

Vias de administração e destino de drogas antineoplásicas no organismo

Charles Edward Corbett(*)

SUMÁRIO

O grau de atividade de qualquer medicamento vincula-se ao acesso e ao tempo de permanência, assim como ao teor atingido sob forma atuante, nos locais onde deva agir. Disto decorre a importância em se apurarem pormenores sobre o seu **destino** no organismo, que traça os rumos de sua farmacocinética, a fim de se estabelecer o melhor esquema terapêutico, considerando-se os fatores limitantes de ação e de uso.

No caso dos agentes citostáticos, muitos dos estudos têm sido realizados com "drogas marcadas" e apenas se baseiam na detecção de radioatividade nos humores, nos tecidos e nos excreta. Todavia, por esse método, indiscriminadamente se determinam os níveis atingidos, não somente pelas drogas sob forma ativa, mas também por alguns dos seus eventuais metabólitos desprovidos de atividade antineoplásica.

Por outra, tais estudos são efetuados em condições experimentais e/ou clínicas, o que obriga a se considerarem possíveis diferenças entre as espécies dos animais de laboratório utilizados, além das entre esses e o ser humano, mesmo porque os resultados nem sempre são concordantes.

Consequentemente, apesar do muito que já se sabe, a rigor não muito se conhece.

Trata-se de assunto extremamente complexo e a respeito do qual muito há, ainda, a se investigar. Em decorrência, dificulta-se a abordagem sob qualquer ângulo que se o objetivo. Eis que, nessa modalidade de estudo, a rigor também dever-se-iam considerar, integrativamente, aspectos relacionados com suas específicas indicações terapêuticas, porquanto o **acesso** dessas drogas aos locais onde devem agir, bem como seu tempo de permanência e os níveis neles alcançados sob forma atuante, revestem-se de fundamental importância.

(*) **Professor Titular de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina de S. Paulo, da Universidade de São Paulo.**

I — VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Variam em consonância com a finalidade do uso em cada caso particular. Todavia, também se subordinam às ações locais que, porventura, exerçam. Assim, há substâncias que provocam intensa irritação onde forem aplicadas, o que restringe o seu modo de uso e exigem cuidados especiais no ato de sua administração. Certas delas — como a mostarda nitrogenada e a adriamicina, entre outras — são cáusticas e têm de ser injetadas intravascularmente (em veia ou artéria), evitando-se o seu extravasamento, circunstância em que, afora a dor, podem provocar até mesmo necrose nos tecidos circunjacentes sujeitos ao seu contato. Em contrapartida, outras substâncias podem ser administradas pelas vias peroral, muscular ou cavitárias, neste último caso incluindo-se o espaço sub-aracnóideo.

A) Uso Tópico

Pode ser realizado de diversas maneiras:

1) **Uso cutâneo.** Tem diminuta importância, pois sua eficácia é problemática e paliativa, apenas encontrando aplicabilidade em **cânceres ulcerados na pele**, predominantemente em casos de tumores da mama. Entre as poucas substâncias utilizáveis em tal circunstância, a de uso mais comum é o **5-FU (Efurix)**.

2) **Perfusão regional.** Propicia o chamado **uso intratumoral**, no mais das vezes administrando-se a droga por **via arterial**, com ou sem **circulação extracorpórea**. Desse modo, o agente antineoplásico — mesmo que seja vesicante — pode ser usado em doses maiores do que as habituais por via sistêmica, sem o risco de provocarem intensos efeitos colaterais no doente. Entre possíveis outras, emprega-se com

essa finalidade a **mostarda nitrogenada (HN2)**.

3) **Uso intracavitário.** Relaciona-se, predominantemente, com as chamadas “cavidades fechadas”, abrangendo a **peritoneal**, a **pleural** e a **intratecal (sub-aracnóidea)**. Todavia, ainda para simples obtenção de efeito local, por vezes a introdução pode ser feita em “cavidade aberta”, como seja a **be-xiga**. Em quaisquer dessas modalidades de emprego, o objetivo terapêutico é essencialmente paliativo, a ser complementado, dependendo das conveniências, com outros recursos, medicamentosos ou não.

No caso das “cavidades serosas”, as que admitem maior liberalidade na escolha de drogas, são a **peritoneal** e a **pleural**, no interior das quais pode-se introduzir, com muita cautela, até mesmo substâncias irritantes, que incluem, por exemplo, a **HN2** e a **Mitomicina C**.

Como a **via pleural** enseja menor aplicabilidade, dentre as duas ora em apreço, maior realce será dado à **peritoneal**.

A **via intra-peritoneal** é a de mais frequente uso em experimentação laboratorial com pequenos animais, particularmente o camundongo. No entanto, também tem sido lembrada para o tratamento do **câncer ovariano**, com base no fato de que a permeabilidade peritoneal de numerosas drogas anticancerígenas hidrofílicas pode ser consideravelmente menor do que o “clearance” plasmático, conforme verificou-se clinicamente em relação ao **Methotrexate (MTX)** e à **Citosina-arabinósido (Ara C)**. Em consequência, tal modo de emprego asseguraria uma concentração significativamente maior na cavidade peritoneal do que no plasma, o que poderia ser de utilidade no tra-

tamento do citado tipo de tumor (DEDRICK et al., 1978).

Ainda a respeito de cavidades serosas, especial cuidado impõe-se no atinente à **via sub-aracnóidea**, no qual caso proíbe-se o uso de substâncias vesicantes. Por isso, a escolha incide nas que provoquem o mínimo de irritação, inclusive quando usadas em estudos laboratoriais. Por certo, a situação se torna muito mais delicada quando da aplicação na espécie humana. Feita esta ressalva, facilita-se a menção de exemplos de substâncias que têm sido injetadas por essa via em condições experimentais e, com maior reserva, em clínica: **MTX**, **Ara-C**, **Vincristina (Oncovin)**, **Thio-Tepa**, **nitroso-uréias (BCNU e afins)**. Assim, em macacos "rhesus" submetidos à perfusão ventrículo-cisternal, observou-se o seguinte: o **MTX** e a **hidroxi-uréia** atravessaram o epêndima, mas não se expandiram prontamente através dos capilares do cérebro, passando para o fluido extracelular por difusão; a **citossina-arabinósido (Ara-C)** cruzou o epêndima e acumulou-se continuamente nas células cerebrais, diminuindo a concentração no líquido extracelular e ulterior penetração no cérebro, sem atravessar prontamente os capilares cerebrais; o **BCNU** e o **Thio-Tepa** atravessaram o epêndima e cruzaram rapidamente através dos capilares cerebrais (BLASBERG, 1977). Tal gênero de estudo foi realizado também em clínica com o **MTX**, tendo-se verificado (BLASBERG et al., 1977): após administração intraventricular, houve rápido fluxo entre o líquido ventricular e cisternal, porém menor para o saco lombar; pequena fração do **MTX** pareceu penetrar no cérebro e/ou ser **cleared** pelo plexo coróide; o transporte difusional da droga para o tecido cerebral péri-ventricular ou péri-pia-glia! é rápido, porém lento para o tecido cerebral profundo, o que parece indicar que o **MTX** não é útil por essa via no tratamento de tumores cerebrais.

Quanto à administração direta na bexiga, o objetivo se restringe à exclusiva ação tópica, porém apenas pode ser realmente útil no caso de tumores espalhados em superfície, sem infiltração em profundidade. Dentre os poucos exemplos de drogas assim utilizadas, cabe especial menção ao **Thio-Tepa**.

B) Vias Gastroentéricas

Prestam-se para o uso de substâncias que sejam bem absorvidas pela mucosa de revestimento do tubo digestivo e que não provoquem intensa irritação. Distinguem-se 2 modos de administração:

a) **Via peroral.** É a que merece quase exclusiva escolha. Aliás, excepcionalmente, pode ser a única utilizável em relação a certas dessas drogas ou, pelo menos, ser a de seletiva preferência. Em termos gerais, é a que melhor se ajusta a tratamentos de manutenção por longos períodos — no que pese o risco de desencadeamento de efeitos colaterais —, após eventual início com administração por alguma via parenteral.

Por essa via empregam-se, apenas ou eletivamente, o **Busulfan (Myleran)**, o **Clorambucil (Leukeran)**, o **CCNU (Lomustine)**, o **Dopan**, a **6-Mercaptopurina (6-MP)**, o **Natulanar**, o **O-p-DDD**, entre alguns outros. Contudo, esta lista aumenta com numerosos exemplos de substâncias também aplicáveis parenteralmente, tais como: **Aminopterina**, **Azasserina**, **Azetepa**, **Ciclofosfamida (Enduxan)**, **Cytostaticum**, **DON**, **Melphalan**, **MTX**, **Nitro-min**, **Sarcolisina**, **TEM**, **Thio-Tepa**, **Trenimon** **Mitomicina**. C. Dentre estas, entretanto, deve evitar-se, no quanto possível, o uso das que são mais propensas para exercer ação cáustica, qual seja a droga por último citada.

b) **Via retal.** Embora seja de aplicabilidade fortuita e de eficácia incer-

ta para manutenção, por essa via tem sido administrada, entre raras outras, a **Ciclofosfamida**, não se visando ação local, porém tratamento à distância, preferentemente de tumores assestados no fígado, órgão de próximo alcance após a absorção.

C) Via Muscular

Tem uso eventual, abrangendo algumas das substâncias também injetáveis por outras vias, desde, porém, que não sejam sobremaneira irritantes: **Aminopterina**, **Bleomicina**, **Ciclofosfamida**, **5-FU**, **MTX**, **TEM**, **Thio-Tepa**, **Trenimon**.

D) Via Venosa

Afora numerosos exemplos de substâncias também utilizáveis por outras vias, encontram frequente ou mesmo preferencial indicação para uso intravenoso as seguintes: **Actinomicinas** (mais comumente a **C** e a **D**), **Adriamicina**, **Ara-C**, **L-Asparaginase**, **Azaserina**, **Azauridina**, **Azetepa**, **BCNU**, **Bleomicina**, **Carzinofilina**, **Ciclofosfamida**, **Cytostaticum**, **Daunomicina**, **DON**, **DTIC**, **5-FU**, **FUDR**, **IUDR**, **MTX**, **Metilglioxal**, **Mitomicina C**, **HN2**, **Nitromin**, **Proresid**, **Sarcolisina**, **TEM**, **Thio-Colciran**, **Thio-Tepa**, **Vinblastina**, **Vincristina**.

E) Via Arterial

Admite muitas das substâncias citadas nos itens precedentes, mas, por ela, tem emprego frequente: **Actinomicina D**, **Azaserina**, **Azetepa** (uso eventual), **Bleomicina**, **DON**, **Melphalan**, **MTX**, **Mitomicina C**, **HN2**, **Nitromin**, **Sarcolisina**, **TEM**, **Thio-Colciran**, **Thio-Tepa**. A quase totalidade dessas substâncias é também administrável por via venosa, sendo que algumas podem ainda

ser, conforme já foi mencionado, por diversas outras vias.

De grande importância, no atinente ao uso da via arterial, é a “perfusão com circulação extracorpórea”, que se subordina ao sistema de irrigação vascular em áreas acometidas por tumores malignos, de modo a se promover alta concentração de medicamento apenas nas regiões onde deva agir intensamente. A preferência para a aplicação desse método é em extremidades ou em zonas de vascularização bem individualizada.

Outrossim, dentro de semelhante objetivo, é possível fazer-se “infusão contínua”, em ritmo extraordinariamente lento, a custa de especiais recursos, conforme, a seguir, se exemplificam.

a) A perfusão do fígado tem sido feita, em clínica, através de catéter introduzido pela **artéria femoral** e conduzido até à **artéria hepática** com auxílio de fluoroscopia (ENSMINGER, et al., 1978). No entanto, com similar intuito já se fez a introdução de “catéter de permanência” na **veia Porta** por via percutânea.

b) No caso de tumor assestado no pescoço ou na cabeça — em cujo tratamento se justifique a infusão regional contínua —, têm sido utilizados (CAPELLANO, 1963) **traçadores fluorescentes**, com o objetivo de se escolher a **artéria** mais adequada para essa finalidade.

c) Já se tentou a **infusão pélvica contínua** com **Bleomicina**, numa paciente com carcinoma escamoso do **cérvix** recorrente após radioterapia, mas o risco desse procedimento não foi compatível com o benefício (MORROW et al., 1977).

II — DESTINO NO ORGANISMO

Abrange um amplo campo de estudos, com objetividade para concatenadas etapas no percurso de drogas no organismo: a **absorção**, a **distribuição**, eventuais **biotransformações** e a **eliminação**, seja em natureza ou sob a forma de metabólitos. Esse campo de averiguações, entretanto, reveste-se de grande complexidade, pois, de regra, a determinação dos teores das drogas antineoplásicas ou de seus subprodutos no organismo são feitas através de requintados recursos tecnológicos, que incluem a “**ultracentrifugação diferencial**” e a “**determinação de radioatividade**” com o uso de “**drogas marcadas**”. Com relação a este último método, é de se assinalar que a radioatividade determinada não indica, necessariamente, a presença ou o teor do medicamento com sua estrutura química fundamental, pois comumente apenas revela algum metabólito resultante de sua biotransformação, mesmo que desprovido de atividade antineoplásica. Portanto, nesses casos, apenas se constata a presença de radioatividade, mas nem sempre se esclarece a natureza da “substância-marcada”. A propósito, é de se referir que, em pesquisas divulgadas, menciona-se o fato de que o “**átomo-marcado**” é o (3H) ou o (14C). Em consonância com esse fato, é ilustrativo o exemplo de que — num estudo realizado, em animais e na espécie humana, com o BCNU “marcado” (DeVITA et al., 1967) — uma parcela da radioatividade detectada na urina correspondia, meramente, ao “14CO₂”.

Conseqüentemente, avultam as dificuldades nesse gênero de apurações, o que torna relativamente insatisfatórios os atuais conhecimentos a respeito, não obstante o grande número de trabalhos experimentais e clínicos realizados com substâncias de largo uso em terapêutica e conquanto algo já se conheça em relação a todas elas.

Outrossim, é de se considerar que, na grande maioria das vezes — embora não exclusivamente —, as investigações têm sido realizadas em animais de laboratório, o que comporta variações entre espécies e, portanto, resultados nem sempre superponíveis. Ademais algumas das experiências foram efetuadas com células ou tecidos mantidos em meios de cultura.

A) Absorção

Na abordagem a esse tema, vários aspectos devem ser considerados paralelamente com o fenômeno da absorção em si. Assim, não basta que se objetive a absorção das drogas em apreço, conforme a via de administração, mas também a sua **difusibilidade tecidual** em compartimentos do organismo e a sua **penetrabilidade** nas células. A propósito, convém insistir-se sobre o fato de que, através da determinação de radioatividade, não se pode inferir se a substância detectada está sob forma atuante ou de metabólito inativo.

Respeitadas essas premissas limitantes de rigor interpretativo, os conhecimentos geralmente resultam de investigações sobre os níveis de radioatividade atingidos no plasma ou em outros humores do organismo, após administração de “drogas marcadas” por determinadas vias, predominantemente em animais de laboratório mas também em clínica humana. Por outra, também já se tem investigado “in vitro” fatores que podem influir na penetração de drogas — como o 5-FU — em células normais e tumorais, com objetividade (HULT & LARSON, 1976) para a influência exercida pelo pH no interior dessas células e pelo teor de glicose no meio de incubação.

A fim de se evitarem pormenores pouco orientadores ou dispersivos, apenas se objetivará, nesse texto, a absor-

ção após o emprego de agentes antineoplásicos pela via oral, conquanto o problema extrapole para outros modos de administração. Contudo, mesmo adotando-se esta objetividade restrita, a **absorção** pode ser muito **variável**, por influência de diversos fatores, que incluem a irritação porventura provocada e a própria natureza da substância. Ademais, a esse respeito, é oportuna a advertência de que, no caso específico do **MTX**, o produto usado pode estar “contaminado” por substâncias sem atividade farmacoterápica — denominadas “impurezas” (HIGNITE et al., 1978) —, o que interfere na correlação entre a posologia utilizada e os níveis plasmáticos atingidos, além de poderem induzir desnecessários ou indesejáveis efeitos, o que assume especial importância quando se o administra parenteralmente.

Em consequência, o resultado terapêutico pode ser, às vezes, menor do que seria de se esperar em função das doses usadas, independentemente do fato de que, na maioria dos casos, não se pode estabelecer relação direta entre níveis plasmáticos e eficácia do tratamento instituído. Por esses motivos — acrescidos do já referido valor relativamente precário das determinações do teor sérico atingido na base da “radioatividade” detectada —, a **via oral não assegura o estabelecimento de um rigoroso esquema terapêutico**, pois tampouco propicia o cálculo de eventual parcela da dose que não tenha sido absorvida.

Em suma, o problema da “absorção” ainda precisa ser melhor investigado — no que pese as dificuldades técnicas condicionadas aos métodos indiretos de dosagem —, a fim de se obterem dados mais convincentes, com real utilidade prática.

B) DISTRIBUIÇÃO

Depende da droga e da via de administração, com implicações respectivas

de grande importância, pois o problema a se enfrentar nesse item é muito complexo, mesmo quando se considera a administração por via arterial ou sub-aracnóidea. Eis que, basicamente, o importante é conhecer-se o **acesso** da droga, sob forma ativa, nos locais onde deverá agir. Disto decorre a necessidade de se avaliar, globalizadamente, a **bioquímica oncológica** e a **farmacocinética** das drogas antineoplásicas. De entremeio, assume relevância o estabelecimento da “**vida-média**” de cada substância nas variadas etapas do seu percurso pelo organismo. Em aditamento, imperativos são os conhecimentos sobre as **propriedades físico-químicas** das drogas e sua **estabilidade** “in vitro” e “in vivo”, a par de sua **penetrabilidade** nos diversos compartimentos do organismo e no interior das células. Nesse particular, intervém um outro importante fator, representado pela **solubilidade** nos diversos tipos de líquidos e humores circulantes ou teciduais.

Complementarmente, é de se referir que a distribuição no organismo pode variar, dentro de certos limites, com o **modo de administração**. Assim, em estudo experimental com **Adriamicina** (por via venosa em camundongos), verificou-se que o teor atingido em certos órgãos variou com o esquema de uso: grandes doses por sua vez proporcionaram níveis mais altos em algumas estruturas do que o escalonamento da posologia (PACCIARINI et al., 1978). Outrossim, também importa realçar-se que a distribuição de agentes antineoplásicos não é uniforme, o qual fato é mais evidente em relação a certos deles, como no exemplo da **Vincristina** (“**Oncovin**”), que se acumula em determinados órgãos — tais como o baço, os rins, o fígado e os pulmões —, mas não no encéfalo (EL DA-REER et al., 1977).

Todavia, o objetivo de certas pesquisas também tem sido orientado no sen-

tido de se confrontar o teor alcançado pelo agente antineoplásico no tumor primitivo e em suas metástases, já se tendo encontrado diferenças em investigações laboratoriais, observando-se eventual predominância de atuação nestas últimas (DONELLI et al., 1977).

Outros fatos, contudo, reforçam a afirmativa de que ainda são precários os conhecimentos sobre a distribuição dos agentes citostáticos no organismo, por serem insatisfatórios os dados referentes aos níveis alcançados nos diversos tecidos e o tempo de permanência nos locais desejáveis.

Ilustrativo é o exemplo da **HN2 (mostarda nitrogenada)**, substância com **vida-média curta**, que se transforma, inativando-se, no máximo em 10 minutos, após ser diluída no veículo para sua administração. Por isso, somente devem ser injetadas **soluções imediatamente após o seu preparo**. No entanto, embora a **HN2** seja assim instável “in vitro” ao ser solubilizada, há indícios de que, em certas circunstâncias, ela possa manter “in vivo” sua atividade durante tempo muito mais longo (AA. citados em GOLOMB, 1963), o qual fato se reveste de importância prática em farmacoterapia regional. Assim, no caso da perfusão de alguma área do organismo, uma parcela da dose da **HN2**, bem como de outras drogas citostáticas, pode ser **retida** na intimidade dos tecidos sob forma ativa, mesmo quando se restabelece a circulação sistêmica, sendo **lentamente removido o remanescente** ainda atuante.

Aliás, também pode ter importância a natureza do **veículo solvente**, conforme se constatou no caso da **cis-Diclorodiamineplatinum (CDDP)**, que se conserva por mais tempo no soro fisiológico do que na solução de glicose a 5%, eventualidade em que, num prazo reduzido, se converte em 2 subprodutos (EARHART, 1978).

Tornando a objetivar o acesso de drogas aos locais onde devem agir, há, pelo menos, dois outros fatores que merecem destacada consideração: as “**barreiras**” e a “**seletiva solubilidade**” em humores do organismo, sendo que, eventualmente, ambos se inter-relacionam.

No atinente às “**barreiras**”, assumem relevância a “**hemo-encefálica**” e as existentes entre “**compartimentos do sistema nervoso central**”. Disto resulta a conveniência de se considerarem alguns aspectos de interesse fundamental.

a) A maioria das substâncias antineoplásicas encontra dificuldade na passagem para a encéfalo ou seus envoltórios, mesmo que atinjam apreciável concentração plasmática.

b) As substâncias que mais facilmente atravessam a barreira hemo-encefálica são as que não se ionizam em pH fisiológico, não se ligam a proteínas séricas e que sejam altamente solúveis em lípides. Entre as que atravessam com relativa facilidade essa barreira, incluem-se o **di-anidro-galactitol** e afins (ECKHARDT et al., 1977) e o **BCNU**.

c) Mesmo quando a administração da droga se faz por via sub-aracnóideia — cujos principais exemplos são representados pelo **MTX** e pelas “**nitroso-uréias**” (**BCNU**, **CCNU** e metil-**BCNU**) —, o acesso ao epêndima e ao cérebro, bem como a absorção pelo plexo coróide, são muito variáveis conforme o agente utilizado. Outrossim, problema de eventual interesse relaciona-se com o difícil acesso de agentes antineoplásicos à perilinfa do ouvido interno — onde pode haver infiltrados leucêmicos ou linfomatosos — mesmo quando se administra o medicamento por via venosa ou intra-tecal, conforme estudos realizados em gatos (BERLINGER et al., 1977).

d) Também de possível interesse é o fluxo em sentido inverso, ou seja, a “**distribuição retrógrada**”, no sentido “**encéfalo-plasma**”. A propósito, já se verificou que o **MTX** — conforme estudo realizado em crianças (BLEYER & DEDRICK, 1977) — passa do SNC para o sangue na dependência do mecanismo que regula a absorção do líquido.

De parilha com esses problemas de distribuição, deve considerar-se a “**seletiva solubilidade**”, que repercute em todo o organismo e de modo especial no próprio SNC. Assim, há drogas — inclusive algumas com parentesco químico e usadas com semelhante finalidade terapêutica — que são predominantemente **lipo-solúveis**, ao passo que outras o são **hidro-solúveis**. Tal fato condiciona variáveis concentrações nos diversos tecidos e órgãos, na dependência das relativas quantidades de água e de lípides nos seus constituintes, o que notadamente influencia a intensidade dos efeitos, tanto os antineoplásicos quanto os colaterais. Correlatamente, importa considerar-se o tipo de alimentos que o doente ingere na vigência do tratamento à base de determinadas drogas. Se elas forem predominantemente lipo-solúveis e a ração alimentar fôr rica em gorduras, podem alterar-se, de modo significativo, as concentrações atingidas por essas drogas tanto no plasma quanto nos tecidos, com repercussão na intensidade de suas ações farmacológicas. Serve de exemplo o caso das nitroso-uréias. Assim, verificou-se (LEVIN et al., 1978) que, após a ingestão de alimentos muito gordurosos — ao que se deve acrescentar a eventualidade de indivíduos com elevado perfil lipídico, principalmente quando fôr alto o teor de triglicérides —, o nível plasmático do BCNU aumenta consideravelmente, enquanto diminui, durante certo tempo, sua distribuição pelo organismo. Neste sentido, é de se referir que certas substâncias, por diminuírem a concentração de lípides sanguíneos — qual seja o

clofibrate —, podem intensificar a ação de drogas antineoplásicas lipo-solúveis (ver SCHIFFMAN et al., 1977).

Fato similar pode ocorrer em outras circunstâncias. Assim, no caso da **Adriamicina**, se fôr alto o teor de bilirrubina sérica, aumentam e se prolongam os seus níveis plasmáticos (CHAN et al., 1978).

Em quaisquer desses casos, pode diminuir o esperado grau de eficácia terapêutica, além de se ensejar um tempo mais dilatado do que o habitual para que a droga eventualmente sofra biotransformação.

Ademais, também se deve realçar o fato de que o **uso concomitante de outras drogas** pode interferir na distribuição de certos agentes antineoplásicos. Assim, há dados sugestivos de que, em cães, o **Probenecid** inibe a transferência do **MTX** do líquido para o sangue quando de sua administração por via intra-cisternal, além de também retardar sua eliminação renal e biliar, prolongando sua permanência no plasma (RAMU et al., 1978). Aliás, semelhante fato já havia sido constatado em coelhos (ver SPECTOR, 1976).

Nesta mesma linha de estudos sobre fatores que podem influir na distribuição corpórea de antineoplásicos, outras substâncias têm sido investigadas. O seguinte exemplo é ilustrativo. Sabe-se que o **MTX** não age nas células em Go ou em repouso, do que resulta a importância de se manterem os seus níveis **liminares**, durante o maior tempo possível, para o tratamento de leucemias meníngeas ou outros tumores meníngeos ou do SNC. Então, com o objetivo de se prolongar a permanência do **MTX** no líquido, associou-se o seu emprego com o da enzima “**Carboxipeptidase G1**”, que se mostrou mais eficaz, com essa finalidade, do que o “**fator citrovorum**” (ABELSON et al., 1978). Por isso, admitiu-se que a referida associação para melhorar a “tera-

pia localizada”, de vez que o **MTX** é hidrolisado no sangue mas não no SNC.

C) Biotransformação

Considerada a finalidade precípua do uso de citostáticos, revestem-se de especial importância as transformações que eles, porventura, sofram no organismo e a etapa em que esse processo ocorra após sua administração. A propósito, intimamente relacionados com este aspecto do assunto em pauta, há 2 problemas fundamentais que exigem criteriosa apuração: a) o “quantum” de específica atividade citostática se preserva nos sub-produtos que eventualmente se formam; b) a “vida-média” de substâncias atuantes — “em natureza” ou através de metabólitos — nos tecidos em geral e, particularmente, nos locais onde devam agir, o inclui os emunctórios.

Em tal gênero de estudo, porém, depara-se com grande dificuldade, pois — conforme já foi mencionado — muitas das drogas antineoplásicas são apenas detectáveis no organismo através da rádio-atividade, de vez que, nas pesquisas, comumente se utilizam “drogas marcadas”, mas o produto rádio-ativo pode ser desprovido de atividade citostática. Todavia, pelo menos em certos casos, os sub-produtos são identificados por métodos que estabelecem sua real estrutura química. Por via de consequência, com exceção de determinados exemplos, nem sempre resultam satisfatórios os dados obtidos em investigação experimental e/ou clínica.

Contudo, há tipos de drogas a cujo respeito já se dispõe de informações bem definidas. Dos mais representativos é o caso da **Ciclofosfamida** (“**Enduxan**”), a qual, na forma em que é administrada, é sabidamente ineficaz — o que exclui qualquer possibilidade de ação direta exercida no local de

aplicação —, pois ela apenas age através de sub-produtos oriundos de sua biotransformação. Pormenores a respeito encontram-se em diversas publicações (vários AA. citados em **CORBETT**, 1977; **SULING** et al., 1978; **SURYA** et al., 1978; **WOOLLEY** et al., 1978).

Outras substâncias também têm sido investigadas sob esse ponto de vista, quais sejam os **metanossulfonatos** e a **5-iodo-2-desoxi-uridina** (**IUDR**). Outro exemplo é representado pelo **Ftorafur** — que se transforma no organismo, liberando o **5-FU** — e que, em clínica, mostrou atingir, juntamente com o seu metabólito ativo, altos níveis no líquido (**HALL** et al., 1977). Outrossim, a **Ciclocitidina** — que se transforma em **Ara-C** após hidrólise — pode representar uma “forma depositória” desta última (**DAREER** et al., 1977), o qual fato se revestiria de possível utilidade, porquanto a **Ara-C**, em sendo rapidamente diaminada no plasma, não mantém altos níveis no líquido após administração por via venosa na espécie humana (**KREIS** et al., 1977).

A par desses aspectos, são ainda de se considerar as “**interações**” que podem ocorrer entre as drogas citostáticas e outros medicamentos utilizados em concomitância, com finalidade diversa. Esse tema, aliás, é muito fértil e já ensejou comentários oportunos (ver **WARREN & BENDER**, 1977). Assim, há numerosas substâncias, desprovidas de qualquer atividade antineoplásica, que podem interferir — em sentido positivo ou negativo — na absorção, nos níveis plasmáticos, na biotransformação e na eliminação de agentes citostáticos. A propósito, são de se mencionar alguns exemplos ilustrativos, expungindo-se muitos outros — referidos na supracitada publicação —, a fim de se restringir a extensão do presente texto.

a) Os níveis plasmáticos da **Ciclofosfamida** podem aumentar por efeito

da tri-iodotironina, da clorpromazina e da cloroquina, ao passo que diminuem por influência, entre outras substâncias, do cloranfenicol, nicotina, atropina e efedrina. No entanto, tanto podem aumentá-los quanto diminuí-los, o fenobarbital e os corticosteróides.

b) Os teores plasmáticos da **6-Mercaptopurina** podem aumentar, por exemplo, quando do uso simultâneo do alopurinol, que é um inibidor da xantina-oxidase, sendo que esta enzima participa no metabolismo da própria 6-MP. Em decorrência, o alopurinol intensifica os efeitos da 6-MP, além de retardar sua excreção.

c) O fenobarbital reduz o efeito antineoplásico da **Adriamicina**, por aumentar a sua depuração ("clearance") plasmática.

d) No caso do **Methotrexate** ("MTX") — afora o antagonismo exercido pelo "fator citrovorum" —, várias drogas podem interferir em seu "destino" no organismo e mesmo em sua atividade antitumoral. Refere-se (loc. cit.), por exemplo, que o **MTX** pode ser deslocado de sua ligação com proteínas plasmáticas por influência de sulfonamidas, barbitúricos, tranqüilizantes e difenil-hidantoína. Por outra, sua penetrabilidade no interior das células pode ser inibida pelos corticosteróides, pela penicilina e pela kanamicina. O alopurinol diminuiria o seu efeito citostático.

Em suma, portanto, ao se utilizar agentes antineoplásicos deve-se considerar, além das características de sua farmacocinética, a possível interferência, em qualquer sentido, de outras substâncias administradas em concomitância e que podem alterar as condições que propiciem sua desejável atuação. Todavia, é de se lembrar que muitos desses estudos têm sido realizados em animais de laboratório.

D) Eliminação

As principais vias de excreção são representadas pelos rins e pelo fígado, de regra com predominância da primeira acima referida. No entanto, eventualmente prevalece a segunda, conforme já se constatou com várias substâncias, servindo de exemplos: a) em coelhos, verificou-se que a **Carmimomicina** — do grupo das antraciclina — elimina-se mais com a bile do que com a urina (PEREVODCHIKOVA et al., 1977); b) em cães, o mesmo se verificou após administração do **Melphalan** por via oral (FURNER et al., 1977); c) em clínica, também se encontraram níveis mais altos de **MTX** na bile (CALVERT et al., 1977). A propósito, é de se assinalar que as drogas eliminadas em apreciável proporção com a bile podem merecer preferência no tratamento dos cânceres assestados na vesícula biliar, no ducto biliar e no duodeno. Aliás, coparticipa nessa aplicabilidade o fato de que as drogas excretáveis com a bile podem submeter-se ao "ciclo entero-hepático", desde que se reabsorvam no intestino, circunstância em que retornam para o sangue e novamente se excretam com a bile, disto resultando maior permanência nos locais onde devam agir.

O conhecimento sobre o modo de eliminação tem uma série de implicações. De um lado, propicia dados referentes ao tempo de permanência no organismo da substância em forma ativa e, de outro, à natureza dos produtos da biotransformação, conquanto, em relação a esses aspectos, devam ser lembrados os comentários anteriormente feitos sobre as eventuais detecções na base da rádio-atividade de certos "produtos marcados".

Contudo, é oportuno insistir-se sobre o fato de que muitos dos estudos a respeito foram realizados em condições experimentais, assinalando-se variações consoante a espécie animal utili-

zada. Assim, em ratos, PHILLIPS et al. (1961) encontraram o máximo de atividade alquilante da Ciclofosfamida na urina em 4 horas, embora em cães a eliminação tenha ocorrido, na maior parte dos casos, em 2 a 3 horas.

Sempre se deve ter em mente, entretanto, que outros fatores podem interferir no processo da eliminação, subordinam-se a variações no "destino" das drogas no organismo. Importantes, por exemplo, são o "tipo de solubilidade", as "ligações com proteínas séricas" e os eventuais "ciclos de retenção".

No atinente ao "tipo de solubilidade" influenciando no tempo de excreção, podem ser observadas diferenças mesmo entre drogas quimicamente relacionadas. Assim, o **Clorozotocin** — que é uma cloro-etil-nitrosouréia —, contrastando com outras nitrosouréias que são muito lipo-solúveis (BCNU, CCNU e metil-CCNU), é mais hidro-solúvel e, por isso, sua eliminação é mais rápida, o que o torna menos mielotóxico e menos plaquetopênico (MHA-TRE et al., 1978).

Por outra, há circunstâncias em que, mesmo no caso de agentes rapidamente degradados, como o BCNU, o nível plasmático pode manter-se por algum tempo, em decorrência da "ligação às proteínas séricas" e possível "ciclo êntero-hepático" (DeVITA et al.,

1967), o que tanto pode prolongar seus efeitos quanto explicar a eventual ocorrência de leucopenia tardia.

Em contrapartida, cabe referir-se o exemplo da **tetra-hidro-uridina (THU)** que aumenta notadamente a excreção urinária da **5-aza-citidina**, além de alterar os seus metabólitos urinários (KELLY et al., 1978). Outrossim, o **THU**, conforme verificação na espécie humana, aumenta as concentrações de **Ara-C** no sangue (KRETS et al., 1977), embora o mesmo não tenha sido constatado em macacos que receberam a droga por via oral (EL DAREER et al., 1977).

Por fim, na abordagem a esse tema que é praticamente tão inesgotável quanto o referente aos itens precedentes, enseja-se uma outra citação que vale menos pelo exemplo da droga citada mas, principalmente, pelas ilações genéricas que possa suscitar. Assim, GOLOMB (1963) assinala que o **MTX** se excreta apreciavelmente sob forma inalterada através dos rins, razão pela qual o comprometimento da função renal — que inclui a insuficiência pré-existente — pode aumentar sua toxicidade, exigindo adaptações do esquema terapêutico. Em aditamento, cumpre recordar-se o já mencionado fato de que o uso concomitante de certas substâncias — qual seja o **alopurinol** — pode dificultar a excreção renal do **MTX**, aumentando sua toxicidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABELSON, H.T.; ENSMINGER, W.; ROSOWSKY, A. & UREN, J. — "Comparative effects of citrovorum factor and carboxypeptidase G1 on cerebro-spinal fluid. Methotrexate pharmacokinetics". *Cancer Treat. Rep.*, 62(10): 1549-1552, 1978.
- BERLINGER, N.T.; MEHTA, S.M.; JUHN, S.K. & HUTCHINSON, D.J. — "Perilymph penetration of methotrexate in cats". *Cancer Treat. Rep.*, 61(4): 613-615, 1977.
- BLASBERG, R.G. — "Methotrexate, cytosine arabinoside, and BCNU concentration in brain after ventriculocisternal perfusion". *Cancer Treat. Rep.*, 61(4): 625-631, 1977.
- BLASBERG, R.G.; PATLAK, C.S. & SHAPIRO, W.R. — "Distribution of metrotrexate in the cerebrospinal fluid and brain after intraventricular administration". *Cancer Treat. Rep.*, 61(4): 633-641, 1977.
- BLEYER, W.A. & DEDRICK, R.L. — "Clinical pharmacology of intrathecal methotrexate. I. Pharmacokinetics in nontoxic patients after lumbar injection". *Cancer Treat. Rep.*, 61(4): 703-708, 1977.
- CALVERT, A.H.; BONDY, P.K. & HARRAP, K.R. — "Some observations on the human pharmacology of methotrexate". *Cancer Treat. Rep.*, 61(9): 1647-1656, 1977.
- CAPELLANO, R. — "Quimioterapia antineoplásica por infusão arterial: indicações para o tratamento dos tumores da cabeça e pescoço". *Rev. Brasil. Cir. (Bol. Oncol.)*, 46:358-359, 1963.
- CHAN, K.K.; COHEN, J.L.; GROSS, J.F.; HIMMELSTEIN, K.J.; BATEMAN, J.R.; TSU-LEE, Y. & MARLIS, A.S. — "Prediction of adriamycin disposition in cancer patients using a physiologic, pharmacokinetic model". *Cancer Treat. Rep.*, 62(8): 1161-1171, 1978.
- CORBETT, C.E. — "Farmacodinâmica". 5.^a ed., Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1977.
- DEDRICK, R.L.; MYERS, C.E.; BUNGAY, P.M. & DeVITA JR., V.T. — "Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer". *Cancer Treat. Rep.*, 62(1): 1-11, 1978.
- DeVITA, V.T. DENHAM, C.; DAVIDSON, J.D. & OLIVERIO, V.T. — "The physiological disposition of the carcinostatic 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) in man and animals". *Clin. Pharmacol Ther.*, 8:566-577, 1967.
- DONELLI, M.G.; COLOMBO, T.; BROGGINI, M. & GARATTINI, S. — "Differential distribution of antitumor agents in primary and secondary tumors". *Cancer Treat. Rep.*, 61(7): 1319-1324, 1977.
- EARHART, R.H. — "Instability of cis-dichlorodamineplatinuam in dextrose solution" (Letters). *Cancer Treat. Rep.*, 62(7): 1105-1106, 1978.
- ECKHARDT, S.; CSETÉNYL, J.; HORVATH, I.P.; KERPEL-FRONTUS, S.; SZÁMEL, I.; INSTITÓRIS, L.; SZLOVIK, F.; PÁSZTOR, E. & AFRA, D. — "Uptake of labeled dianhydralactitol into human gliomas and nervous tissue". *Cancer Treat. Rep.*, 61(5): 841-847, 1977.
- EL DAREER, S.M.; WHITE, V.M.; TILLERY, K.; CHEN, F.P.; MELLET, L.B.; & HILL, D.L. — "Distribution and excretion of 14-C-cyclocytidine in experimental animals". *Cancer Treat. Rep.*, 805-814, 1977.

- EL DARER, S.M.; WHITE, V.M.; CHEN, F.P.; MELLET, L.B. & HILL, D.L. — "Distribution and metabolism of vincristine in mice, rats, dogs, and monkeys". *Cancer Treat. Rep.*, 61(7): 1269-1277, 1977.
- ENSMINGER, W.D.; THOMPSON, M.; COME, S. & EGAN, E.M. — "Hepatic arterial BCNU: a pilot clinical-pharmacologic study in patients with tumors". *Cancer Treat. Rep.*, 62(10): 1509-1512, 1978.
- FURNER, R.L.; BROWN, R.K. & DUNCAN, G. — "Pharmacokinetics of the absorption, distribution and elimination of melphalan in the dog". *Cancer Treat. Rep.*, 61(9): 1637-1646, 1977.
- GOLOMB, F.M. — "Agents used in cancer chemotherapy". *Am. J. Surg.*, 105: 579-590, 1963.
- HALL, S.W.; VALDIVIESO, M. & BENJAMIN, R.S. — "Intermittent high single-dose Ftorafur: Phase I clinical trial with pharmacologic-toxicity correlation". *Cancer Treat. Rep.*, 61(8): 1495-1498, 1977.
- HIGNITE, C.E.; SHEN, D.D. & AZARNOFF, D.L. — "Separation and identification of impurities in parenteral methotrexate dosage forms". *Cancer Treat. Rep.*, 62(1): 13-18, 1978.
- HULT, R.L. & LARSON, R.E. — "Dissociation of 5-fluorouracil uptake from intracellular pH in Walker 256 carcinosarcoma". *Cancer Treat. Rep.*, 60(7): 867-873, 1976.
- KELLY, C.J.; GAUDIO, L.; YESAIR, D.W.; SCHOENEMANN, P.T. & WODINSKY, I. — "Pharmacokinetic considerations in evaluating the effects of tetrahydrouridine on 5-azacytidine chemotherapy in L1210 leukemic mice". *Cancer Treat. Rep.*, 62(7): 1025-1032, 1978.
- KREIS, W.; WOODCOCK, T.M.; MEYERS, M.B.; CARLEVARINI, L.A. & KRAKOFF, I.H. — "Physiologic disposition of cytosine arabinoside and its derivatives in man". *Cancer Treat. Rep.*, 61(4): 723-726, 1977.
- KREIS, W.; WOODCOCK, T.M.; GORDON, C.S. & KRAKOFF, I.H. — "Tetrahydrouridine: physiologic disposition and effect upon deamination of cytosine arabinoside in man". *Cancer Treat. Rep.*, 61(7): 1347-1353, 1977.
- LEVIN, V.A.; HOFFMAN, W. & WEINKAN, R.J. — "Pharmacokinetics of BCNU in man: a preliminary study of 20 patients". *Cancer Treat. Rep.*, 62(9): 1305-1312, 1978.
- MHATRE, R.M.; GREEN, D.; PANASCI, L.C.; FOX, P. WOOLLEY, P.V. & SCHEIN, P.S. — "Pharmacologic disposition of chlorozotocin in mice". *Cancer Treat. Rep.*, 62(8): 1145-1151, 1978.
- MORROW, C.P.; DISAIA, P.J.; MANGAN, C.F. & LAGASSE, L.D. — "Continuous pelvic arterial infusion with bleomycin for squamous carcinoma of the cervix recurrent after irradiation therapy". *Cancer Treat. Rep.*, 61(7): 1403-1405, 1977.
- PACCIARINI, M.A.; BARBIERI, B.; COLOMBO, T.; BROGGINI, M.; GARATTINI, S. & DONELLI, M.G. — "Distribution and antitumor activity of adriamycin given in a high-dose and a repeated low-dose schedule to mice". *Cancer Treat. Rep.*, 62(5): 791-800, 1978.
- PEREDODCHIKOVA, N.I.; LICHINISTER, M.R. & GORBUNOVA, V.A. — "Phase I clinical study of carminomycin: its activity against soft tissue sarcomas". *Cancer Treat. Rep.*, 61(9): 1705-1707, 1977.
- PHILLIPS, F.S.; STERNBERG, S.S.; CRONIN, A.P. & VIDAL, P.H. — "Ciclophosphamide and urinary bladder toxicity". *Cancer Res.*, 21: 1577-1589, 1961.

- RAMU, A.; FUSNER, J.E.; BLASCHKE, T. & GLAUBIGER, D.L. — Probenecid inhibition of methotrexate-cerebrospinal fluid. Pharmacokinetics in dogs". *Cancer Treat. Rep.*, **62**(10): 1465-1470, 1978.
- SCHIFFMAN, F.J.; FISHER, J.M. & RABINOVITZ, M. — "Serum displacing agents in cancer chemotherapy". *Cancer Treat. Rep.*, **61**(7): 1407-1410, 1977.
- SPECTOR, R. — "Inhibition of methotrexate transport from cerebrospinal fluid by probenecid". *Cancer Treat. Rep.*, **60**(7): 913-916, 1976.
- SULING, W.J.; STRUCK, R.F.; WOOLEY, C.W. & SHANNON, W.M. — "Comparative disposition of phosphoramidate mustard and other cyclophosphamide metabolites in the mouse using the "Salmonella/mutagens" assay". *Cancer Treat. Rep.*, **62**(9): 1321-1328, 1978.
- SURYA, Y.A.; ROSENFELD, J.M. & HILLCOAT, B.L. — "Cross-linking of DNA in L1210 cells and nuclei treated with cyclophosphamide and phosphoramidate mustard". *Cancer Treat. Rep.*, **62**(1): 23-29, 1978.
- WARREN, R.D. & BENDER, R.A. — "Drug interactions with antineoplastic agents (Commentary)". *Cancer Treat. Rep.*, **61**(7): 1231-1241, 1977.