



PIBIC-CNPq

Determinação das concentrações livres de cefalosporina e de metronidazol por microdiálise em ratos Wistar

PKPERITON

Autores: Eduarda Possa, Michele Vaz dos Anjos, Larissa Bergoza, Gisele da Silva da Fonseca, Leandro Tasso

INTRODUÇÃO / OBJETIVO

Peritonite é a resposta inflamatória da serosa peritoneal a uma agressão, podendo causar sepse e levar a óbito¹. Nestes casos, o uso de cefepima (CEF) e metronidazol (MTZ) em conjunto é indicado para conter a infecção². As infecções geralmente se apresentam nos espaços extravasculares e a determinação das concentrações livres nas biofases de interesse pode ser realizada pelo emprego da técnica de microdiálise³. O objetivo do trabalho foi a determinação das concentrações livres e os parâmetros farmacocinéticos da CEF e MTZ no plasma e no fluido peritoneal de ratos Wistar por microdiálise.

MATERIAL E MÉTODOS



Protocolo aprovado pela CEUA/UCS nº 007/2020



Ratos Wistar machos (n=8)
Peso aprox. 350g



Anestesia com carbamato de etila 1,25 mg/kg i.p



Laparotomia e implantação das sondas (CMA 20)

Os animais foram divididos em grupos para Cefepima e Metronidazol, sendo a administração do fármaco, coleta e quantificação de amostras realizadas nas seguintes condições:

Tabela 1. Esquema de administração e coleta dos fármacos

	Cefepima	Metronidazol
Local de implantação da sonda	Alças intestinais	Alças intestinais e artéria femoral
Dose fármaco	110 mg/kg	30 mg/kg
Via de administração	I.v. Veia femoral	I.v. Veia femoral
Coleta de sangue	Artéria femoral	
Tempo de coleta	4 horas	7,5 horas
Quantificação	LC-ESI-QTOF-MS	HPLC-UV-VIS

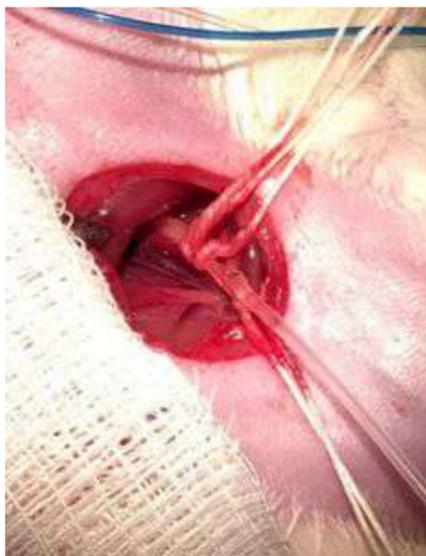


Figura 1. Implantação da sonda na artéria femoral e canulação da veia para coleta de sangue



Figura 2. Implantação de sonda entre as alças intestinais

Após a quantificação, foi realizada análise farmacocinética não-compartimental através do software Phoenix WinNonlin 6.4.

RESULTADOS

Após a quantificação, obteve-se os perfis de concentração x tempo, cujos resultados podem ser observados na figura a seguir:

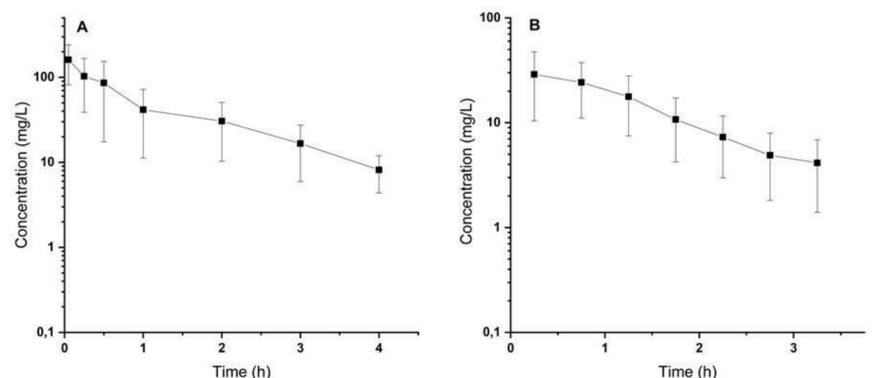


Figura 3. Perfis médios de concentração versus tempo para as concentrações totais de cefepima em plasma (A) e para as concentrações livres de cefepima no fluido peritoneal (B) de ratos Wistar após a administração de 110 mg/kg iv bolus.

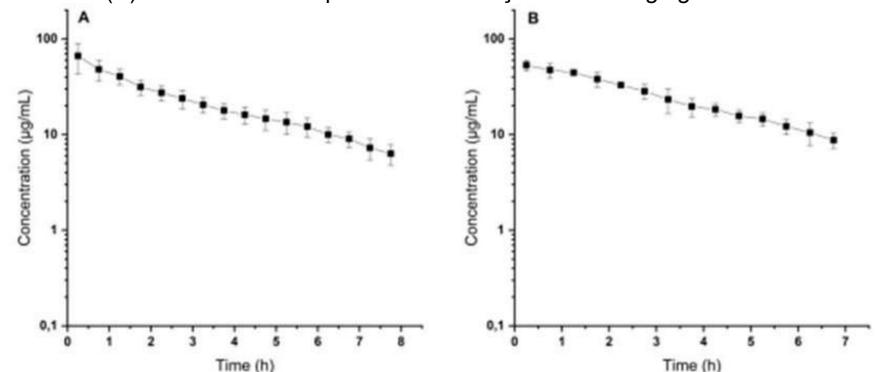


Figura 4. Perfis médios de concentração versus tempo para as concentrações totais de metronidazol em matriz sanguínea (A) e para as concentrações livres de metronidazol no fluido peritoneal (B) de ratos Wistar após a administração de 30 mg/kg iv bolus.

Após a análise não-compartimental foram obtidos os parâmetros farmacocinéticos descritos na tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos após análise não-compartimental

Parâmetro	Cefepima		Metronidazol	
	Plasma	Microdialisado peritoneal	Microdialisado peritoneal	Microdialisado sanguíneo
Tempo de meia vida (h)	1,10 ± 0,04	0,94 ± 0,07	1,71 ± 0,29	2,24 ± 0,07
Área sob a curva (h*mg/L)	137,12 ± 25	46,53 ± 14,28	182,18 ± 8,07	157,66 ± 14,24
Clearance (L/h/kg)	0,73 ± 0,13	-	-	0,146 ± 0,009
Vol. Distribuição (L/kg)	1,08 ± 0,05	-	-	0,616 ± 0,02

É possível observar uma concentração maior no plasma do que no microdialisado, e também maiores valores de área sob a curva, devido ao fato de que na matriz plasma, pode-se encontrar o fármaco em suas duas formas: livre e ligado, enquanto no microdialisado a quantificação ocorre somente quanto à fração livre.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível determinar as concentrações livres da CEF e MTZ, bem como os parâmetros farmacocinéticos dos mesmos, tanto em plasma quanto no microdialisado peritoneal. Ambos os fármacos atingiram concentrações superiores à CIM (concentração inibitória mínima) para os microorganismos causadores das peritonites (>4 mg/L)⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]Petroianu A, Carneiro B, Rodrigues F, Rocha R. Comparison between several treatments for fecal peritonitis in rat. *Rev Col Bras Cir.* 2002; 29(1):43–8.
- [2] Mazuski, John E et al. "The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection." *Surgical Infections* vol. 18,1 (2017): 1-76.
- [3]Sabroe JE, Ellebaek MB, Qvist N. Intraabdominal microdialysis methodological challenges. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(8):671–7.
- [4]Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos. 2021.