



| | |
|-------------------|---|
| Evento | Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS |
| Ano | 2014 |
| Local | Porto Alegre |
| Título | Avaliação do Papel da Glicoproteína-P na Penetração Pulmonar do Levofloxacino |
| Autor | CAMILA NERIS DOS SANTOS |
| Orientador | TERESA CRISTINA TAVARES DALLA COSTA |

Avaliação do Papel da Glicoproteína-P na Penetração Pulmonar do Levofloxacino

O levofloxacino (LEVO) é uma fluoroquinolona de 2ª geração de uso sistêmico indicada para o tratamento de infecções bacterianas do trato respiratório (pneumonias, sinusites, bronquites) e urinário (prostatites e infecções urinárias complicadas). Apesar da boa penetração tecidual, estudos *in vitro* indicam que as fluoroquinolonas são substrato para transportadores de efluxo como a glicoproteína-P (P-gp). A P-gp é um transportador de efluxo expresso nas principais barreiras biológicas do organismo, reduzindo a penetração de fármaco nos tecidos que possuem alta expressão, como o pulmão. A penetração tecidual de fármacos pode ser avaliada *in vivo* utilizando-se a microdiálise, uma técnica minimamente invasiva baseada no princípio da diálise. Através da microdiálise pode-se acessar a fração livre do fármaco na biofase, responsável pela atividade biológica. Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi determinar a influência da P-gp na penetração pulmonar do LEVO 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.

Os experimentos foram aprovados pela CEUA/UFRGS (211609). Na determinação dos perfis plasmáticos e teciduais do LEVO foram utilizados ratos Wistar machos (250-300 g) anestesiados com carbamato de etila (1,25 g/kg i.p.). O LEVO foi administrado i.v. *bolus* (7 mg/kg) através da veia femoral com e sem TAR. O TAR foi administrado 30 min antes pela via i.v. (15 mg/kg). As amostras (sangue e microdialisado) foram coletadas em tempos pré-determinados por até 12 h e posteriormente analisadas através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) com detecção por fluorescência utilizando-se método previamente validado.

Os parâmetros farmacocinéticos médios ($n = 6$ /grupo) obtidos para o plasma total foram meia-vida ($t_{1/2}$) de $4,9 \pm 0,6$ h, área sob a curva ($ASC_{0-\infty}$) de $13,0 \pm 2,0$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, volume de distribuição (Vd) de $3,23 \pm 0,43$ L/kg e depuração (CL) de $0,55 \pm 0,08$ L/h/kg. A administração sistêmica de TAR não alterou a farmacocinética plasmática do LEVO ($\alpha = 0,05$). No pulmão, o grupo controle (sem TAR) apresentou um $t_{1/2}$ de $3,0 \pm 0,8$ h, $ASC_{0-\infty}$ $4,9 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ gerando um fator de penetração médio (fT) de 0,69, assumindo-se uma ligação a proteínas plasmáticas de 45%. Quando associado com TAR observou-se para o LEVO uma $t_{1/2}$ de $4,8 \pm 1,6$ h, $ASC_{0-\infty}$ $6,9 \pm 2,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, gerando um fT médio de 0,81, indicando que não houve alteração significativa na penetração pulmonar do fármaco na presença do inibidor de P-gp ($\alpha = 0,05$). Como a P-gp localiza-se na porção apical das células, investigou-se a administração intratraqueal do LEVO na presença e ausência de TAR. Após a administração intratraqueal (7 mg/kg) o grupo controle plasmático apresentou um $t_{1/2}$ de $4,4 \pm 0,4$ h, $ASC_{0-\infty}$ $5,3 \pm 1,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ levando a uma biodisponibilidade de 40%. O grupo pulmonar controle apresentou $t_{1/2}$ de $3,6 \pm 0,9$ h, $ASC_{0-\infty}$ $3,1 \pm 1,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ e um fT de 1,1. No grupo pulmonar TAR observou-se aumentou da $ASC_{0-\infty}$ para $5,8 \pm 1,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, praticamente dobrando a penetração pulmonar do LEVO (fT médio 2,0), sem alteração significativa na meia-vida ($\alpha = 0,05$).

Pode-se concluir que a P-gp influencia a penetração pulmonar do LEVO quando administrado pela via intratraqueal, mas não quando administrado pela via i.v. Como o fT pulmonar do LEVO é menor do que a unidade após administração i.v., pode-se inferir que outros transportadores de efluxo, que não a P-gp, atuam na distribuição pulmonar dessa fluoroquinolona.