

DOXORRUBICINA E CHEMOBRAIN - ESTUDOS EXPERIMENTAIS PARA A AVALIAÇÃO DOS DÉFICITS COGNITIVOS PÓS-QUIMIOTERAPIA

Carolina Vieira Cardoso *
Eduardo Fernandes Bondan **

Resumo:

A doxorubicina (DOX), um agente interativo da topoisomerase, é comumente utilizada no tratamento de vários tipos de câncer sólidos e hematológicos. Esta droga é conhecida por causar prejuízos cognitivos em indivíduos submetidos à quimioterapia de longo prazo (déficits também chamados de *chemobrain*). Frente à relativa inexistência de estratégias preventivas ou terapêuticas eficazes para evitar o desenvolvimento do *chemobrain*, modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* têm sido empregados na busca da compreensão dos mecanismos subjacentes a tal fenômeno. A presente revisão visa a apresentar estudos envolvendo a administração de DOX, como base para o possível entendimento dos processos que conduzem aos prejuízos cognitivos induzidos pela quimioterapia.

Palavras-chave: *chemobrain*; déficits cognitivos; doxorubicina; estudos experimentais; quimioterapia.

DOXORUBICIN AND CHEMOBRAIN - EXPERIMENTAL STUDIES FOR THE ASSESSMENT OF THE COGNITIVE DEFICITS AFTER CHEMOTHERAPY

Abstract:

Doxorubicin (DOX), a topoisomerase interactive agent, is commonly used to treat several types of solid and hematological cancers. This drug is known to cause cognitive impairments in individuals submitted to long-term

* Médica Veterinária formada pela Universidade Paulista (UNIP) e mestranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental, Universidade Paulista (UNIP), São Paulo (SP), Brasil. E-mail: vieiramedvet@gmail.com

** Médico Veterinário pela Universidade Federal de Pelotas (UFPel); Doutor em Patologia Experimental e Comparada (USP); Professor titular do Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental, Universidade Paulista (UNIP), São Paulo (SP), Brasil.

chemotherapy (deficits also called as chemobrain). Given the relative absence of effective preventive or therapeutic strategies to avoid the development of chemobrain, *in vitro* and *in vivo* experimental models have been employed in the search for an understanding of the mechanisms underlying such phenomena. The present review aims to present studies involving the administration of DOX, as a basis for the possible comprehension of the processes leading to the cognitive impairments induced by chemotherapy.

Key words: chemobrain; chemotherapy; cognitive deficits; doxorubicin; experimental studies.

1. INTRODUÇÃO

A doxorubicina (DOX) é reconhecida como um poderoso antibiótico antraciclina amplamente utilizado para tratar diversos tipos de cânceres em humanos e animais domésticos. No entanto, sua aplicação clínica tem sido limitada por apresentar significativa cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e toxicidade testicular, além de induzir neurotoxicidade (Kosoko et al. 2017). A neurotoxicidade do sistema nervoso central (SNC) resultante da quimioterapia se manifesta como uma ampla variedade de síndromes clínicas, incluindo encefalopatias agudas, subagudas e crônicas, síndrome da encefalopatia reversível posterior, disfunção cerebelar aguda, meningite asséptica, mielopatia, complicações neurovasculares, além de causar dano cognitivo de longo prazo (Taillibert et al. 2016). Tal prejuízo cognitivo apresenta incidência variável de 15 a 50% em humanos e pode persistir por anos após o tratamento, sendo também chamado de *chemobrain* ou *chemofog*, caracterizado por um declínio de memória, de atenção e das funções executivas, de forma independente de estados de depressão, ansiedade ou fadiga (Hurria et al. 2007; Aluise et al. 2010; Ahles et al. 2012; Holley et al. 2014).

A neurotoxicidade relacionada à quimioterapia é dose-limitante e pode levar à descontinuidade do tratamento, assim impactando negativamente sobre a eficácia terapêutica do mesmo (Taillibert et al. 2016).

Frente à relativa inexistência de estratégias preventivas ou terapêuticas eficazes para evitar o desenvolvimento do *chemobrain*, modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* têm sido empregados na busca da compreensão dos mecanismos subjacentes a tal fenômeno. Nesse contexto, a presente revisão visa a

apresentar estudos envolvendo a administração de DOX, como base para o possível entendimento dos processos que conduzem aos prejuízos cognitivos induzidos pela quimioterapia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Chemobrain

A quimioterapia tem sido extremamente bem-sucedida no tratamento de muitas formas de câncer e na melhoria das taxas de sobrevivência dos pacientes. Com o número crescente de sobreviventes, uma série de efeitos colaterais cognitivos se tornaram aparentes. Estes foram chamados de *chemobrain* (ou disfunção cognitiva induzida pela quimioterapia) entre os grupos de pacientes que descreveram os sintomas como um declínio na memória e na capacidade de concentração para as funções executadas diariamente (Halle; Moore 2014; Kaiser et al. 2014; Wang et al. 2015; Taillibert et al. 2016). Tais alterações, embora sutis, podem causar angústia significativa entre os pacientes e evitar o retorno à qualidade de vida vivida antes do tratamento. Este efeito colateral da quimioterapia sobre as funções cognitivas não foi antecipado pelos oncologistas, uma vez que se supunha que os agentes quimioterápicos, administrados sistemicamente, não podiam atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), acreditando-se, assim, que o encéfalo estava, portanto, protegido da sua ação. Hoje, sabe-se que baixas concentrações de muitos agentes quimioterápicos atravessam a BHE e, mesmo aqueles que são completamente impedidos de o fazer, podem induzir a produção de citocinas inflamatórias em tecidos periféricos, as quais, por sua vez podem atravessar essa barreira (Vardy; Tannock 2007).

Os déficits cognitivos experimentados por pacientes tratados com diferentes quimioterápicos podem durar até vários anos e ter um efeito deletério sobre a escolaridade e a capacidade de retornar ao trabalho (Halle; Moore 2014; Moore 2014). Estudos de imagem de pacientes após quimioterapia sistêmica mostram que este tratamento produz alterações estruturais e funcionais no encéfalo, algumas das quais parecem persistir mesmo quando os déficits cognitivos cessaram. Isto sugere que, com o tempo, a plasticidade neural pode ser capaz

de compensar os efeitos deletérios do tratamento quimioterápico (Hurria et al. 2007; Boykoff et al. 2009).

Vários mecanismos foram sugeridos para as alterações estruturais e funcionais no encéfalo após a quimioterapia. Estes incluem alterações inflamatórias centrais e periféricas, desmielinização de tratos da substância branca, redução na proliferação de células estaminais na região neurogênica do hipocampo e de células precursoras de oligodendrócitos (OPCs), assim como modificações em níveis hormonais e/ou de fatores de crescimento (Pierre; McDonald 2016). Foi sugerido um número de possíveis tratamentos que vão desde intervenções farmacológicas até terapias cognitivo-comportamentais. Alguns destes tratamentos foram testados apenas em modelos animais, enquanto outros têm produzido vários graus de melhora nas populações de pacientes.

Em roedores, os agentes quimioterápicos demonstraram danificar células precursoras neurais e tratos da substância branca que estão associados a circuitos envolvidos no processo de aprendizagem e memória (Wigmore 2012). Exames de imagem dos animais submetidos à quimioterapia revelaram reduções de volume da matéria cinzenta e branca e alterações ultraestruturais na substância branca do encéfalo (Kaiser et al. 2014). Estudos morfológicos associados às alterações hemodinâmicas relacionadas à quimioterapia em humanos revelaram que a mesma altera os padrões de ativação das redes corticais envolvidas em funções cognitivas superiores (Tim; Andrew 2007). Tais achados sustentam a existência do fenômeno *chemobrain*, além dos relatos subjetivos dos pacientes. No entanto, o pequeno número de estudos e as limitações metodológicas de algumas das investigações pioneiras exigem mais pesquisas de alta qualidade metodológica, que incluam, por exemplo, um maior número de indivíduos e controles apropriados para delinear o padrão temporal e espacial da toxicidade da quimioterapia no SNC (Simó et al. 2013).

Estudos com animais levantaram a hipótese de que a administração de agentes quimioterápicos inicia uma cascata de alterações biológicas, com alterações de curta duração no ambiente das citocinas, induzindo alterações epigenéticas persistentes. Tais mudanças epigenéticas levariam a alterações na expressão gênica, bem como alterações na atividade metabólica e na transmissão neuronal, as quais são responsáveis pela geração da experiência subjetiva da cognição (Wang et al. 2015).

Um estudo envolvendo o estresse oxidativo no encéfalo de indivíduos com doença de Alzheimer e seus modelos animais, bem como usando o encéfalo de animais que tiveram comprometimento cognitivo induzido por DOX, aponta a capacidade deste agente quimioterápico de aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs), elevando os níveis periféricos do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), uma citocina pró-inflamatória que atravessa a BHE e é capaz de induzir o estresse oxidativo no parênquima nervoso, afetando negativamente as mitocôndrias e, conseqüentemente, conduzindo à morte celular apoptótica, o que levaria ao comprometimento cognitivo (Butterfield 2014).

2.2. Doxorrubicina

As antraciclinas (ANT) são antibióticos citostáticos que exercem ação por meio da inibição da topoisomerase II (Menna et al. 2012). As topoisomerasas (I e II) são uma importante classe de enzimas responsáveis pela manutenção da topologia do DNA, estando envolvidas no reparo do DNA, sua transcrição e replicação e na segregação dos cromossomos (Wang 2002; Nittis 2009). Inibição e/ou interferência das funções da topoisomerase levam à morte celular (Sinha; Mason 2015). A DOX é um fármaco quimioterapêutico representante deste grupo, apresentando grande potência e ampla prescrição. As propriedades antineoplásicas da DOX incluem a interferência na replicação de DNA e na síntese de RNA e a formação EROs/ERNs, que levam ao dano oxidativo das membranas celulares (Iyvleva; Imyanitov 2016; Ojha et al. 2016). *In vivo*, os mecanismos de morte de células tumorais pela DOX são extremamente complicados, apesar de sua reconhecida ação inibitória à topoisomerase II. Outros mecanismos descritos para compreender a citotoxicidade da DOX propõem a dependência da ativação metabólica (bioativação) e a geração de espécies reativas nesse processo, espécies essas que se ligam a macromoléculas celulares e induzem danos sobre as mesmas (Sinha; Mason 2015).

No início de 1970, a DOX foi pela primeira vez descoberta e tornou-se um dos medicamentos mais importantes e amplamente utilizados na terapia anticâncer, sendo eficaz no tratamento de neoplasias sólidas e hematológicas, embora sua administração seja comumente acompanhada de vários efeitos colaterais graves (Weiss 1992; Fojtu 2017). O mais grave deles é o desenvolvimento de cardiotoxicidade dose-dependente e cumulativa. Ao longo do tempo, muitas

estratégias têm sido investigadas para evitar ou, pelo menos, diminuir a disfunção cardíaca induzida pela DOX. Contudo, a atenuação do seu efeito cardiotoxíco ainda não é satisfatória (Fojtu et al. 2017).

A DOX possui alta afinidade pelo núcleo das células, onde se deposita cerca de 60% do quimioterápico intracelular (Forrest et al. 2012). A ação antineoplásica das ANT ocorre a partir de sua intercalação ao DNA e alquilação, causando quebra da dupla fita, bem como troca de cromátides irmãs, interrompendo o ciclo celular em G1/G2 (McGowan et al. 2017). De forma similar a outros fármacos intercalantes de DNA, a DOX possui ação inibidora sobre a topoisomerase II, induzindo a morte celular por apoptose (Gewirtz 1999; McGowan et al. 2017).

2.3. Doxorrubicina e chemobrain

Estudos recentes realizados *in vitro* apontam para o potencial neurotóxico da DOX, tendo sido capaz de interferir com a atividade sináptica, afetando ambos os mecanismos, excitatório e inibitório, no longo prazo (Moruno-Manchon et al. 2016a). Em ratos tratados com DOX, foi descrita a capacidade do quimioterápico de induzir a autofagia lisossomal nos neurônios dos animais que receberam a droga, aumentando a formação de vacúolos intracitoplasmáticos, bem como o aparecimento de organelas danificadas, de complexos autofagossomos e de gotículas lipídicas nessas células. Importante ressaltar que foi observado, além do prejuízo à via autofágica-lisossômica, que os animais tratados com DOX também apresentaram acúmulo de lipofuscina, importante pigmento indicativo de dano oxidativo decorrente do envelhecimento tecidual, uma vez que tal composto é comumente observado em animais senis (Moruno-Manchon et al. 2016b).

Uma análise utilizando ratos inoculados com glioblastoma e tratados com DOX revelou uma maior expressão da proteína glial fibrilar ácida (GFAP) em astrócitos de animais tratados com o quimioterápico. Embora a expressão de GFAP seja comumente maior em tumores gliais, o estudo aponta para uma expressão significativamente maior (cerca de 50%) nos animais que receberam DOX (Wohlfart et al. 2011).

As células astrogliais respondem à injúria do SNC e a outras condições neuroperturbadoras por meio da astrogliose reativa, processo pelo qual os astrócitos sofrem hipertrofia e proliferação celular (Pekny; Pekna 2004; Lu; Ramanan 2012; Yang; Wang 2015). O aumento da expressão de GFAP é uma característica dos astrócitos reativos e essa proteína do citoesqueleto contribui para o efeito de barreira produzido pela cicatriz glial, a qual atenua a extensão axonal e a reparação do SNC (Yang; Wang 2015).

O comprometimento cognitivo induzido por quimioterapia ou *chemobrain* representa um diagnóstico clínico recém-descrito associado à terapia do câncer (Pendergrass et al. 2017). Mudanças persistentes na função cognitiva, incluindo perda de memória, distraibilidade e dificuldade em realizar múltiplas tarefas, foram observadas em pacientes sobreviventes ao câncer de mama e submetidos ao tratamento com DOX. Tais alterações neuropsicológicas correlacionaram-se com algumas alterações morfológicas registradas por exames neuroestruturais (Gaman et al. 2016). Um estudo que investigou mudanças estruturais no parênquima cerebral em pacientes tratados com quimioterapia para o tumor de mama relatou um dano estrutural contínuo, gradual e dependente do tempo (McDonald; Saykin 2014). Uma redução significativa no volume total do cérebro e da substância cinzenta e uma redução focal da integridade da substância branca foi registrada após a quimioterapia em pacientes sobreviventes de câncer de mama (Koppelmans et al. 2013). Esses achados sugerem que alterações neuropsicológicas podem ser determinadas pela deterioração direta do tecido nervoso induzida por agentes farmacológicos usados na terapia do câncer.

Memórias espaciais de longo prazo dependem do lobo medial temporal para serem consolidadas e acessadas. Esta região do cérebro é uma das primeiras a ser fortemente impactadas em distúrbios da memória humana, incluindo a doença de Alzheimer (Cutsuridís; Yoshida 2017). Roedores são especialmente hábeis em codificar e lembrar-se de relações espaciais (Ciernia; Wood 2014).

A disfunção cognitiva induzida pela quimioterapia em ratos foi vista por meio do teste de esquiva passiva, utilizando a associação de DOX (2,5 mg/kg) e ciclofosfamida (25 mg/kg) por via intraperitoneal (IP), semanalmente, durante quatro semanas (Konat et al. 2008). Neste estudo, os autores observaram que tais fármacos antineoplásicos foram capazes de prejudicar gravemente a memória dos animais, além de causar a hiperlocomoção, avaliada pelo teste do campo aberto na quarta semana de experimento.

Merzoug et al. (2011) verificaram que a administração de DOX (7 mg/kg, via IP), causou alterações na atividade locomotora e exploratória de ratos após 72 horas da sua aplicação. Foi visto também um aumento nos níveis encefálicos de glutathione-S-transferase e de malondialdeído (MDA), com concomitante diminuição da concentração de glutathione (GSH), sugerindo que a DOX foi capaz de induzir o estresse oxidativo no tecido nervoso e de causar a hiperlocomoção nos animais que receberam o quimioterápico.

Em outra análise realizada por Ramalingayya et al. (2016), foi observado o déficit cognitivo induzido por DOX (2,5 mg/kg, via IP), aplicada diariamente, durante cinco dias, em ratas implantadas com carcinoma mamário. Para tal, foi utilizado o teste do labirinto aquático de Morris e o teste de reconhecimento de novos objetos. Os resultados demonstram que as ratas saudáveis (que não tiveram a inoculação do tumor) e que receberam DOX, bem como as ratas com tumor e tratadas com DOX apresentaram comprometimento cognitivo quando submetidas ao teste de reconhecimento de novos objetos. No labirinto aquático de Morris, somente os animais inoculados com carcinoma mamário e tratados com DOX apresentaram prejuízos de memória.

Os mecanismos subjacentes aos déficits cognitivos induzidos por quimioterapia ainda são em grande parte desconhecidos. Os principais mecanismos propostos incluem fatores de risco genéticos predisponentes ao desenvolvimento do câncer e de problemas cognitivos; déficits nos mecanismos de reparo do DNA; resposta imunológica desregulada; redução da plasticidade neural e da atividade de neurotransmissores, bem como a diminuição do sistema antioxidante, associados à redução induzida pelo tratamento quimioterápico nos níveis de estrogênio e de testosterona. Tais fatores podem interagir e/ou exercer seus efeitos independentes sobre a função cognitiva (Ahles; Saykin 2007).

Devido ao seu grupo quinona, a DOX também gera EROs/ERNs nos tecidos normais e malignos. Para isso, na presença de NADPH, a DOX se torna substrato da enzima citocromo P450 redutase, formando intermediários de radicais semiquinonas (Gutierrez 2000). Estes, por sua vez, reagem prontamente com oxigênio molecular (O_2) e produzem os principais precursores de outras EROs/ERNs mais reativas - os radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$). A enzima superóxido dismutase (SOD) catalisa a decomposição dos radicais $O_2^{\cdot-}$ em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que, por sua vez, é decomposto pela enzima catalase (CAT) em moléculas de água. Contudo, quando em excesso e na presença de íons Fe^{2+} ,

as moléculas de H_2O_2 podem gerar os radicais hidroxil (OH^\bullet) pela reação de Fenton (Stefanini et al. 1976).

O radical OH^\bullet é uma das espécies químicas mais reativas que se conhece em meio biológico e, essencialmente, reage com a biomolécula mais próxima presente no próprio sítio de sua formação, iniciando outros processos radicalares em cadeia. Por exemplo, íons Fe^{2+} complexados a grupamentos fosfato de fosfolipídios iniciam a reação em cadeia de oxidação de lipídeos, denominada lipoperoxidação ou peroxidação lipídica. (Bains et al. 2013). Em condições redox ideais, o sistema biológico é capaz de remover as espécies radicalares por meio de reações em cadeia envolvendo SOD e CAT, além da ação pontual de outros antioxidantes celulares (Sinha; Mason 2015).

Outra frente de ação redox da DOX envolve o tripeptídeo γ -glutamilcisteinilglicina, conhecido como glutathiona (GSH). A GSH representa uma das principais linhas da defesa antioxidante celular, assim como também é destinada a numerosas reações de detoxificação celular, com a formação de adutos. Concomitantemente, o radical semiquinona da DOX pode também ser reduzido à forma hidroquinona com o auxílio da GSH. Esta reação representa outra frente de eliminação do radical semiquinona da DOX do sistema biológico (Cutts et al. 2005). No entanto, no decorrer do processo, o consumo de GSH produz radicais glutatíil (GS^\bullet), que, instáveis, igualmente devem ser removidos do sistema para evitar subseqüentes danos às biomoléculas funcionais. Essa reação geralmente ocorre à custa de outra molécula de O_2 , dando origem a mais moléculas de $O_2^{\bullet-}$, bem como moléculas de glutathiona na forma oxidada (GSSG) (Cullinane et al. 2000). Para manter o poder redutor do sistema biológico, as moléculas de GSSG devem ser reduzidas às formas reduzidas GSH, por meio da ação enzimática da glutathiona redutase (GR) (Bains et al. 2013).

Agentes quimioterápicos, que, em sua maioria, são incapazes de atravessar a BHE em função de seu alto peso molecular, podem causar toxicidade no encéfalo indiretamente por meio de citocinas pró-inflamatórias (Myers 2010). As citocinas podem prontamente atravessar a BHE por transporte ativo e através das regiões circunventriculares (Deeken et al. 2007). Ligam-se a receptores endoteliais da vasculatura encefálica para estimular a liberação de outros fatores pró-inflamatórios, tais como moléculas de adesão, quimiocinas, óxido nítrico (NO) e prostaglandinas, que perturbam a integridade da BHE. No encéfalo, as citocinas elicitam inflamação local por meio de processos oxidativos e nitrosativos,

especialmente no hipocampo e regiões do SNC com abundantes receptores de citocinas (Konsman et al. 2004). Por exemplo, estudos em animais sugeriram que a DOX podia aumentar os níveis circulantes de TNF- α , a qual atravessaria a BHE para causar a ativação da isoforma indutível de óxido nítrico sintase (iNOS), com consequente superprodução de EROs/ERNs, que agiriam sobre as mitocôndrias do encéfalo para causar estresse oxidativo. Tais reações conduziriam, por fim, às apresentações clínicas da disfunção cognitiva (Meyers 2008). Volume hipocampal reduzido e prejuízos de memória verbal associados à elevação de TNF- α e redução de IL-6 foram observados em pacientes com câncer de mama submetidos à quimioterapia, sugerindo um potencial efeito modulatório de IL-6 sobre o TNF- α (Kesler et al. 2013).

É reconhecido que citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, podem atravessar a BHE por sistemas de transporte saturáveis (Banks 2005), ainda que outras, como IL-8 e IL-10 (Abba et al. 2003), aparentemente não o fazem.

O aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas é sugerido por Seigers et al. (2016) como um dos possíveis mecanismos para a disfunção cognitiva em pacientes com câncer.

Em seu estudo, utilizando ratos fêmeas, Holden et al. (2004) destacaram a conexão existente entre inflamação periférica e déficits cognitivos. A ativação periférica do sistema imunológico por lipopolissacarídeo (LPS) foi seguida de efeitos deletérios na cognição, tanto em termos de memória, como em termos de capacidade de consolidar novos aprendizados.

Importante ressaltar que alguns trabalhos propõem que baixos níveis de IL-1 β podem melhorar a aprendizagem, pelo menos em tarefas de esquiva passiva, enquanto níveis mais altos podem ser prejudiciais para esses mesmos processos. (Brennan et al. 2003; Yirmiya et al. 2002).

Altos níveis séricos de TNF- α foram vistos nos animais que receberam DOX por via IP na dose de 20 mg/kg durante dois dias consecutivos (Wang et al. 2016). Também foi encontrado aumento de TNF- α sérico nos estudos de Mohamed et al. (2004), utilizando a dose de 12 mg/kg, semanalmente, por seis semanas.

A neuroinflamação mediada por TNF- α também foi avaliada por Tangpong et al. (2011). No referido estudo, verificaram um aumento na concentração de TNF- α nas regiões de córtex e hipocampo de camundongos que receberam DOX (20

mg/kg, via IP) em dose única, sendo, porém, eutanasiados 72 horas após a aplicação.

Atualmente, não há nenhum tratamento reconhecido para os efeitos colaterais neurotóxicos de alguns agentes quimioterápicos (Janelins et al. 2012; Stone; DeAngelis 2016). Dessa forma, uma melhor compreensão das causas do declínio cognitivo experimentado após a quimioterapia se faz fundamental, a fim de se buscar maneiras de prevenir ou tratar os efeitos do *chemobrain* (Stone; DeAngelis 2016).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os mecanismos pelos quais a DOX induz a neurotoxicidade podem envolver simultaneamente o aumento de citocinas pró-inflamatórias, bem como alterações no perfil redox no tecido nervoso, contribuindo para um aumento da reatividade astrocitária. Neste contexto, podemos supor que, embora a DOX tenha uma pobre penetração através da BHE, a sua capacidade de induzir o aumento de citocinas pró-inflamatórias pode favorecer a maior passagem do agente antineoplásico através dessa barreira, induzindo o estresse oxidativo e levando à desestabilização da circuitaria neural, possivelmente contribuindo para os déficits de memória relatados na literatura.

Atualmente, não há nenhum tratamento reconhecido como eficaz para prevenir a ocorrência do fenômeno e uma melhor compreensão das causas do declínio cognitivo experimentado após a quimioterapia se faz fundamental para encontrar maneiras de prevenir ou tratar os efeitos do *chemobrain*.

A continuidade na busca da elucidação das vias que envolvem o *chemobrain* é essencial para que se possa encontrar meios de prevenir e/ou tratar os déficits cognitivos induzidos pela DOX, uma vez que este fármaco apresenta importante ação antineoplásica e seu uso acaba, por vezes, sendo essencial na terapia contra o câncer em humanos e animais domésticos.

4. AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

- Abba JK, Akerstrom V, Pan W. Interleukin-10 as a CNS therapeutic: the obstacle of the blood-brain/blood-spinal cord barrier. *Mol Brain Res.* 2003; 114: 168-171.
- Ahles TA, Saykin JA. Candidates mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* 2007; 3: 192-201.
- Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment- associated cognitive change: an update on the state of the science. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 3675-3686.
- Aluise CD, Sultana R, Tangpong J, Vore M, St Clair D, Moscow JA, Butterfield DA. Chemo brain (chemo fog) as a potential side effect of doxorubicin administration: role of cytokine-induced, oxidative/nitrosative stress in cognitive dysfunction. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 678: 157-156.
- Bains OS, Szeitz A, Lubieniecka JM, Cragg GE, Grigliatti AT, Riggs WK, Reid ER. A correlation between cytotoxicity and reductase-mediated metabolism in cell lines treated with doxorubicin and daunorubicin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013; 347: 375-387.
- Banks WA. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Curr Pharm Des.* 2005; 11: 973-984.
- Brennan FX, Beck KD, Servatius RJ. Low doses of interleukin-1 β improve the leverpress avoidance performance of Sprague-Dawley rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2003; 80: 168-171.
- Boykoff N, Moeini M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv.* 2009; 3: 223-232.
- Butterfield DA. The 2013 discovery award from the society for free radical biology and medicine: Selected discoveries from the Butterfield Laboratory of oxidative stress and its sequelae in brain in cognitive disorders exemplified by Alzheimer disease and chemotherapy induced cognitive impairment. *Free Radic Biol Med.* 2014; 1: 157-174.
- Ciernia VA, Wood AM. Examining object location and object recognition memory in mice. *Behavi Neurosci.* 2014; 69: 8-31.

Cullinane C, Cutts SM, Panousis C, Phillips DR (2000) Interstrand cross-linking by adriamycin in nuclear and mitochondrial DNA of MCF-7 cells. *Nucleic Acids Res* 28: 1019-1025.

Cutts SM, Nudelman A, Rephaeli A, Phillips DR. The power and potential of doxorubicin-DNA adducts. *IUBMB Life* 2005; 57: 73-81.

Cutsuridís V, Yoshida M. Editorial: memory processes in medial temporal lobe: experimental, theoretical and computational approaches. *Front Syst Neurosci*. 2017; 11: 1-3.

Deeken JF, Loscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 1663-1674.

Fojtu M, Gumulec J, Raudenska M, Skatakova A, Vaculovicova M, Adam V, Babula P, Novakova M, Masarik M. Reduction of doxorubicin-induced cardiotoxicity using nanocarriers: A review. *Curr Drug Metabol*. 2017; 18: 12.

Forrest A, Swift LP, Rephaeli A, Nudelman A, Kimura K, Phillips DR, Cutts SM. Activation of DNA damage response pathways as a consequence of anthracycline-DNA adduct formation. *Biochem Pharmacol*. 2012; 83: 1602-1612.

Gaman MA, Uzoni A, Popa-Wagner A, Andrei A, Petcu BE. The role of oxidative stress in etiopathogenesis of chemotherapy induced cognitive impairment (CICI) - "chemobrain". *Aging Dis*. 2016; 1: 302-312.

Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol*. 1999; 57: 727-741.

Gutierrez LP. The metabolism of quinone-containing alkylating agents: free radical production and measurement. *Front Biosci*. 2000; 5: 629-638.

Halle CF, Moore MD. An overview of chemotherapy-related cognitive dysfunction, or "chemobrain". *Oncology (Williston Park)* 2014; 9: 797-804.

Holden MJ, Overmier BJ, Cowan TE, Matthews L. Effects of lipopolysaccharide on consolidation of partial learning in the Y-maze. *Integr Physiol Behav Sci*. 2004; 39: 334-340.

Holley AK, Miao L, St Clair DK, St Clair WH. Redox-modulated phenomena and radiation therapy: the central role of superoxide dismutases. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 20: 1567-1589.

Hurria A, Somlo G, Ahles T. Renaming "chemobrain". *Cancer Invest.* 2007; 6: 373-377.

Iyevleva AG, Imyanitov EN. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016; 1: 14-17.

Janelins CM, Kohli S, Mohile GS, Usuki K, Ahles AT, Morrow RG. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Semin Oncol.* 2012; 38: 431-438.

Kaiser J, Bledowski C, Dietrich J. Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex* 2014; 54: 33-50.

Kesler S, Janelins M, Koovakkattu D, Palesh O, Mustian K, Morrow G, Dhabhar FS. Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Brain Behav Immun.* 2013; 30: s109-s116.

Konat GW, Kraszpulski M, James I, Zhang TH, Abraham J. Cognitive dysfunction induced by chronic administration of common cancer chemotherapeutics in rats. *Metab Brain Dis.* 2008; 23: 325-333.

Konsman JP, Vigues S, Mackerlova L, Bristow A, Blomqvist A. Rat brain vascular distribution of interleukin-1 type-1 receptor immunoreactivity: relationship of patterns of inducible cyclooxygenase expression by peripheral inflammatory stimuli. *J Comp Neurol.* 2004; 472: 113-119.

Koppelmans V, Breteler MBM, Boogerd W, Seynaeve C, Schagen B S. Late effects of adjuvant chemotherapy for adult onset non-CNS cancer; cognitive impairment, brain structure and risk of dementia. *Oncol Hematol.* 2013; 88: 87-101.

Kosoko AM, Olurinde OJ, Akinloye OA. Doxorubicin induced neuro- and cardiotoxicities in experimental rats: Protection against oxidative damage by *Theobroma cacao* Sterm bark. *Biochem Biophys Rep.* 2017; 10: 303-317.

Lu PYL, Ramanan N. A critical cell-intrinsic role for serum response factor in glial specification in the CNS. *J Neurosci.* 2012; 23: 8012-8023.

McDonald CB, Saykin JA. Alterations in brain structure related to breast cancer and its treatment: Chemotherapy and other considerations. *Brain Imaging Behav.* 2014; 4: 2-23.

- McGowan JC, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker MJ, Yellon MD. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017; 31: 63-75.
- Menna P, Paz OG, Chello M, Covino E, Salvatorelli E, Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity. *Exp Opin Drug Saf.* 2012; 11: 21-36.
- Merzoug S, Toumi ML, Boukhris N, Baudin B, Tahraoui A. Adriamycin-related anxiety-like behavior, brain oxidative stress and myelotoxicity in male Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011; 99: 639-647.
- Meyers CA. How chemotherapy damages the central nervous system. *J Biol.* 2008; 7: 1-11.
- Mohamed HE, Asker ME, Ali SI, El-Fattah TM. Protection against doxorubicin cardiomyopathy in rats: role of phosphodiesterase inhibitors type 4. *J Pharm Pharmacol.* 2004; 56: 757-768.
- Moore HFC. An overview of chemotherapy-related cognitive dysfunction, or 'chemobrain'. *Oncology* 2014; 28: 797-804.
- Moruno-Manchon JF, Dabaghian Y, Uzor NE, Kesler SR, Wefel JS, Tsvetkov AS. Levetiracetam mitigates doxorubicin-induced DNA and synaptic damage in neurons. *Sci Rep.* 2016a; 25705: 1-12.
- Moruno-Manchon, JF.; Uzor NE, Kesler SR, Wefel JS, Townley DM, Nagaraja AS, Pradeep S, Mangala LS, Sood AK, Tsvetkov AS. TFEB ameliorates the impairment of the autophagy-lysosome pathway in neurons induced by doxorubicin. *Aging* 2016b; 8: 3507-3519.
- Myers JS. The possible role of cytokines in chemotherapy-induced cognitive deficits. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 678: 119-123.
- Nitiss JL. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 338-350.
- Ojha S, Tae AH, Goyal S, Mahajan UB, Patil CR, Arya DS, Rajesh M. Cardioprotective potentials of plant-derived small molecules against doxorubicin associated cardiotoxicity. *Oxid Med Cel Longev.* 2016; 23: 1-19.
- Pendergrass CJ, Targum DS, Harrison EJ. Cognitive impairment associated with cancer: a brief review. *Innov Clin Neurosci.* 2017; 15: 36-44.

Pekny M, Pekna M. Astrocyte intermediate filaments in CNS pathologies and regeneration. *J Pathol.* 2004; 204: 428-437.

Pierre J, McDonald BC. Neuroepidemiology of cancer and treatment-related neurocognitive dysfunction in adult-onset cancer patients and survivors. *Handb Clin Neurol.* 2016; 138: 297-309.

Rahman I, Kode A, Biswas SK. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nat Prot.* 2007; 1: 3159-3165.

Ramalingayya GV, Nayak PG, Shenoy RR, Rao CM, Nandakumar K. Female rats induced with mammary cancer as a relevant animal model for doxorubicin-induced chemobrain *in vivo*. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016; 43: 862-863.

Seigers R, Loss M, Tellingem V, Boogerdd W, Smit AB, Schagen ESB. Neurobiological changes by cytotoxic agents in mice. *Behav Brain Res.* 2016; 299: 19-26.

Simó M, Rifà-Ros X, Fornells RA, Bruna J. Chemobrain: A systematic review of structural and functional neuroimaging studies. *Neurosc Biobehav Rev.* 2013; 37: 1311-1321.

Sinha BK, Mason RP. Is metabolic activation of topoisomerase II poisons important in the mechanism of cytotoxicity? *J Drug Metabol Toxicol.* 2015; 6: 1-8.

Stefanini S, Chiancone E, Antonini E. Iron binding to apoferritin: a fluorescence spectroscopy study. *FEBS Lett.* 1976; 69: 90-94.

Stone BJ, DeAngelis ML. Cancer treatment-induced neurotoxicity: a focus on newer treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13: 92-105.

Taillibert S, Rhun EL, Chamberlain MC. Chemotherapy-related neurotoxicity. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16: 3-14.

Tangpong J, Miriyala S, Noel T, Sinthupibuluakit C, Jungsuwadee P, St-Clair KD. Doxorubicin-induced central nervous system toxicity and protection by xanthone derivative of *Garcinia mangostana*. *Neurosci.* 2011; 175: 292-299.

Tim AA, Andrew JS. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 192-201.

- Vardi J, Tannock I. Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 63: 183-202.
- Wang JC. Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002; 3: 430-440.
- Wang L, Chen Q, Haixia Q, Wang C, Wang C, Zhang J, Dong L. doxorubicin-induced systemic inflammation is driven by upregulation of toll-like receptor TLR4 and endotoxin leakage. *Cancer Res*. 2016; 76: 6631-6642.
- Wang XM, Walitt B, Saligan L, Tiwari AF, Cheung CW. Chemobrain: A critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine* 2015; 72: 86-96.
- Weiss RB. The anthracyclines: will we find a better doxorubicin? *Semin Oncol*. 1992; 19: 670-686.
- Wigmore P. The effect of systemic chemotherapy on neurogenesis, plasticity and memory. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012; 15: 211-240.
- Wohlfart S, Khalansky A, Gelperina S, Maksimenki O, Bernreuther C, Glatzel M, Kreuter J. Efficient chemotherapy of rat glioblastoma using doxorubicin-loaded PLGA nanoparticles with different stabilizers. *PLoS One* 2011; e19121: 1-8.
- Yang Z, Wang KW. Glial fibrillary acidic protein: From intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci*. 2015; 38: 364-374.
- Yirmiya R, Winocur G, Goshen I. Brain interleukin-1 is involved in spatial memory and passive avoidance conditioning. *Neurobiol Learn Mem*. 2002; 78: 379-389.

Recebido em: 26/09/2018
Aceito em: 30/10/2018