

Cardiomiopatia induzida pela adriamicina: uma revisão

Adriamycin induced cardiomyopathy: a review

Maria C.M.O. Nascimento¹; Antônio S. Martins²

¹Médica Veterinária, Mestre em Bases Gerais da Cirurgia, Aluna do programa de pós-graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, nível: Doutorado; ²Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP Botucatu

Resumo A adriamicina (ADR) encontra-se entre os mais importantes agentes antitumorais utilizados na prática oncológica, desempenhando importante papel no tratamento de diversas neoplasias humanas e animais. Seu valor clínico, porém, torna-se limitado diante de seu potencial cardiotoxico dose-dependente capaz de levar à insuficiência cardíaca congestiva irreversível. Por este motivo, estudos experimentais têm sido desenvolvidos em animais com o objetivo de minimizar tais efeitos por meio do melhor entendimento de seus mecanismos de ação, os quais constituem a chave para o estabelecimento de terapias coadjuvantes preventivas da doença cardíaca. Além disso, a adriamicina também tem sido utilizada em animais experimentais na obtenção de modelos de insuficiência cardíaca e cardiomiopatia dilatada, constituindo meio importante de indução e permitindo estudos fisiopatológicos detalhados de tais alterações. Métodos de monitoração de pacientes são fundamentais para a atenuação das graves complicações inerentes ao tratamento com adriamicina, por meio da associação de drogas cardioprotetoras e da adequação do tratamento de acordo com o risco do paciente em desenvolver sintomas de cardiotoxicidade, durante o tratamento. Nesta revisão, são mencionados conceitos básicos sobre a utilização da adriamicina bem como recentes estudos a respeito de seu mecanismo de ação e modulação, em modelos experimentais.

Palavras-chave Adriamicina; Insuficiência Cardíaca; Ratos; Ecocardiografia.

Abstract Adriamycin (ADR) is one of the most important antitumoral agents used in oncology practice. It plays an important role in the treatment of several tumors in humans and animals. However, its clinical value becomes limited because of its dose-dependent cardiotoxic potential, able to lead to irreversible congestive heart failure. Thus, experimental studies have been developed with animals aiming to minimize these effects by means of better understanding of its mechanisms of action. These are the key to establish coadjuvant therapies that may prevent the cardiac disease. Adriamycin has also been used in experimental animals to obtain models of heart failure and dilated cardiomyopathy, as an important way of induction, allowing the development of detailed pathologic and physiologic studies of such changes. Methods for monitoring patients are fundamental to attenuate severe complications inherent to adriamycin therapy, through association with cardioprotectant drugs and adaptation of treatment according to the risk of development of cardiotoxicity symptoms in the patient, during the chemotherapy. In this review, basic concepts about adriamycin use are mentioned, as well as recent studies regarding its mechanisms of action and modulation, in experimental animals.

Keywords Adriamycin; Heart Failure; Rats; Echocardiography.

Introdução

A adriamicina (ADR) encontra-se entre os mais importantes agentes antitumorais⁶, sendo utilizada desde a década de 60 na prática oncológica humana^{16,36}. Esta droga vem desempenhando importante papel no tratamento de neoplasias humanas incluindo uma grande variedade de tumores sólidos^{2, 4, 6, 9, 37}. Porém, seu valor clínico torna-se limitado diante de seu elevado potencial cardiotoxico dose-dependente, capaz de resultar em insuficiência cardíaca congestiva irreversível e com mau prognóstico^{2, 7, 9, 14, 15, 18, 19, 22, 23,}

^{24, 27, 33}. Nesta revisão, enfatizamos os efeitos cardiotoxicos da ADR e seu mecanismo de ação, relacionando-os a modelos experimentais e métodos de monitoração cardíaca recentemente descritos na literatura, durante a quimioterapia.

Características da Adriamicina

A adriamicina trata-se de um antibiótico glicosídico, pertencente ao grupo das antraciclinas, produzido pelo fungo *Streptomyces peucetius* var. *caesius*^{6,37} podendo ainda ser sintetizado quimica-

mente a partir da daunorrubicina³⁷. A molécula de ADR contém um aminossacarídeo, a daunosamina, ligado por meio de uma ponte glicosídica ao núcleo da droga denominado adriamicinona³⁷. Todos os agentes citotóxicos da classe das antraciclina possuem moléculas quinona e hidroquinona nos anéis adjacentes, respectivamente anéis B e C³⁹, que lhes permitem funcionar como doadores e receptores de elétrons⁶.

A farmacocinética da ADR caracteriza-se por substancial ligação da droga a proteínas e aos tecidos sendo as concentrações teciduais muito maiores que os níveis plasmáticos. A maior parte da droga nos tecidos localiza-se no núcleo das células e, em menor quantidade, nas mitocôndrias³⁹.

Manifestações da Cardiotoxicidade

São três as formas de cardiotoxicidade induzida pela ADR que podem se desenvolver: a aguda, a crônica e a tardia.

Em sua forma aguda, os efeitos desenvolvem-se dentro de minutos a horas da administração intravenosa de ADR e caracterizam-se por hipotensão, taquicardia e diversas arritmias podendo-se ainda observar disfunção ventricular³⁵ e aumento significativo dos níveis séricos de desidrogenase láctica^{1,3} e creatina quinase, indicadores bem conhecidos de danos miocárdicos^{3,37}. Entre os efeitos precoces da cardiotoxicidade induzida pela ADR, estão a distensão do retículo sarcoplasmático e dos túbulos T, edema de mitocôndria e dilatação perinuclear¹⁷. Esta forma de cardiotoxicidade pode causar arritmias transitórias, síndrome pericardite-miocardite ou insuficiência aguda do ventrículo esquerdo (VE). Pode-se observar anormalidades eletrocardiográficas que resultam em alterações não específicas do segmento ST e onda T, redução da voltagem de QRS e prolongamento do intervalo QT^{4,6,36}. A taquicardia sinusal é o distúrbio rítmico mais comum, mas outras arritmias têm sido descritas como taquicardias ventriculares, supra-ventriculares e juncionais, além de bloqueios de ramo e atrioventriculares^{4,6,36,39}. Muitos sinais de intoxicação aguda pela adriamicina são mais significantes nas primeiras horas após sua administração e desaparecem em duas a três semanas¹⁷. Seus efeitos agudos como mielossupressão, náusea, vômitos e arritmias são reversíveis ou passíveis de serem tratados clinicamente³⁷.

Os efeitos crônicos geralmente se desenvolvem após semanas a meses de terapia e, algumas vezes, após o término do tratamento com a ADR. A cardiomiopatia, resultante de danos à célula miocárdica, freqüentemente culmina com insuficiência cardíaca congestiva^{35,39}, grave hipotensão, taquicardia, redução significativa da voltagem do complexo QRS, dilatação cardíaca e insuficiência ventricular associada à depressão de contratilidade. O comprometimento da contratilidade se deve a uma variedade de defeitos subcelulares como perda de miofibrilas e vacuolização citoplasmática devido ao edema do sistema sarcotubular³⁵. A vacuolização sarcoplasmática observada em cardiomiócitos de ratos tratados com ADR deve estar relacionada à falência do sistema microtubular e subsequente alteração da arquitetura citoesquelética⁹. Estas alterações são acompanhadas por anormalidades nas mitocôndrias, aumento do número de lisossomos e acúmulo de lipídeos³⁵. O tratamento prolongado com a ADR é seguido, ainda, por perda de peso corporal e cardíaco além de alterações focais das membranas nuclear, sarcoplasmática e mitocondrial¹⁷. A recuperação completa da fração de encurtamento pode ocorrer se a terapia for interrompida em uma fase precoce, mas isto não exclui futuras reduções na reserva funcional³³. A detecção precoce da cardiomiopatia crônica pode se dar por meio de biópsia endomiocárdica cuja aplicação é limitada, da angiografia cardíaca por radionuclídeos e da ecocardiografia bidimensional onde a fração de ejeção

do ventrículo esquerdo e a fração de encurtamento são os parâmetros mais comumente utilizados. Entretanto, a compensação cardíaca mantém a fração de ejeção no ventrículo esquerdo normal até que as alterações miocárdicas estejam bem estabelecidas. Reduções no pico da velocidade de enchimento ventricular ocorrem antes da redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo induzida pelas antraciclina, sugerindo disfunção diastólica³³. Normalmente, trata-se de insuficiência cardíaca esquerda ou biventricular. Entretanto, insuficiência cardíaca direita isolada tem sido relatada³⁹.

Em sua forma tardia, a cardiotoxicidade ocorre em pacientes assintomáticos nos quais pode-se observar disfunção ventricular, insuficiência cardíaca e arritmias, em anos a décadas do término do tratamento. Estas anormalidades parecem ser progressivas e refletem em descompensação clínica futura cuja probabilidade aumenta de acordo com doses cumulativas maiores, aumento da velocidade de administração da droga e radioterapia mediastinal. Da mesma forma que na cardiomiopatia crônica, a detecção precoce de lesão cardíaca conta com a ecocardiografia bidimensional em repouso ou associada à administração de dobutamina o que permite inferir disfunções de contratilidade ainda não aparentes³³.

Mecanismos de Ação

O entendimento dos mecanismos pelos quais a ADR causa danos ao coração é de extrema importância para a prevenção de tais condições⁹.

Esta droga pode intercalar-se com o DNA afetando diversas funções incluindo a síntese de DNA e RNA^{4,6,40}. A daunosamina liga-se fortemente, através de um processo iônico, ao DNA. A partir desta ligação, graves conseqüências irão ocorrer como a inibição da síntese de DNA e RNA, da síntese protéica, fragmentação do DNA e inibição de sua reparação^{39,40} com conseqüente morte celular³⁹. A ADR inibe a produção de actina, troponina, miosina de cadeia leve e o isômero da creatina quinase explicando, em parte a perda miofibrilar^{9,12}. Como esperado, a toxicidade máxima ocorre durante a fase S do ciclo celular⁶, que se trata da fase de síntese onde ocorre a replicação do DNA. Nesta fase o material genético de cada cromossomo é replicado. Assim, cada cromossomo consiste em duas cromátides filhas unidas no centrômero³⁸. Sob baixas concentrações da droga, as células irão passar pela fase S e morrer em G2⁶, onde ocorrem as preparações para a multiplicação mitótica observada na fase M do ciclo celular³⁸. Acredita-se, ainda, que a ruptura do DNA seja mediada, também, pela ação da topoisomerase II^{6,40} ou pela geração de radicais livres favorecida pela estrutura química da droga^{6,36,40}.

Na estrutura química da adriamicina, o anel B é de especial interesse devido ao seu potencial para geração de radicais livres³⁷. As antraciclina reagem com o citocromo P₄₅₀ redutase na presença de Fosfato Dinucleotídeo Adenina Nicotinamida (NADPH) para formar as semiquinonas que, por sua vez, reagem com o oxigênio para produzir os superóxidos. Estes podem gerar tanto peróxidos de hidrogênio como radicais hidroxilas que são altamente destrutivos para as células^{6,9,20,23,27,29,34,40,44}, além de iniciarem a peroxidação lipídica^{23,27}, levando à perda progressiva de miofibrilas e vacuolização mitocondrial, alterações típicas da cardiomiopatia induzida pela adriamicina³⁶. A interação da adriamicina com o ferro estimula, de forma significativa, a produção de radicais livres⁶. Além disso, as reações moleculares de transferência de elétrons das semiquinonas resultam na formação de outros radicais e, portanto, de potentes agentes alquilantes⁶. A sensibilidade única do miocárdio às antraciclina deve-se, entre outras razões, ao seu

metabolismo oxidativo elevado²⁹ e ao nível reduzido de catálise e superóxido dismutase encontrado nos cardiomiócitos^{1,6,27,29,31,34}. A ADR ainda reduz a disponibilidade de outros antioxidantes endógenos responsáveis pela eliminação dos radicais livres, resultando em um aumento do estresse oxidativo seguido por cardiomiopatia e falência cardíaca^{35,21,36}. Entretanto, há contradições quanto à formação de radicais livres como sendo um dos mecanismos da cardiotoxicidade induzida pela adriamicina, uma vez que doses da droga que causam lesões cardíacas nem sempre evidenciam estresse oxidativo²⁷.

As antraciclina podem interagir diretamente com os lipídeos da membrana celular graças à sua natureza lipofílica devido à sua estrutura química única^{29,37,40,44} que lhe confere meia-vida longa no organismo³⁷, alterando suas funções em concentrações iguais ou abaixo das concentrações que afetam a função do DNA⁴⁰. A peroxidação lipídica resulta na produção de uma grande variedade de aldeídos, incluindo o malondialdeído (MDA), o isoprostanol e o hexanal, que são introduzidos na fase hidrofóbica da membrana alterando, desta forma, sua permeabilidade e, conseqüentemente a função celular^{21,35}. Ao contrário da grande maioria dos radicais livres, os produtos citotóxicos da lipoperoxidação são extremamente ativos e capazes de se difundir pelo organismo atingindo alvos distantes, agindo como mensageiros citotóxicos secundários²¹. Células miocárdicas de ratos tratados com ADR apresentaram aumento nos níveis de MDA e aumento nas atividades da glutatona peroxidase, superóxido dismutase e catalase^{10,15}. Além disso, houve inibição da oxidação dos ácidos graxos, demonstrada através dos níveis aumentados de ácidos graxos livres, especialmente os de cadeia longa, em ratos tratados com ADR, prejudicando a função miocárdica⁴³.

Os benefícios quimioterápicos das antraciclina derivam da indução de morte celular programada, ou apoptose, em tecidos malignos. Porém, este fenômeno tem sido observado em miócitos ventriculares levando à perda da função contrátil^{29,31}, contribuindo com a insuficiência cardíaca em uma variedade de doenças cardíacas, incluindo cardiomiopatia dilatada e cardiomiopatia isquêmica¹⁹. Entretanto, a apoptose aparece apenas sob baixas concentrações da droga, suportando a hipótese de que concentrações mais elevadas de ADR induzem à perda de miócitos devido à necrose e não à apoptose²⁹.

A ADR altera a integridade funcional da cadeia respiratória da mitocôndria cuja membrana, especialmente na sua porção interna, contém uma elevada quantidade de cardioplipina, um fosfolípido estrutural, pelo qual a adriamicina apresenta grande afinidade, formando um forte complexo, resultando no acúmulo da droga nas células cardíacas^{3,29,43}. A ADR também inibe enzimas de membrana mitocondrial (carnitina-palmitoil-transferase – CPT I e CPT II) resultando na inibição do transporte de ácidos graxos de cadeia longa através das membranas mitocondriais⁴³. Na mitocôndria isolada, a ADR causa perda de sua habilidade em seqüestrar cálcio²⁷, podendo produzir um aumento no cálcio intracelular livre, levando à necrose miocárdica⁴¹.

Reduções das concentrações de cálcio (Ca^{2+}) no pico da contração por alterações no retículo sarcoplasmático (RS), o qual desempenha papel principal na regulação das concentrações citosólicas de Ca^{2+} e, portanto, na contração e relaxamento do músculo cardíaco, têm sido relatadas em corações doentes^{18,31}. A ação primária da ADR é a inibição da utilização de Ca^{2+} do RS¹² além de, ao mesmo tempo, prejudicar seu armazenamento⁴². A sobrecarga de Ca^{2+} intracelular leva a disfunção mitocondrial, depleção de fosfatos, aumento da rigidez muscular, disfunção contrátil e morte celular^{5,27,41}.

A cardiotoxicidade induzida pela ADR pode ser agravada pelo aumento nas concentrações de prostaglandinas^{27,29}, tromboxanos, leucotrienos e histamina²⁷. Ainda ocorre liberação de fator a e interleucina, ambos com efeito cardiotoxíco, a partir da ação direta da droga sobre o tecido tumoral¹¹.

Modelos Animais Experimentais

Na linha de pesquisa cardiovascular, modelos animais experimentais têm permitido estudar doenças cardiovasculares em estágios precoces, bem como investigar mecanismos patogênicos das mesmas e o efeito de intervenção medicamentosa. A necessidade de estudos sobre a cardiotoxicidade induzida pela adriamicina levou ao desenvolvimento de modelos experimentais utilizando animais, considerando a possibilidade de haver variações importantes entre espécies relacionadas à suscetibilidade cardiotoxíca. A maioria das pesquisas concentra-se em três espécies de animais: o coelho, o rato e o camundongo⁸.

O coelho representa o modelo descrito mais completo de cardiomiopatia crônica. Utilizando uma variedade de protocolos de tratamento, numerosos laboratórios têm relatado o desenvolvimento de lesões cardíacas idênticas às descritas no homem incluindo vacuolização citoplasmática, edema intersticial e ruptura miofibrilar⁸. O miocárdio dos coelhos apresenta similaridades bastante interessantes com o do humano como, por exemplo, a contribuição em 70% da eliminação do cálcio pelo retículo sarcoplasmático e de 30%, pela permuta pelo sódio¹⁴. No entanto, o custo é um fator limitante pois, comparado a outras espécies como, por exemplo, o rato, trata-se de um modelo mais caro em termos de obtenção, abrigo e alimentação. Além disso, devido ao seu tamanho, a quantidade de droga utilizada é maior. Ainda deve-se levar em consideração as possíveis diferenças genéticas em coelhos de fontes diferentes ou mesmo variação genética em animais de uma mesma fonte.⁸

O rato parece ter todas as vantagens do coelho sem muitas de suas desvantagens. Observou-se que o este animal desenvolve evidências clínicas e patológicas de cardiomiopatia crônica semelhantes ao homem e ao coelho⁸, embora haja diferenças na função miocárdica quando comparado ao homem¹⁴. O miocárdio do rato exibe um potencial de ação bastante curto levando à ausência da fase de platô. Nesta fase ocorre um maior influxo de sódio e cálcio para a fibra muscular cardíaca, mantendo prolongado o período de despolarização. A remoção do cálcio do citosol se dá, principalmente, pela atividade da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático enquanto que a atividade de permuta entre o sódio e o cálcio é menos relevante e sua frequência cardíaca, em repouso, é de cinco vezes a do humano¹⁴. Tem sido demonstrado que uma única dose elevada, ou múltiplas doses administradas em um curto período de tempo, causam um rápido desenvolvimento de extensa lesão cardíaca caracterizada por dilatação do retículo citoplasmático, picnose nuclear, degeneração focal dos miócitos e edema mitocondrial seguido por degeneração. Não há alteração no peso cardíaco, mas ocorrem alterações patológicas nos miócitos tais como vacuolização citoplasmática, desorganização das miofibrilas e necrose⁸. As principais vantagens deste modelo são a simplicidade da técnica não invasiva, o baixo custo^{8,14} e a possibilidade de obtenção de grandes amostras em um curto período de tempo devido ao curto período gestacional¹⁴. Ratos tratados com adriamicina são freqüentemente utilizados para investigar os mecanismos da cardiotoxicidade e meios de preveni-la, mas, ocasionalmente, são utilizados como modelo de insuficiência cardíaca⁷.

Geralmente, o cão e outros animais maiores utilizados como mode-

los experimentais de insuficiência cardíaca, permitem um estudo da função ventricular esquerda mais preciso que em roedores. Além disso, no miocárdio do cão, como no humano, o processo de excitação/contração parece ser similar. Por outro lado, modelos de cães são mais caros e requerem abrigo e cuidados especiais com alimentação e manutenção¹⁴.

Monitoração da Insuficiência Cardíaca Induzida pela Adriamicina

Dentre as técnicas não invasivas mais utilizadas encontra-se o ecocardiograma Doppler^{30,33,39}. Trata-se de um método seguro, viável e de fácil aplicação, porém falível, devendo-se considerar a possibilidade de uma combinação de técnicas a serem empregadas em situações em que uma definição mais exata seja necessária, como a associação do eletrocardiograma e a utilização da medicina nuclear para avaliação da função ventricular³³. O ecocardiograma tem sido proposto como um método alternativo para monitorar a função cardíaca, visto que permite a obtenção de medidas repetidas durante e após o tratamento³³. Este método tem sido comumente utilizado na documentação e quantificação da disfunção miocárdica em cães com toxicidade cardíaca induzida pela adriamicina³⁵. Além disso, está disponível na maioria dos centros de medicina humana, seu custo é menor que a medicina nuclear e possibilita a avaliação de vários índices da fase de ejeção do ventrículo esquerdo, bem como índices da função diastólica, cujos resultados obtidos devem ser interpretados com cautela, dadas as intercorrências que são relativamente freqüentes em pacientes sob tratamento quimioterápico, como febre, superidratação, anemia, sepse e insuficiência renal. Estes quadros podem provocar variações de pré e pós-cargas, alterando, assim os índices acima citados³³. Dentre os índices mais utilizados, a fração de encurtamento (Dd) constitui indicador satisfatório de desempenho cardíaco³³. Os danos aos miócitos provocados pela ADR precedem as disfunções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo²⁶ e, recentes estudos sugerem que as alterações diastólicas precedem a disfunção sistólica em pacientes recebendo ADR²⁴. Em um estudo, concluiu-se que o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda, induzida pela ADR, é seguido por ativação neuro-hormonal, decorrente de dilatação atrial esquerda, caracterizada por um aumento significativo nas concentrações de peptídeos natriuréticos atriais (ANP) e cerebrais (BNP)²⁵. Além disso, a secreção aumentada de peptídeos natriuréticos está mais intimamente relacionada a danos sobre a função diastólica ventricular esquerda que sobre a função sistólica²⁵. A fração de ejeção média em coelhos tratados experimentalmente com ADR mostrou-se reduzida, indicando disfunção ventricular esquerda. Além disso, o ventrículo esquerdo destes animais encontrava-se significativamente dilatado²⁸. Entretanto, em outro estudo, não foi observado aumento nas dimensões do ventrículo esquerdo em ratos tratados com ADR³². Foi observada redução gradual dos valores da fração de encurtamento, em Beagles tratados com 30 mg/m² de ADR a cada 21 dias durante 18 semanas¹³. Nos cães com redução severa da fração de encurtamento, verificou-se, através da ecocardiografia Doppler, a regurgitação mitral durante a fase sistólica e alteração da velocidade do fluxo mitral durante a fase diastólica¹³. Foi observada redução da contratilidade cardíaca (insuficiência miocárdica) seguida por dilatação atrial e ventricular esquerda, arritmias, queda da pressão arterial e insuficiência cardíaca congestiva. A insuficiência miocárdica caracterizou-se por aumento gradual no diâmetro e no volume do VE no final da sístole, redução da amplitude do movimento do septo interventricular e da parede livre do VE (hipocinesia)³⁴.

No coração do rato, a ecocardiografia bidimensional é capaz de fornecer dados sobre a geometria ventricular, função ventricular esquerda, volume, índices cardíacos em miocárdios normais, hipertrofiados, com malformações congênitas, isquêmicos ou necrosados³².

Dentre as técnicas invasivas, a angiografia cardíaca por radionuclídeos e a radioimunocintilografia cardíaca têm sido amplamente utilizadas para monitorar a função cardíaca durante a quimioterapia com ADR. Porém a sensibilidade da angiografia é freqüentemente muito baixa para que esta tenha valor como indicador precoce de insuficiência cardíaca congestiva³⁹. Tais técnicas estão associadas a riscos e complicações e não podem ser usadas em determinações seriadas de cardiotoxicidade durante a terapia com ADR. A biópsia endomiocárdica é útil, mas limitada por ser um procedimento também extremamente invasivo impossibilitando repetições³⁹.

Conclusões

A cardiomiopatia induzida pela adriamicina está bem documentada tanto em humanos como em diferentes modelos animais experimentais. Por muitos anos, acreditou-se que, limitando-se a dose desta droga, seus efeitos cardiotoxícos seriam minimizados. Entretanto, há poucos anos, ficou claro que a cardiomiopatia pode desenvolver-se mesmo quando baixas doses de ADR são administradas. Na constante busca pela atenuação da cardiotoxicidade induzida pela ADR, animais têm sido utilizados com o objetivo de estudar mais profundamente os mecanismos de ação antitumoral e cardiotoxíca da droga e, assim, procurar determinar meios de reduzir, ou até mesmo, prevenir a evolução da cardiomiopatia. Apesar de seus efeitos cardiotoxícos dose-dependentes, a adriamicina permanece como um dos principais agentes antitumorais, amplamente utilizada graças à sua eficácia no tratamento de diversos tipos de câncer, embora outros análogos menos cardiotoxícos estejam sendo alvos de constantes pesquisas (pirarubicina¹⁹, por exemplo). Sua cardiotoxicidade pode ser reduzida limitando-se o pico de concentração plasmática, através de infusão lenta bem como da limitação da dose cumulativa total. A prevenção do estresse oxidativo, uma complicação inerente à administração repetida de adriamicina, constitui um dos caminhos a serem seguidos, visando a proteção miocárdica estrutural e funcional. Uma vez que a interrupção do tratamento antitumoral devido aos efeitos cardiotoxícos provocados pela adriamicina, trata-se de uma decisão difícil, a prevenção e o diagnóstico precoce de cardiomiopatia devem ser os objetivos principais, sem que seu efeito terapêutico seja afetado.

Referências Bibliográficas

1. Abou El Hassan MA, Heijn M, Rabelink MJ, van der Vijgh WJ, Bast A, Hoeben RC. The protective effect of cardiac gene transfer of CuZn-sod in comparison with the cardioprotector monohydroxyethylrutoside against doxorubicin-induced cardiotoxicity in cultured cells. *Cancer Gene Ther* 2003;10(4):270-7.
2. Aihara Y, Kurabayashi M, Arai M, Kedes L, Nagai R. Molecular cloning of rabbit CARP cDNA and its regulated expression in adriamycin-cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta* 1999;1447(2-3):318-24.
3. Aversano RC, Boor PJ. Histochemical alterations of acute and chronic doxorubicin cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1983;15(8):543-53.
4. Braunwald E, Shulman LN, Rosenthal DS. Distúrbios hematológicos-oncológicos e cardiopatias. In: Braunwald E. *Tratado de medicina cardiovascular*. São Paulo: Roca; 1999. p.1930-4.
5. Brown KA, Blow AJ, Weiss RM, Stewart JA. Acute effects of doxorubicin on human left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J*

- 1989;118(5 Pt 1):979-82.
6. Chabner BA. Agentes antineoplásicos. In: Gilman AG, Goodman LS. As bases farmacológicas da terapêutica. New York: McGraw Hill; 1996. p.932-3.
7. Doggrel SA, Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1998;39(1):89-105.
8. Doroshow JH, Locker GY, Myers CE. Experimental animal models of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1979;63(5):855-60.
9. Dudnakova TV, Lakomkin VL, Tsyplenkova VG, Shekhonin BV, Shirinsky VP, Kapelko VI. Alterations in myocardial cytoskeletal and regulatory protein expression following a single doxorubicin injection. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41(5):788-94.
10. Dziegel P, Murawska-Cialowicz E, Jethon Z, Januszewska L, Podhorska-Okolow M, Surowiak P et al. Melatonin stimulates the activity of protective antioxidative enzymes in myocardial cells of rats in the course of doxorubicin intoxication. *J Pineal Res* 2003;35(3):183-7.
11. Guimarães FFV. Avaliação da função ventricular esquerda em crianças e adolescentes portadores de neoplasia, em uso de derivados da antraciclina. Estudo pela ecocardiografia doppler seriada [tese]. Botucatu: UNESP, Departamento de Clínica Médica; 2000.
12. Hagane K, Akera T, Berlin JR. Doxorubicin: mechanism of cardiodepressant actions in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246(2):655-61.
13. Hanai K, Takaba K, Manabe S, Nakano M, Kohda A, Matsuo M. Evaluation of cardiac function by echocardiography in dogs treated with doxorubicin. *J Toxicol Sci* 1996;21(1):1-10.
14. Hasenfuss G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1998;39(1):60-76.
15. Siveski-Iliskovic N, Hill M, Chow DA, Singal PK. Probucol protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. *Circulation* 1995;91(1):10-5.
16. Iliskovic N, Hasinoff BB, Maliszka KL, Li T, Danelisen I, Singal PK. Mechanisms of beneficial effects of probucol in adriamycin cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1999;196(1-2):43-9.
17. Kapelko VI, Tsyplenkova VG, Khatkevich AN, Beskrovnova NN. Morphological and functional estimation of acute and protracted cardiomyocyte alterations caused by doxorubicin in varied doses. *Exp Clin Cardiol* 1999;4(1):35-42.
18. Kim DH, Mkpuru F, Kim CR, Carroll RF. Alteration of Ca²⁺ release channel function in sarcoplasmic reticulum of pressure-overload-induced hypertrophic rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26(11):1505-12.
19. Koh E, Ueda Y, Nakamura T, Kobayashi A, Takahashi H. Apoptosis in young rats with adriamycin-induced cardiomyopathy and comparison with pirarubicin, a new anthracycline derivative. *Pediatr Res* 2002;51(2):256-9.
20. Luo X, Evrotsky Y, Cole D, Trines J, Benson LN, Lehotay DC. Doxorubicin-induced acute changes in cytotoxic aldehydes, antioxidant status and cardiac function in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1997;1360(1):45-52.
21. Luo X, Reichetzer B, Trines J, Benson LN, Lehotay DC. L-carnitine attenuates doxorubicin-induced lipid peroxidation in rats. *Free Radic Biol Med* 1999;26(9-10):1158-65.
22. Massone F. Neuroleptoanalgesia e anestesia dissociativa. In: Massone F. Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1994.
23. Morishima I, Matsui H, Mukawa H, Hayashi K, Toki Y, Okumura K. Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against adriamycin cardiomyopathy in rats. *Life Sci* 1998;63(7):511-21.
24. Nakamura T, Ueda Y, Juan Y, Katsuda S, Takahashi H, Koh E. Fas-mediated apoptosis in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats: in vivo study. *Circulation* 2000;102(5):572-8.
25. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002;251(3):228-34.
26. Valdes Olmos RA, Carrio I, Hoefnagel CA, Estorch M, ten Bokkel Huinink WW, Lopez-Pousa J et al. High sensitivity of radiolabelled anti-myosin scintigraphy in assessing anthracycline related early myocyte damage preceding cardiac dysfunction. *Nucl Med Commun* 2002;23(9):871-7.
27. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J* 1990;4(13):3076-86.
28. Pye MP, Black M, Cobbe SM. Comparison of *in vivo* and *in vitro* haemodynamic function in experimental heart failure: use of echocardiography. *Cardiovasc Res* 1996;31(6):873-81.
29. Quiles JL, Huertas JR, Battino M, Mataix J, Ramírez-Tortosa MC. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. *Toxicology* 2002;180(1):79-95.
30. Ramos OL. Distúrbios hidroeletrólitos. In: Borges DR, Rothschild HA. Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento. São Paulo: Artes Médicas; 2001.
31. Sawyer DB, Fukazawa R, Arstall MA, Kelly RA. Daunorubicin-induced apoptosis in rat cardiac myocytes is inhibited by dexrazoxane. *Circ Res* 1999;84(3):257-65.
32. Schwarz ER, Pollick C, Dow J, Patterson M, Birnbaum Y, Kloner RA. A small animal model of non-ischemic cardiomyopathy and its evaluation by transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Res* 1998;39(1):216-23.
33. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125(1):47-58.
34. Silva CEV. Estudo clínico da cardiotoxicidade induzida pelo tratamento crônico com doxorubicina (adriablastina®) em cães [tese]. Jaboticabal: UNESP, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias; 2001.
35. Singal PK, Deally CM, Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19(8):817-28.
36. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339(13):900-5.
37. Singal PK, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N. Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation. *Mol Cell Biochem* 2000;207(1-2):77-86.
38. Snustad DP, Simmons MJ. Reprodução como base da hereditariedade: o ciclo celular. In: Snustad DP, Simmons MJ. Fundamentos da Genética. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
39. Tallarico D, Rizzo V, Di Maio F, Petretto F, Bianco G, Placanica G et al. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology* 2003;54(2):219-27.
40. Tokudome T, Mizushige K, Noma T, Manabe K, Murakami K, Tsuji T et al. Prevention of doxorubicin (adriamycin)-induced cardiomyopathy by simultaneous administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor assessed by acoustic densitometry. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(3):361-8.
41. van Boxtel CJ, Olson RD, Boerth RC, Oates JA. Doxorubicin: inotropic effects and inhibitory action on ouabain. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;207(2):277-83.
42. Wang YX, Korth M. Effects of doxorubicin on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocardium. *Circ Res* 1995;76(4):645-53.
43. Yoon HR, Hong YM, Boriack RL, Bennett MJ. Effect of L-carnitine supplementation on cardiac carnitine palmitoyltransferase activities and plasma carnitine concentrations in adriamycin-treated rats. *Pediatr Res* 2003;53(5):788-92.
44. Young RC, Ozols RF, Myers CE. The anthracycline antineoplastic drugs. *N Engl J Med* 1981;305(3):139-53.

Correspondência:

Maria Carolina Munhoz de Oliveira Nascimento
Rua da Harmonia, 250 – Recanto Azul
18603-110 - Botucatu – SP
