

Avaliação farmacodinâmica in vitro do efeito do Posaconazol sobre as principais espécies de Candida presentes no ambiente hospitalar brasileiro

Marcel de Araújo Seberino¹, João Victor Laureano², Bibiana Verlindo de Araújo^{1,2}

¹Faculdade de Farmácia – UFRGS,

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFRGS



UFRGS **XXV SIC**
PROFESQ **Salão Iniciação Científica**

CS - Ciências da Saúde

INTRODUÇÃO

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.

OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um **modelo farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD)** para descrever o efeito antifúngico do **Posaconazol** contra as espécies de *Candidas*.

Simular 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.

METODOLOGIA

A partir de parâmetros farmacocinéticos descritos na literatura, simulou-se as concentrações plasmáticas totais, alcançadas na circulação após administração de doses orais de 100, 200 e 400mg a cada 12h ou 24h, do Posaconazol ($t_{1/2}$ vida = 24 h). O inóculo para os experimentos foi preparado a partir de colônias de *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, incubadas por 24 horas meio Agar Sabouraud complementado com dextrose, a 35° C (concentração final do meio = 10^5 UFC/mL).

Após, uma alíquota de 100 uL foi adicionada a um frasco contendo 20 mL de meio RPMI-1640 com dextrose, a 35° C. Em intervalos de 1 hora durante 24 horas, foram realizadas as diluições afim de mimetizar o tempo de meia vida do posaconazol, a cada 4 horas foram coletadas amostras de 20 uL, a qual foi feita uma diluição seriada para a quantificação das leveduras (UFC/mL) Figura 1. Todas os experimentos foram realizadas em triplicata e o efeito do posaconazol frente as 3 *Candidas* em função do tempo foi determinada por meio de modelagem usando o modelo de Emax 2 (Figura 2). A modelagem PK / PD modelagem dos perfis efeito tempo foi realizada utilizando o software Scientist® v 2.01. (MicroMath®, EUA).



Figura 1. Contagem das leveduras (UFC/mL)

$$\frac{dN}{dt} = \left\{ \left[k \cdot \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) \right] - \frac{k_{\max} \cdot C_t^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C_t^\gamma} \right\} \cdot N$$

Figura 2. Equação do modelo Emax, onde dn/dt é a alteração no número de fungos em função do tempo, k_0 (h⁻¹) é a constante de geração fungica na ausência do antifúngico, k_{\max} (h⁻¹) e a constante de morte bacteriana máxima na presença do antifúngico, EC_{50} (ug / ml) representa a concentração de posaconazol necessária para produzir 50% do efeito máximo (potência da droga) C_t (ug / ml) é a concentração de fármaco, a qualquer momento (t), γ é o factor de Hill, N (UFC / ml) é o número de fungos viáveis no início da experimento, N_{\max} (UFC / ml) é o número máximo do fungo viável que o sistema permite a crescer.

RESULTADOS E CONCLUSÕES

O modelo aplicado foi capaz de descrever adequadamente curvas de inibição do crescimento e de morte fúngica em função do tempo, para o posaconazol Figura 3. 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. Os parâmetros PK / PD obtidos pela modelagem foram: **EC₅₀** 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* (fármaco apresenta maior potência para tratamento de infecções envolvendo *C. Tropicalis*). Os valores de **kmáx** 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 **Kmáx**, os quais foram de $1,0 \pm 0,62$ h⁻¹, $0,69 \pm 0,22$ h⁻¹ e $0,60 \pm 0,22$ h⁻¹.

Figura 3. Curvas de inibição do crescimento de fungos em função do tempo observada para posaconazol

