

Alterações ecocardiográficas em cães sob tratamento prolongado com doxorubicina

[*Echocardiographic changes in dogs long term treated with doxorubicin*]

C.E.V. Silva^{1*}, A.A. Camacho²

¹Médico Veterinário - Mestre em Clínica Médica Veterinária

²Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária - FCAV – UNESP – Jaboticabal, SP

RESUMO

Avaliou-se a cardiotoxicidade da doxorubicina utilizando-se sete cães adultos, clinicamente normais, que receberam 30mg/m² de cloridrato de doxorubicina (Adriblastina[®]) por via intravenosa, a cada 21 dias, durante 168 dias (grupo A), perfazendo dose cumulativa total de 240mg/m². Em outros sete cães (grupo B) administraram-se 5ml de solução salina 0,9% estéril por via intravenosa, seguindo-se o esquema de aplicação proposto anteriormente. Os animais foram avaliados, periodicamente, por meio de exames ecocardiográficos em modo-M e bidimensional. Verificou-se aumento ($P<0,01$) no diâmetro e volume do ventrículo esquerdo, inicialmente em sístole e, posteriormente, em diástole, hipocinesia do septo interventricular e da parede livre do ventrículo esquerdo, reduções de aproximadamente 65% nas frações de encurtamento e de ejeção, além de aumento da separação do septo do ponto E do folheto anterior da válvula mitral nos animais do grupo A. As alterações cardíacas decorrentes do tratamento crônico com doxorubicina foram semelhantes àquelas descritas em cães com cardiomiopatia dilatada, e os índices ecocardiográficos puderam ser utilizados no acompanhamento e na prevenção da cardiotoxicidade pelo quimioterápico.

Palavras-chave: cão, doxorubicina, cardiotoxicidade, ecocardiografia

ABSTRACT

The doxorubicin's cardiotoxicity was evaluated in seven clinically healthy adult dogs by means of intravenously injections of 30mg/m² of doxorubicin chloridate (Adriblastina[®]), every 21 days, for 168 days (group A), performing a total cumulative dose of 240mg/m². Other seven dogs received 5ml of 0.9% saline sterile solution intravenously way (group B), following the protocol described above. All animals were evaluated periodically by means of M-mode and two-dimensional echocardiographic exams. There was an increase ($P<0.01$) in the internal diameter and volume of the left ventricle, first in systole and later in diastole, hypokinesis of interventricular septum and left ventricular free wall, a decrease of 65% in the ejection and shortening fractions and an increase in mitral valve E point to septal separation as well in group A animals. The cardiac abnormalities associated with chronic doxorubicin therapy were similar to those described in dogs with dilated cardiomyopathy. The echocardiographic indices, obtained by M-mode, could be used for monitoring and prevention of doxorubicin's cardiotoxicity.

Keywords: dog, doxorubicin, cardiotoxicity, echocardiography

Recebido para publicação em 1 de abril de 2004

Recebido para publicação, após modificações, em 12 de setembro de 2004

*Endereço para correspondência (*mailing address*)

SQS 307 - Bloco I - Apartamento 504, Asa Sul

70354-090 – Brasília, DF

E-mail: ceduvas@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O cloridrato de doxorubicina é um antibiótico antineoplásico do grupo das antraciclina, isolado a partir de culturas fúngicas de *Streptomyces peucetis var. caesi* (Susaneck, 1983; Jacobs, 1996b), relatado como de uso corrente em oncologia humana e, em menor extensão, oncologia veterinária (Susaneck, 1983).

Clinicamente, a doxorubicina tem atividade significativa contra considerável número de tumores, incluindo alguns que são geralmente refratários a outros fármacos (Susaneck, 1983). Com o crescente interesse no tratamento quimioterápico do câncer em animais domésticos, o uso da doxorubicina vem se tornando mais freqüente. Diversos protocolos experimentais que utilizam a doxorubicina como único agente terapêutico ou, ainda, associada a outros quimioterápicos demonstram bons resultados no controle do linfoma (Crysta e Rush, 1991; Khanna et al., 1998) e osteossarcoma (Berg et al., 1995) em cães.

O sucesso no uso da doxorubicina, entretanto, tem sido limitado devido ao alto risco de desenvolvimento de cardiomiopatia iatrogênica, cuja ocorrência está relacionada com a dose total utilizada do fármaco (Susaneck, 1983; Jacobs, 1996b). No homem, o risco de cardiomiopatia grave e irreversível aumenta se a dose cumulativa máxima de 550 mg/m² for excedida (Lefrak et al., 1973).

As alterações patológicas e funcionais induzidas por antibióticos antraciclínicos no coração assemelham-se às da cardiomiopatia dilatada e incluem degeneração miocárdica com fibrose e inflamação mínima, insuficiência miocárdica e dilatação cardíaca (Jacobs, 1996b; Toyoda et al., 1998). A síndrome que resulta do efeito cardiotoxico da doxorubicina é caracterizada, clinicamente, por insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hipotensão, anormalidades eletrocardiográficas, arritmias e morte súbita (Mauldin et al., 1992; Jacobs, 1996b; Hanai et al., 1996).

A lesão miocárdica induzida pela doxorubicina é caracterizada, histologicamente, por degeneração vacuolar sarcoplasmática, miocitólise, atrofia de miócitos e fibrose (Van

Vleet et al., 1980; Mauldin et al., 1992; Hanai et al., 1996). Segundo DeFrancesco e Hauck (2000), essas alterações seriam responsáveis pelo *deficit* de contratilidade, pelas arritmias e anormalidades eletrocardiográficas.

As ecocardiografias bidimensional e em modo-M demonstraram aumento no diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sistole e diástole e diminuição da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo em cães com toxicidade cardíaca, induzida pela doxorubicina (Hanai et al., 1996; Toyoda et al., 1998). No entanto, poucos estudos ecocardiográficos seriados foram conduzidos em cães no intuito de caracterizar as alterações progressivas induzidas pela doxorubicina, e, dessa forma, estabelecer critérios objetivos para o tratamento quimioterápico com o referido fármaco nessa espécie.

Considerando-se que o cloridrato de doxorubicina é capaz de induzir cardiomiopatia mesmo respeitando-se a dose terapêutica e o intervalo de aplicação recomendados, este trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos cardiotoxicos desse agente antineoplásico em cães clinicamente normais, por meio de avaliações ecocardiográficas seriadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Selecionaram-se 14 cães adultos, entre machos e fêmeas, sem raça definida, com peso médio de 11,02kg (variação 9,2–13,4kg), distribuídos aleatoriamente em dois grupos de sete animais (A e B). Os animais do grupo A receberam 30mg/m² de cloridrato de doxorubicina¹ a cada 21 dias, por via intravenosa lenta, perfazendo dose cumulativa de 240mg/m², num total de 168 dias de tratamento. Os animais do grupo B (controle) receberam 5ml de solução salina 0,9% estéril por via intravenosa, a cada 21 dias, num total de 168 dias de tratamento.

Os exames ecocardiográficos foram realizados em todos os animais, uma única vez a cada 21 dias, sempre antes da administração da doxorubicina ou do placebo. A partir da 15^a semana de tratamento, esse procedimento foi conduzido semanalmente até a 25^a semana.

¹ Adriblastina – Pharmacia Ind. Com. Ltda – São Paulo – SP.

As modalidades ecocardiográficas avaliadas foram a bidimensional (modo-B) e unidimensional (modo-M). Para tanto, utilizou-se um aparelho Scanner-200 VET² juntamente com um transdutor convexo de 5MHz.

A incidência padrão da ecocardiografia bidimensional foi obtida a partir da parede torácica direita, entre o terceiro e o sexto espaço intercostal, próximo à articulação costovertebral. Em cada animal foram avaliados os seguintes cortes: longitudinal paraesternal direito quatro câmaras, longitudinal paraesternal direito cinco câmaras e cortes transversais no ápice do coração, músculos papilares, cordoalhas tendíneas, válvula mitral e aórtica.

As dimensões internas do ventrículo esquerdo, as espessuras do septo interventricular e da parede livre do ventrículo esquerdo, durante a sístole e a diástole cardíacas, foram avaliadas a partir de imagem, em modo-M, do ventrículo esquerdo, obtida na altura das cordoalhas tendíneas. Para o cálculo do volume diastólico final (VDF) e sistólico final (VSF), empregou-se a fórmula de Teicholz. Os índices de função cardíaca, incluindo o volume sistólico (VS), as frações de encurtamento (FE) e de ejeção (Fej) do ventrículo esquerdo, foram obtidos utilizando-se as seguintes fórmulas:

$$VS = VDF - VSF$$

$$FE = \{(DIVEd - DIVEs)/DIVEd\} \times 100$$

$$Fej = \{(VDF - VSF)/VDF\} \times 100, \text{ em que:}$$

DIVEd = diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole;

DIVEs = diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole;

Para a avaliação da separação septal do ponto E (SSPE) do folheto anterior da válvula mitral, o feixe de modo-M foi devidamente posicionado em corte transversal do ventrículo esquerdo, obtido na altura da válvula mitral.

Outras características avaliadas pela ecocardiografia unidimensional incluíram os diâmetros do átrio esquerdo (AE) e da aorta (Ao), em sístole e diástole, respectivamente, e a relação átrio esquerdo/aorta (AE/Ao).

O delineamento estatístico utilizado foi inteiramente ao acaso, com dois tratamentos e

sete repetições. Os dados foram submetidos à análise de variância, e as médias foram comparadas pelo teste Tukey, tomando como base a diferença mínima significativa, com nível α de probabilidade igual a 5%.

RESULTADOS

Os cães do grupo A desenvolveram sinais de toxicidade cardíaca manifestada por meio de insuficiência miocárdica e ICC. Em cinco cães desse grupo, foram observados sinais clínicos compatíveis com ICC (cães A3, A4, A5, A6 e A7), dos quais três morreram (cães A5, A6 e A7) em decorrência dos sintomas. O intervalo de tempo decorrido entre o início do tratamento com doxorubicina e o aparecimento de sinais clínicos compatíveis com ICC foi, em média, de 165 dias (variação 147–175 dias). O cão A1 morreu subitamente, 14 dias após a administração da última dose do quimioterápico. Anormalidades cardíacas não foram observadas nos cães do grupo-controle.

Os valores médios e os respectivos desvios-padrão obtidos para as características ecocardiográficas encontram-se na Tab. 1 e nas Fig. de 1 a 4. As espessuras da parede livre do ventrículo esquerdo e do septo interventricular em sístole diminuíram gradativamente ao longo do experimento nos cães do grupo A. Essas diminuições tornaram-se significativas ($P < 0,01$) a partir da 20^a e 24^a semanas, respectivamente. As espessuras da parede livre do ventrículo esquerdo e do septo interventricular em diástole apresentaram diminuições discretas, ambas, no entanto, não foram significativas (Tab. 1).

A Fig. 1 mostra aumento significativo do diâmetro interno do ventrículo esquerdo ($P < 0,01$), inicialmente em sístole (20^a semana) e, posteriormente, em diástole (25^a semana), nos cães do grupo A. O aumento da cavidade ventricular esquerda foi em média de 14% em diástole e de 57% em sístole.

Na Fig. 2, à semelhança do que ocorreu com o diâmetro interno do ventrículo esquerdo, houve aumento significativo ($P < 0,01$) dos volumes sistólico e diastólico finais a partir da 20^a e 25^a semanas, respectivamente. Os valores médios do volume sistólico diminuíram significativamente ($P < 0,01$).

² Pie Medical Equipment B.V. – Maastricht – Holanda.

Na Fig. 3 pode-se observar aumento gradual da separação septal do ponto E do folheto anterior da válvula mitral nos cães do grupo A. Ele se torna significativo ($P<0,01$) a partir da 21ª semana de tratamento. As frações de encurtamento e de ejeção do ventrículo esquerdo, ao contrário, diminuíram significativamente ($P<0,01$) a partir da 18ª semana de tratamento.

Com relação ao diâmetro da aorta em diástole, não ocorreram alterações significativas ao longo do período de avaliação para essa variável. No entanto, observou-se aumento significativo ($P<0,01$) do diâmetro do átrio esquerdo, e, conseqüentemente, na relação átrio esquerdo/aorta, durante a 25ª semana (dose cumulativa = 240mg/m^2), nos cães do grupo A (Fig. 4).

Tabela 1. Valores médios e respectivos desvios-padrão obtidos para a espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole (EPLVEd) e sístole (EPLVEs) e espessura do septo interventricular em diástole (ESIVd) e sístole (ESIVs), em cães tratados com 30mg/m^2 de cloridrato de doxorrubicina a cada 21 dias (A), durante 168 dias, e nos animais do grupo-controle (B)

Variável	Grupo	Semana								
		1	15	20	21	22	23	24	25	
EPLVEd (mm)	A	$5,8 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,8$	$5,3 \pm 0,8$	$5,3 \pm 0,8$	$5,1 \pm 0,8$	$5,1 \pm 0,8$	$5,1 \pm 0,5$	
	B	$6,7 \pm 0,9$	$6,6 \pm 0,8$	$6,6 \pm 1,0$	$6,6 \pm 0,9$	$6,6 \pm 1,0$	$6,6 \pm 1,0$	$6,6 \pm 0,8$	$6,5 \pm 0,7$	
EPLVEs (mm)	A	$10,1 \pm 0,7$	$8,4 \pm 1,1$	$7,7 \pm 0,9$	$7,6 \pm 0,9$	$7,3 \pm 1,2$	$6,9 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,7$	$7,0 \pm 0,5$	
	B	$10,1 \pm 0,8$	$10,2 \pm 1,1$	$9,9 \pm 1,0$	$9,9 \pm 1,0$	$9,8 \pm 1,0$	$9,7 \pm 0,9$	$9,9 \pm 1,0$	$9,8 \pm 1,0$	
ESIVd (mm)	A	$6,9 \pm 1,0$	$6,6 \pm 1,2$	$6,4 \pm 1,1$	$6,3 \pm 1,0$	$6,0 \pm 0,9$	$6,3 \pm 0,8$	$6,0 \pm 0,8$	$6,4 \pm 0,5$	
	B	$7,6 \pm 0,9$	$7,7 \pm 1,0$	$7,3 \pm 0,9$	$7,3 \pm 0,9$	$7,4 \pm 0,5$	$7,6 \pm 0,7$	$7,6 \pm 0,7$	$7,6 \pm 0,5$	
ESIVs (mm)	A	$10,5 \pm 1,7$	$9,0 \pm 2,1$	$8,2 \pm 1,8$	$7,7 \pm 1,5$	$7,7 \pm 1,6$	$7,3 \pm 1,3$	$6,7 \pm 1,3$	$6,7 \pm 0,7$	
	B	$10,1 \pm 0,9$	$10,5 \pm 0,8$	$10,4 \pm 1,0$	$10,2 \pm 0,9$	$10,2 \pm 0,9$	$10,1 \pm 0,8$	$10,3 \pm 0,8$	$10,3 \pm 0,8$	

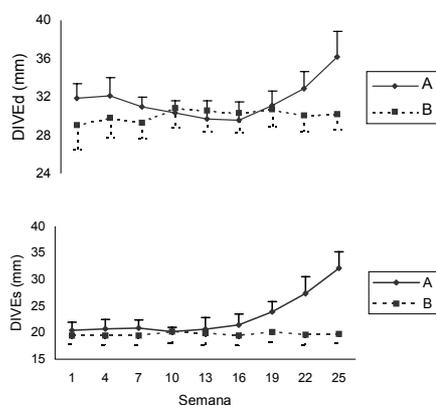


Figura 1. Variação nos valores médios do diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole (DIVED) e sístole (DIVEs) nos animais tratados com 30mg/m^2 de cloridrato de doxorrubicina a cada 21 dias (A), durante 168 dias, e nos animais do grupo-controle (B).

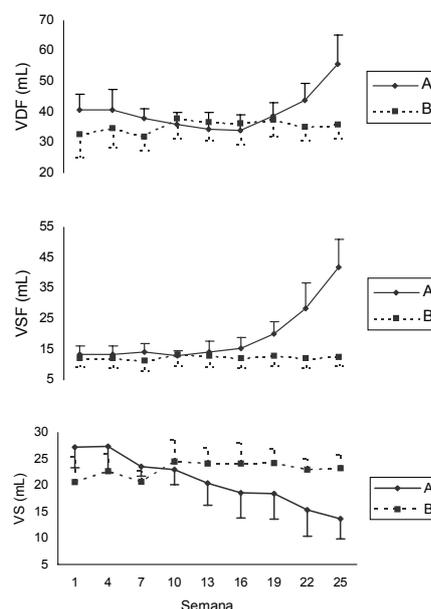


Figura 2. Variação nos valores médios obtidos para os volumes diastólico final (VDF), sistólico final (VSF) e sistólico (VS) nos animais tratados com 30mg/m^2 de cloridrato de doxorrubicina a cada 21 dias (A), durante 168 dias, e nos animais do grupo-controle (B).

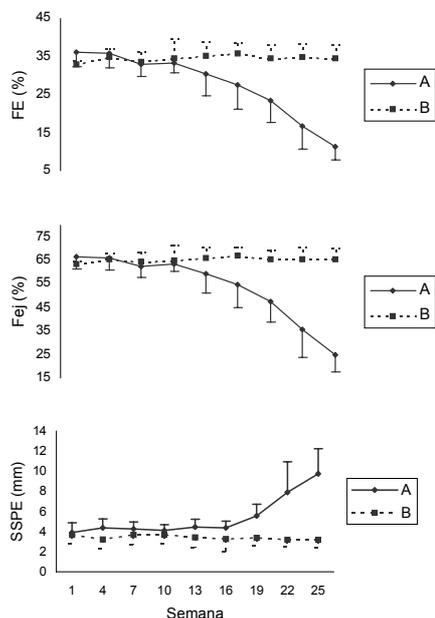


Figura 3. Variação nos valores médios obtidos para as frações de encurtamento (FE) e de ejeção (Fej) do ventrículo esquerdo e separação septal do ponto E (SSPE) do folheto anterior da válvula mitral nos animais tratados com 30mg/m² de cloridrato de doxorubicina a cada 21 dias (A), durante 168 dias, e nos animais do grupo-controle (B).

DISCUSSÃO

A administração crônica de cloridrato de doxorubicina aos cães do grupo A resultou em diminuição da contratilidade cardíaca (insuficiência miocárdica), seguida de dilatações atrial e ventricular esquerdas e ICC. Resultados semelhantes foram descritos por Jacobs (1996a), Kittleson (1998) e Sisson et al. (1999) em cães com cardiomiopatia dilatada.

As características ecocardiográficas iniciais da insuficiência miocárdica observadas nos cães do grupo A foram condizentes com aquelas descritas por Jacobs (1996a), Boon (1998), Kittleson (1998) e Sisson et al. (1999). Elas incluíram aumento gradual do diâmetro e do volume do ventrículo esquerdo, ao final da sístole, e redução da amplitude do movimento sistólico do septo interventricular e da parede livre do ventrículo esquerdo (hipocinesia).

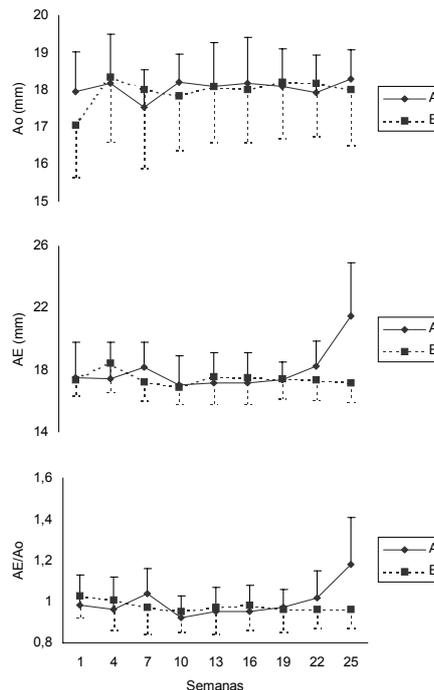


Figura 4. Variação nos valores médios obtidos para os diâmetros da aorta em diástole (Ao) e do átrio esquerdo em sístole (AE) e para a relação átrio esquerdo/aorta nos animais tratados com 30mg/m² de cloridrato de doxorubicina a cada 21 (A), dias, durante 168 dias, e nos animais do grupo-controle (B).

Segundo Kittleson (1998), o aumento gradual do diâmetro do ventrículo esquerdo no final da sístole é indicativo de comprometimento da contratilidade cardíaca. Esse aumento nos cães do grupo A promoveu queda proporcional da fração de encurtamento, já que o diâmetro diastólico final manteve-se estável inicialmente. De forma semelhante, o aumento do volume sistólico final resultou em queda da fração de ejeção e do volume ejetado.

As reduções nas frações de encurtamento e de ejeção do ventrículo esquerdo tornaram-se significativas a partir da 18^a semana de tratamento (dose cumulativa de doxorubicina = 180mg/m²). As maiores reduções foram observadas após a administração da última dose de doxorubicina, levando a crer que a dose total está diretamente relacionada com o grau de disfunção miocárdica. Em dois cães do grupo A

observaram-se valores extremamente baixos para a fração de encurtamento (FE = 5%), de modo que o movimento da parede livre do ventrículo esquerdo e do septo interventricular foi quase imperceptível. Alterações semelhantes foram descritas em cães com cardiomiopatia dilatada em estágio terminal (Vollmar, 1999).

O aumento na separação septal do ponto E do folheto anterior da válvula mitral está associado à queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Kittleson, 1998). De fato, alterações na fração de ejeção precederam ao aumento da separação septal do ponto E nos cães do grupo A. Segundo Calvert e Brown (1986), esse índice constitui-se numa das principais características para detecção de cães com cardiomiopatia oculta.

Em cães com cardiomiopatia dilatada, verificou-se que as dimensões internas do ventrículo esquerdo no final da diástole aumentam consideravelmente, em razão da queda gradual na contratilidade cardíaca (Brownlie e Cobb, 1999; Vollmar, 1999). De forma semelhante, os exames ecocardiográficos revelaram aumento significativo do diâmetro e do volume diastólico final (pré-carga) nos cães do grupo A. Esses aumentos foram observados durante a 25ª semana, após queda de aproximadamente 65% nas frações de encurtamento e de ejeção do ventrículo esquerdo. Segundo Jacobs (1996a), o aumento na dimensão do ventrículo esquerdo em diástole se dá em função do aumento na retenção de água pelos rins, ou seja, expansão volumétrica ou sobrecarga de volume. A retenção hídrica, juntamente com o aumento da frequência cardíaca e vasoconstrição arteriolar periférica, constituem importantes mecanismos compensatórios em casos de insuficiência cardíaca congestiva decorrente de disfunção miocárdica e têm, por finalidade, restabelecer o fluxo sanguíneo sistêmico e a pressão arterial.

A dilatação ventricular esquerda nos cães do grupo A quase sempre foi acompanhada por aumento do diâmetro do átrio esquerdo e por sinais clínicos relacionados à insuficiência cardíaca congestiva esquerda. Kittleson (1998) afirmou que o aumento da pressão diastólica no ventrículo esquerdo (atribuído ao aumento da pré-carga) leva ao aumento da pressão diastólica atrial e, conseqüentemente, à sua dilatação,

culminando com aumento da pressão nas veias e nos capilares pulmonares e, por fim, edema pulmonar.

Outros achados ecocardiográficos nos cães do grupo A incluíram diminuição discreta da espessura da parede livre do ventrículo esquerdo e do septo interventricular em diástole. Essas alterações também foram descritas em cães com cardiomiopatia dilatada idiopática (Calvert et al., 1982; Calvert e Brown, 1986; Vollmar, 1999) e estão associadas ao deslizamento dos sarcômeros e à fibrose miocárdica, que ocorrem secundariamente ao aumento da pressão intraventricular diastólica em casos avançados da doença (Kittleson, 1998; Hamlin, 1999).

Os indicadores mais sensíveis de injúria miocárdica subclínica, induzida pela doxorubicina, são a biópsia endomiocárdica (Defrancesco e Hauck, 2000) e a fração de ejeção obtida pela ventriculografia com radionuclídeo (Schwartz et al., 1987; Ganz et al., 1996). No entanto, além dos altos custos envolvidos em ambos os procedimentos, eles não são utilizados em medicina veterinária com frequência, a não ser em caráter experimental. A ecocardiografia é um método não invasivo e de custo relativamente baixo. A avaliação periódica pelo modo-M das frações de encurtamento e de ejeção do ventrículo esquerdo permitiu documentar e quantificar o grau de disfunção miocárdica nos cães do grupo A, o que habilita a utilização de ambos os índices no monitoramento de cães com neoplasias submetidos à quimioterapia com doxorubicina.

CONCLUSÕES

O tratamento crônico com doxorubicina em cães induz insuficiência miocárdica e ICC, de forma semelhante à observada em cães com cardiomiopatia dilatada, mesmo quando são respeitadas as doses terapêuticas recomendadas. O acompanhamento periódico dos índices ecocardiográficos obtidos pelo modo-M, especialmente as frações de encurtamento e de ejeção do ventrículo esquerdo, pode ser utilizado no monitoramento e prevenção da cardiotoxicidade pelo referido quimioterápico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERG, J.; WEINSTEIN, M.J.; SPRINGFIELD, D.S. et al. Results of surgery and doxorubicin chemotherapy in dogs with osteosarcoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.206, p.1555-1560, 1995.
- BOON, J.A. Acquired heart disease. In: _____. *Manual of veterinary echocardiography*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. cap.4, p.320-328.
- BROWNLIE, S.E.; COBB, M.A. Observations on the development of congestive heart failure in irish wolfhounds with dilated cardiomyopathy. *J. Small Anim. Pract.*, v.40, p.371-377, 1999.
- CALVERT, C.A.; BROWN, J. Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in doberman pinschers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.189, p.293-297, 1986.
- CALVERT, C.A.; CHAPMAN, W.L.; TOAL, R.L. Congestive cardiomyopathy in doberman pinscher dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.181, p.598-602, 1982.
- CRYSTAL, M.A.; RUSH, J.E. ECG of the month. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.199, p.48-50, 1991.
- DEFRANCESCO, T.C.; HAUCK, M.L. What's new in doxorubicin-induced cardiotoxicity. In: AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE FORUM, 18., 2000, Seattle, Washington. *Proceedings...* p.121-122.
- GANZ, W.I.; SRIDHAR, K.S; GANZ, S.S. et al. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*, v.53, p.461-470, 1996.
- HAMLIN, R.L. Pathophysiology of the failing heart. In: FOX, P.R.; SISSON, D.; MOÏSE, N.S. *Textbook of canine and feline cardiology*. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. cap.11, p.205-215.
- HANAI, K.; TAKABA, K.; MANABE, S. et al. Evaluation of cardiac function by echocardiography in dogs treated with doxorubicin. *J. Toxicol. Sci.*, v.21, p.1-10, 1996.
- JACOBS, G.J. Cardiomyopathies: their classification and pathophysiologic features. *Vet. Med.*, v.91, p.436-444, 1996a.
- JACOBS, G.J. Secondary canine cardiomyopathies: their causes and characteristics. *Vet. Med.*, v.91, p.534-542, 1996b.
- KHANNA, C.; LUND, E.M.; REDIC, K.A. et al. Randomized controlled trial of doxorubicin versus dactinomycin in a multiagent protocol for treatment of dogs with malignant lymphoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.213, p.986-990, 1998.
- KITTLESON, M.D. Pathophysiology of heart failure. In: KITTLESON, M.D.; KIENLE, R.D. *Small animal cardiovascular medicine*. Saint Louis: Mosby, 1998. cap.9, p.136-148.
- LEFRAK, E.A.; PIŤHA, J.; ROSENHEIM, S. et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*, v.32, p.302-314, 1973.
- MAULDIN, G.E.; FOX, P.R.; PATNAIK, A.K. et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicosis: clinical features in 32 dogs. *J. Vet. Int. Med.*, v.6, p.82-88, 1992.
- SCHWARTZ, R.G.; MCKENZIE, W.B.; ALEXANDER, J. et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *Am. J. Med.*, v.82, p.1109-1118, 1987.
- SISSON, D.; O'GRADY, M.R.; CALVERT, C.A. Myocardial diseases of dogs. In: FOX, P.R.; SISSON, D.; MOÏSE, N.S. *Textbook of canine and feline cardiology*. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. cap.27, p.581-619.
- SUSANECK, S.J. Doxorubicin therapy in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.182, p.70-72, 1983.
- TOYODA, Y.; MASYOSHI, O.; MOHAMMED, A.K. A canine model of dilated cardiomyopathy induced by repetitive intracoronary doxorubicin administration. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, v.115, p.1.367-1.373, 1998.
- VAN VLEET, J.F.; FERRANS, V.J.; WEIRICH, W.E. Cardiac disease induced by chronic adriamycin administration in dogs and an evaluation of vitamin E and selenium as cardioprotectants. *Am. J. Pathol.*, v.99, p.13-42, 1980.
- VOLLMAR, A.C. Use of echocardiography in the diagnosis of dilated cardiomyopathy in irish wolfhounds. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v.35, 279-283, 1999.