



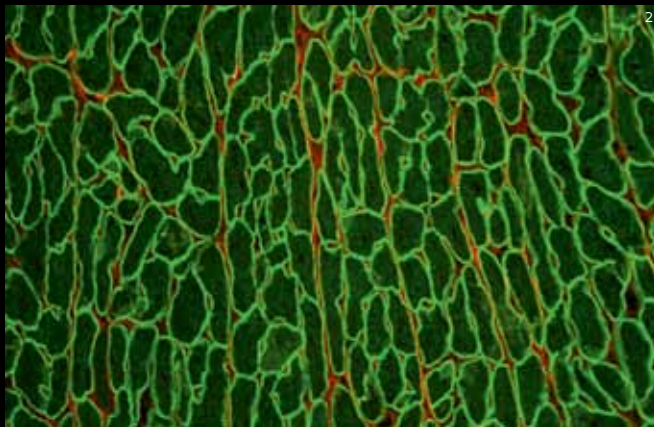
# Remédio e veneno

Composto usado para tratar câncer  
danifica células do coração

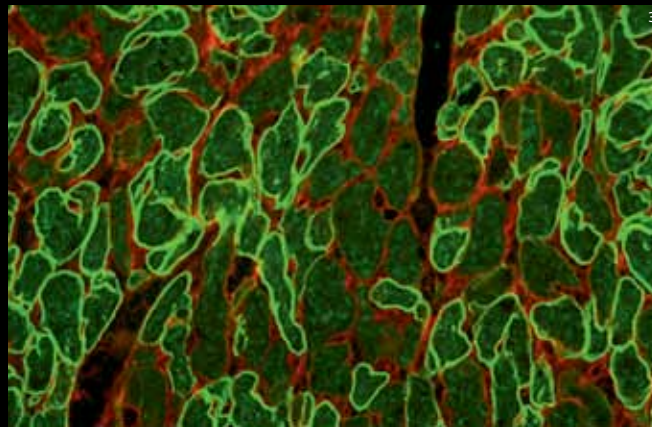
Evanildo da Silveira

Pesquisadores da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) realizaram duas descobertas importantes em um mesmo estudo. Primeiro, eles identificaram a provável causa dos problemas cardíacos que afetam as pessoas tratadas com doxorrubicina, antibiótico naturalmente produzido por bactérias e amplamente usado para combater alguns dos tipos mais comuns de câncer. Em experimentos com ratos, eles verificaram que esse composto destrói a distrofina, proteína que mantém a forma e permite a contração das células cardíacas. No mesmo trabalho, a pesquisadora Érica Carolina Campos, da equipe do patologista Marcos Rossi, encontrou uma forma promissora de reduzir os danos da doxorrubicina no coração.

A doxorrubicina é um composto derivado das antraciclina, isoladas na década de 1960 a partir da bactéria *Streptomyces peucetius*. Desde então tem sido usada como quimioterápico por causa de seu amplo espectro de atividade. “As antraciclina causam danos irreversíveis às células tumorais



Coração fragmentado: estrutura formada pela proteína distrofina (em verde), danificada pela doxorubicina na imagem à direita



por se intercalarem no DNA, inibirem a síntese de proteínas e produzirem espécies reativas de oxigênio, causando a morte celular”, explica Rossi. “Por isso, elas sempre foram consideradas um dos medicamentos mais eficazes no tratamento de tumores humanos.”

Com o tempo, no entanto, verificou-se que a doxorubicina produz efeitos colaterais que se tornam cada vez mais intensos. O principal deles é a dilatação do coração, que causa insuficiência cardíaca e pode levar à morte. A insuficiência pode ser aguda, observada logo após a administração da primeira dose ao paciente e facilmente tratada, ou crônica, que se manifesta ao longo de meses de tratamento. Atualmente a estratégia para tentar reduzir os danos cardíacos é limitar a dosagem da medicação a algo entre 500 e 550 miligramas por metro quadrado ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) de superfície corporal – uma pessoa de 1,80 m e 80 quilos tem cerca de 2  $\text{m}^2$  de superfície corporal e pode receber uma dose cumulativa máxima de 1.000 a 1.100 mg. Mesmo assim, não se consegue evitar completamente os efeitos tóxicos. “Estima-se que 5% a 35% dos pacientes que recebem dose superior a 400  $\text{mg}/\text{m}^2$  de antraciclinas apresentam queda nos índices de função cardíaca ou até insuficiência cardíaca”, diz Rossi.

Algumas hipóteses tentavam explicar a origem dos danos que a doxorubicina causa às células do coração (cardiomiócitos). A mais estudada delas é o estresse oxidativo. De acordo com os defensores dessa ideia, as antraciclinas geram radicais livres, moléculas altamente reativas que causariam lesões na membrana e em outros componentes das células. “Mas esse mecanismo tem sido cada vez mais questionado”, comenta Rossi. “Isso aumentou nosso interesse em estudar a causa da lesão cardíaca e permitiu propor que ela seja consequência de danos a proteínas estruturais dos cardiomiócitos, principalmente a distrofina.”

Para testar essa hipótese, Érica tratou durante duas semanas três grupos de ratos com doses diferentes de doxorubicina e analisou o que acontecia com o coração dos roedores. “Avaliamos a

expressão das proteínas nas células do coração e também a função cardíaca 7 dias e 14 dias após a última dose administrada”, conta Érica.

Ela verificou uma perda significativa da distrofina nas células cardíacas. Quanto maior a dose do medicamento, menos distrofina havia no coração e maior a taxa de mortalidade entre os animais, relataram os pesquisadores em artigo no *European Journal of Pharmacology*. Exames de imagem, como a ecocardiografia, revelaram também que a perda de distrofina prejudicou a capacidade de bombeamento de sangue. “A perda de distrofina foi considerada a causa estrutural responsável pela perda da função cardíaca”, afirma Érica.

Mas confirmar o efeito nocivo não bastava. Os pesquisadores também queriam saber como a distrofina é destruída pela medicação. “Descobrimos que os danos na membrana dos cardiomiócitos permitem a entrada de mais íons de cálcio”, explica Rossi. “Isso, por sua vez, ativa as proteases (enzimas) que lesam as células.”

De posse desse conhecimento, os pesquisadores passaram a buscar formas de reduzir os danos cardíacos causados pelas antraciclinas. Um dos compostos que testaram foi o relaxante muscular dantrolene, que reduz a contração das células ao bloquear a entrada de cálcio. Administrado com a doxorubicina, o relaxante muscular reduziu a perda de distrofina e os focos de lesão. “Os ratos tratados com dantrolene e doxorubicina mantiveram função cardíaca semelhante à dos animais controles [que haviam recebido placebo em vez do quimioterápico]”, conta Rossi. “Nossos achados entusiasmam porque abrem a possibilidade de que, no futuro, talvez possam reorientar a prática clínica.” ■

#### Artigo científico

CAMPOS, E. C. *et al.* Calpain-mediated dystrophin disruption may be a potential structural culprit behind chronic doxorubicin-induced cardiomyopathy. *European Journal of Pharmacology*. v. 670(2-3), p. 541-553. 30 nov. 2011.

## O PROJETO

Distrofina e suas proteínas associadas na patogênese da cardiomiopatia induzida por doxorubicina  
nº 2010/13199-1

### MODALIDADE

Auxílio Regular a Projeto de Pesquisa

### COORDENADOR

Marcos Antonio Rossi – FMRP/USP

### INVESTIMENTO

R\$ 263.235,82 (FAPESP)