



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2013: SIC - XXV SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2013
<b>Local</b>	Porto Alegre - RS
<b>Título</b>	Avaliação farmacodinâmica in vitro do efeito do Posaconazol sobre as principais espécies de Candida presentes no ambiente hospitalar brasileiro
<b>Autor</b>	MARCEL DE ARAUJO SEBERINO
<b>Orientador</b>	BIBIANA VERLINDO DE ARAUJO

Infecções fúngicas sistêmicas são hoje uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunossuprimidos ou com condições vulneráveis. Do ponto de vista etiológico, a grande maioria das infecções hospitalares fúngicas é causada por espécies do gênero *Candida*, principalmente *Candida albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. No Brasil, embora os dados sejam incompletos, estima-se que elas sejam responsáveis por cerca de 45.000 óbitos e prejuízos da ordem de bilhões de reais anualmente. O Posaconazol é um antifúngico com ação sistêmica, derivado dos triazóis, usado em infecções fúngicas invasivas.

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um modelo farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) para descrever o efeito antifúngico do Posaconazol contra espécies de *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*. Simulando, em um modelo de infecção *in vitro*, as concentrações plasmáticas totais do Posaconazol em humanos, com base em dados da literatura, e avaliando os perfis de redução do crescimento ou morte fúngica em função do tempo, frente a exposição de concentrações flutuantes do fármaco nas doses comumente usadas na prática clínica. As doses avaliadas foram as de 100, 200 e 400 mg administradas a cada 12 ou 24 horas, considerando-se uma meia-vida de 24 h. O modelo de um compartimento (constituído de um frasco de cultura contendo 20 mL de meio RPMI suplementado com dextrose contendo inóculo previamente padronizado de  $10^5$  UFC/mL) foi utilizado para simular *in vitro*, o perfil de concentração alcançada pelo Posaconazol em função do tempo, considerando os dados plasmáticos esperados para humanos saudáveis. Esse modelo simulou o perfil de concentração plasmático a partir do valor de  $C_{max}$ , considerando a fase de eliminação do fármaco. O crescimento fúngico *in vitro* foi determinado através da contagem do número de colônias em função do tempo. O modelo de  $E_{máx}$  sigmoidal foi usado na modelagem dos dados com o auxílio do software Scientist® v.2.01. Os parâmetros PK / PD obtidos pela modelagem foram:  $EC_{50}$  de  $1,10 \pm 0,24$  µg/mL para a *Candida albicans*,  $0,91 \pm 0,09$  para *Candida parapsilosis* e  $0,43 \pm 0,09$  para *Candida tropicalis*, indicativo de que concentrações mais elevadas de posaconazol são necessárias para alcançar 50% do efeito máximo contra *C. albicans* e *C. parapsilosis* em relação a *C. tropicalis*, assim pode-se inferir que o fármaco apresenta uma potência maior no tratamento de infecções envolvendo esse último microrganismo. Os valores de  $k_{máx}$  calculados com o auxílio do modelo PK-PD utilizado, demonstram um efeito mais pronunciado do posaconazol sobre a espécie de *C. albicans*, seguido de *C. parapsilosis* e por fim *C. tropicalis*, evidenciado pelos valores médios determinados de  $K_{máx}$ , os quais foram de  $1,0 \pm 0,62$  h<sup>-1</sup>,  $0,69 \pm 0,22$  h<sup>-1</sup> e  $0,60 \pm 0,22$  h<sup>-1</sup>. Os valores da Concentração Inibitória Mínima para o posaconazol frente as espécies testadas foram de 2,0, 0,125 e 0,125 µg/mL para *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, respectivamente, mostrando que as espécies de candidas são susceptíveis ao Posaconazol quando comparados com os valores de referência preconizados pelo CLSI.

O modelo aplicado foi capaz de descrever adequadamente curvas de inibição do crescimento e de morte fúngica em função do tempo, para o posaconazol. De posse dos parâmetros PK-PD gerados nesse estudo, podem ser realizadas simulações de tratamentos com o intuito de prever qual a melhor dose a ser utilizada e o tempo de exposição necessário para um desfecho clínico.