

Avaliação do Papel da Glicoproteína-P sobre a Penetração Tecidual das Fluoroquinolonas

Camila Neris dos Santos¹, Teresa Dala Costa²

Centro Bioanalítico de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, UFRGS

Introdução

O levofloxacino (LEVO) é uma fluoroquinolona de 2ª geração de uso sistêmico indicada para o tratamento de infecções bacterianas do trato respiratório (pneumonias, sinusites, bronquites) e urinário (prostatites e infecções urinárias complicadas). Apesar da boa penetração tecidual, estudos *in vitro* indicam que as fluoroquinolonas são substrato para transportadores de efluxo como a glicoproteína-P (P-gp). A P-gp é um transportador de efluxo expresso nas principais barreiras biológicas do organismo, reduzindo a penetração de fármaco nos tecidos que possuem alta expressão, como o pulmão. A penetração tecidual de fármacos pode ser avaliada *in vivo* utilizando-se a microdiálise, uma técnica minimamente invasiva baseada no princípio da diálise. Através da microdiálise pode-se acessar a fração livre do fármaco na biofase, responsável pela atividade biológica.

Objetivos

O objetivo desse trabalho foi determinar a influência da P-gp na penetração pulmonar do LEVO através de microdiálise com auxílio do inibidor de P-gp tariquidar (TAR), que é um inibidor de terceira geração, específico, potente e com efeito de modulação prolongada.

Materiais e Métodos

Os experimentos foram aprovados pela CEUA/UFRGS (211609). Ratos Wistar machos (peso 250-300g) foram distribuídos aleatoriamente em grupos ($n = 6-7/\text{grupo}$) para a determinação dos perfis plasmáticos e teciduais do LEVO. O LEVO foi administrado *i.v. bolus* através da veia femoral ou pela via intratraqueal com o auxílio da seringa MicroSprayer™ (PennCentury®) na dose de 7 mg/kg. Foram realizados grupos com ou sem inibidor da P-gp, onde foi utilizado o fármaco tariquidar (TAR). O TAR foi administrado 30 min antes pela via *i.v.* (15 mg/kg). As amostras (sangue e microdialisado) foram coletadas em tempos pré-determinados por até 12 h e posteriormente analisadas através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) com detecção por fluorescência utilizando-se método previamente validado.

Resultados

Os parâmetros farmacocinéticos médios ($n = 6/\text{grupo}$) obtidos para o plasma total foram meia-vida ($t_{1/2}$) de $4,9 \pm 0,6$ h, área sob a curva ($ASC_{0-\infty}$) de $13,0 \pm 2,0$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, volume de distribuição (V_d) de $3,23 \pm 0,43$ L/kg e depuração (CL) de $0,55 \pm 0,08$ L/h/kg (Tabela 1, Fig. 1). A administração sistêmica de TAR não alterou a farmacocinética plasmática do LEVO ($\alpha = 0,05$) (Tabela 1, Fig. 1). No pulmão, o grupo controle (sem TAR) apresentou um $t_{1/2}$ de $3,0 \pm 0,8$ h, $ASC_{0-\infty}$ $4,9 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ gerando um fator de penetração médio (fT) de 0,69, assumindo-se uma ligação a proteínas plasmáticas de 45% (Tabela 2, Fig. 3). Quando associado com TAR observou-se para o LEVO uma $t_{1/2}$ de $4,8 \pm 1,6$ h, $ASC_{0-\infty}$ $6,9 \pm 2,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, gerando um fT médio de 0,81, indicando que não houve alteração significativa na penetração pulmonar do fármaco na presença do inibidor de P-gp ($\alpha = 0,05$) (Tabela 2, Fig. 3). Como a P-gp localiza-se na porção apical das células, investigou-se a administração intratraqueal do LEVO na presença e ausência de TAR. Após a administração intratraqueal (7 mg/kg) o grupo controle plasmático apresentou um $t_{1/2}$ de $4,4 \pm 0,4$ h, $ASC_{0-\infty}$ $5,3 \pm 1,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ levando a uma biodisponibilidade de 40% (Tabela 1, Fig. 2). O grupo pulmonar controle apresentou $t_{1/2}$ de $3,6 \pm 0,9$ h, $ASC_{0-\infty}$ $3,1 \pm 1,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ e um fT de 1,1. No grupo pulmonar TAR observou-se aumentou da $ASC_{0-\infty}$ para $5,8 \pm 1,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, praticamente dobrando a penetração pulmonar do LEVO (fT médio 2,0), sem alteração significativa na meia-vida ($\alpha = 0,05$) (Tabela 2, Fig. 4).

Referências

- BOLON M. K. The newer fluoroquinolones. *Disease Clinics of North America*. v.95 p.793-817, 2011.
- ENDRES, C.; HSIAO, P.; CHUNG, F.; *et al.* The role of transporters in drug interactions. *Eur. J. Pharm. Sci.* v. 27, p. 501-517, 2006.
- LESLIE, E.; DEELEY, R.; COLEB, S. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicology and Applied Pharmacology*. v.204, 216-237, 2005.
- BRUNNER, M.; DERENDORF, H.; MÜLLER, M. Microdialysis for *in vivo* pharmacokinetic/pharmacodynamic characterization of anti-infective drugs. *Curr. Opin. Pharmacol.* v. 5, p. 495-499, 2005.

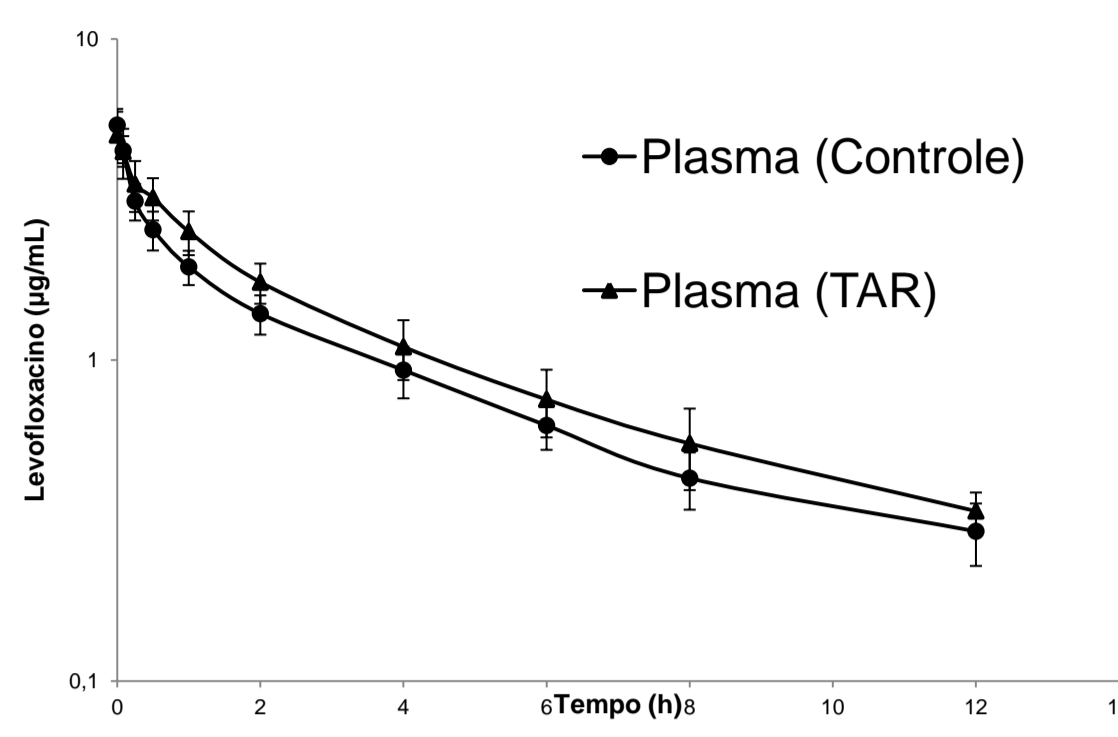


Figura 1. Perfis plasmáticos médios após administração *i.v. bolus* de 7 mg/kg de LEVO sem (●) e com (▲) administração prévia (30 min) de 15 mg/kg de TAR *i.v. bolus*. (Média \pm DP, $n = 8-7/\text{grupo}$).

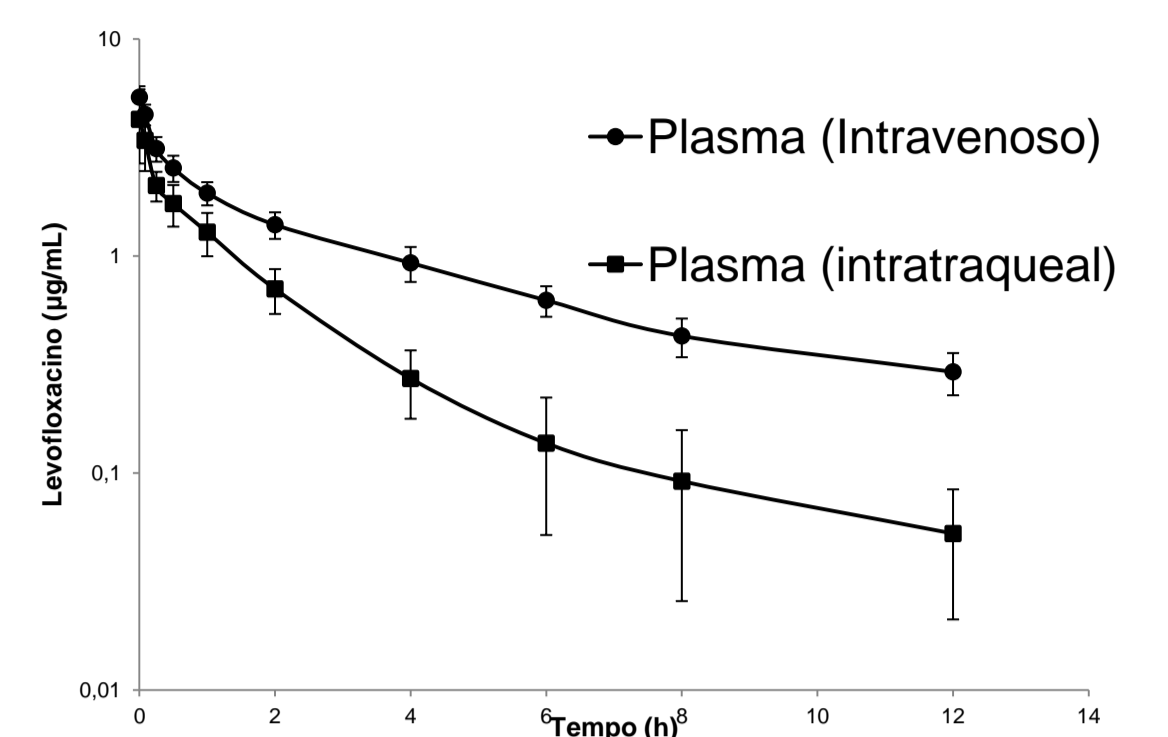


Figura 2. Perfil plasmático médio do LEVO após dose *i.v. bolus* (●) e dose intratraqueal (■) de 7 mg/kg antimicrobiano a ratos Wistar (média \pm desvio padrão) ($n = 6/\text{por grupo}$).

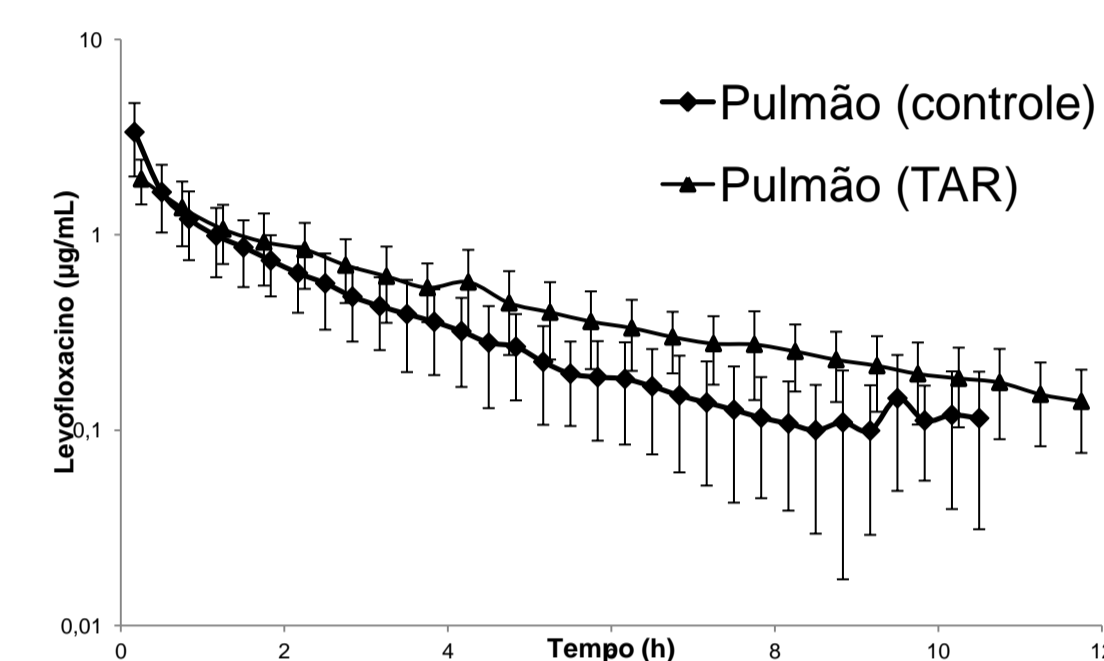


Figura 3. Perfil médio das concentrações livres pulmonares do LEVO para o grupo controle (♦), grupo TAR (15 mg/kg *i.v. bolus*) (■) obtido após administração *i.v. bolus* da dose de 7 mg/kg do antimicrobiano a ratos Wistar (média \pm desvio padrão) ($n = 6/\text{por grupo}$).

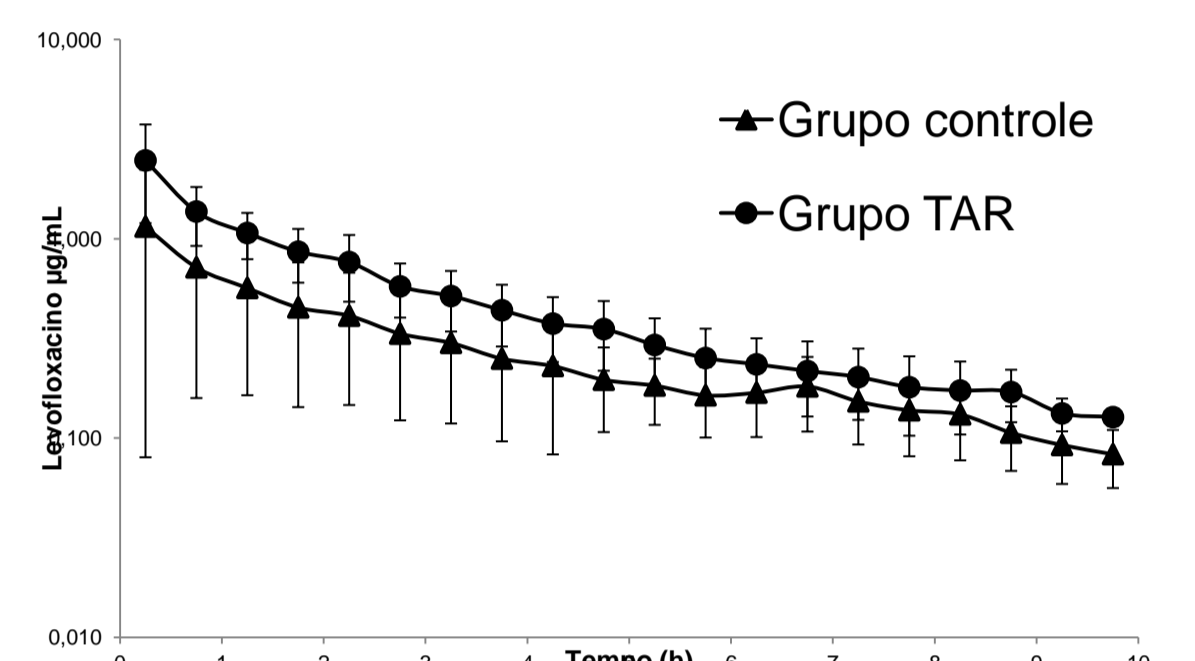


Figura 4. Perfil médio das concentrações livres pulmonares dos grupos controle (▲) e grupo TAR (15 mg/kg *i.v. bolus*) (●) obtido após administração intrapulmonar de 7 mg/kg do LEVO a ratos Wistar (média \pm desvio padrão) ($n = 6/\text{por grupo}$).

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos do LEVO determinados por abordagem não-compartimental com dados de plasma após administração *i.v.* e intratraqueal de 7 mg/kg *i.v. bolus* a ratos Wistar.

Parâmetros Farmacocinéticos	Intravenoso		Intratraqueal
	Controle	Tariquidar	Controle
λ (h^{-1})	$0,14 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,01$
$t_{1/2}$ (h)	$4,9 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,4$
$ASC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$13,0 \pm 2,0$	$15,6 \pm 2,6$	$5,3 \pm 1,3$
$ASMC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}^2/\text{mL}$)	$77,9 \pm 19,3$	$91,9 \pm 14,5$	$17,0 \pm 7,8$
MRT (h)	$5,9 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,8$
CL (L/h/Kg)	$0,55 \pm 0,08$	$0,46 \pm 0,06$	$0,57 \pm 0,15$
V_d (L/Kg)	$3,23 \pm 0,43$	$2,73 \pm 0,56$	
f			0,4

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos do LEVO determinados por abordagem não-compartimental a partir dos perfis de concentração livre pulmonar obtidos por microdiálise, na presença e na ausência de inibidores após administração *i.v.* e intratraqueal de 7 mg/kg *i.v. bolus* a ratos Wistar.

Parâmetros Farmacocinéticos	Pulmão		Intratraqueal	
	Controle	Tariquidar	Controle	Tariquidar
λ (h^{-1})	$0,25 \pm 0,06$	$0,16 \pm 0,06$	$0,20 \pm 0,05$	$0,19 \pm 0,06$
$t_{1/2}$ (h)	$3,0 \pm 0,8$	$4,8 \pm 1,6$	$3,6 \pm 0,9$	$4,1 \pm 1,4$
$ASC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$4,9 \pm 2,1$	$6,9 \pm 2,3$	$3,1 \pm 1,8$	$5,8 \pm 1,5^*$
$ASMC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}^2/\text{mL}$)	$16,4 \pm 11,2$	$41,5 \pm 19,2$	$14,0 \pm 5,8$	$25,5 \pm 6,1^*$
MRT (h)	$3,2 \pm 0,8$	$5,9 \pm 1,9$	$4,8 \pm 1,3$	$4,6 \pm 1,3$
fT	0,69	0,81	1,1	2,0

Conclusão

Pode-se concluir que a P-gp influencia a penetração pulmonar do LEVO quando administrado pela via intratraqueal, mas não quando administrado pela via *i.v.* Como o fT pulmonar do LEVO é menor do que a unidade após administração *i.v.*, pode-se inferir que outros transportadores de efluxo, que não a P-gp, atuam na distribuição pulmonar dessa fluoroquinolona.