



AVALIAÇÃO DA PENETRAÇÃO DO ETOPOSÍDEO NO TUMOR DE WALKER-256 SUBCUTÂNEO EM RATOS WISTAR ATRAVÉS DE MICRODIÁLISE

Daniele Lenz Mossmann¹, Maiara Cassia Pigatto^{1,2}, Teresa Dalla Costa^{1,2}

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ¹Faculdade de Farmácia,

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre/RS - Brasil

(dani.mossmann@hotmail.com.br)



INTRODUÇÃO

A eficácia do tratamento antineoplásicos depende das concentrações livres do fármaco, não-ligado a proteínas, no fluido intersticial do tumor¹. A técnica de microdiálise possibilita o acesso à fração livre tecidual através da inserção da sonda de microdiálise, constantemente irrigada com líquido de perfusão, no tecido alvo, mimetizando um capilar sanguíneo. Por difusão através da sonda, o microdializado coletado permite o monitoramento da penetração tecidual do antitumoral e a quantificação das concentrações responsáveis pela atividade farmacológica².

OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo avaliar as concentrações livres do etoposídeo através de microdiálise em duas regiões do tumor sólido de Walker-256 subcutâneo em ratos Wistar e estabelecer a penetração tumoral do fármaco nessas regiões.

METODOLOGIA

O projeto foi aprovado na CEUA/UFRGS (nº 22302). As condições da microdiálise para o etoposídeo foram estabelecidas a partir da determinação das recuperações relativas das sondas CMA/20 (10 mm, *cutoff* 20 kDa) *in vitro* por diálise e retrodiálise e *in vivo* por retrodiálise no tumor. Os experimentos *in vitro* avaliaram a influência do fluxo (1,0; 1,5 ou 2 µL/min) e da concentração do fármaco (0,08; 0,5; 2 e 8 µg/mL) na recuperação das sondas (n = 3). ANOVA foi usada para escolher a melhor condição experimental. A ligação do etoposídeo às proteínas plasmáticas foi determinada na faixa de concentração de 0,5-25 µg/mL empregando o método de diálise *in vitro*. Concentrações plasmáticas e intratumorais, através de microdiálise na região central e periférica do tumor, foram determinadas após administração i.v. *bolus* de 10 mg/kg de etoposídeo a ratos Wistar com tumor sólido de Walker-256 subcutâneo anestesiados (n = 6). Amostras de sangue e microdializado foram coletadas em tempos pré-determinados até 7 h após a administração e quantificadas por CLAE-UV utilizando método bioanalítico previamente validado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Calibração: A recuperação *in vitro* do etoposídeo para o fluxo escolhido (1,5 µL/min) foi de $40,4 \pm 1,0\%$, independente da concentração ou método (diálise ou retrodiálise) empregado. A recuperação *in vivo* foi de $23,6 \pm 4,2\%$. A fração não ligada às proteínas plasmáticas foi de $28,8 \pm 5,3\%$, independente da concentração de etoposídeo.

Experimento *in vivo*: Os perfis plasmático e tecidual de concentração *versus* tempo do etoposídeo são mostrados na Figura 1. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos por análise não-compartimental (Excel®) estão apresentados na Tabela 1.

Parâmetros PK	Plasma	Tumor (periferia)	Tumor (centro)
λ (h ⁻¹)	0,41 ± 0,08	0,39 ± 0,09	0,083 ± 0,013
$t_{1/2}$ (h)	1,73 ± 0,30	1,84 ± 0,47	8,58 ± 1,54
ASC ₀₋₇ (µg.h/mL)	12,05 ± 2,11	2,50 ± 0,63	1,34 ± 0,43
ASC _{0-∞} (µg.h/mL)	12,67 ± 2,28	2,70 ± 0,61	3,06 ± 0,86
MRT (h)	1,81 ± 0,23	2,58 ± 0,74	12,49 ± 3,93
CL _{TOT} (L/h/kg)	0,81 ± 0,15	-	-
Vd _{SS} (L/kg)	1,45 ± 0,28	-	-
Penetração tumor	-	0,72 ± 0,1	0,38 ± 0,08

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos plasmáticos e teciduais do etoposídeo após dose i.v. de 10 mg/Kg em ratos Wistar (n = 6, média ± DP).

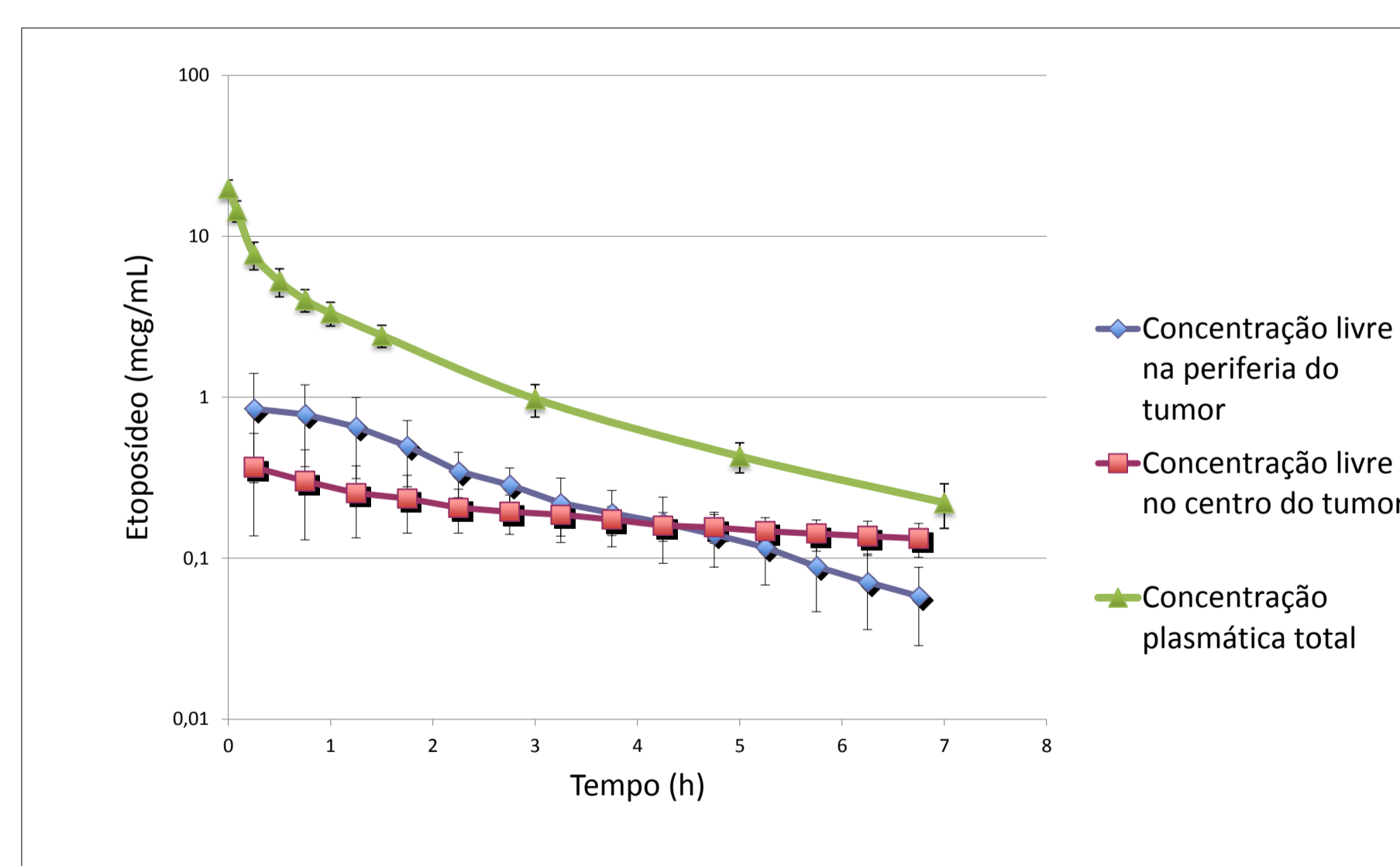


Figura 1. Perfis de concentração plasmática total e tumoral do etoposídeo (10 mg/kg) (n = 6, média ± DP).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A menor penetração do etoposídeo e o $t_{1/2}$ aproximadamente 4 vezes maior na região central em relação à região periférica do tumor podem ser explicados pela necrose e menor vascularização da região central do tumor. As implicações da diferença de penetração do etoposídeo no centro e periferia do tumor na eficácia do fármaco serão investigadas na continuidade do trabalho, que visa o estabelecimento de modelo matemático para descrever o efeito temporal desse antitumoral.

Referências:

1. Gallo JM and Chu J. Adv. Drug. Deliv. Rev., 45, 2000
2. Wei YH, et al. Curr. Pharm. Biotechnol., 10, 2009

Agradecimentos: CNPQ e CAPES