



**Universidade:
presente!**

UFRGS
PROPEAQ



XXXI SIC

21. 25. OUTUBRO • CAMPUS DO VALE

Evento	Salão UFRGS 2019: SIC - XXXI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2019
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	MODELAGEM FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA DO CLIOQUINOL E SEUS DERIVADOS COMO ESTRATÉGIA PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIFÚNGICO EM MODELO DE CANDIDÍASE SISTÊMICA IN VIVO
Autor	LAURA BEM OLIVO
Orientador	BIBIANA VERLINDO DE ARAUJO

MODELAGEM FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA DO CLIOQUINOL E SEUS DERIVADOS COMO ESTRATÉGIA PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIFÚNGICO EM MODELO DE CANDIDÍASE SISTÊMICA *IN VIVO*

Laura Bem Olivo¹; Bibiana Verlindo de Araujo¹
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Faculdade de Farmácia¹

Introdução: As infecções fúngicas estão entre as maiores causas de doenças e mortes em todo mundo, principalmente em pacientes imunocomprometidos. Um dos principais patógenos dessas infecções são as leveduras do gênero *Candida* que se manifesta de forma invasiva. O tratamento dessas doenças pode ser feito por fármacos antifúngicos como azóis, polienos, alilaminas, análogos de pirimidina e equinocandinas. Porém, tem-se registrado uma alta mortalidade por essas infecções, por problemas de diagnóstico, utilização incorreta dos fármacos e a limitação do arsenal terapêutico. Dessa forma, derivados da 8-hidroxiquinolina têm sido pesquisados quanto ao potencial antifúngico. **Objetivo:** Avaliar o efeito farmacodinâmico e farmacocinético dos compostos clioquinol (5-cloro-7-iodo-8-hidroxiquinolina) e dos derivados hidroxiquinolínicos (PH 151 e PH 153) em camundongos infectados com *C. albicans*. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais/UFRGS (34774). **Metodologia:** O modelo de infecção foi desenvolvido através da administração de 0,1 mL de um inóculo 1×10^6 UFC/mL de *Candida albicans* ATCC18804. Após 2 horas da inoculação, os animais foram eutanasiados em tempos pré-determinados (0, 3, 6, 12, 24, 36 e 48 h) e os órgãos foram retirados, pesados, triturados, homogeneizados, diluídos, plaqueados e incubados por 24h a 37°C para observar a instalação da infecção em todos os órgãos e esses dados foram utilizados para estabelecer a curva de crescimento microbiano *in vivo*. Para avaliação farmacocinética e farmacodinâmica os animais foram divididos em grupos de tratamento (Clioquinol, PH153, PH151) e controles. Os animais foram infectados conforme descrito anteriormente e após 2 horas da infecção, nos grupos tratados, foram administrados os respectivos fármacos. Os animais foram eutanasiados em tempos pré-determinados e amostras de tecido foram plaqueadas e outra metade congelada para análises de farmacodinâmica (PD) e farmacocinética (PK), respectivamente. De posse dos dados de farmacodinâmica (PD) e utilizando dados de farmacocinética (PK) da literatura para o Clioquinol previamente publicados, os dados foram analisados por modelagem PK/PD para o Clioquinol e comparados aos dados *in vitro*. **Resultados:** Os resultados indicaram que o modelo de infecção foi adequado para produzir uma infecção experimental, tendo demonstrado um padrão de crescimento fúngico distinto nos tecidos investigados, com invasão mais lenta no cérebro em comparação aos rins e uma baixa colonização hepática. O Clioquinol demonstrou uma atividade antifúngica pouco pronunciada, com redução da UFC/g tecido máxima até 12 horas, seguida de recrescimento em todos os tecidos. O composto PH151 mostrou redução no crescimento nos rins e no fígado. No entanto, no cérebro, o crescimento se assemelha com o do grupo controle. O composto PH153 mostrou uma redução significativa nas UFC tanto nos rins, quanto no fígado. No cérebro, pode-se observar uma redução de 1 LOG apenas nas primeiras 12 horas, seguida de recrescimento, se assemelhando com o grupo controle no restante da curva. **Conclusões:** Na avaliação farmacodinâmica do Clioquinol em um modelo de candidíase sistêmica induzido por *C. albicans*, foi observado que *in vivo*, são necessárias maiores concentrações do que as observadas *in vitro* (EC_{50} *in vivo* (fígado) = 11,98 ug/mL e EC_{50} *in vivo* (rim) = 7,46 ug/mL vs EC_{50} *in vitro* = 0,31 ug/mL, ainda que o efeito máximo foi diferente para os distintos tecidos avaliados, com melhor efeito no rim. Comparando os resultados obtidos *in vitro*, o PH151 mostrou uma melhor atividade *in vivo*. Porém, ainda que isso tenha ocorrido, o PH153 mostrou um efeito *in vivo* maior quando comparado ao PH151, com redução nas UFC em 12 e 36 horas após administração, equivalente a -2LOG nos rins e -2.5 LOG no fígado. Investigações farmacocinéticas em plasma e tecido dos derivados PH 153 e PH 151 estão sendo conduzidas para avaliar se esse melhor efeito se deve a uma distribuição mais pronunciada nos tecidos investigados.