317, 1993.

PAIGE, C.F. et al. Prevalence of Cardiomyopathy in Apparently Healthy Cats. **J Am Vet Med Assoc**, [s. l.], v. 234, p 1398-1403, 2009.

PEREIRA NETO, G.B. et al. Holter electrocardiography in dogs showing doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, [s. l.], v. 58, n. 6, p. 1037-1042, 2006.

PINTO, A.C.B.C.F. et al. Avaliação radiográfica da silhueta cardíaca. In: LARSSON, M.H.M.A. (org.). **Tratado de Cardiologia de Cães e Gatos**. 1. ed. São Caetano do Sul, SP: Interbook Editorial, 2020. cap. 3, p. 29-60.

PLUMB, D.C. **Plumb's Veterinary Drug Handbook**. 6ed. [S.l.]: Blackwell Publishing, 2008. 1136p.

POIRIER, V.j. et al. Liposome-Encapsulated Doxorubicin (Doxil) and Doxorubicin in the Treatment of Vaccine-Associated Sarcoma in Cats. **J Vet intern med**, [s. l.], ano 16, p. 726-731, 2002.

PONTES, J. C. D. V. et al . Anatomopathological study of cardiomyopathy induced by doxorubicin in rats. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo , v. 25, n. 2, p. 137-143, Apr. 2010 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502010000200003&lng=en&nrm=iso>. access on 05 Nov. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502010000200003>.

PURI, A. et al. Electrocardiographic and Biochemical Evidence for the Cardioprotective Effect of Vitamin E in Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity in Rats. **European Journal of Pediatric Surgery** , Paris, v. 15, p. 387-391, 2005.

RAMSEY, I. **BSAVA Small Animal Formulary**. 8. ed. rev. [S. l.]: British Small Animal Veterinary Association, 2014. Disponível em: <https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?pld=286&catId=1164&id=4358549>. Acesso em: 13 out. 2019.

REAL, M.I.G. Cuello y Tórax: Corazón. In: **Atlas de Interpretación Radiológica en Pequeños Animales**. 1. ed. España: Servet, 2013. cap. 2, p. 100-114.

RENU, K. et al. Molecular Mechanism of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy - an Update. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 818, p. 241-253, Jan. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/>

j.ejphar.2017.10.043. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299917306921?via%3Dihub>. Acesso em: 1 nov. 2019.

RISHNIW, M. Doenças Cardiovasculares. In: LITTLE, S.E. **O Gato - Medicina Interna**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. cap. 20, p. 431-470.

ROCK, A.H. **Veterinary Pharmacology - a Practical Guide for the Veterinary Nurse**. 1. ed. [S.l.]: Elsevier, 2007. 288p.

ROMICH, J.A. Antineoplastic and Immunosuppressive Drugs. In: ROMICH, J.A. **Fundamentals of Pharmacology for Veterinary Technicians**. 2. ed. New York, USA: Delmar Centrage Learning, 2011. cap. 20, p. 552-568.

Formação e interpretação das ondas eletrocardiográficas. In: SANTILLI, R.A. **Eletrocardiografia de cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: MedVet, 2020. cap. 3, p. 35-70. ISBN 978-85-62451-63-8.

SILVA, C.E.V.; CAMACHO, A.A. Alterações ecocardiográficas em cães sob tratamento prolongado com doxorubicina. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, [s. l.], v. 57, n. 3, p. 300-306, 2005.

SOUSA, M.G.; CAMACHO, A.A. Cardiotoxicidad por Doxorubicina en Perros. In: BELERENIAN, G. et al. **Afecciones Cardiovasculares en Pequeños Animales**. 2. ed. Buenos Aires: Intermédica Editorial, 2007. cap. 22, p. 297-301.

SOUSA, M.G. et al. Exame Ecocardiográfico. In: LARSSON, M.H.M.A. (org.). **Tratado de Cardiologia de Cães e Gatos**. 1. ed. São Caetano do Sul, SP: Interbook Editorial, 2020. cap. 6, p. 97-123.

SOUZA, R.C.; CAMACHO, A.A. Neurohormonal, hemodynamic, and electrocardiographic evaluations of healthy dogs receiving long-term administration of doxorubicin. **American Journal of Veterinary Research**, [s. l.], v. 67, n. 8, p. 1319-1325, Ago 2006.

Susaneck SJ. Doxorubicin therapy in the dog. **J Am Anim Hosp Assoc** 1983;182:70-72.

TACAR, O.; SRIAMORNSAK, P.; DASS, C.R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. **JPP Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s. l.], v. 65,

ed. 2, p. 157-170, fev. 2013. DOI 10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x>. Acesso em: 27 out. 2019.

TILLEY, L.P. Dilated Cardiomyopathy. In: NORSWORTHY, G.D. (ed.). **The Feline Patient**. 4. ed. [S. l.]: Wiley-Blackwell, 2018. cap. 57, p. 452-460.

VAIL, D.m. et al. Feline Lymphoma (145 cases): Proliferation Indices, Cluster of Differentiation 3 Immunoreactivity, and Their Association with Prognosis in 90 Cats. **J. Vet. Intern Med**, [s. l.], v. 12, p. 349-354, 1998.

VIÉRA, R.B. **TOXICIDADE DO CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA NA DOSE CUMULATIVA DE 120mg/m², EM CADELAS COM TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL**. Orientador: Profo Dr. Andriago Barboza De Nardi. 2015. 66 p. Dissertação (Mestre em Cirurgia Veterinária) - Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2015.

XU, X.; PERSSON, H.L.; RICHARDSON, D.R. Molecular pharmacology of the interaction of Anthracyclines with iron. **Molecular Pharmacology**, [s. l.], v. 68, ed. 2, p. 261-271, 2005.

Parte II - Relatório de estágio supervisionado

1. INTRODUÇÃO

Para a conclusão do curso e obtenção do grau de Médico Veterinário, o aluno deve se matricular no último semestre na disciplina de Estágio Supervisionado. Essa disciplina, de caráter obrigatório, consiste em 480 horas de trabalho nas diversas áreas de atuação da Medicina Veterinária, ficando a critério do discente a escolha da área de atuação.

O período do estágio tem como objetivo preparar o aluno para o mercado de trabalho e aprofundar o conhecimento prático na área escolhida com a supervisão de um Médico Veterinário.

O período de estágio foi dividido em dois locais, o primeiro no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da UNB, sob a supervisão do Professor Doutor Jair Duarte da Costa Júnior e na Clínica Veterinária Intensivet, sob a supervisão da Médica Veterinária Tatiana Slavieiro Dourado.

2. HOSPITAL VETERINÁRIO DE PEQUENOS ANIMAIS DA UNB

O estágio teve início no dia 06 de Janeiro de 2020 e terminou no dia 28 de Fevereiro de 2020, com 40 horas semanais, totalizando 320 horas.

O Hospital Veterinário de Pequenos Animais da UnB (Hvet-UNB) localiza-se na via L4 norte de Brasília, área do campus Darcy Ribeiro da Universidade de Brasília. O atendimento inicia às 7:30 horas, com a triagem, e finaliza às 18:00.

O Hvet conta com vários setores de atendimento, como o setor de animais silvestres, o setor de pequenos animais (cães e gatos),

além dos laboratórios de microbiologia, parasitologia, patologia clínica e patologia veterinária, que dão apoio à clínica.

Na parte de atendimento de pequenos animais, o Hvet conta com a clínica médica e com a clínica cirúrgica. A equipe de anestesia fornece apoio a ambas equipes.

A estrutura física do Hvet consiste em recepção, bloco cirúrgico, sala de raio X, sala de ultrassonografia, sala de estudos, internação de cães, internação de gatos, consultório de felinos, que conta com uma sala de espera exclusiva, sala para atendimento de doenças infecciosas, sala do banco de sangue canino, sala de cardiologia, cinco consultórios para atendimento de cães, sendo que dois têm capacidade para dois atendimentos simultâneos, lavanderia, banheiros e sala de repouso médico.

2.1 Atividades Desenvolvidas

O horário do estágio era das 8:00 às 18:00, de segunda à sexta-feira. O estagiário deve usar roupa branca ou jaleco branco ou pijama cirúrgico e sapatos fechados. Deve ter estetoscópio, termômetro, caneta e bloco para anotações.

A fim de otimizar o aprendizado, foi feito um rodízio entre os diversos setores da clínica médica. Durante o período do estágio, concluí duas semanas em clínica de felinos, duas semanas em cardiologia, duas semanas em internação de cães e uma semana acompanhando um residente e uma semana acompanhando uma veterinária contratada.

O estagiário deve acompanhar os residentes ou médicos veterinários nas consultas, retornos, internação e exames complementares. O estagiário pode realizar a anamnese, o exame físico (frequência cardíaca, frequência respiratória, tempo de preenchimento capilar, cor das mucosas, estado de hidratação, palpação dos linfonodos e palpação do pulso). Quando necessário,

avaliar a pressão sistólica pelo sistema Doppler, coletar sangue para análise de hemograma e bioquímico, aplicar fluidoterapia subcutânea, aplicação de medicamentos subcutâneo, intramuscular, intravenoso e oral, mensuração de glicemia , além de coleta de urina por cistocentese guiada por ultrassom.

2.2 Casuística

2.2.1 Cães

Foram acompanhados 38 cães, sendo 26 fêmeas e 12 machos. A média de idade desses pacientes foi de 9,5 anos. As relações de atendimentos por sistema e por sexo estão representadas nas figuras abaixo, e a relação completa de atendimentos consta no Anexo 1.

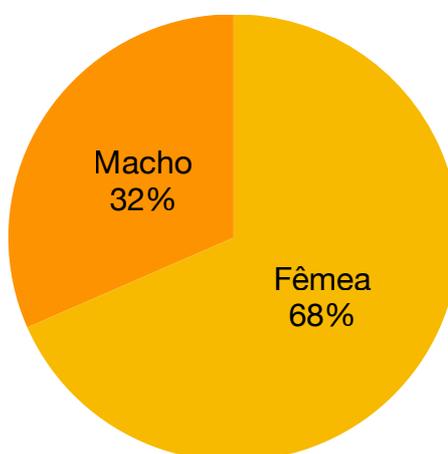


Figura 1: Distribuição dos casos de acordo com o sexo

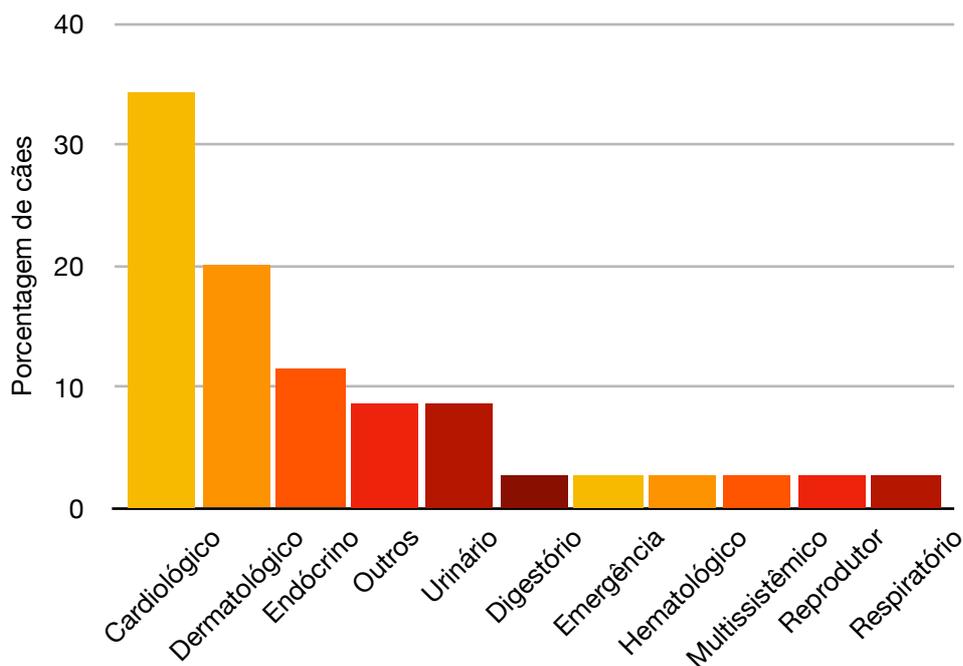


Figura 2: Distribuição dos casos caninos de acordo com os sistemas

Pelos gráficos apresentados, verifica-se que a maior incidência de atendimentos caninos foi no sistema cardiológico, em decorrência da obrigatoriedade de inclusão dos exames cardiológicos nos procedimentos pré-operatórios.

Outro sistema muito acometido nos cães, e que no gráfico aparece como o segundo de maior incidência é o sistema tegumentar. Uma das principais queixas apresentadas pelos tutores dos animais atendidos é o prurido intenso, caracterizando uma alergopatia.

A hipersensibilidade alimentar ou dermatite trofoalérgica, é uma dermatopatia cutâneo pruriginosa não sazonal de origem alérgica. Não há predileção por sexo ou idade.

As proteínas presentes nas rações comerciais são as principais causadoras desse tipo de alergia e estão relacionadas ao tamanho, peso molecular e estrutura.

A reação cutânea pruriginosa é mais comum nas patas, orelhas e face. Porém podem ficar extensas e generalizadas. Os sinais gastrointestinais (diarreia, vômito, aumento de peristaltismo e flatulência) são menos frequentes.

O diagnóstico de hipersensibilidade alimentar é feito por exclusão, abordando-se as outras possíveis causas: dermatite alérgica à picada de ectoparasitas (DAPE) e dermatite atópica.

A dieta de eliminação e exposição provocativa, ainda é um dos principais métodos de diagnóstico. O tutor deve usar exclusivamente a dieta hipoalérgica por cerca de oito semanas. As rações hipoalergênicas são a base de proteínas e carboidratos selecionados de fontes menos comuns, e por isso têm menor potencial alérgico ou são rações com proteína hidrolisada. Observa-se a melhora durante esse período, e, quando volta à dieta antiga o prurido recomeça, diagnosticando a alergia. O animal que se alimenta exclusivamente desse tipo de dieta tem a alergia trofoalérgica bem controlada.

2.2.2 Gatos

No atendimento clínico de felinos foram acompanhados 45 gatos sendo 29 machos e 16 fêmeas. A média de idade desses pacientes foi de 5,7 anos. As relações de atendimentos felinos por sistema e por sexo estão representadas nas figuras abaixo, e a relação completa dos felinos atendidos consta do Anexo 2.

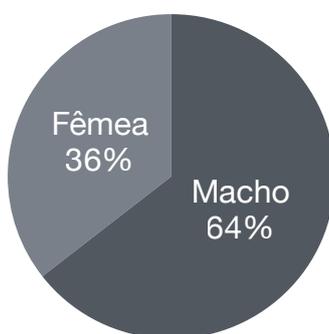


Figura 3: Distribuição dos casos felinos de acordo com o sexo

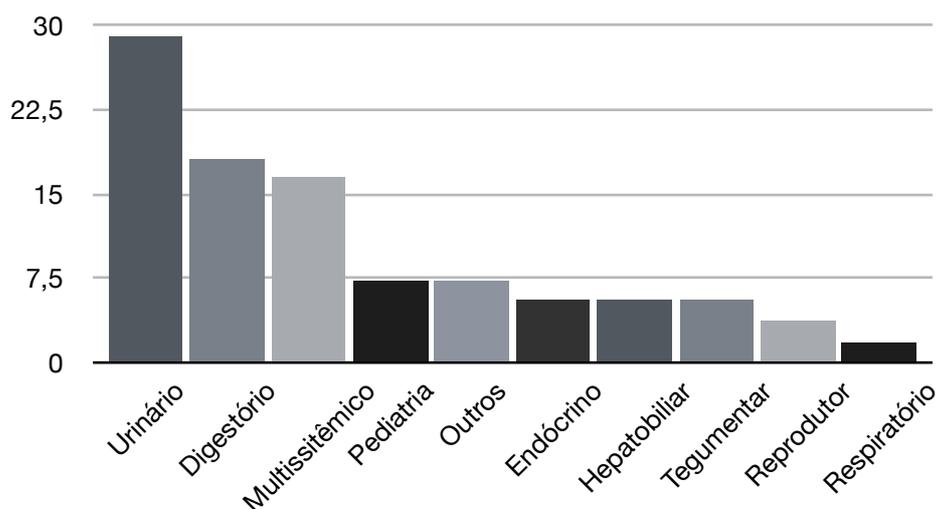


Figura 4: Distribuição dos casos felinos de acordo com os sistemas

Já em relação aos felinos, verifica-se claramente que o maior sistema acometido é o urinário e, dentre as patologias apresentadas, a doença renal crônica (DRC).

Apesar do sistema digestório ter sido o de segunda maior incidência, na verdade ele engloba diferentes patologias (hipersensibilidade alimentar, parasitose, pancreatite entre outras). Por outro lado, no gráfico o que aparece como “multissistêmico”, na verdade engloba unicamente os casos de FELV positivos, confirmando assim a endemia dessa retrovírose em Brasília.

Interessante ressaltar que em outros países, em especial na Europa e Estados Unidos, essa retrovírose apresenta-se bem controlada devido à sistemática e abrangente política de vacinação. Já no HVet verificou-se que poucos tutores sequer conhecem a FELV e conseqüentemente desconhecem a necessidade de realizar a vacinação preventiva para esse problema.

Em contrapartida, o número de casos de pediatria (4 casos) revela um aspecto positivo, pois demonstra a preocupação dos tutores em serem orientados em relação aos cuidados básicos com os gatos.

3. CLÍNICA VETERINÁRIA INTENSIVET

O estágio teve início no dia 03 de Março de 2020 e terminou no dia 23 de Março de 2020, devido à suspensão das atividades por causa da Covid-19, totalizando 100 horas.

A Clínica Veterinária Intensivet localiza-se no Edifício Fashion, situado na SHIS QI 23, Bloco A, loja 07. É uma clínica 24 horas.

A estrutura física da Intensivet conta no piso térreo de uma entrada social com sala de espera, duas salas de consulta sendo uma delas exclusiva para gatos, um banheiro e uma copa. Esse andar possui uma entrada destinada para as emergências. No subsolo da clínica fica o centro cirúrgico, lavanderia, sala de repouso, banheiro e o setor de internação com várias baias para gatos e cães e ainda conta com duas baias bem amplas destinadas aos cães de grande porte.

3.1 Atividades Desenvolvidas

O horário do estágio era das 9:00 às 17:00, de terça à sexta-feira. O estagiário deve usar roupa branca ou jaleco branco ou pijama cirúrgico e sapatos fechados. Deve ter estetoscópio, termômetro, caneta e bloco para anotações.

O estagiário deve acompanhar o médico veterinário responsável pelo setor de internação. O estagiário pode realizar o exame físico (frequência cardíaca, frequência respiratória, tempo de preenchimento capilar, cor das mucosas, estado de hidratação, palpação dos linfonodos, palpação do pulso). Quando necessário, avaliar a pressão sistólica pelo sistema Doppler, coletar sangue para análise de hemograma e bioquímico, aplicar fluidoterapia subcutânea, aplicação de medicamentos subcutâneo, intramuscular, intravenoso e oral, mensuração de glicemia e lactato, fornecer alimentação, água,

limpar as baias e atualizar o quadro com as medicações dos animais internados.

3.2 Casuística

Foram acompanhados nove cães, e oito gatos. Os gráficos abaixo representam a distribuição dos atendimentos por espécie e por tempo de internação.

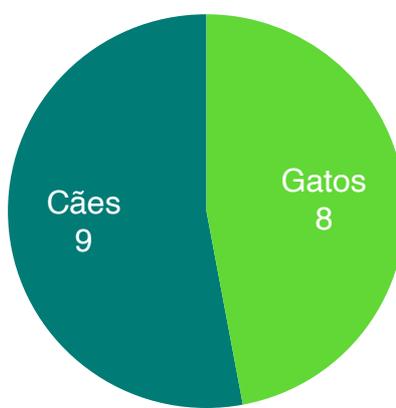


Figura 5: Distribuição dos casos atendidos por espécie

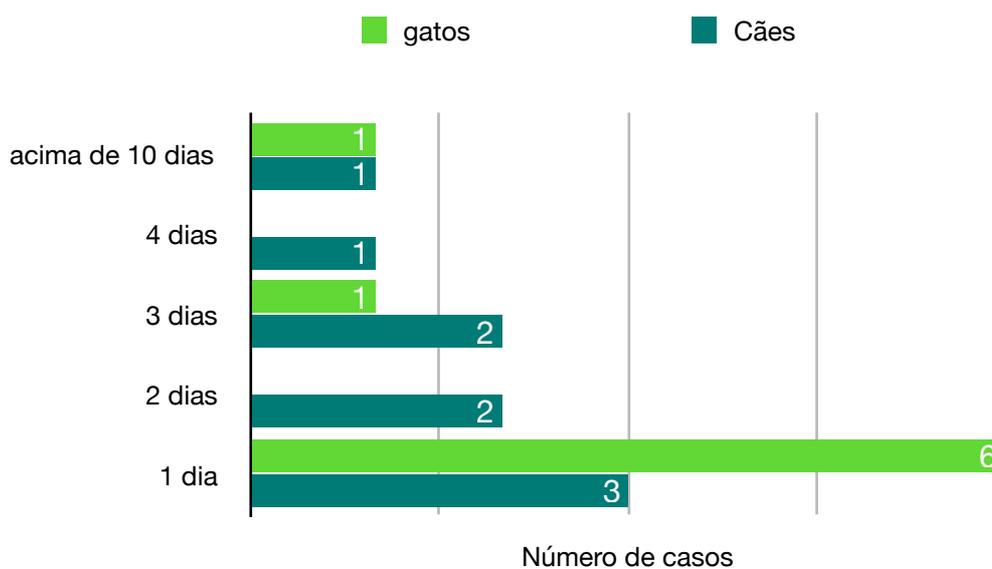


Figura 6: Tempo de internação por espécie

Pelo primeiro gráfico verifica-se que o número de atendimentos de felinos e caninos foi praticamente o mesmo. Os casos de internação de felinos foi prioritariamente decorrente de castração (Anexo 3), enquanto as causas de internações caninas foram bem diversificadas.

4. CONCLUSÃO

Durante as horas de estágio obrigatório, em ambos locais, foi possível aprender sobre a conduta do médico veterinário em relação aos tutores, direcionamento das consultas, exames a serem solicitados, orientação dos tratamentos instaurados, bem como sobre a importância da medicina preventiva.

Nesse período, verificou-se também a importância da convivência, cordialidade e respeito entre todos os envolvidos, sejam eles os colegas de trabalho, médicos veterinário, professores, estagiários, pessoal da limpeza ou tutores.

Anexo 1. Relação de cães acompanhados no HVet.

	Raça	Idade	Sexo	Suspeita ou Diagnóstico
1.	Pinscher	9 anos	Fêmea	Eletrocardiograma pré-operatório
2.	Poodle	13 anos	Fêmea	Consulta cardiológica, eletrocardiograma e ecocardiograma pré-operatório
3.	SRD	16 anos	Macho	Eletrocardiograma pré-operatório
4.	Bulldog inglês	5 anos	Fêmea	Avaliação cardíaca: eletrocardiograma e ecocardiograma
5.	Shih Tzu	6 meses	Fêmea	Estenose pulmonar congênita
6.	Poodle	13 anos	Fêmea	Ecocardiograma pré-operatório
7.	Lhasa Apso	2 anos	Macho	Otite média
8.	SRD	16 anos	Fêmea	Consulta cardiológica e eletrocardiograma
9.	SRD	12 anos	Fêmea	Consulta cardiológica
10.	Poodle	13 anos	Fêmea	Emergência - edema pulmonar
11.	Shih Tzu	2 anos	Macho	Hemoparasita - babesia
12.	Golden Retriever	13 anos	Macho	Dermatite atópica
13.	Pinscher	11 anos	Fêmea	Dermatologia a esclarecer: dermatofitose, pênfigo foliáceo
14.	Labrador	8 anos	Macho	Farmacodermia
15.	SRD	adulto	Macho	Linfoma
16.	SRD	3 anos	Macho	Alergopatía, DAPP/alimentar
17.	SRD	11 anos	Fêmea	Acompanhamento DMVM - B1
18.	SRD	12 anos	Fêmea	Acompanhamento DMVM - C
19.	Bulldog francês	11 anos	Fêmea	Leishmaniose
20.	American Staffordshire	9 meses	Fêmea	Dermatologia a esclarecer: dermatofitose, alergia alimentar, DAPP, escabiose

21.	SRD	12 anos	Macho	Hipertensão idiopática
22.	Labrador	9 anos	Macho	DRC estágio final + trauma
23.	Yorkshire	12 anos	Fêmea	Hiperadrenocorticismo
24.	Buldog francês	12 anos	Fêmea	Bronquite/pneumonia
25.	SRD	12 anos	Fêmea	Giardíase, estro e cistite
26.	Cocker inglês	13 anos	Fêmea	Taquicardia/taquipneia - cardiomiopatia dilatada
27.	Bichon frisé	9 anos	Macho	Hiperadrenocorticismo
28.	Cocker inglês	12 anos	Fêmea	Dermatologia: otite, adenoma de glândula de Meibônio
29.	Beagle	13 anos	Fêmea	Diabetes, HAC, cistite, neoplasia
30.	SRD	12 anos	Fêmea	Cisto sebáceo, otite
31.	Daschound	9 anos	Fêmea	Trombocitopenia imunomediada
32.	Boxer	7 anos	Fêmea	Acompanhamento Leishmaniose
33.	Pinscher	6 anos	Fêmea	Erliquiose
34.	Pinscher	5 anos	Fêmea	Erliquiose, cinomose
35.	Pinscher	14 anos	Fêmea	Bronquite/neoplasia
36.	Schnauzer	10 anos	Macho	Dislipidemia, cisto sebáceo
37.	Pastor belga	1 ano	Macho	Leishmaniose
38.	Cocker inglês	8 anos	Fêmea	Otite média

Anexo 2. Relação de Felinos acompanhados no HVet

	Raça	Idade	Sexo	Suspeita ou Diagnóstico
1.	SRD	6 anos	Macho	Trauma (ferida no pescoço)
2.	SRD	3 anos	Macho	Felv +, linfoma mediastino,
3.	SRD	3 anos	Fêmea	Doença Renal Crônica (DRC), nefrolitíase
4.	SRD	4 meses	Fêmea	Orientação de cuidados com filhotes
5.	SRD	3 anos	Macho	Felv +, linfoma mediastino, internação
6.	SRD	3 anos	Fêmea	Parasitose ou Hipersensibilidade alimentar
7.	SRD	7 anos	Macho	DRC e desidratação
8.	SRD	1 ano	Macho	Felv +, linfoma mediastínico, aplicação de quimioterapia
9.	SRD	Adulto	Macho	Fiv e Felv +, cistoisóspora, internação
10.	SRD	3 anos	Fêmea	Felv +, linfoma mediastínico, quimioterapia
11.	SRD	15 anos	Macho	estágio final DRC e Doença Inflamatória Intestinal (DII)
12.	SRD	1 ano	Fêmea	Felv +, anemia arregenerativa
13.	SRD	3 meses	Macho	acompanhamento pediátrico, teste Fiv e Felv
14.	SRD	6 anos	Fêmea	lipidose hepática
15.	SRD	7 anos	Macho	lipidose hepática
16.	SRD	3 anos	Fêmea	linfoma mediastínico, Felv +
17.	SRD	5 anos	Fêmea	esofagite
18.	SRD	13 anos	Macho	DRC, hiperteireoidismo, hipertensão, neoplasia
19.	SRD	11 anos	Macho	DRC, pancreatite
20.	SRD	8 anos	Macho	diabetes melito
21.	SRD	Não informado	Fêmea	urólito, DTUIF
22.	SRD	15 anos	Macho	linfoma intestinal
23.	SRD	Não informado	Macho	icterícia
24.	SRD	3 anos	Macho	nódulo pós vacinal

25.	SRD	2 anos	Macho	DTUIF
26.	SRD	6 anos	Macho	dermatofitose, felv +
27.	SRD	Não informado	Fêmea	DRC, pancreatite crônica
28.	Persa	10 anos	Macho	Obstrução uretral
29.	Persa	20 anos	Macho	DRC estágio final
30.	SRD	2 anos	Macho	Obstrução uretral
31.	SRD	5 anos	Macho	acne felina
32.	SRD	5 meses	Fêmea	Orientação de cuidados com filhotes e check up
33.	SRD	11 anos	Macho	osteomielite proliferativa
34.	SRD	1 ano	Fêmea	Prenhez
35.	SRD	13 anos	Macho	DRC e doença periodontal
36.	SRD	17 anos	Fêmea	DRC, neoplasia mamária, hipertireoidismo
37.	SRD	5 meses	Macho	Orientação de cuidados com filhotes e check up
38.	SRD	5 anos	Macho	colite, bronquite e Felv +
39.	SRD	1,5 anos	Fêmea	mastite
40.	SRD	6 anos	Fêmea	acompanhamento lipidose
41.	SRD	7 anos	Macho	acompanhamento lipidose
42.	SRD	3 anos	Fêmea	quilotórax
43.	Siamês	13 anos	Macho	DRC
44.	Persa	15 anos	Macho	DRC, revisão sonda esofágica
45.	SRD	2 anos	Macho	retorno acompanhamento DTUIF

**Anexo 3. Relação dos Animais Acompanhados na Clínica
Intensivet**

	Espécie	Raça	Idade	Sexo	Suspeita ou Diagnóstico	Tempo de internação
1.	Canina	Boxer	10 anos	Macho	Reação à fio após nodulectomia	03/março à 06/março
2.	Felino	SRD	4 meses	Fêmea	Colocefalotomia e retirada de corpo estranho	03/março à 20 de março
3.	Felino	SRD	2 anos	Macho	Felv +, abscesso supurativo no pescoço	03/março
4.	Canina	Yorkshire	8 anos	Fêmea	Trauma ortopédico (costela e coluna) e colapso traqueal	04/março à 17/março - óbito
5.	Canina	Chiuaua	8 anos	Fêmea	DRC terminal + pós-operatório esplenectomia	10/março (óbito)
6.	Canina	Rottweiler	Adulto	Fêmea	Teste para hiperadrenocorticism	10/março
7.	Canina	Boiadeiro australiano	Adulto	Macho	Leishmaniose e gastroenterite hemorrágica	11/março à 13/março (óbito)
8.	Canina	Pitbull	Adulto	Macho	Ablação escrotal e erliquiose	12/março
9.	Canina	Cocker	14 anos	Fêmea	Pneumonia e síndrome urêmica	13/março à 15/março (óbito)
10.	Felina	SRD	Adulto	Macho	Sialocele	13/março à 17/março
11.	Felina	SRD	Jovem	Macho	Castração	17/março
12.	Felina	SRD	Jovem	Fêmea	Castração	17/março
13.	Felina	SRD	Jovem	Fêmea	Castração	17/março
14.	Felina	SRD	Jovem	Fêmea	Castração	17/março
15.	Felina	SRD	Jovem	Fêmea	Castração	17/março

16	Canina	Labrador	5 anos	Macho	Reação à fio cirúrgico - transfusão sanguínea	17/março à 20/março
17	Canina	Yorkshire	10 anos	Fêmea	Edema pulmonar e tamponamento cardíaco	19/março à 20/março