

Avaliação da capacidade *in vitro* da transposição do mimetismo da barreira hematoencefálica da formulação contendo poloxâmeros e levofloxacina.

Bianca Faccioli Ehmke*, Marcelo Lancellotti.

Resumo

A barreira hematoencefálica (BHE) é composta por células endoteliais interligadas envoltas por pericitos e prolongamentos de astrócitos. Ela consiste numa interface complexa e dinâmica, entre a circulação sistêmica e o sistema nervoso central (SNC), servindo para manter a homeostase iônica do microambiente do SNC e como proteção contra compostos tóxicos, fármacos e patógenos. A levofloxacina é um antimicrobiano sintético que pertence à classe das fluorquinolonas e possui baixa penetração no fluido cérebro-espinhal. Portanto, a associação do fármaco com um incipiente que consiga passar pela BHE seria de suma importância. Assim, o projeto teve como objetivo avaliar se a formulação de poloxâmero associado a levofloxacina conseguiria passar pela barreira hematoencefálica. Os resultados obtidos indicaram que não houveram diferenças significativas na passagem pela BHE das formulações com poloxâmeros quando comparadas com formulação pura dos fármacos em questão.

Palavras-chave:

Barreira hematoencefálica, levofloxacina, poloxâmeros.

Introdução

A barreira hematoencefálica (BHE) é composta por células endoteliais interligadas envoltas por pericitos e prolongamentos de astrócitos. Sua função é proteger o sistema nervoso central (SNC)^{1,2}. A levofloxacina é um antimicrobiano sintético que pertence à classe das fluorquinolonas que age no complexo da DNA girase e topoisomerase IV do microrganismo. O composto apresenta baixa penetração no fluido cérebro-espinhal e é altamente bactericida *in vitro*³. Dessa maneira, avaliar a formação de nanopartículas contendo o fármaco levofloxacina para que esse fosse capaz de atravessar a BHE mimetizada *in vitro* e atingir possíveis microrganismos que estivessem instalados seria de grande interesse para o tratamento de doenças que acometem o SNC.

Resultados e Discussão

Os tempos de coleta realizados após a administração da formulação (fármaco + poloxâmero) foram definidos como sendo 3 horas, 6 horas e 24 horas.

Os dados obtidos são observados na Figura 1.

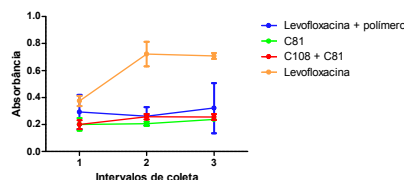


Figura 1: Absorbância em relação aos intervalos de coleta das diferentes formulações contendo levofloxacina ou ciprofloxacina com diferentes poloxâmeros.

De acordo com a Figura 1 e com base nos resultados obtidos através das análises estatísticas foi possível concluir que não houveram diferenças significativas entre as formulações desenvolvidas.

O fato das formulações não terem atravessado a BHE foi suposto devido as propriedades físico-químicas das formulações de poloxâmeros utilizadas, inviabilizando que a BHE fosse atravessada, o que impediu a liberação completa do fármaco.

Uma possibilidade para dar continuidade ao projeto inicial seria alterar a formulação composta pelos poloxâmeros para formulações compostas por micelas.

Micelas são agregado de moléculas em suspensão, ou seja, compostos que possuem características polares e apolares simultaneamente, no seio de um colóide. Elas podem ser formadas de fosfolipídeos (lipídeos complexos), por exemplo, onde a parte polar ou hidrofílica fica rodeada de água, e a parte apolar ou hidrofóbica (caudas hidrocarbonadas), ficam sequestradas no interior

Dessa maneira, o fármaco em questão ficaria retido dentro do interior da micela. Ao entrar em contato com a BHE, a membrana das micelas se fundiriam com a barreira uma vez que ambas deveriam conter os mesmos constituintes, liberando o composto para o interior da barreira. Dessa maneira o composto chegaria de maneira efetiva e atuaria como o esperado.

Conclusão

Concluiu-se que as formulações de poloxâmeros não auxiliaram na passagem do fármaco através da barreira hemato-encefálica como previsto.

Uma possibilidade seria alterar a composição das formulações de poloxâmeros por micelas, ocorrendo a fusão dessas com a BHE e o fármaco que estaria contido em seu interior seria liberado diretamente para o interior, possibilitando a ação da maneira adequada.

Agradecimentos

CNPq-PIBIC/UNICAMP.

¹ Petty M. A., Lo E. H. Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. *Prog Neurobiol* 68: 311-323, **2002**.

² Haseloff, R. F., Blasig, I. E., Bauer, H., C. et al. In search of the astrocyte factor(s) modulating blood-brain barrier functions in brain capillary endothelial cells in vitro. *Cell Mol Neurobiol*. 25 (1): 25-39, **2005**.

³ Waters V., Smyth A. Cystic fibrosis microbiology: Advances in antimicrobial therapy. *J Cyst Fibros*. 14 (5): 551-60, **2015**.