



Evento	Salão UFRGS 2015: SIC - XXVII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2015
Local	Porto Alegre - RS
Título	Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica do ciprofloxacino frente a biofilmes de Pseudomonas aeruginosa
Autor	VICTÓRIA ETGES HELFER
Orientador	TERESA CRISTINA TAVARES DALLA COSTA

Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica do ciprofloxacino frente a biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa*

Victória Etges Helfer*, Teresa Dalla Costa

Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, RS

Introdução: Inflamação e infecção crônicas das vias aéreas são as maiores causas de morbidade e mortalidade em pacientes com fibrose cística (FC). O agente patogênico mais frequentemente isolado nesses pacientes é a *Pseudomonas aeruginosa*, sendo a infecção caracterizada pela formação de biofilme. O biofilme protege a bactéria do sistema imune do hospedeiro e dos antimicrobianos. Bactérias com fenótipo de biofilme são várias vezes mais resistentes aos antimicrobianos do que aquelas em estado planctônico fazendo com que os regimes terapêuticos usuais sejam incapazes de erradicar a *P. aeruginosa* das infecções das vias aéreas de pacientes com FC. **Materiais e Métodos:** Visando ampliar o entendimento dessa complexa relação entre biofilmes pulmonares e resistência aos antimicrobianos, o presente trabalho foi dividido em duas fases: farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD). Na fase PK, aprovada pelo CEUA/UFRGS (24140), a penetração pulmonar do ciprofloxacino (CIP) foi avaliada por microdiálise em ratos Wistar machos (250-300 g) saudáveis (G1, controle) e infectados com biofilmes de *P. aeruginosa* (G2). Os ratos foram infectados por inoculação intratraqueal de 0,1 mL de uma suspensão de *beads* de alginato contendo 10^7 UFC/mL de *P. aeruginosa* ATCC 28753. Após 14 dias os ratos foram anestesiados, colocados em respirador artificial, a sonda de microdiálise (CMA 20) foi inserida no pulmão direito e administrou-se CIP 20 mg/kg i.v. Amostras de microdialisado foram coletadas a cada 30 min por 12 h e CIP foi quantificado por cromatografia líquida/fluorescência com método validado. Na fase PD, diferentes concentrações do CIP (0,0625; 0,125; 0,25; 0,5; 1; 10 e 50 µg/mL) foram simuladas em um estudo *in vitro* para a construção das curvas de morte bacteriana/tempo. Para tanto o biofilme foi pré-formado em blocos de acrílico através de sua submersão em caldo MH contendo 10^2 UFC/mL de *P. aeruginosa* e incubados a 37 ± 1 °C por 24 h. Os blocos contendo biofilme foram secos e transferidos para caldo MH contendo as diferentes concentrações de CIP ou caldo sem fármaco (controle). Em tempos pré-determinados (0, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 e 24 h), amostras de caldo (bactéria planctônica) e um bloco (biofilme) foram retirados do meio, os biofilmes foram dispersos em vórtex e as amostras foram diluídas e plaqueadas para a contagem bacteriana. Os experimentos foram realizados em triplicata. **Resultados:** Não foram observadas diferenças nas constantes de eliminação ($0,23 \pm 0,03$ h⁻¹ e $0,22 \pm 0,06$ h⁻¹) e meia-vida ($3,0 \pm 0,4$ h e $3,3 \pm 0,8$ h) entre G1 e G2, respectivamente. Uma exposição pulmonar ao CIP significativamente menor foi observada em G2 ($8,4 \pm 1,8$ µg·h/mL) comparado com G1 ($15,8 \pm 6,6$ µg·h/mL) ($\alpha = 0,05$), indicando penetração pulmonar reduzida nos animais infectados. O pico pulmonar do CIP no G1 ($12,6 \pm 3,2$ µg/mL) foi em média 2,3 vezes maior do que o obtido no G2 ($5,5 \pm 3,0$ µg/mL). A concentração inibitória mínima (CIM) do CIP frente a *P. aeruginosa* foi de 0,125 µg/mL e a concentração inibitória mínima do biofilme (MBIC) foi de 0,5 µg/mL. Nos experimentos de morte bacteriana *in vitro* a CIM não foi capaz de erradicar as bactérias tanto na forma planctônica quanto na forma de biofilme, enquanto a MBIC foi eficaz apenas frente às bactérias planctônicas, havendo recrescimento do biofilme após 16 h de tratamento. A concentração capaz de erradicar o biofilme *in vitro* foi 50 µg/mL (100 x MBIC). **Conclusão:** Os resultados mostram que pulmões infectados com biofilmes de *P. aeruginosa* não são expostos a concentrações de CIP necessárias para a erradicação bacteriana, havendo a necessidade de otimização dos esquemas posológicos.

Agradecimentos: CNPq/Brasil pela bolsa IC e financiamento.