

INTRODUÇÃO

Pseudomonas aeruginosa é o patógeno mais importante e prevalente em pacientes com Fibrose Cística (FC), uma doença genética que provoca o espessamento e a acumulação de muco nos pulmões. A infecção com esse patógeno é quase universal entre pacientes fibrocísticos adultos, levando a complicações na função e sobrevivência pulmonar.¹ Devido às condições favoráveis de crescimento bacteriano nos pulmões destes pacientes, a *P. aeruginosa* é capaz de formar biofilmes compostos por células, DNA extracelular e polissacarídeos, que levam à resistência à terapia antimicrobiana e ao sistema imune do hospedeiro quando comparada às bactérias de vida livre. Devido a essa resistência aumentada, os regimes terapêuticos usuais são incapazes de erradicar infecções associadas a biofilmes, aumentando os níveis de morbidade e mortalidade dos pacientes com FC.²

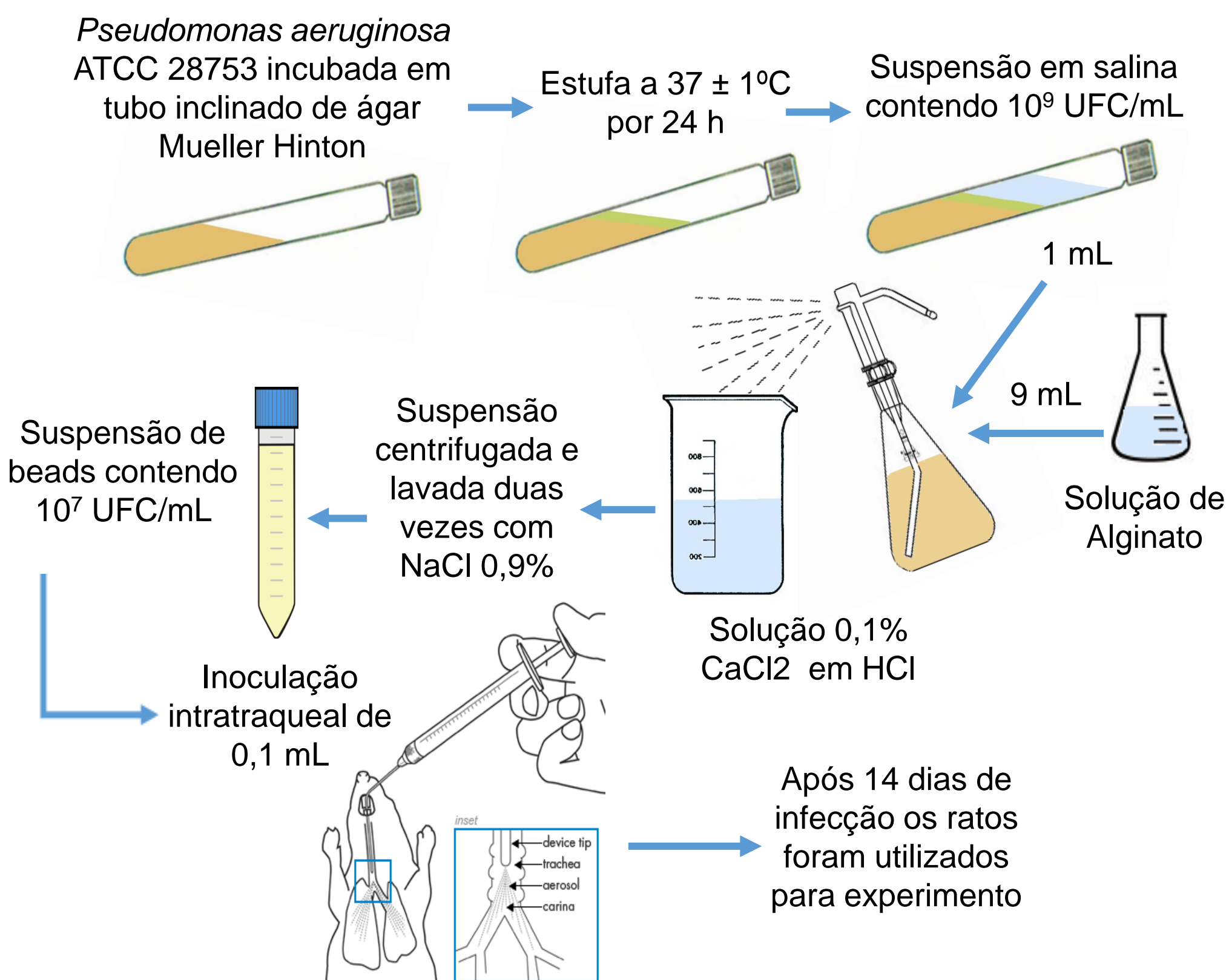
OBJETIVO

Devido à maior resistência à terapia antimicrobiana de bactérias na forma de biofilme, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a farmacocinética e a farmacodinâmica da fluoroquinolona ciprofloxacino (CIP) frente a biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa*.

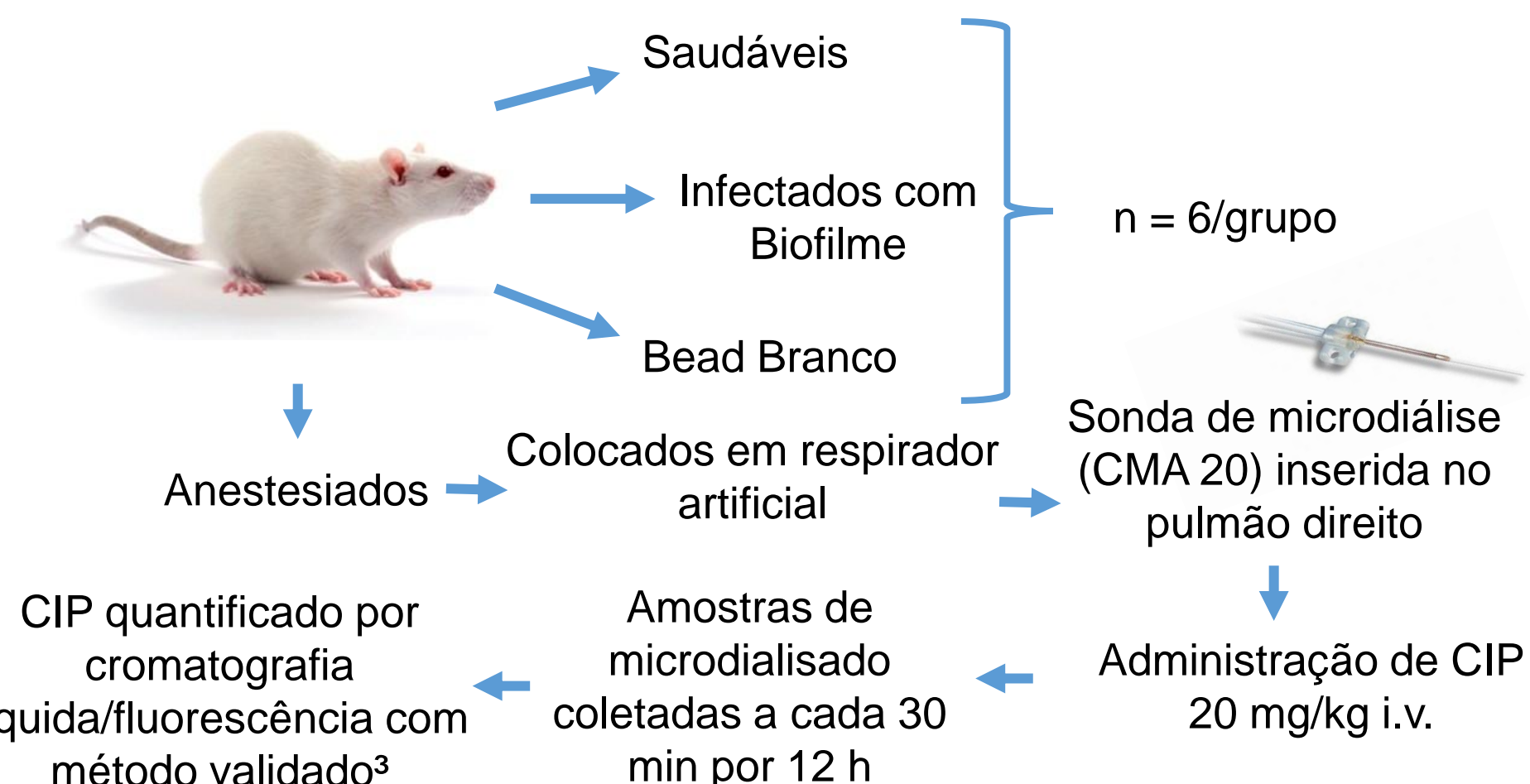
METODOLOGIA

Fase Farmacocinética: Avaliação da penetração pulmonar do CIP através da técnica de microdiálise em ratos Wistar machos (250-300g). Protocolo aprovada pelo CEUA/UFRGS (24140).

Infecção pulmonar com beads de alginato de *P. aeruginosa*

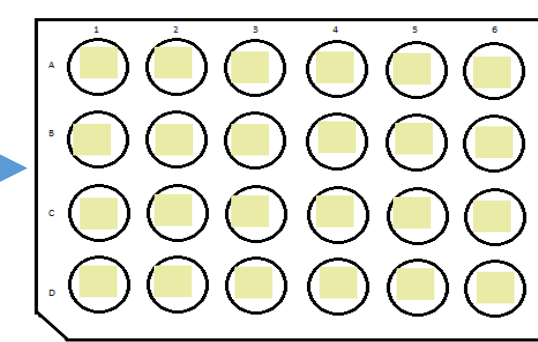


Medida das concentrações livres pulmonares do CIP



Fase Farmacodinâmica: Avaliação da morte da *P. aeruginosa* ATCC 28753 em modelo de infecção *in vitro* na forma planctônica e de biofilme frente a diferentes concentrações de CIP: 0,0625; 0,125; 0,25; 0,5; 1; 10 e 50 µg/mL. Experimento realizado em triplicata.

Bloco de acrílico incubado com 2 mL de caldo MH contendo 10^2 UFC/mL incubado a 37 ± 1 °C por 24h



Blocos com biofilme transferidos para caldo MH com concentrações diferentes de CIP ou caldo sem fármaco (controle).

Coleta de amostras em tempos: zero, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 e 24h.

Bactéria Planctônica: amostras de caldo
Biofilme: bloco de acrílico. Dispersão do biofilme em vórtex

Amostras foram diluídas e plaqueadas para a contagem bacteriana

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos pulmonares do CIP após dose i.v. 20 mg/kg.

Parâmetros Farmacocinéticos	Grupo saudável (n = 6)	Grupo infectado (n = 6)	Bead branco (n = 6)
λ (h^{-1})	$0,23 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,06$	$0,22 \pm 0,05$
$t_{1/2}$ (h^{-1})	$3,0 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,7$
$ASC_{0-\infty}$ ($\mu g \cdot h/mL$)	$15,8 \pm 6,6$	$8,4 \pm 1,8^*$	$13,3 \pm 4,4$
fT	1,66	0,59	1,43

*Diferença significativa, ANOVA $\alpha = 0,05$.

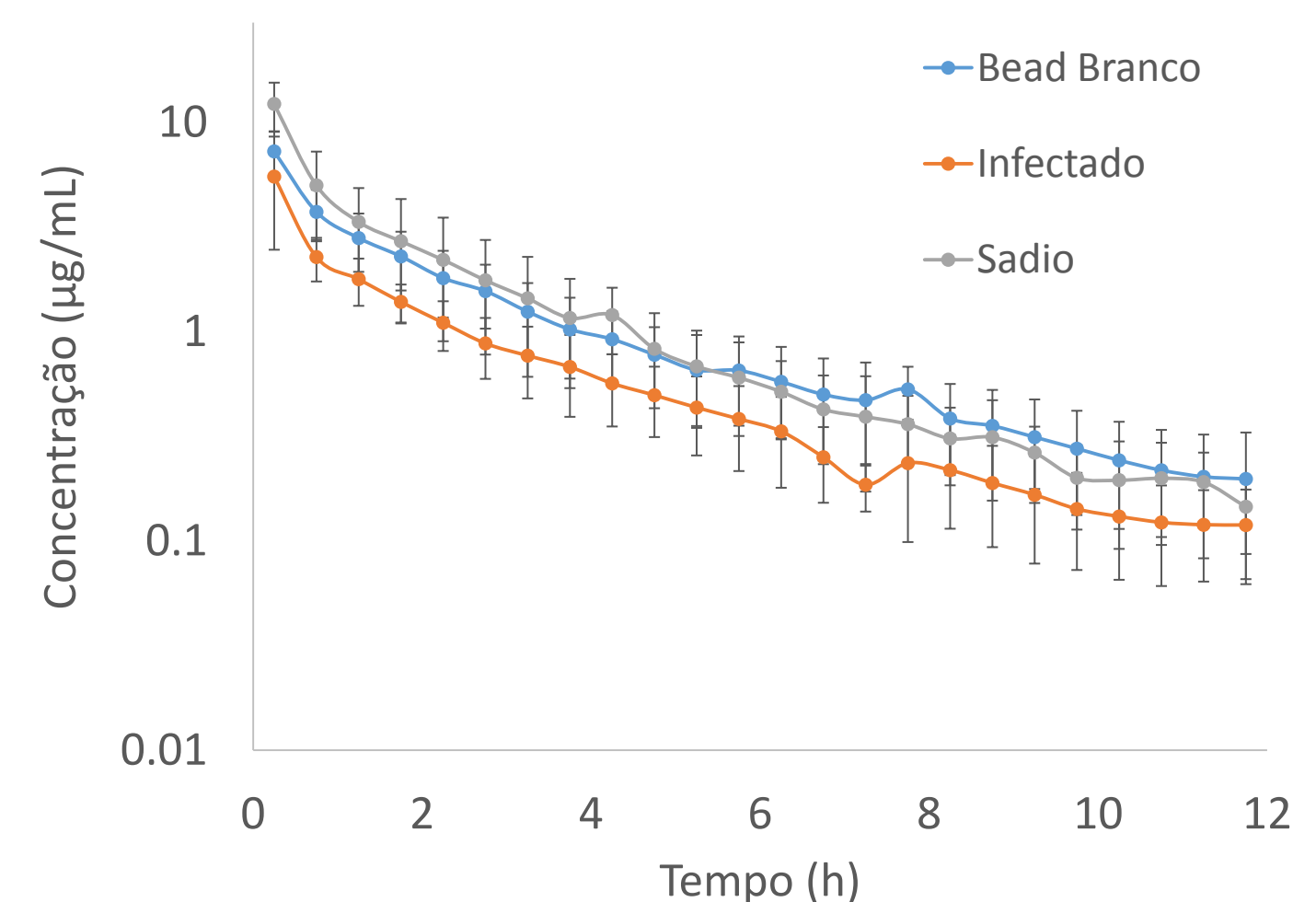


Fig. 1. Concentrações livres pulmonares do CIP após dose i.v. 20 mg/kg (n = 6/grupo).

O pico pulmonar do CIP nos animais saudáveis ($12,6 \pm 3,2$ µg/mL) foi em média 2,3 vezes maior do que o obtido nos animais infectados ($5,5 \pm 3,0$ µg/mL). Os beads de alginato não alteraram a penetração pulmonar do CIP.

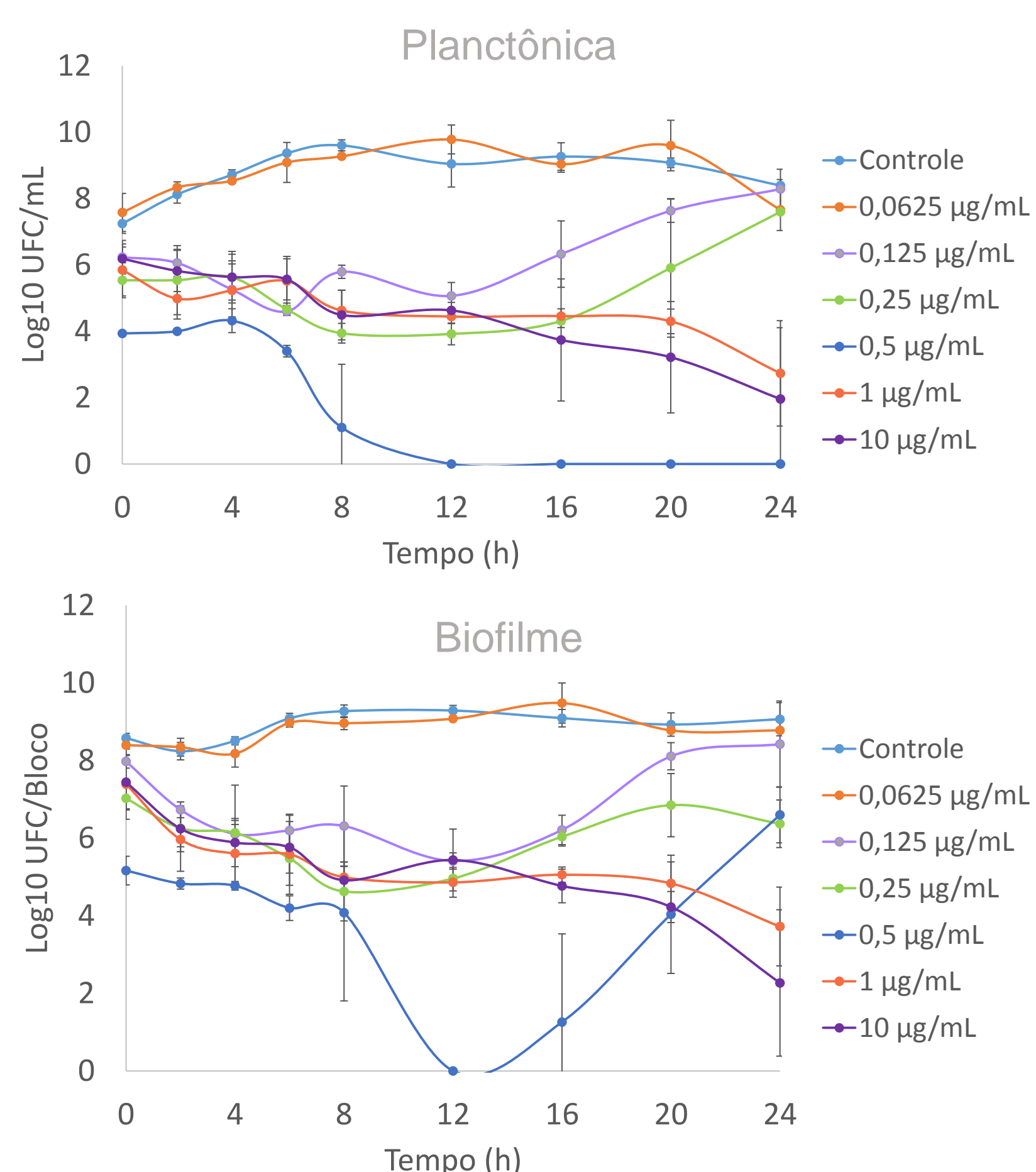


Fig. 2. Curvas de morte bacteriana da *P. aeruginosa* ATCC 28753 frente a diferentes concentrações de CIP.

CONCLUSÃO

Os resultados mostram que pulmões infectados com biofilmes de *P. aeruginosa* não são expostos a concentrações de CIP necessárias para a erradicação bacteriana, havendo a necessidade de otimização dos esquemas posológicos.

A concentração inibitória mínima (CIM) do CIP frente a *P. aeruginosa* foi de 0,125 µg/mL e a concentração inibitória mínima do biofilme (MBIC) foi de 0,5 µg/mL.

A CIM não foi capaz de erradicar as bactérias tanto na forma planctônica quanto na forma de biofilme, enquanto a MBIC foi eficaz apenas frente às bactérias na forma planctônicas.

A concentração capaz de erradicar o biofilme *in vitro* foi 50 µg/mL (100 x MBIC).

REFERÊNCIAS

- [1] Saiman, L. et al. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 24, n. 5, p. 6-52, 2003.
- [2] Adams, H. et al. *Journal of Biotechnology*, v. 191, p. 131-138, 2014.
- [3] Zimmermann, E. S. et al. *Biomedical Chromatography*, 2015, DOI 10.1002/bmc.3552.

AGRADECIMENTO

