

CARDIOMIOPATIA INDUZIDA POR ANTRACICLINAS: POTENCIAL TERAPÊUTICO DO TRATAMENTO SENOLÍTICO EM CAMUNDONGOS

IX Reunião Anual de Iniciação Científica da UFRRJ (RAIC 2021/2022) e III Reunião Anual de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (RAIDTec 2021/2022) - UFRRJ, 0ª edição, de 15/05/2023 a 19/05/2023
ISBN dos Anais: 978-65-5465-041-0

MENEZES; islaine silva de ¹, SEARA; fernando de azevedo cruz², MENDES; Catarina Dantas Figueiredo³, PÁUCAR; Clarice Chagas de ⁴, MONZATO; Gabrielle de Lima ⁵, MEIRELES; Raquel Cristina Soares⁶, OLIVARES; Emerson Lopes ⁷

RESUMO

Introdução O câncer é uma doença de alta prevalência global, além de ser a segunda maior causa de óbito em todo o mundo. Dentre os tratamentos quimioterápicos, as antraciclina se destacam como um dos principais grupos farmacológicos, sobretudo a doxorubicina. Nesse caso, há efeitos cardiotoxicos irreversíveis podendo acometer até 35% dos pacientes. Há deterioração da função ventricular, progredindo à insuficiência cardíaca. Evidências recentes indicaram que os efeitos tóxicos das antraciclina envolve o acúmulo de células senescentes. Tais células são resistentes à apoptose, devido ao recrutamento de vias celulares anti-apoptóticas. Deste modo, este mecanismo passou a ser investigado como possível alvo terapêutico, dando origem às senoterapias. **Objetivos** Como os efeitos tóxicos induzidos pelas antraciclina são envolvem o acúmulo de células senescente, a proposta deste projeto é avaliar o efeito da terapia senolítica sobre a progressão dos efeitos cardiotoxicos induzidos por doxorubicina. Sendo assim avaliado as principais alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas. **Métodos** Foram utilizados camundongos SWR/J (2 meses) machos (n=24). Os animais foram distribuídos em quatro grupos: Controle (n=6; CTL), Doxorubicina (n=6; Doxo), Quercetina + Dasatinibe (n=6; DQ), e DOXO+DQ (n=6). A doxorubicina foi injetada via intracardíaca guiada por ecocardiografia. Cada animal recebeu uma injeção semanal de doxorubicina 10 mg/kg, ao longo de três semanas, totalizando 30 mg/kg/animal. Os animais do grupo CTL receberam volume equivalente de veículo (salina isotônica). Quatro semanas após a última injeção de Doxo, os animais foram tratados aleatoriamente com dasatinibe (5 mg/kg/semana PO) e quercetina (50mg/kg/semana PO), ao longo de 8 semanas. Registros ecocardiográficos e eletrocardiográficos analisaram os parâmetros do coração durante todas as semanas. **Resultados** Os animais tratados foram submetidos a análises eletrocardiográficas durante as 3 semanas de tratamento com doxorubicina e no período basal. Não ocorreu diferença entre os grupos CTL basal e DOXO basal em relação aos parâmetros ecocardiográficos ($p > 0,05$). Na análise eletrocardiográfica, foi notado que os animais do grupo Doxo apresentaram aumento significativo do intervalo PR comparado ao grupo CTL pós-Doxo ($p < 0,05$). Esse resultado sugere que a doxorubicina induziu retardo na condução elétrica atrioventricular. Foi notado também um prolongamento do intervalo QTc ($p < 0,05$), indicando dispersão do vetor de despolarização elétrica ventricular e, possivelmente, hipertrofia cardíaca. No entanto, não houve alteração na massa ventricular no registro ecocardiográfico ($p > 0,05$). Por fim, os animais do grupo Doxo ainda apresentaram prolongamento da duração do complexo QRS ($p < 0,05$), indicando dessincronização na despolarização entre os ventrículos. Em conjunto, esses resultados indicam que a doxorubicina promoveu alterações eletrofisiológicas importantes e possíveis arritmias cardíacas. O grupo D+Q não apresentou alterações significativas comparado ao grupo DOXO em nenhum parâmetro ($p > 0,05$). **Discussão e conclusão** Foi possível registrar o eletrocardiograma dos animais somente até 3ª semana de tratamento com os compostos senolíticos. Os grupos tratados com D+Q não apresentaram alterações significativas em qualquer período do tratamento.

¹ universidade federal rural do rio de janeiro, islainemenezes@hotmail.com

² universidade federal rural do rio de janeiro, seara@ufrj.br

³ universidade federal rural do rio de janeiro, cdfm2000@gmail.com

⁴ universidade federal rural do rio de janeiro, cchagas39@gmail.com

⁵ universidade federal rural do rio de janeiro, monzatogabrielle@gmail.com

⁶ universidade federal rural do rio de janeiro, alterar

⁷ universidade federal rural do rio de janeiro, olivares.el@gmail.com

Embora isto possa indicar ausência de efeito terapêutico, é possível que os efeitos sejam mais tardios. A conclusão do tratamento não foi possível, pois os animais tiveram morte prematura incomum, ratificando o efeito cardiotoxico da doxorubicina.

PALAVRAS-CHAVE: Cardiotoxicidade, antraciclinas, senolíticos, camundongos

¹ universidade federal rural do rio de janeiro, islainemenezes@hotmail.com
² universidade federal rural do rio de janeiro, searafac@gmail.com
³ universidade federal rural do rio de janeiro, cdfm2000@gmail.com
⁴ universidade federal rural do rio de janeiro, cchagas39@gmail.com
⁵ universidade federal rural do rio de janeiro, Monzatogabrielle@gmail.com
⁶ universidade federal rural do rio de janeiro, alterar
⁷ universidade federal rural do rio de janeiro, olivares.el@gmail.com