



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2015: SIC - XXVII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2015
<b>Local</b>	Porto Alegre - RS
<b>Título</b>	Avaliação do papel da glicoproteína-P na penetração pulmonar do ciprofloxacino
<b>Autor</b>	CAMILA NERIS DOS SANTOS
<b>Orientador</b>	TERESA CRISTINA TAVARES DALLA COSTA

## Avaliação do papel da glicoproteína-P na penetração pulmonar do ciprofloxacino

Camila Neris dos Santos, Teresa Dalla Costa  
Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

**Introdução:** A glicoproteína-P (P-gp) é um transportador de efluxo expresso nas principais barreiras biológicas do organismo. Quando o efluxo envolve fármacos ocorre uma redução da penetração tecidual e concentrações sub-terapêuticas atingidas no local de ação podem comprometer os tratamentos farmacológicos. Fluoroquinolonas são antimicrobianos de amplo espectro sendo bastante empregadas no tratamento de infecções pulmonares. São apontadas como substrato para proteínas de efluxo<sup>1</sup> e essa pode ser a causa de falhas terapêuticas e surgimento de resistência bacteriana. Visando verificar a contribuição da P-gp na penetração pulmonar do ciprofloxacino (CIP) utilizou-se a técnica de microdiálise associada ao uso do inibidor de P-gp tariquidar (TAR), que é um inibidor de terceira geração, específico, potente e com efeito de modulação prolongada<sup>2</sup>. **Métodos:** Os experimentos foram aprovados pela CEUA/UFRGS (211609). Utilizaram-se ratos Wistar machos (250-300 g) que foram anestesiados do carbamato de etila (1,25 g/kg) previamente à cirurgia. Quatro grupos foram utilizados (n = 6-8/grupo): dois para determinação das concentrações plasmáticas totais, coletada através da carótida após dose i.v. *bolus* de CIP 7 mg/kg via veia femoral com e sem associação de TAR (15 mg/kg i.v. *bolus*) 30 min antes do antimicrobiano; dois para coleta de amostra de concentração livre pulmonar de CIP através de sonda de microdiálise (CMA/20, 4 mm, *cutoff* 20 kDa) após as mesmas doses de CIP com e sem TAR. Para os experimentos de microdiálise os animais foram colocados em ventilador artificial (Harvard Apparatus model 683, frequência de 64-68 min<sup>-1</sup> e volume de ar de 2.5 mL). As amostras de microdializado foram coletadas a cada 30 min por 12 h. Amostras de sangue foram coletadas pré-dose (tempo zero) e 0,08; 0,25; 0,5; 1, 2, 4, 6, 8 e 12 h pós-dose de CIP. CIP foi quantificado nas amostras por LC/fluorescência com método validado. Sondas de microdiálise foram previamente calibradas *in vivo* por retrodiálise (11,3 ± 1,9%). Parâmetros farmacocinéticos determinados por abordagem não-compartimental e comparados por teste “t” de Student ( $\alpha = 0,05$ ). **Resultados:** Os parâmetros farmacocinéticos médios obtidos para o plasma total foram: meia-vida ( $t_{1/2}$ ) de 3,7 ± 0,9 h, área sob a curva (ASC<sub>0-∞</sub>) de 6,2 ± 1,4 µg·h/mL, volume de distribuição (Vd) de 4,8 ± 1,0 L/kg e depuração (CL) de 1,2 ± 0,3 L/h/kg. Com a administração de TAR observou-se diminuição significativa de CL (0,5 ± 0,2 L/h/kg) e Vd (3,7 ± 0,6 L/kg) e aumento de ASC<sub>0-∞</sub> (14,2 ± 4,7 µg·h/mL) e  $t_{1/2}$  (5,2 ± 1,4 h) ( $\alpha = 0,05$ ). No pulmão, o grupo CIP sem TAR apresentou um  $t_{1/2}$  de 4,6 ± 1,4 h, ASC<sub>0-∞</sub> 5,2 ± 0,6 µg·h/mL gerando um fator de penetração tecidual médio (*fT*) de 1,2. Quando associado ao TAR observou-se uma  $t_{1/2}$  de 2,9 ± 1,2 h e uma ASC<sub>0-∞</sub> 4,9 ± 1,3 µg·h/mL, gerando um *fT* médio de 0,5. A redução do *fT* após TAR deve-se a alteração de ASC<sub>0-∞</sub> plasma e não a penetração pulmonar alterada do CIP. **Conclusões:** Pode-se concluir que a P-gp não influencia na penetração pulmonar do CIP quando esse é administrado pela via i.v., mas causa alteração significativa na sua distribuição corporal e eliminação via renal. É necessário investigar o papel da P-gp após administração pulmonar dessa fluoroquinolona.

**Agradecimentos:** PROBIC FAPERGS, CNPq e FAPERGS pelo financiamento

### Referências:

1. BRILLAULT, J. et al. **Antimicrob. Agents Chemother.** 54: 543, 2010.
2. MISTRY, P. et al. **Cancer Res.** 61: 749, 2001