

Avaliação do papel da glicoproteína-P na penetração pulmonar do ciprofloxacino

Camila Neris dos Santos, Teresa Dala Costa
Centro Bioanalítico de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, UFRGS

Introdução

A glicoproteína-P (P-gp) é um transportador de efluxo expresso nas principais barreiras biológicas do organismo². Quando o efluxo envolve fármacos ocorre uma redução da penetração tecidual e concentrações sub-terapêuticas atingidas no local de ação podem comprometer os tratamentos farmacológicos. Ciprofloxacino (CIP), como outras fluorquinolonas, são antimicrobianos de amplo espectro empregadas no tratamento de infecções pulmonares. Esses fármacos são relatadas como substrato para P-gp¹ e essa pode ser uma das causas de falhas terapêuticas e surgimento de resistência bacteriana. A penetração tecidual de fármacos pode ser avaliada por microdiálise, uma técnica minimamente invasiva baseada no princípio da diálise. Através da microdiálise pode-se acessar a fração livre do fármaco, responsável pela atividade biológica, na biofase e, com uso de inibidores de P-gp, avaliar a influência dessa na penetração tecidual.

Objetivos

Determinar a influência da P-gp na penetração pulmonar do CIP através de microdiálise com auxílio do inibidor de P-gp tariquidar (TAR), que é um inibidor de terceira geração, específico, potente e com efeito de modulação prolongada.

Materiais e Métodos

Os experimentos foram aprovados pela CEUA/UFRGS (211609). Utilizaram-se ratos Wistar machos (250-300 g) que foram anestesiados do carbamato de etila (1,25 g/kg) previamente à cirurgia. Quatro grupos foram utilizados (n = 6-11/grupo): dois para determinação das concentrações plasmáticas totais, coletada através da carótida após dose i.v. bolus de CIP 7 mg/kg pela veia femoral com e sem associação de TAR (15 mg/kg i.v. bolus) 30 min antes do antimicrobiano; dois para coleta de amostra de concentração livre pulmonar de CIP através de sonda de microdiálise (CMA/20, 4 mm, cutoff 20 kDa) após as mesmas doses de CIP com e sem TAR. Para os experimentos de microdiálise os animais foram colocados em ventilador artificial (Harvard Apparatus Model 683, frequência de 64-68 min⁻¹ e volume de ar de 2,5 mL). As amostras de microdializado foram coletadas a cada 30 min por 12 h. Amostras de sangue foram coletadas pré-dose (tempo zero) e 0,08; 0,25; 0,5; 1, 2, 4, 6, 8 e 12 h pós-dose. CIP foi quantificado nas amostras por LC/fluorescência com método validado³. Sondas de microdiálise foram previamente calibradas *in vivo* por retrodiálise (11,3 ± 1,9%). Parâmetros farmacocinéticos determinados por abordagem não-compartimental e comparados por teste "t" de Student ($\alpha = 0,05$).

Resultados

Na Tabela 1 estão apresentados os parâmetros farmacocinéticos do CIP determinados para o plasma total nos grupos com e sem TAR (Figura 1). Com a administração de TAR observou-se diminuição significativa de *clearance* (CL) e volume de distribuição (Vd) e aumento de área sob a curva ASC_{0-∞} e meia-vida (t_{1/2}) ($\alpha = 0,05$). No pulmão (Figura 2), não foram observadas alterações significativas na meia-vida e na ASC do grupo TAR em relação ao controle. Desse modo, a diminuição do fator de penetração médio (fT) do grupo TAR (0,5) em relação ao grupo controle (fT = 1,2) deve-se ao aumento da ASC plasmática devido ao uso do inibidor de P-gp e não a penetração pulmonar alterada do CIP.

Referências

- BRILLAULT, J.; DE CASTRO, W.; COUET, W. *Antimicrob. Agents Chemother.* v. 54, p.543-545, 2010.
- MISTRY, P.; STEWART, A.J.; DANGERFIEL, W. et al. *Cancer research* v. 61, p.749-758, 2001.
- ZIMMERMANN, E.S. et al. *Biomed. Chromatogr.* 2015 (aceito publicação)

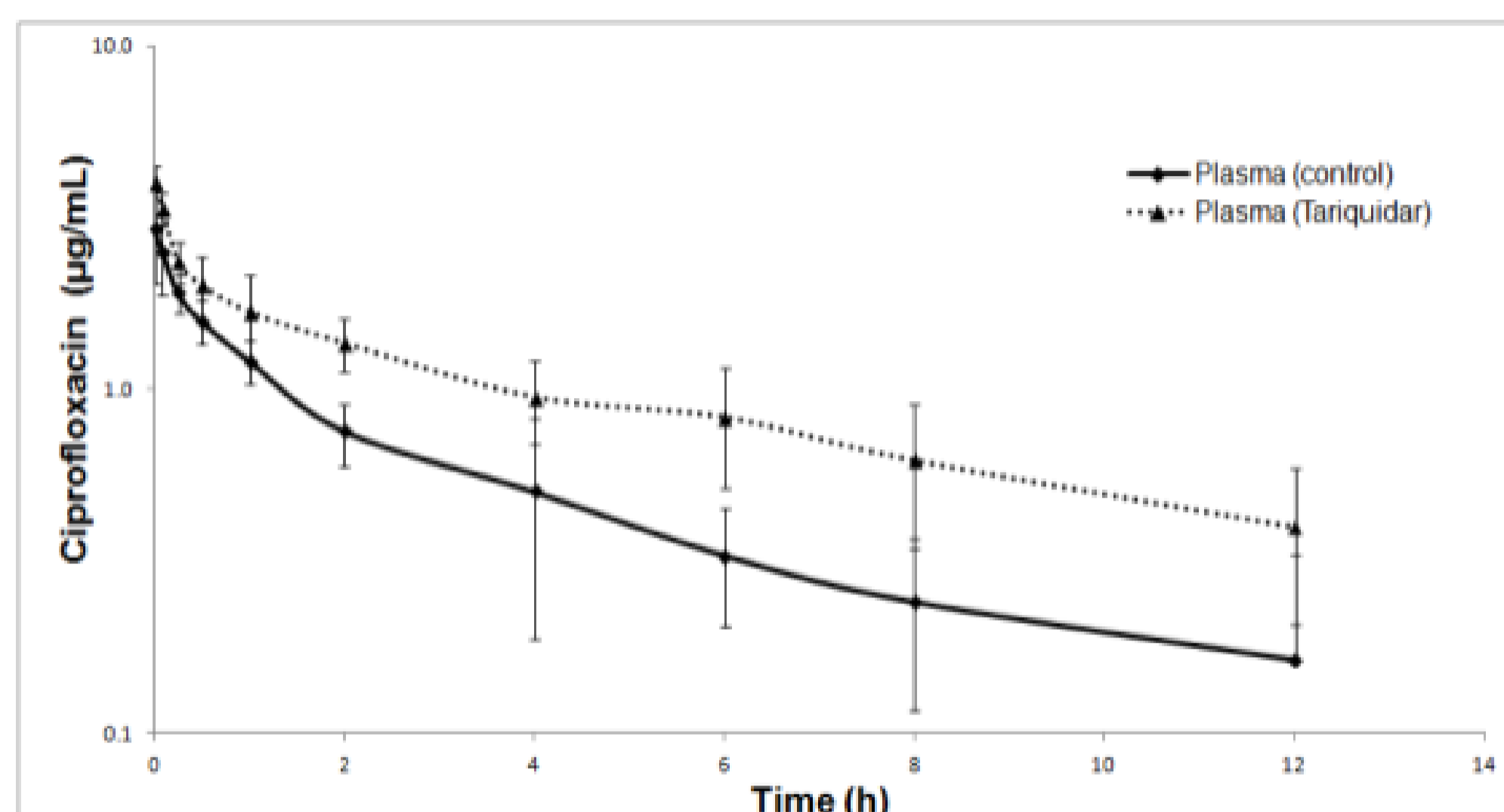


Figura 1. Perfis plasmáticos médios de CIP após dose i.v. bolus de 7 mg/kg sem (♦) e com (▲) administração previa de TAR i.v. (15 mg/kg). (Média ± D.P.)

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos plasmático após CIP 7 mg/kg i.v. bolus na ausência (controle) e presença de TAR (15 mg/kg) a ratos Wistar

Parâmetros Farmacocinéticos	Grupo Controle (n=11)	Grupo Tariquidar (n=6)
λ (h ⁻¹)	0,20 ± 0,06	0,14 ± 0,05
t _{1/2} (h)	3,7 ± 0,9	5,2 ± 1,4*
ASC _{0-∞} (µg·h/mL)	6,20 ± 1,42	14,18 ± 4,69*
CL (L/h/kg)	1,19 ± 0,30	0,54 ± 0,18*
Vd (L/kg)	4,76 ± 1,01	3,73 ± 0,58*

Teste "t" Student, $\alpha = 0,05$

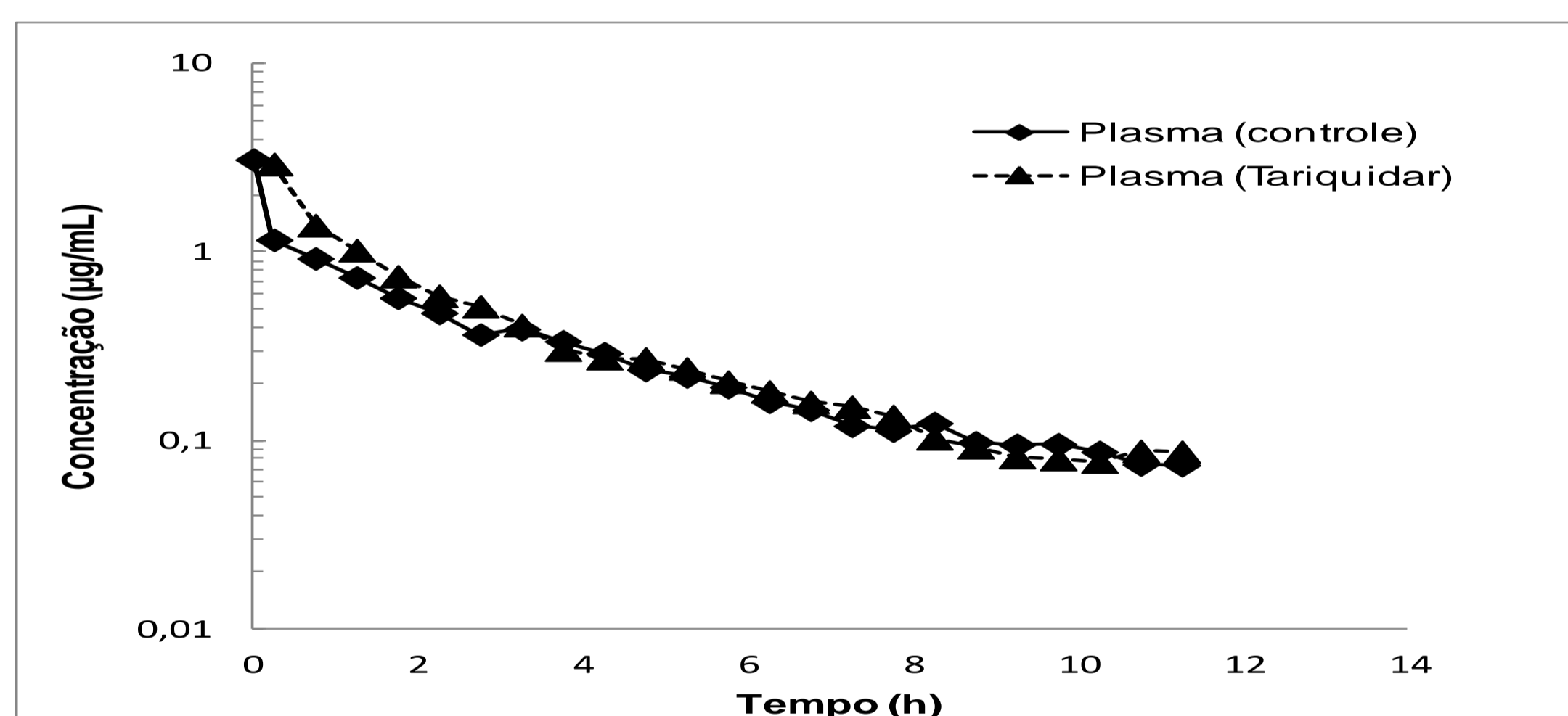


Figura 2. Perfis pulmonares livres médios de CIP após dose de i.v. bolus de 7 mg/kg sem (●) e com (▲) administração previa de TAR (15 mg/kg). (Média ± D.P.)

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos pulmonares após CIP 7 mg/kg iv na ausência (controle) e presença de TAR (15 mg/kg) a ratos Wistar.

Parâmetros Farmacocinéticos	Grupo Controle (n=10) Pulmão	Grupo Tariquidar (n=7) Pulmão
λ (h ⁻¹)	0,17 ± 0,07	0,27 ± 0,08*
t _{1/2} (h)	4,6 ± 1,4	2,9 ± 1,2*
ASC _{0-∞} (µg·h/mL)	5,2 ± 0,6	4,9 ± 1,3
fT	1,2	0,5

Teste "t" Student, $\alpha = 0,05$

Conclusões

Pode-se concluir que a P-gp não influencia na penetração pulmonar do CIP quando esse é administrado pela via i.v., mas causa alteração significativa na sua distribuição corporal e eliminação renal. É necessário investigar o papel da P-gp após administração pulmonar dessa fluoroquinolona.