



Evento	Salão UFRGS 2013: SIC - XXV SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2013
Local	Porto Alegre - RS
Título	Avaliação da penetração do etoposídeo no tumor de Walker-256 subcutâneo em ratos Wistar através de microdiálise
Autor	DANIELE LENZ MOSSMANN
Orientador	TERESA CRISTINA TAVARES DALLA COSTA

A eficácia do tratamento antineoplásico depende das concentrações livres do fármaco, não-ligado a proteínas, no fluido intersticial do tumor. 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 microdialisado coletado permite o monitoramento da penetração tecidual do antitumoral e a quantificação das concentrações responsáveis pela atividade farmacológica. 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. 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 microdialisado foram coletadas em tempos pré-determinados até 7 h após a administração e quantificadas por CLAE-UV utilizando método bioanalítico previamente validado. 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. Os parâmetros farmacocinéticos do etoposídeo em plasma mostraram meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) de $1,7 \pm 0,3$ h e área sob a curva (ASC_{0-t}) de $12,1 \pm 2,1$ µg·h/mL. No tecido o $t_{1/2}$ foi de $8,6 \pm 1,5$ h e $1,8 \pm 0,5$ h e a ASC_{0-t} de $1,3 \pm 0,4$ µg·h/mL e $2,5 \pm 0,6$ µg·h/mL, no centro e na periferia do tumor, respectivamente. O fator de penetração tecidual do etoposídeo ($ASC_{0-t,tumor}/ASC_{0-t,plasma}$) na região periférica do tumor foi quase duas vezes maior ($0,72 \pm 0,10$) do que na região central ($0,38 \pm 0,08$). A menor penetração do etoposídeo e o $t_{1/2}$ aproximadamente 4 vezes maior na região central em relação à região periférica 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.