



Evento	Salão UFRGS 2015: SIC - XXVII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2015
Local	Porto Alegre - RS
Título	Penetração subcutânea de cefazolina em ratos obesos determinada por microdiálise
Autor	DAIANE MARIA FONSECA DE LIMA
Orientador	TERESA CRISTINA TAVARES DALLA COSTA

Penetração subcutânea de cefazolina em ratos obesos determinada por microdiálise

Daiane Fonseca de Lima*, Teresa Dalla Costa
Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, RS

Introdução: A obesidade é caracterizada por um acúmulo excessivo de gordura corporal com risco para a sua saúde. Indivíduos com Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 30 kg/m² são considerados obesos e aqueles com IMC superior a 40 kg/m² são portadores de obesidade mórbida. Para os pacientes com obesidade mórbida recomenda-se a cirurgia bariátrica. Nessas cirurgias a antibioticoprofilaxia de escolha para evitar infecções de sítio cirúrgico (ISC) é feita com a cefazolina (CFZ), utilizando-se a mesma dose recomendada para não-obesos (2g iv)¹. As ISC são comuns, sendo umas das principais causas de mortalidade, morbidade e sofrimento para os pacientes, além de aumentar os custos ao sistema de saúde². Para garantir uma profilaxia adequada é importante que os antimicrobianos utilizados alcancem concentrações teciduais efetivas contra as bactérias envolvidas nas ISC, tanto em pacientes obesos como não-obesos. **Objetivo:** Avaliar o perfil farmacocinético plasmático e a distribuição subcutânea CFZ, através de microdiálise, em ratos obesos e não-obesos, após a administração de dose intravenosa única de 30 mg/kg. **Métodos:** Projeto provado pelo CEUA/UFRGS (25463). Ratos Wistar machos obesos e não-obesos (17 semanas) foram usados nos experimentos (n = 10/grupo). A obesidade foi induzida nos ratos utilizando protocolo previamente descrito³. Para avaliação dos perfis plasmáticos e teciduais da CFZ os ratos foram anestesiados com carbamato de etila (1,25 g/kg), a carótida foi canulada para coletas de sangue e uma sonda de microdiálise (CMA/30, 10 mm, 6 kDa *cutoff*) foi introduzida no tecido subcutâneo para coleta das concentrações livres teciduais do fármaco após dose única iv. *bolus* de 30 mg/kg pela veia femoral. As coletas de sangue foram realizadas nos tempos antes da administração e 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 min pós-dose e as amostras de microdialisado a cada 15 min por 2 horas. CFZ foi quantificada nas amostras por método LC/UV previamente validado. A recuperação das sondas foi previamente determinada *in vivo* por retrodiálise (11,6±3,9%). Parâmetros farmacocinéticos (PK) determinados por abordagem não-compartimental e comparados por teste “t” de Student ($\alpha = 0,05$). **Resultados:** Os parâmetros PK plasmáticos nos ratos não-obesos e obesos foram, respectivamente: constante de eliminação (ke) de 1,11 ± 0,11 h⁻¹ e 1,19 ± 0,11 h⁻¹; meia vida (t_{1/2}) de 0,63 ± 0,07 h e 0,59 ± 0,05 h; área sob a curva (AUC_{0-∞}) de 198,2 ± 3,8 µg·h/mL e 187,8 ± 20,3 µg·h/mL; tempo de resistência médio (MRT) de 0,96 ± 0,03 h e 0,93 ± 0,05 h; *clearance* total (CL_{tot}) de 0,15 ± 0,02 L/h/kg e 0,16 ± 0,02 L/h/kg; volume de distribuição (Vd) de 0,15 ± 0,02 L/kg e 0,15 ± 0,02 L/kg. Os parâmetros PK obtidos no tecido subcutâneo dos ratos não-obesos e obesos foram, respectivamente: ke de 1,30 ± 0,19 h⁻¹ e 1,31 ± 0,45 h⁻¹; t_{1/2} de 0,54,±0,08 h e 0,56 ± 0,10 h; AUC_{0-∞} de 23,0 ± 2,5 µg·h/mL e 12,5 ± 2,8 µg·h/mL; MRT de 1,0 ± 0,1 h e 1,2 ± 0,1 h. O fator de penetração tecidual da CFZ (AUC_{tecido,livre}/AUC_{plasma,livre}) foi de 1,20 para não-obesos e 0,71 para obesos. **Conclusão:** Não foi observada diferença significativa nos parâmetros PK plasmáticos entre ratos obesos e não-obesos ($\alpha = 0,05$). No entanto, houve uma penetração subcutânea menor da CFZ nos ratos obesos. A menor concentração tecidual de CFZ em obesos pode ter influência na incidência das ISC, indicando a necessidade de um ajuste de dose nesses indivíduos.

Agradecimentos: Apoio financeiro e bolsa IC PPSUS/FAPERGS.

Referências:

1. Falagas, ME; Karageorgopoulos, DE. *Lancet*, 375: 248, 2010.
2. Octavian, T. *et al. Anesthesia and Analgesia* 113(4): 730, 2011
4. Bock, H. *et al. Molecular Neurobiology*, 2014 (DOI 10.1007/s12035-014-8905-4)