Associação de antibióticos à Fosfatos de Cálcio para o tratamento de infecções

Andréa Machado Costa[a], Luís Felipe Morgado Alves[b], Victor Hugo Souza Lima[a,b,c], Carlos Alberto Soriano de Souza[a], Elena Mavropoulos[b], Alexandre Malta Rossi[a,b]

(a) Laboratório de Biocerâmicas/COMAN, CBPF, RJ, Brasil
(b) Laboratório de Cultura de Células/COMAN, CBPF, RJ, Brasil
(c) Unidade de pesquisas Clinicas do Hospital Universitário Antônio Pedro HUAP-UFF, RJ, Brasil .

Infecções no tecido ósseo

As infecções dos tecidos calcificados abrangem doenças que acometem os ossos e articulações como a osteomielite, a infecção articular periprotética e a artrite séptica, assim como doenças que acometem a região da cavidade oral, como a cárie dental, a periodontite e a peri-implantite. São geralmente causadas pela ação de bactérias, e seu tratamento envolve, em sua maioria, a administração de antibióticos e intervenção cirúrgica. Vale ressaltar que, a solução definitva depende de um diagnóstico rápido e preciso, para evitar que a infecção se torne crônica, o que levaria a um aumento de morbidade no tecido atingido, aumento no tempo de internação, acometimento do paciente e aumento no número de cirurgias de revisão..

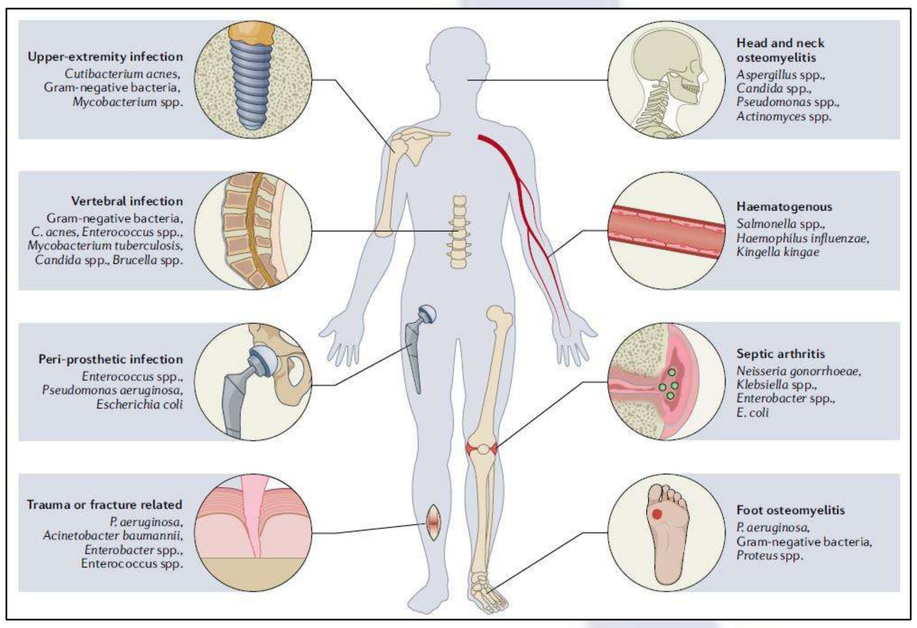


Fig. 1 Patógenos encontrados em infecções do tecidos ósseo.

O sangue flui dentro do osso cortical na cavidade medular através das artérias e é retornado pelas veias periosteais que pertencem ao tecido muscular adjacente. A distribuição de fármacos no tecido ósseo é reduzida uma vez que a circulação sanguínea na região periférica, mais densa, é limitada. A Figura 3 mostra o fluxo sanguíneo em diferentes órgãos, na medula óssea e no tecido ósseo.

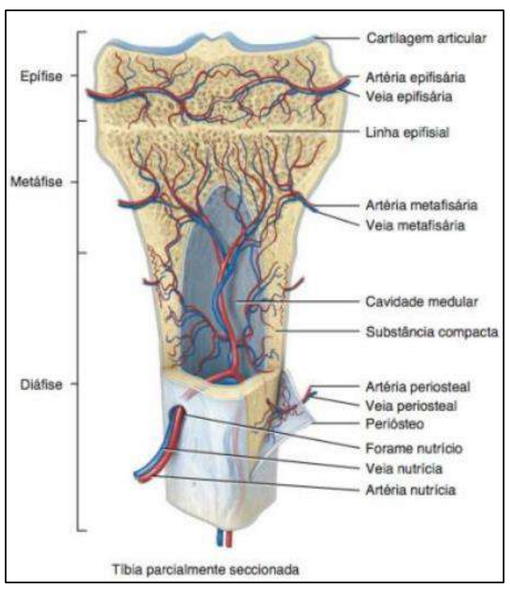


Fig. 2 Rede vascular de osso longo.

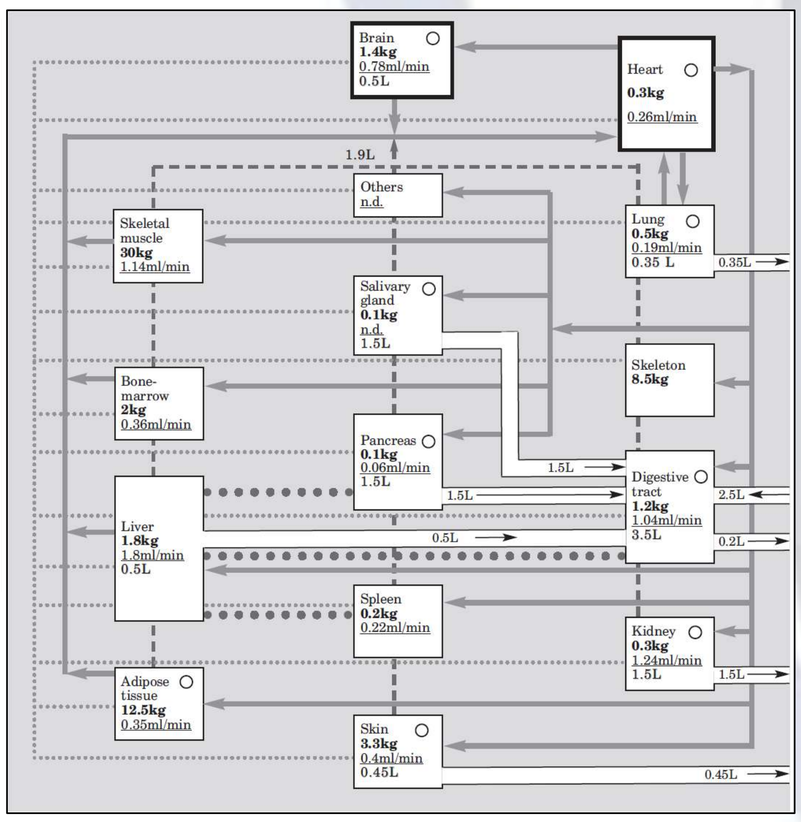


Fig. 3 Parâmetros fisiológicos em homeostase do organismo humano.

Antibióticos no Tratamento de Infecções Ósseas

O sucesso da terapia antimicrobiana depende em grande parte do grau de penetração das drogas no tecido ósseo e da manutenção dos níveis de concentração mínima inibitória do fármaco na região a ser tratada. A Tabela abaixo ilustra valores de concentração sérica e no tecido ósseo de fármacos administrados via oral e parenteral.

Table 1
Common antibiotic used for systemic therapy of osteomyelitis and their kinetics profile (C_{max} denotes time at maximum serum concentration; $t_{1/2}$ represents half-life and V_d denotes volume of distribution).

Drugs	Dose	C_{max} (h)	$t_{1/2}$	Protein binding	V_d	Clearance and metabolism	Serum concentration	Bone concentration
Ciprofloxacin	200 mg IV		4–6 h	20–40%	78.41 ± 13.17 L in elderly patients	50–70% through urine as un-metabolized drug and 10% as metabolite; 18.39 ± 4.15 L/h Clearance in aged people	1< to about 4 mg/kg	1–3 mg/kg (skull bone); 2 mg μg/g (medullary); 1.4 mg μg/g (cortical)
Levofloxacin	500 mg	2.8 and 5.2 μg/mL within 1–2 h	6–8 h	24 to 38%	1.1 L/kg	87% through urine unmetabolized; <5% in urine as desmethyl and *N*-oxide metabolites	7.5 μg/mL	7.4 (medullary) 3.9 (cortical) (μg/g)
Moxifloxacin	400 mg IV	3.4–4.5 within 1–1.5 h	11.5–15.6 h	32% (*in vitro*) 48% otherwise		20% through urine and 25% via faeces and 52% as via glucuronide and sulfate conjugation	4.9	1.9 (medullary) 1.3 (cortical) (μg/g)
Linezolid	600 mg oral	11.99 ± 3.67 μg/mL	Variable 4.71 ± 1.23 h	31% 14.78% (range, 3.85 to 32.03%)	0.71 ± 0.25 L/kg of body weight	Liver by oxidation of morpholine ring Clearance is variable	23	8.5 (μg/g)
Daptomycin	4–6 mg/kg	57.8 (3.0) μg/mL 93.9 (6.0) μg/mL	8 h	90–93%	0.096 (0.009) L/kg at steady state	8.3 (1.3) mL/h/kg Mostly by kidney		3.3–3.4 μg/g at hip bone
Ceftriaxone	50 mg/kg IV	216 μg/mL within 0.5–1 h	7–8 h	95%	338 mL/kg	0.58–1.45 L/h biliary and renal excretion	104 (1 g IV)	20 (μg/g)
Ceftizidime		45 and 90 within 20–30 min	1.9 h with IV	<10%		Renal (80–90% unchanged)	150	5 (μg/g)
Cefepime			2 h	20%	120 (±8) mL/min		73 ± 24	74 ± 12 (cancellous) 68 ± 16 (cortical) (μg/g)
Clindamycin	150 mg oral	2.5 μg/mL within 45 min	2.4 h	>90%		Renal and fecal excretion	8.5 (with 600 mg dose)	3.5 (μg/g)
Metronidazole			8 h	<20%		Renal clearance	34	27 (μg/g)
Doxycycline			12–24 h	80–90%		Bile and urine	6 (200 mg IV)	0.13 (μg/g)

Adsorção e liberação de antibióticos pela HA

O grupo de Biomateriais do CBPF tem investigado a associação de nanoparticulas de hidroxiapatita (nHA) com diversos fármacos para o tratamento de doenças dos tecidos calcificados. Neste caso, microesferas de alginato contendo HA e antibióticos como clorexidina, doxiciclina, minoxiclina, e mais recentemente, vancomicina foram produzidas visando aplicações no tratamento de infecções e reparo ósseo. Neste trabalho são apresentados os resultados de estudos de sistemas de liberação sustentada de fármacos usando microesferas de alginato, com dimensões de 425-600 μm de diâmetro, contendo hidroxiapatita nanocristalina (nHA) e antibióticos.

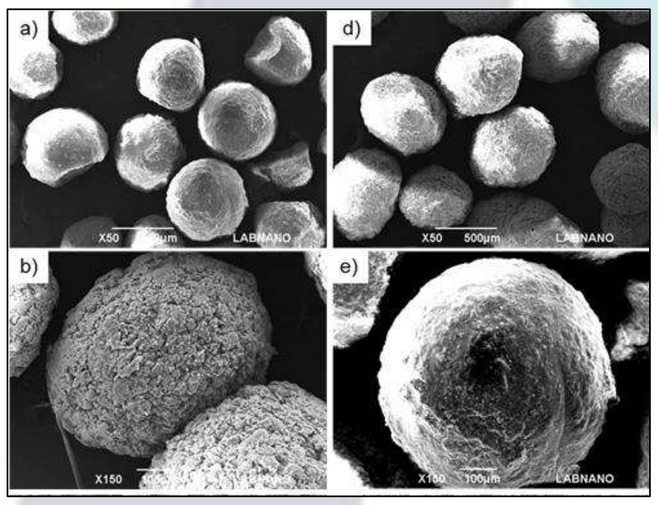


Fig. 4 Microesferas emmatriz de alginato contendo nanoparticulas de hidroxiapatita e vancomicina.

O perfil de liberação de VANCO (% de liberação cumulativa) de pó de nHA (nHAVANCO) e de microesferas de nHA (nHAVANCO-ALG) sugere uma liberação rápida de ~80% do VANCO para a amostra em pó de nHA após 4 h, e no caso das microesferas de nHA ocorreu uma liberação mais lenta, onde cerca de 25% foi liberada nos tempos iniciais e cerca de 40% de VANCO ao longo de 25 dias Os ensaios microbiológicos indicaram valores de CMI similares para ambos os grupos, que inibiram o crescimento bacteriano a partir de 3,1 mg/mL após 1 dia e 3 dias, 6,3 mg/mL após 7 dias e 17 dias e 12,5 mg/mL após 25 dias de incubação em tampão PBS. Os resultados mostraram que o pó de nHA ou microesferas carregadas com VANCO foram microbiologicamente ativos para amostras submetidas até 25 dias de dessorção.

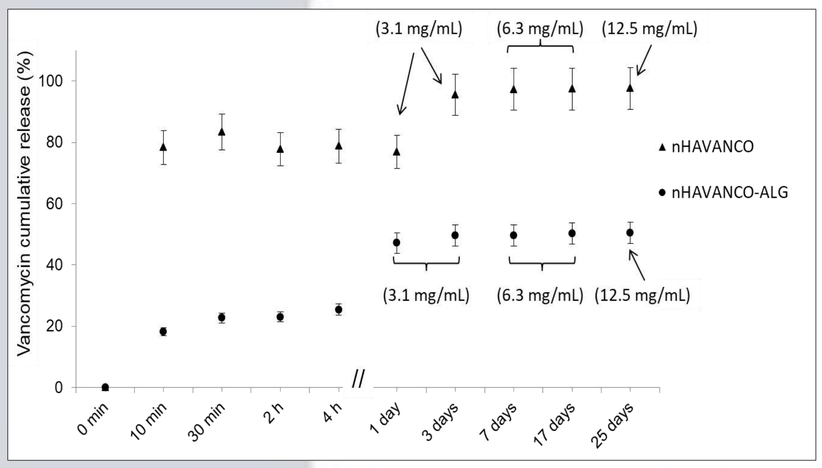
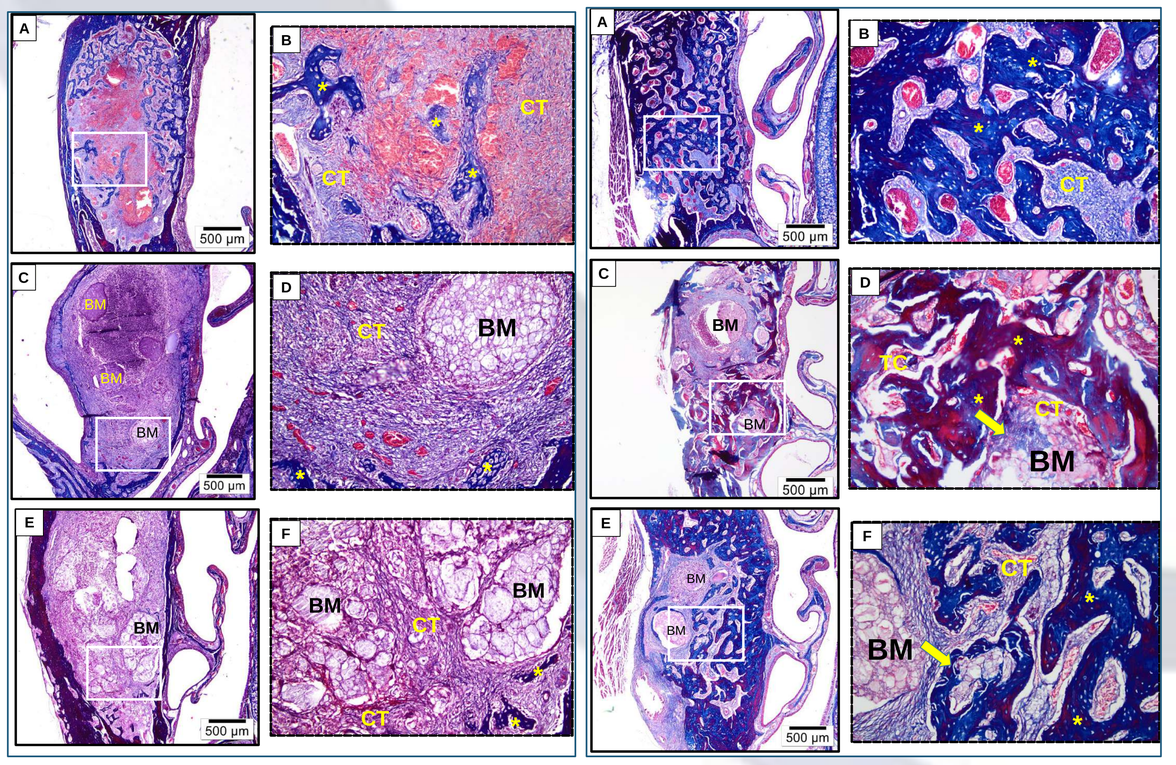


Fig.5 `Perfil de liberação de antibiótico em nHA e em microesferas de nHA e valores de concentração mínima inibitória.

Após 7 dias de pós-operatório, o grupo controle (coágulo) apresentou maior volume de osso neoformado, (33,6%) quando comparado ao HA (5,6%) e HAVANCO (8,6%) no mesmo período experimental ($p<0,0001$). No período experimental de 42 dias, foi possível observar um aumento do volume de osso neoformado em todos os grupos experimentais em relação ao período de 7 dias ($p<0,05$). O grupo coágulo apresentou os melhores resultados para osso neoformado (70%) comparado ao HA (31,6% ; $p<0,0001$) e HAVANCO (54,8%; $p=0,002$). Além disso, após 42 dias, o grupo HAVANCO (54,8%) apresentou maior volume de osso neoformado em relação ao grupo HA (31,6%).



Referencias:

[1] I. K. Sigmund, M. A. McNally, Diagnosis of bone and joint infections, Orthopaedics and Trauma, Volume 33, Issue 3, June 2019, Pages 144-152
[2] S. Irani, Orofacial bacterial infectious diseases: An update. J Int Soc Prevent Communit Dent 2017;7:S61-7.
[3] S. Mondal, S. V. Dorozhkin, U. Pal, Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2018 Jul;10(4):e1504
[4] Uwe Marx, Heike Walles, Silke Hoffmann, 'Human-on-a-chip' Developments: A Translational Cuttingedge Alternative to Systemic Safety Assessment and Efficiency Evaluation of Substances in Laboratory Animals and Man?, ATLA 40, 235–257, 2012