

Revisão

Terapêutica citoprotetora em pacientes tratados com quimio e/ou radioterapia anti neoplásica

Cármino A. Souza¹
Afonso C. Vigorito²
Francisco J. P. Aranha²
Gislaine B. Oliveira²
Kátia A. B. Eid²
Milton A. Ruiz³

Nos últimos anos, vários agentes citoprotetores têm sido desenvolvidos para proteger células normais dos efeitos tóxicos da quimioterapia e radioterapia. O agente citoprotetor ideal seria aquele capaz de permitir a intensificação da dose dos quimioterápicos; proteger um amplo espectro de órgãos e tecidos quando do tratamento com diversos fármacos quimioterápicos; conferir proteção específica aos tecidos normais; preservar o efeito anti-tumoral e ter pequena e/ou controlável toxicidade e efeitos colaterais. Um citoprotetor deve ser administrado antes da quimioterapia citotóxica, ao contrário dos fatores estimuladores de colônia e do Leucovorin, que são administrados após quimioterapia como resgate à medula óssea e estimular a sua recuperação. Do ponto de vista prático existem três agentes citoprotetores: dois citoprotetores quimio-específicos (Dexrazoxane e Mesna) e um citoprotetor de amplo espectro (Amifostina). Os autores discutem as principais propriedades e utilidades destas drogas utilizadas em Onco Hematologia.
Rev. bras. hematol. hemoter., 2000, 22(2): 123-128

Palavras-Chave: citoprotetores, dexrazoxane, mesna, amifostine

Introdução

Nos últimos anos, diversos agentes citoprotetores têm sido desenvolvidos para proteger células normais da ação tóxica da quimioterapia e radioterapia anti neoplásica.

Do ponto de vista teórico, o agente citoprotetor ideal seria aquele capaz de manter a intensidade relativa de dose quimioterápica,

proteger um maior espectro de órgãos e tecidos do mais amplo número de agentes quimioterápicos, preservar a ação anti-tumoral e ter a menor toxicidade intrínseca. Um amplo número de órgãos e tecidos podem ser afetados pelos agentes quimioterápicos. A toxicidade destes fármacos quimioterápicos pode ser considerada fator limitante primário da terapêutica do câncer. A medula óssea; o epitélio

1 - Professor Livre-Docente da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas e Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

2 - Médico do Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Unidade de Transplante de Medula Óssea

3 - Professor Assistente Doutor da Disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Correspondência para: Prof. Cármino Antonio de Souza
Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Centro de Hematologia e Hemoterapia da Unicamp.
CEP: 13081-970. Caixa Postal 6198. Campinas. SP
Fone: (19) 788-8740. Fax: (19) 788-8600
e-mail: carmino@obelix.unicamp.br

gastro intestinal, incluindo as mucosas; o rim e a bexiga; os nervos periféricos; o sistema nervoso central (SNC); o pulmão; o coração e as gônadas são, particularmente, alvos da toxicidade advinda da quimioterapia. Para muitos pacientes, intensificar as doses da quimio e/ou radioterapia, dentro de um plano de melhorar e estender a duração da resposta terapêutica, pode ser limitada pela toxicidade. Esta limitação, pode levar a um retardo do plano terapêutico, alterar a qualidade de vida e interferir na sobrevivência do paciente. Um exemplo do potencial efeito adverso da redução das doses dos quimioterápicos foi demonstrado pelo South West Oncology Group (SWOG) estudando pacientes portadores de linfomas avançados e tratados com o clássico esquema CHOP. Pacientes que foram tratados com doses reduzidas à metade apresentaram pior evolução. Atualmente, existem três fármacos citoprotetores disponíveis em nosso país. Dois deles são específicos, um para a proteção ao coração (Dexrazoxane) e outro, de vias urinárias (Mesna) e um apresenta um amplo espectro de proteção (Amifostina). A Tabela 1 apresenta um resumo das principais ações destes fármacos. A seguir, apresentaremos algumas das principais propriedades destas drogas e suas utilidades em clínica oncológica.

Dexrazoxane

O Dexrazoxane reduz a incidência e a gravidade da cardiomiopatia associada à Doxorubicina, em pacientes tratados com doses

cumulativas, acima de $300\text{mg}/\text{m}^2$, com benefício clínico dependente de sua continuidade durante o tratamento. Dexrazoxane é um análogo cíclico do ácido etilenediamina tetracético (EDTA). O principal mecanismo bioquímico postulado envolve a produção, através de processo dependente de ferro, de compostos com capacidade oxidante muito intensa. Os miócitos cardíacos são, particularmente, susceptíveis ao dano causado por radicais livres de oxigênio e, portanto, compostos com capacidade oxidativa podem reduzir a ação deletéria do quimioterápico. A efetividade da Dexrazoxane em reduzir a cardiotoxicidade associada com a administração da Doxorubicina tem sido demonstrada em vários estudos. Os resultados obtidos a partir destes estudos permitem concluir que: doses cardiotoxícas de doxorubicina podem ser administradas sem cardiotoxicidade; pacientes com risco cardíaco elevado podem ser tratados com doses plenas de Doxorubicina e, ainda, podem ser feitos tratamentos de segunda linha com outros antraciclínicos com razoável segurança (1). O Dexrazoxane deve ser administrado diluído em infusões lentas ou, diretamente, em infusões mais rápidas, 30 minutos antes da Doxorubicina, e na proporção de 10:1 em relação à Doxorubicina. É recomendado não utilizar a Dexrazoxane juntamente com a quimioterapia, tendo em vista a redução de seu efeito protetor. Os efeitos adversos, quando associado aos regimes quimioterápicos, incluem a elevação da mielossupressão; dor e sensação de queimação nas áreas de infusão; alopecia; náuseas e vômitos; fadiga; cansaço e anorexia (2).

Tabela 1: Citoprotetores disponíveis no mercado brasileiro

Agente	Nome Comercial	Indicação
Amifostina	Ethiol ^R	Para reduzir a toxicidade cumulativa associada à administração de cisplatina e alquilantes
Dexrazoxane	Cardioxane ^R	Para reduzir a incidência e severidade da cardiopatia associada à administração da doxorubicina
Mesna	Mesna ^R	Profilaxia da cistite hemorrágica induzida pela ifosfamida e ciclosfosfamida

Physicians Desk Reference. 1998:52:500-502, 750, 2299-2302

Mesna

Mesna reduz a incidência da cistite hemorrágica induzida pela Ciclofosfamida e Ifosfamida. Este fármaco não previne ou reduz outras reações adversas relacionadas a estes agentes alquilantes. O mecanismo de proteção está associado à reação de um radical sulfidríla livre da Mesna com um produto tóxico à bexiga, derivado da Ciclofosfamida e da Ifosfamida, que é a Acroleína. Um produto estável e não tóxico é formado a partir desta reação e eliminado pela urina. Mesna é capaz ainda, de bloquear e estabilizar a metabolização do alquilante na bexiga, prevenindo assim, a formação adicional de Acroleína (2). Estudos experimentais em camundongos nus, inoculados com linhas celulares humanas de câncer de testículo, determinou os efeitos de diferentes esquemas de Ifosfamida, isolada ou associada, em combinação com a Mesna. Não houve redução na atividade do alquilante nas doses que variaram de 50 a 200% das convencionais. Esquemas utilizados em muitos tipos de tumores, tendo em vista a reduzida meia vida da Mesna, a utilizam antes e após 3 horas do uso do alquilante. A atividade anti-tumoral é mantida e parece, ainda, haver uma redução da toxicidade sistêmica e urotelial, quando comparado com o uso de Ifosfamida isolada (3). A dose de Mesna utilizada é, em geral, 20% da dose de Ifosfamida e 100% da Ciclofosfamida. Para manter adequados níveis de Mesna na bexiga, durante a eliminação do metabólito tóxico, a citoproteção é realizada, pelo menos, em 3 momentos: 15 a 30' antes da infusão, 4 horas e 8 horas após o uso da droga alquilante. Com o uso adequado, apenas 5% dos pacientes podem ainda apresentar algum grau de hematúria. Os efeitos colaterais da Mesna incluem a náusea, fadiga, cefaléia e diarreia, controlados com sintomáticos (2). O uso oral de Mesna poderia facilitar a terapêutica ambulatorial dos fármacos alquilantes, mas ela não está disponível em nosso país. A biodisponibilidade da Mesna oral é de, pelo menos, 50% da dose de uso venoso, portanto, a dose oral deve ser 2 vezes maior para manter sua atividade protetora plena.

Amifostina

Amifostina é um citoprotetor, de amplo espectro, com o potencial de proteger diversos órgãos e tecidos contra a toxicidade da radioterapia e/ou da quimioterapia. Este fármaco foi desenvolvido, originalmente, como parte das pesquisas realizadas pelo Exército americano para encontrar uma droga capaz de proteger tropas militares em uma eventual guerra nuclear, durante o período da guerra fria. Amifostina foi escolhida, dentre 4400 fármacos, devido ao seu superior potencial protetor e seu perfil de uso clínico bastante seguro. O princípio da ação deste fármaco está nas diferenças fisiológicas entre as células normais e tumorais, que interferem no transporte seletivo do fármaco para dentro das células. Assim sendo, os altos níveis de fosfatase alcalina de membrana e o melhor e mais elevado pH dos tecidos normais, facilitam sua penetração ativa nas células normais e promovem a ação protetora através de dois mecanismos principais: "varredor" de radicais livres de oxigênio citoplasmáticos e reparador do DNA nuclear. Amifostina é uma pró-droga, isto é, um fármaco inativo quando injetado e com uma vida média muito curta em circulação (90% clareado em 6 minutos). Quando injetada, depende da ação enzimática de membrana para formar seu primeiro metabólito ativo. Ela é defosforilada nos tecidos por ação da fosfatase alcalina de membrana, formando um *thiol livre* (WR-1065), que neutraliza produtos reativos dos organoplatinos e agentes alquilantes. Este metabólito previne a formação de conjugados de DNA com quimioterápico e tem a capacidade de reverter os conjugados que eventualmente tenham sido formados. Amifostina pode, ainda, reduzir a lesão mutagênica, sugerindo ser capaz de reduzir o impacto carcinogênico de médio e longo prazo da terapia do câncer (2, 4-6). Quando dentro da célula, WR-1065 é oxidado e forma um segundo metabólito que é um composto disulfídico simétrico, designado WR-33278, dentre outros disulfídicos assimétricos. A formação deste novo composto libera ions hidrogênio para auxiliar no mecanismo de reparação do DNA celular⁷. As fórmulas estruturais e o esquema de ativação da Amifostina e seus principais metabólitos estão apresentados na Figura 1. Sumariamente, a base farmacológica de citoproteção associada à

Amifostina é a seguinte: conversão seletiva para *thiol livre* nos tecidos normais devido aos alto níveis de fosfatase alcalina de membrana; entrada seletiva e ativa do *thiol livre* e seus metabólitos devido a melhor vascularização e elevado pH; capacidade do *thiol livre* de detoxificar e varrer poticamente os radicais livres de oxigênio (8). Os tecidos normais, potencialmente protegidos da toxicidade da quimioterapia e radiação através do pré-tratamento com Amifostina, são: o epitélio gástrico; os rins; a medula óssea; o coração; as glândulas salivares; os pulmões; o intestino delgado; a mucosa oral; a pele; os testículos; o sistema imune; o fígado e o colon (8, 9). Em relação à medula óssea, o pré-tratamento com Amifostina, seguido de fatores de crescimento (G ou GM-CSF), melhora a sobrevivência e tem efeito sinérgico sobre a sua recuperação (10-11). Entretanto, importantes efeitos colaterais são relatados com o seu uso tais como: náuseas, vômitos e hipotensão (11).

Um outro efeito colateral bastante importante é a transitória hipocalcemia devida a inibição da liberação de hormônio da Paratireoide. A hipotensão é a toxicidade que pode limitar o uso da Amifostina no final da infusão, porém, é rapidamente reversível com a redução da velocidade de infusão da droga ou sua suspensão. O preciso mecanismo da hipotensão é impreciso, porém, parece estar

relacionado ao seu efeito vaso dilatador. A maior experiência citoprotetora com Amifostina está relacionada à proteção contra os derivados da platina. Estes compostos são primariamente excretados pelos rins, apresentando vários mecanismos de toxicidade. A insuficiência renal, dose dependente e dose cumulativa, é o maior fator limitante do uso da platina. A lesão renal é usualmente permanente, e mantém, ainda, o risco futuro de novas complicações, limitando outros tratamentos (12). A proteção contra toxicidade cumulativa da platina à medula óssea foi demonstrada em estudo randomizado, em pacientes portadoras de câncer de ovário. Pacientes protegidas tiveram redução dos eventos de febre neutropênica (62% a menos), e significativa redução das transfusões de plaquetas e hemácias, dias de internação e uso de antibióticos (13).

Este estudo não mostrou redução da atividade anti-tumoral nas pacientes protegidas. Outro fármaco onde a Amifostina demonstrou atividade citoprotetora é o Paclitaxel. A utilização prévia de Amifostina (30 minutos antes), seguida do uso conjunto do Paclitaxel e Amifostina, demonstrou uma diminuição da citotoxicidade em pacientes portadores de neoplasias avançadas, bem como demonstrou redução da ação lesiva sobre os fibroblastos normais do pulmão e uma significativa melhora da citotoxicidade em

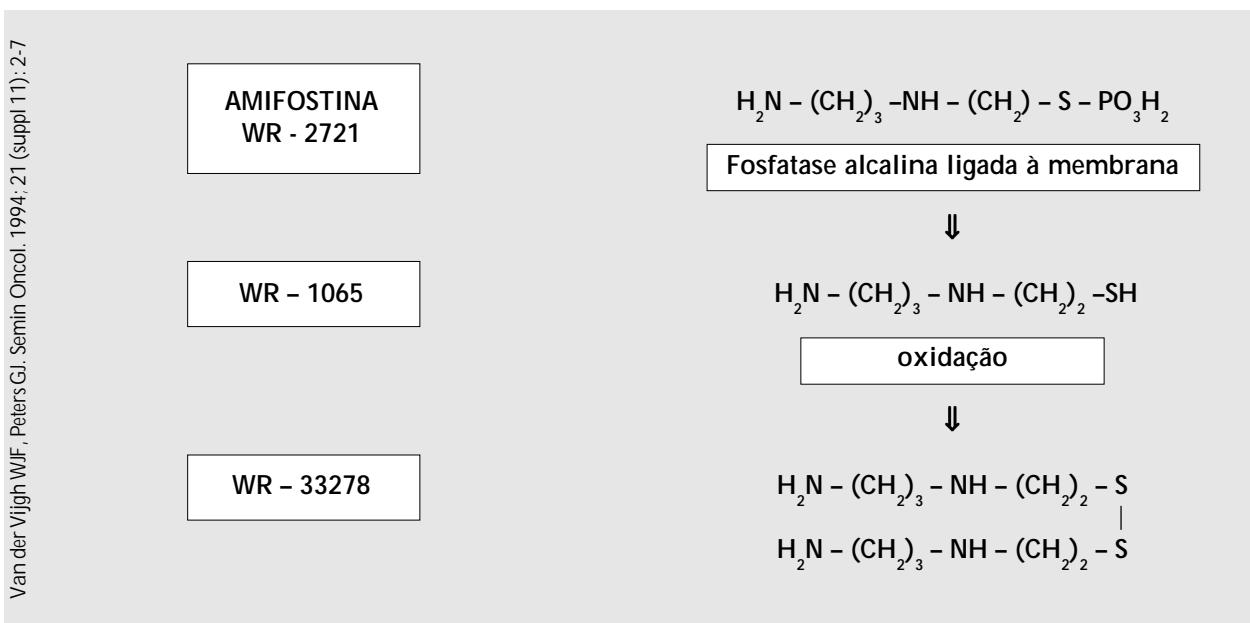


Figura 1. Amifostina: Fórmulas Estruturais e Ativação dos Principais Metabólitos

pacientes afetados de câncer pulmonar, não de pequenas de células (14). A utilização da Amifostina como protetor da radioterapia também foi estudada por vários autores. A variação da dose que deve ser utilizada antes da irradiação diária foi estabelecida entre 200 a 340mg/m²/dia, administrada em infusão de 5 a 7 minutos, 15 a 30 minutos antes da radiação. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e devem receber antieméticos antes do seu uso e mantido em decúbito dorsal em posição supina (15). Em relação à proteção contra agentes alquilantes, os autores utilizaram a Amifostina, em um estudo de fase II, como protetor contra alta dose de ciclofosfamida (7gr/m²) utilizada para mobilizar célula progenitora periférica e reduzir a massa tumoral antes da realização de transplante autólogo. Os principais resultados foram a redução da intensidade da toxicidade cardíaca, pulmonar, e hepática e uma significativa redução da frequência e severidade da mucosite. Nós concluímos que o uso da Amifostina é útil na proteção de alta dose de ciclofosmamida, com aceitáveis efeitos colaterais (15, 16). Outro estudo, ainda em vias de publicação, desenvolvido pelo Grupo de Estudos em Linfomas não Hodgkin, da Itália, demonstrou um importante efeito protetor da Amifostina em pacientes submetidos ao Transplante Autogênico de Medula Óssea, condicionados com esquema que continham Melphalan, com doses que variaram de 120 a 200 mg/m². Neste estudo foi observada uma importante redução da mucosite, diarreia grave, vômito e utilização de drogas analgésicas, no período posterior ao transplante.

Outros Agentes de Resgate

Diferentemente dos agentes citoprotetores reais, os agentes de resgate são extremamente úteis, porém, exercem uma diferente ação, isto é, aceleram ou melhoram a recuperação dos tecidos normais após a quimioterapia. Os agentes de resgate mais utilizados na prática médica são os fatores de crescimento hematopoéticos, tais como, o fator estimulador de granulócitos (G-CSF), granulócitos/monócitos-macrófagos (GM-CSF) e da série vermelha (eritropoetina-EPO). Além disso, o uso do ácido fólico (Leucovorin) é de extrema

utilidade no resgate do uso de altas doses de Methotrexate. Estas drogas de resgate não serão tratadas neste artigo por não serem produtos citoprotetores verdadeiros, mas aqui são lembradas pela sua enorme importância prática na manipulação de quimioterapia anti-neoplásica de alta dose.

Comentários Finais

A Terapia Oncológica moderna tem sido cada vez mais intervencionista e tem utilizado doses de quimioterápicos, isolados ou combinados, cada vez maiores, tentando vencer a resistência primária das neoplasias e buscando uma maior eficiência nas terapêuticas de salvamento e de primeira linha, com terapia de alta dose. Assim, a toxicidade e os efeitos colaterais passam a ter um papel importante, podendo comprometer a sobrevida e a qualidade de vida. O desenvolvimento de fármacos citoprotetores tem permitido a elevação das doses terapêuticas quimio e/ou radioterápicas, sem comprometer a ação anti-tumoral, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Trata-se de uma nova modalidade terapêutica, ainda com muitos elementos a serem desenvolvidos, mas que, certamente, poderá dar suporte à terapêuticas mais intensas e, potencialmente, mais tóxicas.

Cytoprotective therapy in patients treated with chemotherapy and/or antineoplastic radiotherapy

Cármio A. Souza, Afonso C. Vigorito, Francisco J. P. Aranha, Gislaine B. Oliveira, Kátia A. B. Eid, Milton A. Ruiz

Abstract

In recent years, cytoprotective agents have been developed to protect normal cells from the toxic effects of chemotherapy and radiotherapy. The ideal cytoprotectant is that which is able to allow intensification of chemotherapy; protects a broad spectrum of normal tissues and organs when used with a variety of chemotherapeutic agents; confers specific protection for normal tissues; preserves anti tumour activity and has little or manageable toxicity of its own. A cytoprotectant

is administered prior to cytotoxic therapy, in contrast to the colony stimulant factors and Leucovorin, which are administered after chemotherapy to rescue the bone marrow and stimulate haematological recovery. Currently there are three cytoprotectors: two chemotherapy-specific (Dexrazoxane and Mesna) and one broad-spectrum (Amifostine). The authors discuss the main properties and usefulness of these drugs in Oncohematology.

Rev.bras.hematol.hemoter., 2000, 22(2): 123-128

Key words: cytoprotectors, dexrazoxane, uromitexan, amifostine

Referências Bibliográficas

- Hellman S, Volkes EE. *Advancing current treatments for cancer*. **Sci Am**. 1996; 275(3): 118-123.
- Physicians' Desk Reference. 1998; 52: 2299-2302.
- Bokemeyer C, Schmoll HJ, Ludwig E, Harstrick A, Casper J. **Br J Cancer**. 1994; 69(5): 863-867.
- Schuchter LM. *Guidelines for administration of amifostine*. **Semin Oncol**. 1996; 23(suppl 8): 40-44.
- Schuchter LM, DiPaola R, Greenberg R, Bird S, Mollman J, Recio A. *A phase I study of amifostine (AMI) and escalating doses of taxol in patients (PTS) with advanced cancer*. **Eur J Cancer**. 1995; 31^a (suppl 5): 958.
- Yuhás JM. *Active versus passive absorption kinetics as the basis for selective protection of normal tissues by S-2-(3-Aminopropylomino)-ethylphosphorothioic acid*. **Cancer Res**. 1980; 40: 1519-1524.
- van der Vijgh WJF, Peters GJ. *Protection of normal tissues from the cytotoxic effects of chemotherapy and radiation by amifostine (Ethiol): preclinical aspects*. **Semin Oncol**. 1994; 21 (suppl 11): 2-7.
- Capizzi RL. *Amifostine: the preclinical basis for broad-spectrum selective cytoprotection of normal tissues from cytotoxic therapies*. **Semin Oncol**. 1996; 23(4 Suppl 8): 2-17.
- Grdina DJ, Sigdestad CP. *Radiation Protectors: the unexpected benefits*. **Drug**. 1989; 20:13-42.
- Patchen ML, MacVittie TJ, Souza LM. *Postirradiation treatment with granulocyte colony-stimulation factor and WR-2721 administration synergize to enhance hemopoietic reconstitution and increase survival*. **Int J Radiat Oncol Phys**. 1992; 22(4): 773-779.
- List AF, Heston R, Glinsmann-Gibson B, Capizzi RL. *Amifostine protects primitive hematopoietic progenitors cytotoxicity*. **Semin Oncol**. 1996; 23(4), suppl 8: 58-63.
- Vogelzang NJ, Torkelson JL, Kennedy BJ. *Hypomagnesemia, renal dysfunction, and Raynaud phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastin, and bleomycin*. **Cancer**. 1985; 56: 2765-2770.
- Kemp G, Rose P, Lurian J, Berman M, Manetta A, Rouillet B, Homesley H, Belpomme D, Glick J. *Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized trial in patients with advanced ovarian cancer*. **J Clin Oncol**. 1996; 14 (7): 2101-2112;
- DiPaola R, Rodriguez R, Recio A, Goodin S, Orlick M, Mollman J. *A phase I study of amifostine and paclitaxel in patients with advanced malignancies*. **Proc Amer Soc Clin Oncol**. 1996; 15: 488, abstract.
- Kligerman MM, Turrisi AT, Urtasan RC, Norfleet AL, Phillips TL, Barkley T. *Final report on phase I trial of WR-2721 before protracted fractionated radiation therapy*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 1988; 14: 1119-1122.
- De Souza CA, Santini G, Marino G, Nati S, Congiu AM, Vigorito AC, Damasio E. *Amifostine (WR2712), a cytoprotective agent during high-dose cyclophosphamide (7gr/m²) for non-Hodgkin's lymphomas*. **Blood** 1999. 98:10 (suppl 1 part 2 of 2), abstract #4372, 260b.
- De Souza CA, Santini G, Marino G, Nati S, Congiu AM, Vigorito AC, Damasio E. *Amifostine (WR2712), a cytoprotective agent during high-dose cyclophosphamide treatment of non-Hodgkin's lymphomas: a phase II study*. **Braz J Med Biol Res**. 2000; 33(7): 791-798.

Recebido: 05/05/00
Aceito: 08/06/00