

## CASUÍSTICA DE ALTERAÇÕES CARDÍACAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS APÓS TRATAMENTO COM DOXORRUBICINA

CASUISTRY OF CARDIAC CHANGES IN CANCER PATIENTS AFTER TREATMENT WITH DOXORUBICIN

Mariane Hass<sup>1</sup>, Talissa Santos de Assis<sup>2</sup>, Mylena Longo Bitencourt<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Estudante do Curso de Medicina Veterinária

<sup>2</sup> Estudante do curso de Medicina Veterinária

<sup>3</sup> Professora do Curso de Medicina Veterinária

**Resumo:** A doxorubicina é um antibiótico com atividade anti-tumoral muito utilizado na oncologia veterinária, principalmente casos como linfomas e carcinomas mamários. Possui capacidade de atingir células de crescimento rápido e, como consequência, pode ocasionar alguns efeitos adversos; como a cardiotoxicidade sob doses cumulativas. O presente estudo visa acompanhar o uso da doxorubicina na rotina clínica e determinar a frequência do aparecimento das alterações cardíacas relacionadas. Dados como prontuários, fichas quimioterápicas e resultados de exames foram coletados em um Centro de Diagnóstico e Especialidades Veterinário na cidade de Ponta Grossa, de modo a construir a casuística. Sete casos foram avaliados, todos os pacientes realizaram exame de ecocardiograma pré-terapia, sendo a negativa de alterações nesse momento necessária para o início das aplicações; juntamente com os exames hematológicos durante todo o tratamento, que permitem determinar a segurança de uma quimioterapia. Durante o tratamento, dois pacientes vieram a óbito devido a complicações do quadro já limitado, três pacientes interromperam o tratamento por motivos desconhecidos e dois pacientes concluíram o tratamento com sucesso. Com o decorrer do trabalho não foram encontradas alterações cardíacas em nenhum paciente, chegando à conclusão que a terapia com a doxorubicina, quando seguidas às indicações de segurança profilática e doses corretas, se mostra eficaz e segura, trazendo qualidade de vida para os pacientes oncológicos.

**Palavras-chave:** Doxorubicina. Cardiotoxicidade. Alterações Cardíacas. Oncologia. Quimioterápico.

**Abstract:** Doxorubicin is an antibiotic with anti-tumor activity widely used in veterinary oncology, mainly in cases such as lymphomas and mammary carcinomas. It has the ability to target fast-growing cells and, as a consequence, can cause some adverse effects; such as cardiotoxicity under cumulative doses. This study aims to accompany the use of doxorubicin in clinical routine and determine the frequency of the occurrence of related cardiac changes. Data such as medical records, chemotherapy records and test results were collected at a Veterinary Diagnostic and Specialty Center in the city of Ponta Grossa, in order to build the casuistry. Seven cases were evaluated, all patients underwent pre-therapy echocardiogram examination, with negative changes at that time being necessary for the start of applications; together with hematological tests throughout the treatment, which allow determining the safety of chemotherapy. During treatment, two patients died due to complications from their already limited condition, three patients interrupted treatment for unknown reasons and two patients successfully completed treatment. During the course of the work, no cardiac changes were found in any patient, reaching the conclusion that therapy with doxorubicin, when followed prophylactic safety instructions and correct doses, proves to be effective and safe, bringing quality of life to cancer patients.

**Keywords:** Doxorubicin. Cardiotoxicity. Cardiac Changes. Oncology. Chemotherapy.

**Contato:** [mariane.hass3993@aluno.cescage.edu.br](mailto:mariane.hass3993@aluno.cescage.edu.br), [talissa.assis3954@cescage.edu.br](mailto:talissa.assis3954@cescage.edu.br), [mylenalongo@gmail.com](mailto:mylenalongo@gmail.com)

### 1 Introdução

Com o passar dos anos os tutores estão cada vez mais zelando pela saúde e bem-estar dos animais de estimação, proporcionando a eles cuidados e tratamentos especiais, que incluem uma nutrição adequada, a prevenção de doenças e visitas periódicas ao Veterinário, ação essa que gera um aumento na expectativa de vida desses animais. Com a alta na expectativa de vida ocorrem consequências adversas para esses animais, essas que abrangem desde a perda da autonomia (onde os animais não conseguem realizar tarefas básicas e passam a depender dos tutores,

como subir ou descer degraus, por exemplo), até o desencadeamento de doenças que podem afetá-los, visto que animais idosos tem uma chance maior em desenvolver afecções, como por exemplo, a diabetes, artrites, problemas cardíacos e também as neoplasias. (Whithrow e Macewen, 2007)

As neoplasias são condições médicas que se caracterizam pelo aumento anormal das células corporais. Essas formações podem ser classificadas em benignas, que apresentam crescimento lento e sem potencial de se espalhar para outras estruturas através do processo de metástase; e malignas, que são mais agressivas e com crescimento imprevisível, onde invadem tecidos circulantes realizando o processo de metástase. (Rodaski & Piekarz, 2009)

Por se tratar de um assunto recorrente e de grande importância para a Medicina Veterinária, a oncologia veterinária, que visa o estudo e o avanço nas tecnologias que auxiliam no diagnóstico e tratamento em casos neoplásicos, teve uma grande expansão, visto que o câncer está entre as principais causas de óbito em animais de companhia que possuem mais de 10 anos de idade (*American Veterinary Medical Association*, 2022).

Os animais de estimação, especialmente os cães, podem ser afetados por alguns tipos de neoplasias mais comuns, como: O mastocitoma, originado a partir de células mastocitárias, encontradas principalmente na pele (mas também podem afetar outros órgãos), são variáveis em comportamento biológico e podem ser diagnosticados por biópsia; O linfoma, neoplasia que afeta o sistema linfático, caracterizado pelo crescimento anormal de células linfoides (podendo ocorrer em qualquer parte do corpo) e com diagnóstico a partir de citologia ou biópsia; O carcinoma de células escamosas, comum em pele (especialmente em áreas mais expostas ao sol) e com diagnóstico por biópsia; O osteossarcoma, que é um tumor ósseo maligno de crescimento exacerbado, afeta ossos longos e que pode ser diagnosticado por biópsia e principalmente através de raio-X; O hemangiossarcoma e o angiossarcoma, ambos originados a partir de células endoteliais dos vasos sanguíneos, são neoplasias agressivas e com alto poder de metástase, o diagnóstico muitas vezes é tardio, pois esses não apresentam sinais no início das alterações, apenas em casos mais avançados (Daleck, De Nardi, 2016).

A identificação de forma precoce e precisa do tipo de câncer é fundamental para que o tratamento mais adequado possa ser selecionado. Essa abordagem possibilita ao paciente maiores chances de recuperação devido à detecção precoce da doença. O primeiro passo para diagnóstico de neoplasias é o exame clínico, onde na maioria das vezes o paciente já demonstra sinais da doença (Inca, 2021).

Para confirmação da afecção, exames de imagens devem ser requeridos e efetuados, como: a radiografia, que permite a detecção de alterações através da radiopacidade dos tecidos, estima tamanho de massas e órgãos e a possível presença de metástases, oferecendo uma visão geral do processo neoplásico; a ultrassonografia que permite uma imagem em tempo real que pode estimar informações mais específicas do processo neoplásico, como a textura, ecogenidade, a vascularização e também se há envolvimento com tecidos e órgãos adjacentes; a tomografia computadorizada, que utiliza um método avançado que proporciona seções transversais livres de sobreposições, que revela detalhes precisos da anatomia interna, permitindo a avaliação da extensão da doença e possíveis focos de metástases, por ser um exame minucioso possibilita a identificação de pequenos focos de neoplasia não visíveis através do raio-X. Há recomendações para que sejam acompanhados de exames de citologia, histologia e imuno-histoquímica que irão identificar o tipo de célula bem como a sua malignidade (Daleck, De Nardi, 2016).

O tratamento oncológico na medicina veterinária não visa à cura, mas sim à promoção de maior tempo de sobrevivência ao paciente com uma boa qualidade de vida. A definição do protocolo oncológico a ser seguido depende de vários fatores, dentre esses estão: a condição de saúde que o animal se encontra (onde muitas vezes o paciente já está com manifestações da doença), o local afetado pela neoplasia e a condição financeira do tutor, visto que muitos procedimentos podem ter altos valores. (Andrade e Fernandes, 2015). As opções de tratamento neoplásico na medicina veterinária já são diversas, como a radioterapia (utilização de feixes de radiação ionizante no local afetado), a crioterapia (utilização do frio sobre o local acometido), a imunoterapia (utilização de células de defesa para que o estímulo do sistema imune crie respostas contra as células tumorais) e, a opção mais utilizada, que é a quimioterapia. A quimioterapia é a utilização de fármacos citotóxicos que induzem danos químicos nas células em fase de divisão celular, onde neoplasias de crescimento rápido são melhores candidatas aos efeitos dos fármacos. (Junior *et al.*, 2013)

O esclarecimento detalhado ao tutor, referente aos riscos e as possibilidades de complicações é essencial, demonstrando sensibilidade, pois abordagens pessimistas vindas do veterinário podem reforçar medos e sentimentos que levam a desistência por parte do tutor (Withrow *et al.*, 2013). O comprometimento do tutor em seguir o tratamento e dar suporte necessário ao paciente é fundamental para o sucesso (Andrade; Fernandes, 2015).

A escolha do fármaco mais adequado para a quimioterapia é de extrema importância, dado o vasto leque de produtos no mercado. Alguns desses medicamentos podem gerar complicações nem sempre bem toleradas e muitas vezes implicam o atraso ou mesmo a suspensão dos tratamentos. Portanto, a escolha cuidadosa do agente é crucial para a garantia da eficácia e da tolerabilidade do tratamento (Berg *et al.*, 1997).

A Doxorrubicina é um fármaco amplamente utilizado em protocolos anti-neoplásicos, pois possui ação inibitória contra a replicação do DNA e a síntese de RNA, o que irá induzir a morte celular (Henriksen, 2018). Esse fármaco exerce sua ação através da intercalação do seu núcleo aromático entre as bases nitrogenadas do DNA, o que impede a replicação celular e desencadeia a apoptose das células. (Pommier, 2006) Além disso, o fármaco pode interagir com a membrana celular e inibir a enzima topoisomerase II, resultando em danos ao DNA (Minotti, 2004). Por não impedir diretamente o funcionamento da enzima, é considerado um envenenador da célula do DNA, pois gera uma desestabilização nas suas cadeias (Henriksen, 2018). A ação da Doxorrubicina sobre as células tumorais fez com que esse medicamento se tornasse um grande aliado na prática da oncologia, visto que sua eficácia antitumoral é notável em diversos tipos de neoplasias, onde sua ação tem sido vista principalmente em casos de sarcomas de tecidos moles, osteossarcomas, linfomas, carcinomas de células escamosas, carcinomas mamários, entre outros (Daleck, De Nardi, 2016).

Apesar de ser um fármaco altamente eficaz, devido à sua capacidade de atingir células de crescimento rápido, a Doxorrubicina pode ocasionar danos em células saudáveis, resultando em efeitos adversos indesejáveis. (Swain, Whaley, Ewer, 2003). Podendo causar distúrbios gastrointestinais, manifestados através de vômito, diarreias e perda de peso, assim como reações de hipersensibilidade que ocasionam prurido, alopecia, dor e eritema, falência renal principalmente em felinos, necrose tecidual por extravasamento, mielossupressão e um alto potencial cardiotoxico (Andrade e Fernandes, 2015).

A mielossupressão induzida pela doxorubicina pode resultar em: leucopenia, causando um grande impacto na imunidade do paciente, por conta da diminuição dos glóbulos brancos, responsáveis principalmente pela proteção do organismo contra agentes infecciosos; anemia e trombocitopenia, pela diminuição dos glóbulos vermelhos e plaquetas, respectivamente (Christie *et al.* 2008). A cardiotoxicidade resultante do uso da Doxorubicina em protocolos anti-neoplásicos manifesta-se principalmente como uma disfunção sistólica semelhante a Cardiomiopatia Dilatada, que ocasiona uma diminuição da função sistólica do coração do paciente (Daleck; De Nardi, 2016).

Nos cães, a cardiomiopatia mais comum de ocorrer pela cardiotoxicidade é a cardiomiopatia dilatada, uma disfunção sistólica com caráter arritmogênico, sendo considerada de morbidade e mortalidade alta (Calvert, 2001). Ocorre aumento do peso do coração, com dilatação que pode envolver as quatro câmaras cardíacas, mais comumente os ventrículos, onde o coração fica abaulado e com paredes delgadas. Pode ocorrer de modo idiopático ou por causa específica, como é o caso da cardiomiopatia induzida por Doxorubicina (Andrade; Fernandes, 2015).

A alteração cardíaca induzida pela Doxorubicina é caracterizada pelo desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada progressiva, onde o órgão se torna incapaz de esvaziar os reservatórios venosos adequadamente. (Massari & Miglino, 2019) É refratária ao tratamento e pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva (ICC), mesmo depois da interrupção do uso da droga (Alves De Souza; Camacho, 2009).

Na forma aguda, os primeiros sinais ocorrem durante ou minutos após a administração endovenosa, independente da dose utilizada e principalmente se não for feita de forma lenta. As alterações a curto prazo são 1 a 2 semanas após a administração do fármaco. Forma crônica é a mais comum, onde os sinais aparecem semanas ou meses após o término do tratamento, apresentando cardiotoxicidade dose-dependente associada com utilização por um período prolongado (Andrade; Fernandes, 2015).

A doxorubicina interfere na homeostase do cálcio, fator determinante para correta contração cardíaca, o dano causado é caracterizado pela dilatação do retículo plasmático, perda da banda-Z, mitocôndrias danificadas e outras mudanças que resultam em disfunção dos cardiomiócitos e morte celular por apoptose. Alguns fatores de risco são: raça e idade do paciente, uso de ciclofosfamida (quimioterápico) concomitante e cardiopatia preexistente (Zhu, 2018).

Em cada paciente podem ser observadas variações nos sinais clínicos de acordo com a sensibilidade ao medicamento, aumentando ou diminuindo sua gravidade. Na forma aguda são observadas arritmias atriais ou ventriculares, hipotensão, taquicardia ventricular não sustentada e bloqueios de condução (Alves De Souza; Camacho, 2009). À curto prazo observa-se anorexia, hipoplasia de medula óssea, atrofia linfóide e alopecia. Já na forma crônica, que está diretamente relacionada com a dose e o período de utilização, são relatados sinais característicos de insuficiência cardíaca, como intolerância ao exercício, tosse, ascite, anorexia e emagrecimento progressivo. (Andrade; Fernandes, 2015).

O primeiro sinal da cardiotoxicidade tem base nas funções ventriculares com fração de ejeção reduzida a pelo menos 20%, mensurada através da ecocardiografia. (Zhu, 2018) O exame ecocardiográfico permite uma avaliação quantitativa e qualitativa da função cardíaca, realizando uma relação espacial entre as estruturas e analisando movimentos cardíacos e fluxo sanguíneo (Calvert, 2001). Já o eletrocardiograma identifica sinais da forma aguda, onde podem ser constatados complexos QRS largos

ou altos representando ventrículo esquerdo e onda P com duração aumentada (P mitral), representando dilatação de átrio esquerdo. (Andrade e Fernandes, 2015)

O potencial cardiotoxico do fármaco é tão relevante que foi utilizado como indutor de insuficiência cardíaca em um estudo realizado por Ferreira (2021) da Universidade Federal de Minas Gerais, que visava avaliar os efeitos terapêuticos dos glicosídeos Oleandrina, Ouabaína e Digoxidina no tratamento da afecção cardíaca.

Algumas medidas podem ser tomadas para diminuir a ocorrência/intensidade de efeitos negativos do fármaco, como o monitoramento cardíaco através de exames, associação com outros fármacos quimioterápicos (reduzindo a dose de doxorubicina) e o uso de protetores cardiológicos (como o dexrazoxano). A dosagem correta do fármaco é imprescindível, a dose indicada é de 1mg/Kg em pacientes com peso inferior a 10 kg e de 30mg/Kg em pacientes com peso superior a 10Kg. Em tratamentos com doses cumulativas inferiores a 240mg/m<sup>2</sup> a cardiotoxicidade é incomum (Hallman *et al.*, 2018).

Não há descrito ainda tratamentos específicos para a Cardiopatia gerada pela Doxorubicina. Porém há o tratamento padrão para cada tipo de cardiopatia, se houver alterações durante e após o tratamento quimioterápico o paciente deve ser encaminhado para o cardiologista que irá investigar a fundo o tipo de alteração e o protocolo ideal para o paciente (Daneck; De Nardi, 2016).

De acordo com Andrade e Fernandes (2015), o tratamento de eleição para a cardiomiopatia dilatada, que é mais frequente nesses casos, é com a utilização de medicamentos como: a Digoxina, agente que atua por inotropismo positivo na contratilidade, reduzindo a frequência de despolarização do nó sinusal e a velocidade de condução; a Dobutamina, uma catecolamina sintética que melhora parâmetros como a contratilidade miocárdica, débito cardíaco, volume ejetado e perfusão coronariana; o Pimobendan, inodilatador que age pela inibição da fosfodiesterase III, levando a dilatação arterial e venosa, além dos efeitos neuro-hormonais; o Inibidor ECA, inibidores da enzima conversora da angiotensina, como o captopril, têm ação vasodilatadora; os Betabloqueadores, agentes inotrópicos como o Carvedilol; a Espironolactona, que é antagonista da aldosterona; a Pentoxifilina, um agente vascular com ação imunomoduladora; a Amiodarona, um antiarrítmico; e Diurético, como furosemida, caso haja sinal congestivo.

O levantamento da casuística de efeitos adversos da doxorubicina é fundamental para o monitoramento da segurança do medicamento, quando utilizado em protocolos quimioterápicos, bem como o conhecimento das doses e quais pacientes são mais propícios a desenvolver algum efeito adverso durante ou após o tratamento. Pois além da cardiotoxicidade por dose cumulativa, outros efeitos indesejados podem ocorrer, como a nefrotoxicidade, mielossupressão e déficits cognitivos (Franco *et at.* 2019).

Visto que a Doxorubicina é um grande aliado nos protocolos oncológicos, o presente projeto visa observar a casuística de alterações cardíacas em pacientes oncológicos após tratamento com a Doxorubicina, visando estudos mais atualizados da incidência da cardiotoxicidade causada pelo fármaco, determinando a frequência do aparecimento dessa afecção e a gravidade das alterações. Por ter seu uso frequente na oncologia, há a necessidade de estudos que demonstrem o potencial tóxico do fármaco, para que tutores, oncologistas e estudantes tenham consciência dos agravantes e que os especialistas o utilizem com cautela e de forma correta.

## 2 Material e Métodos

O estudo trata-se de uma casuística retrospectiva que aborda pacientes oncológicos tratados a partir de protocolos que incluem o fármaco Doxorubicina. A coleta de dados foi realizada através de entrevista com a Oncologista Veterinária, avaliação de prontuários, fichas quimioterápicas e exames de 7 pacientes, da espécie canina, tratados em um centro de diagnóstico e especialidades veterinário, localizado na cidade de Ponta Grossa.

Durante a entrevista, foram obtidas informações sobre os protocolos utilizados, exigências para o início da terapia (tais como o ecocardiograma e hemograma), os principais objetivos da quimioterapia, os dados dos pacientes e observações gerais sobre o procedimento quimioterápico. Então foram analisadas as fichas quimioterápicas que incluíam a doxorubicina, estas evidenciaram os tipos de neoplasias mais frequentes na terapia com essa droga, sendo o carcinoma mamário o principal, seguido dos linfomas de diferentes graus.

A partir da análise dos prontuários individuais de cada paciente foram obtidos dados como: raça, idade, sexo, tipo de neoplasia diagnosticada e o desfecho do tratamento, conforme apresentado na Tabela 01. Esse último foi categorizado em três principais resultados: abandono, referente à interrupção do tratamento antes da sua conclusão, partindo da decisão do tutor; óbito, indicando o falecimento do paciente antes da conclusão do tratamento; e conclusão, indicando que o tratamento chegou ao fim conforme o planejado.

Tabela 01: Informações individuais: raça, idade, sexo, tipo de neoplasia tratada e desfecho do tratamento.

Paciente	Raça	Idade	Sexo	Tipo de neoplasia	Conclusão
1	Yorkshire	8 Anos	Fêmea	Linfoma	Abandonou
2	Dachshund	11 Anos	Fêmea	Linfoma	Abandonou
3	Lhasa	9 Anos	Fêmea	Hemangiossarcoma	Óbito
4	SRD	11 Anos	Macho	Angiosarcoma	Óbito
5	SRD	12 Anos	Macho	Carcinoma mamário	Concluiu
6	SRD	8 Anos	Fêmea	Carcinoma mamário	Concluiu
7	SRD	9 Anos	Fêmea	Carcinoma mamário	Abandonou

Fonte: Os autores, 2024.

Por meio da análise das fichas quimioterápicas foram observados os protocolos adotados para cada caso específico, onde as aplicações variaram de 20 dias até dois meses entre as doses. Por se tratar de um fármaco de risco, a dose cumulativa foi respeitada, com a dose da aplicação correspondente a 30mg/m<sup>2</sup> em todos os

protocolos avaliados.

Em todos os protocolos de quimioterapia avaliados, observou-se a prática sistemática de monitorar quais veias eram acessadas, bem como a alternância dessas a cada sessão. Esse procedimento é crucial, visto que o extravasamento do agente quimioterápico para fora do acesso venoso pode resultar em necrose tecidual local.

Os exames realizados nos pacientes incluíam um hemograma, antes de cada aplicação do fármaco, para a detecção de alterações. Caso o tutor optasse em não realizar o exame, a sessão era cancelada, devido ao alto risco da aplicação de um medicamento quimioterápico quando há limitação em níveis séricos de células de defesa. Os resultados dos hemogramas foram discutidos, assim como as medidas tomadas em casos de alterações, como anemia e leucopenia.

Adicionalmente, eram realizados ecocardiogramas antes da primeira sessão de quimioterapia, para que houvesse a liberação pelo cardiologista através da exclusão de alterações cardíacas prévias. Posteriormente, novos ecocardiogramas eram realizados a cada quatro sessões. A avaliação dos ecocardiogramas foi realizada de maneira minuciosa, abrangendo o tamanho cardíaco, espessura do miocárdio, funções fisiológicas e sistólicas do coração, além da identificação de possíveis condições adversas como hidropericardite, insuficiência cardíaca congestiva, entre outros indicadores das funções ventriculares. Todos os pacientes apresentaram resultados normais no primeiro ecocardiograma, o que possibilitou a liberação desses para as sessões de quimioterapia. Entre os dois pacientes que concluíram o tratamento, apenas o paciente 5 teve o consentimento do tutor para a realização de um novo exame de ecocardiograma, que não revelou nenhuma alteração significativa.

Por se tratar de um estudo cuja coleta de dados foi restrita a um único local, é importante reconhecer que há potenciais limitações inerentes. Cada profissional possui sua própria experiência e perspectiva clínica, o que pode resultar na adoção de diferentes tratamentos, doses e estratégias para lidar perante o estado específico de cada paciente. Portanto, é fundamental considerar esses aspectos ao interpretar as conclusões e ao aplicar os resultados em diferentes cenários clínicos.

### **3 Resultados e discussão**

O número de pacientes foi restrito, pois se trata de pacientes em estado delicado por conta da afecção neoplásica. Muitos tutores optam por outras opções de tratamento por deduzirem que os animais irão ficar debilitados por conta da quimioterapia, mas é sempre bom reforçar que a Oncologia Veterinária visa a qualidade de vida dos animais, e quando o tratamento causa mais sinais clínicos que a própria doença, esse deve ser repensado ou interrompido. Os pacientes escolhidos para a avaliação da casuística foram aqueles que apresentaram a Doxorubicina em seus protocolos quimioterápicos, seja ela em associação com outros fármacos ou isolada.

Dos pacientes avaliados, dois vieram a óbito devido a complicações do quadro já avançado, três pacientes interromperam o tratamento por motivos desconhecidos e dois pacientes concluíram o tratamento com sucesso. Durante as sessões, apenas dois pacientes mostraram sinais adversos ao fármaco, ambos em apenas um momento, sendo a êmese durante a primeira aplicação. A tabela 02 apresenta os resultados encontrados. Como se observa, o eritrograma revelou anemia em apenas um paciente após segunda sessão, este já apresentava anorexia antes do início e foi

realizada transfusão sanguínea antes da continuidade do tratamento. O leucograma mostrou leucopenia em três dos pacientes, sendo necessária fazer a interrupção temporária das aplicações.

Tabela 02: tipo de protocolo, hemograma, sinais adversos ao fármaco e cardiotoxicidade pelo fármaco.

Paciente	Protocolo	Eritrograma	Leucograma	Sinais Adversos	Cardiotoxicidade
1	Doxorrubicina em associação	Normal	Leucopenia 1x	Não	Não
2	Doxorrubicina isolada	Normal	Normal	Não	Não
3	Doxorrubicina isolada	Anemia	Normal	Não	Não
4	Doxorrubicina em associação	Normal	Leucopenia 1x	Êmese 1x	Não
5	Doxorrubicina isolada	Normal	Normal	Êmese 1x	Não
6	Doxorrubicina isolada	Normal	Normal	Não	Não
7	Doxorrubicina em associação	Normal	Leucopenia 1x	Não	Não

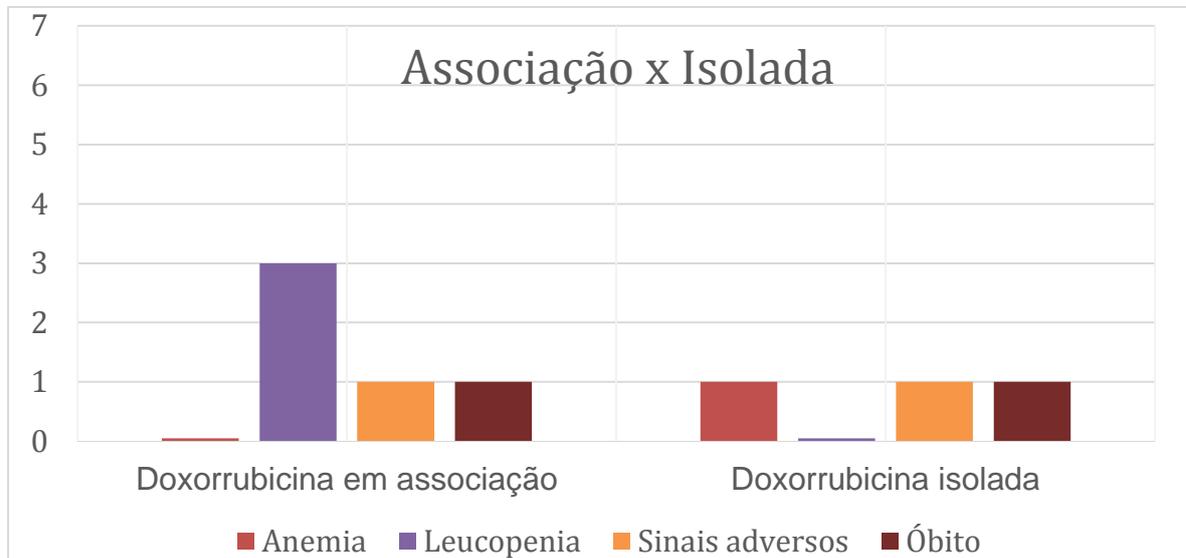
Fonte: Os autores, 2024.

De acordo com a conduta da profissional responsável, quando o paciente apresentar menos de 3000 leucócitos não é liberada a sessão, o paciente passa por cuidados intensivos e tratamento com Filgrastim®, um estimulante hematopoiético, na dose normalmente recomendada de 5 µg/kg a cada 24h via subcutânea, mesmo protocolo citado por Couto (2014). Após três dias, tempo aceitável para certa regeneração da medula, o hemograma é repetido para, em casos de melhora, dar continuidade ao tratamento. Alvarez (2018) observa que a toxicidade dose-limitante da doxorrubicina inclui mielossupressão.

Cães submetidos a protocolos em associação de doxorrubicina com outros fármacos podem manifestar mielossupressão grave, uma ocorrência não comum em regimes terapêuticos nos quais a doxorrubicina é administrada como agente isolado, seguindo uma dosagem padrão (Christie *et al.*, 2008). Fato comprovado por esse estudo, visto que os únicos pacientes que apresentaram leucopenia tinham protocolos com associação.

O gráfico 01 apresenta o número total de pacientes separados em dois grupos de acordo com o tipo de protocolo adotado, Doxorrubicina em associação e Doxorrubicina isolada. Demonstra a frequência de alterações no hemograma registradas nos prontuários, ocorrência de sinais adversos durante as sessões de quimioterapia e ocorrência de óbito.

Gráfico 01: Proporção de alterações em pacientes de protocolos onde a Doxorubicina foi associada a outros fármacos versus pacientes de protocolos onde a Doxorubicina foi utilizada isoladamente.



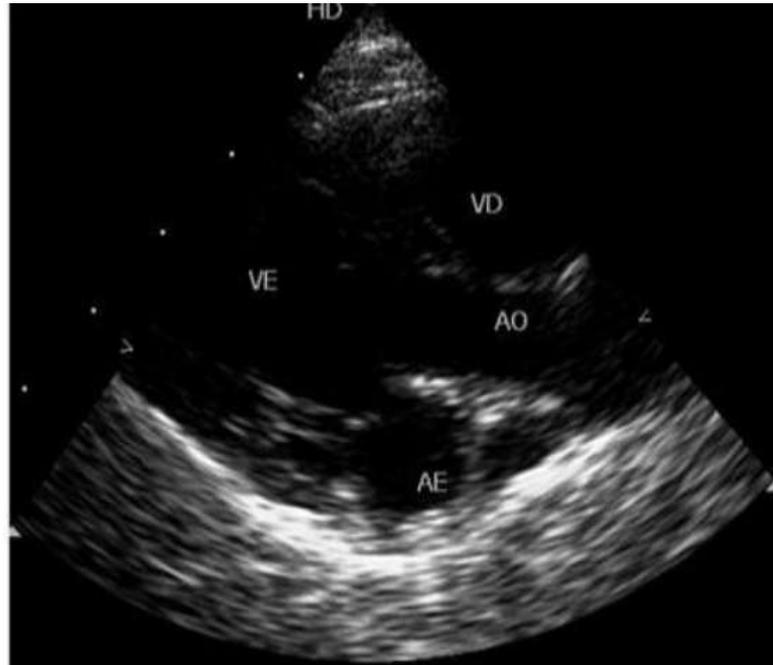
Fonte: Os autores, 2024.

Como a cardiotoxicidade por dose cumulativa da doxorubicina é conhecida e amplamente estudada, não é recomendado seu uso em animais que já apresentem doença cardíaca. (Andrade e Fernandes, 2015) Antes do início do protocolo, cada paciente passou por uma avaliação clínica com a Cardiologista, sendo realizados parâmetros, entre eles o exame de ecocardiograma para detecção de possíveis alterações. A liberação para início de tratamento de cada paciente ocorreu pela ausência de alterações no exame.

Quando utilizada a dose de 30mg/m<sup>2</sup>, a dose cumulativa de 240mg/m<sup>2</sup> é atingida à oitava sessão de quimioterapia. No presente estudo, nenhum dos animais passou de cinco aplicações de doxorubicina, permanecendo em limites seguros de dose. De acordo com Zhu (2018) o animal que precise receber uma dose cumulativa de 90mg/m<sup>2</sup> deve ser avaliado por meio de exames específicos. Dos dois pacientes que concluíram o tratamento nesse estudo, apenas um foi realizado o ecocardiograma depois da quinta dose de doxorubicina: o paciente 5, uma semana após a última sessão de quimioterapia, tendo acumulado 150mg/m<sup>2</sup>.

Na imagem 01 obtida através da ecocardiografia, em corte longitudinal paraesternal esquerdo, é possível observar a aorta (AO), o átrio esquerdo (AE), assim como o ventrículo direito (VD) e esquerdo (VE). Não foram identificadas quaisquer alterações em nenhuma função cardíaca durante essa avaliação, resultando na decisão de alta do paciente.

Imagem 01: Ecocardiograma do paciente 5, após cinco aplicações de doxorubicina com intervalos de 21 dias. Corte longitudinal paraesternal esquerdo.



Fonte: Centro de Diagnóstico e Especialidades de Ponta Grossa-Paraná

De acordo com Christie *et al.* (2008), a cardiomiopatia induzida pela doxorubicina ocorre mais comumente entre 6 a 9 meses após o término do tratamento, o que dificulta sua detecção, pois muitas vezes ocorre o óbito dos pacientes (devido às condições já limitadas) e a negação por parte dos tutores a realizar o exame novamente.

Na oncologia veterinária, o enfoque do tratamento é predominantemente paliativo, focando mais na gestão dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida do paciente do que na cura definitiva. Quando sinais patológicos significativos surgem durante a quimioterapia, seja devido a efeitos adversos do fármaco ou a condição frágil do paciente, geralmente há uma interrupção do tratamento quimioterápico. Em vez disso, outras abordagens terapêuticas são consideradas. O principal objetivo é prolongar a vida do animal de forma saudável e com qualidade, minimizando o desconforto e maximizando o bem-estar.

Segundo a *American Veterinary Medical Association* (2022) a enfermidade que causa mais incidências de óbito em animais de companhia que possuem mais de 10 anos é o câncer. Mais de 50% dos pacientes do estudo apresentavam idade igual ou superior a 10 anos.

Vale destacar o caso do paciente 5, um macho já idoso que apresentou tumor do tipo carcinoma mamário. Sorenmo K. U. (2003) relata que os carcinomas mamários em cães machos são afecções que constituem cerca de 1% dentre todos os outros tipos de câncer de mama em animais, sendo esses de caráter agressivo. O paciente foi diagnosticado precocemente, realizou o tratamento por completo, onde apresentou vômito em uma das sessões como único sinal adverso e no ecocardiograma pós-tratamento, não apresentou nenhuma alteração digna de nota.

Com o decorrer do trabalho não foram encontradas alterações cardíacas em nenhum paciente, chegando à conclusão que a terapia com a doxorubicina, quando

seguidas as indicações de segurança profilática e doses corretas, se mostra eficaz e segura, trazendo qualidade de vida para os pacientes oncológicos. É evidenciada a importância de constante atualização do estudo, destacando não apenas a ocorrência da cardiotoxicidade, mas também os protocolos mais vantajosos e as metodologias que surgem para otimizar o tratamento na oncologia veterinária.

#### **4 Conclusão**

O estudo trata-se de uma casuística retrospectiva que aborda pacientes oncológicos tratados a partir de protocolos que incluem o fármaco Doxorubicina. Dentre os dados avaliados dos pacientes, onde dois animais abandonaram o tratamento, três vieram a óbito e apenas dois concluíram, observou-se que os efeitos de cardiotoxicidade não se mostraram presentes em nenhum desses.

Por meio da análise dos dados realizada, é possível concluir que a doxorubicina é um fármaco eficaz e seguro, desde que seja administrado de maneira correta e monitorado adequadamente. Seus benefícios terapêuticos, em diversos tipos de neoplasias, incluem melhora na qualidade de vida do paciente e uma longevidade com mais saúde. No entanto, seus potenciais efeitos adversos demandam de uma atenção cuidadosa por parte dos profissionais e tutores, visando minimizar os riscos de toxicidade e maximizar os resultados do tratamento e do bem-estar animal.

Portanto, o conhecimento profundo sobre a farmacocinética e as diretrizes de administração é essencial para garantir que os pacientes recebam benefícios terapêuticos de forma segura e eficaz. A conscientização de que o medicamento pode gerar anomalias é de suma importância, visto que há métodos de profilaxia e, com o devido monitoramento, é possível detectar de forma precoce uma possível alteração letal para os pacientes.

#### **Agradecimentos**

Á Deus, fonte de inspiração e sabedoria, por nos guiar, abençoar e nos sustentar até aqui.

Á professora Mylena, por ter aceitado nos orientar, demonstrando calma e paciência sempre que precisamos. Obrigada por todos os conselhos e conhecimentos que compartilhou conosco, sempre com um sorriso no rosto.

Á professora Jessica, pela disposição, gentileza e trabalho admirável com seus pacientes.

Ao Centro de Diagnóstico e Especialidades Veterinário, por disponibilizar informações para aprimorar a prática da medicina veterinária e a realização do estudo.

Á família, que a sua própria maneira demonstra apoio e preocupação, sendo indispensável para a conclusão do projeto.

Á Mateus e Rafael, pelo apoio incondicional até nos momentos mais difíceis, acreditando em nós e nos incentivando incessantemente.

A todos os companheiros de quatro patas que nos acompanham ou já acompanharam, especialmente Zeus, Nojo, Scooby e Lupita, que lutou bravamente contra o câncer. São as principais razões dos nossos esforços na Medicina Veterinária.

## Referências

ALBINI A, PENNESI G, DONATELLI F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. **J Natl Cancer Inst.** 2010;102: p.14-25.

ALVAREZ LI, AMES MK, APLEY MD, ARTZER MA, ATKINS CE, BAILEY CS, BAKER JD, BAUMER W, BAYNES RE, BRIGHT-PONTE SJ, et al. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Veterinary.** Riviere JE, Papich MG, editors. USA: John Wiley & Sons, Inc. 2018.

ALVES DE SOUZA RC, CAMACHO AA. Neurohormonal, hemodynamic, and electrocardiographic evaluations of healthy dogs receiving long-term administration of doxorubicin. **Am J Vet Res.** 2006. p.1319-25. Doi: 10.2460

American Veterinary Medical Association. Cancer in pets. **AVMA.** 2022. Disponível em: <https://www.avma.org/resources/pet-owners/petcare/cancer-pets>. Acesso em: 04 maio de 2023.

ANDRADE, A.L.; FERNANDES, M.R. Oncologia Veterinária. In: JERICÓ, M.M.; NETO, A.J.P.; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos.** V.2. São Paulo: Roca, 2015, p.1627-1789.

BAZAN, C. T.; MONTEIRO, M. E.; BISSOLI, E, G. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca em cães. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária,** Garça, v. 7, n. 12, p.1-12, jan. 2009.

BERG, J., GEBHARDT, M. C., & RAND, W. M. (1997). Effect of timing of postoperative chemotherapy on survival of dogs with osteosarcoma. **Cancer,** 79, p.1343-1350.

BERG, J. Tratamento cirúrgico. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais,** 3. Ed., v. 2., cap. 163, p.2324-2328, 2007.

BRAUNWALD, E.; SOBEL, B.E. Fluxo sanguíneo coronário e isquemia miocárdica. In: BRAUNWALD, E. **Tratado de Medicina Cardiovascular.** São Paulo. Roca, 1991. p.1278 -1280

BRONSON T.R. Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. **Am. J. Vet. Res.,** v.43: p.2057-2059, 1982.

CENSO PET IPB: com alta recorde de 6% em um ano, gatos lideram crescimento de animais de estimação no Brasil. **INSTITUTO PET BRASIL.** Disponível em: <https://institutopetbrasil.com/fique-por-dentro/amor-pelos-animais-impulsiona-osnegocios-2-2/> Acesso em: 5 de março de 2023.

CALVERT, C.A. Canine cardiomyopathy. In: TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. **Manual of canine and feline cardiology.** Philadelphia: Saunders Company, 2001. p.137-158.

CHEN DS, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. **Immunity**. 2013. p.1-10.

CHRISTIE M, CHURCH DB, DAY MJ, DOBSON JM, DYKE TM, ELLIOTT J, FONTBONNE A, FORSYTH S, GERMAN AJ, GORDON SG, *et al.* 2008. **Small Animal Clinical Pharmacology**. Second. USA: Elsevier Limited.

COPPOC, G.L. Chemotherapy of neoplastic diseases. In J.E. Riviere & M.G. Papich (Ed.), **Veterinary Pharmacology and therapeutics**. Ed 9th. 2009.

COUTO, C. G. Complications of Cancer Chemotherapy. In: NELSON, R. W., COUTO, C. G. **Small Animal Internal Medicine**. 5th ed. St Louis: Elsevier, 2014. Cap 83, p.1230-1234.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.. **Oncologia em cães e gatos**. 2ª edição. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p.324-370.

FERREIRA, R. S. Efeitos da oleandrina, ouabaína e digoxina no tratamento da insuficiência cardíaca causada pela doxorubicina. **Repositório institucional da UFMG**. Dissertação – UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. 2021

FRANCO N, DEGREGORI EB, MATTOS NF DE, TEIXEIRA G, ROSA MP, CONTESINI EA. 2019. **Utilização de antibióticos quimioterápicos na oncológica de pequenos animais: Revisão**. Chemotherapeutic antibiotics use in oncology in small animals : Review. p.1-8.

FUJIOKA S, KITaura Y, UKIMURA A, DEGUCHI H, KAWAMURA K, ISOMURA T, SUMA H, SHIMIZU A. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**. 2000.

INCA – INSTITUTO NACIONAL DE C NCER *et al.* **Oncologia: Manual de Bases Técnicas**. Ed 25. 2022. p.110.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE C NCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA: **Deteccção precoce do câncer**. 2021. p.116.

INSTITUTO PET BRASIL. Censo Pet IPB: com alta recorde de 6% em um ano, gatos lideram crescimento de animais de estimação no Brasil. **INSTITUTO PET BRASIL**. Disponível em: <https://institutopetbrasil.com/fique-por-dentro/amor-pelosanimais-impulsiona-os-negocios-2-2/> Acesso em: 5 de março de 2023.

HALLMAN, B.E.; HAUCK, M.L.; WILLIAMS, L.E. *et al.* **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.33, n.2, p.783-791, 2019.

HAMZELOU, J., These scientists are working to extend the life span of pet dogs—and their owners. **MIT Technology Review**. 2022. Disponível em: [https://www.technologyreview.com/2022/08/15/1057697/scientists-extend-lifespanpet-dogszowners/?utm\\_source=Nature+Briefing&utm\\_campaign=0ee1356685briefing-dy-20220816&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_c9dfd39373-0ee135668547328356](https://www.technologyreview.com/2022/08/15/1057697/scientists-extend-lifespanpet-dogszowners/?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=0ee1356685briefing-dy-20220816&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-0ee135668547328356).

Acesso em: 4 de março de 2023.

HENRIKSEN, P.A. Anthracycline cardiotoxicity: na update on mechanism, monitoring and prevention. **Heart**. V.104, n.12, p.971-977, 2018.

JORGE, V. B. Clínica de animais de companhia. **Repositório Universidade de Évora**. Escola de Ciências e Tecnologias, Departamento de Medicina Veterinária. 2017. Disponível em: <https://dspace.uevora.pt/rdpc/handle/10174/21316>. Acesso em: 06 março 2023.

JUNIOR, A.P.M, BERGMANN, J.A.G, HEINEMANN, M.B, SILVA, N. Oncologia em Pequenos Animais. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**. Vol 70, p. 5460, 2013

MASSARI C. H. A. L, MIGLINO M. A. **Anatomia cardíaca aplicada à medicina veterinária**. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, 2019.

MATTEUCCI, GUILHERME. **Cardiomiopatia hipertrófica felina: revisão bibliográfica**. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. 2011. p.20.

MINOTTI G, MENNA P, SALVATORELLI E, CAIRO G, GIANNI L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. **Pharmacol Ver**. 2004. p.185-229.

OKUNO E, YOSHIMURA EM. Física das radiações. In: Okuno E, Yoshimura EM. **Desintegração nuclear, São Paulo: Oficina de textos** 2010; p.15-16.

POLTON, Getting started with veterinary chemotherapy. **Ir. Vet. J**. 2008.

POMMIER Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. **Nat Ver Cancer**. 2006. p.789-802.

RODASKI, S; PIEKARZ, C. H. Epidemiologia e Etiologia do Câncer. In: DALECK, C. R.; DENARDEI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. Roca, 2009. Cap. 1, p.1-23.

SANTOS, A.L.F. Dosagem sérica de troponina I em cães com desnível dosegmento ST utilizando quimioluminescência. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 2011, vol. 36, n. 6, p.1330-1336.

SOUSA, J, SAITO, V, NARDI, A.B, RODASKI, S, GUÉRIOS, S.D, BACILA, M. Características e incidência do tumor venéreo transmissível (tv) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos (A survey on the incidence and the therapeutic procedures of the canine transmissible venereal tumor, the sticker's lymphosarcoma). **Archives of Veterinary Science** v.5, p.41-48, 2000

SORENMO, K. U. (2003). Canine mammary gland tumors. **Veterinary Clinics of**

**North America:** Small Animal Preactice, 33 (3), p.573-596.

SUSANECK, S. J. Doxorubicin therapy in dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 182, n. 1, p. 70-72, 1983.

SWAIN SM, WHALEY FS, EWER MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. **Cancer**. v 97. p.2869-2879 2003.

TUBALDINI, Ricardo. Oncologia veterinária – Uma esperança para os animais com câncer. **Portal CachorroGato**. Disponível em: <https://www.cachorro gato.com.br/cachorros/oncologia-veterinaria>. Acesso em: 04 maio 2023.

TYLLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3. Ed. São Paulo: Roca, 2002. p.161-166, p.489.

WITHROW, S.J.; Vail, D.M.; PAGE, R.L. Why worry about cancer in pets? In: WITHROW, S.J.; VAIL, D. M.; PAGE, R.L. **Withrow e MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 5.ed., introduction, p.15-17, 2007 / 2013.

YONEZAWA, L. A.; SILVEIRA, V. F.; MACHADO, L. P.; KOHAYAGAWA, A. Marcadores cardíacos na medicina veterinária. **Ciência Rural**. v. 40, n. 1, p. 222-230, fev. 2010.

ZHU, H. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. **InTechOpen**. p .47-66. 2018. Doi:10.5772/intechopen.78791.