

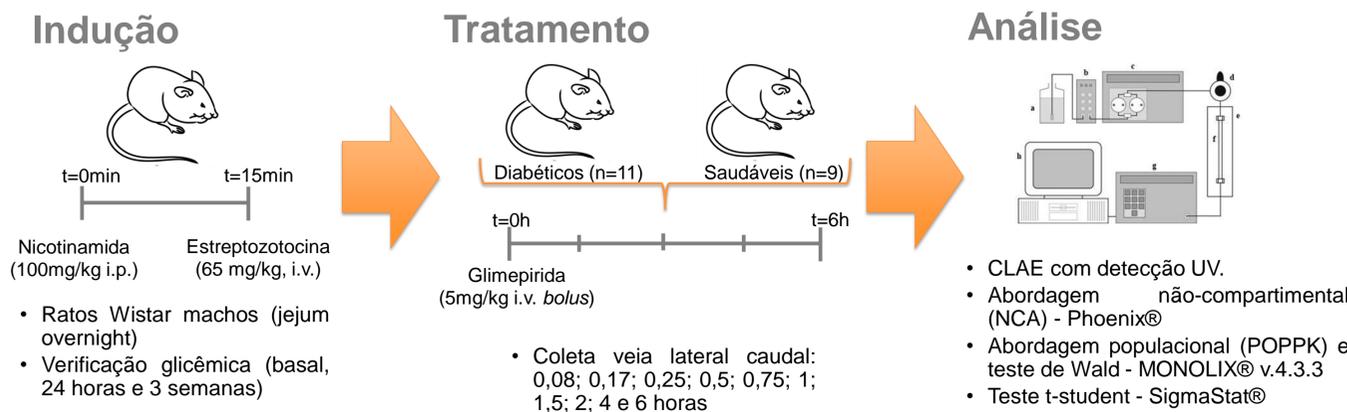
VARIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DA GLIMEPIRIDA EM MODELO DE DIABETES INDUZIDO POR ESTREPTOZOTOCINA/NICOTINAMIDA EM ROEDORES

Geórgia Silva Pinto, Bibiana Verlindo de Araujo
Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, Brasil

INTRODUÇÃO

Clinicamente, a diabetes pode gerar alterações na homeostase, eventualmente alterando parâmetros farmacocinéticos (PK) envolvidos na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de fármacos. Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi investigar alterações na farmacocinética da glimepirida em animais diabéticos tipo II induzidos por estreptozotocina/nicotinamida através de abordagem farmacocinética populacional (POPPK).

MATERIAIS E MÉTODOS



O modelo PK foi escolhido com base no critério de informação de Akaike (AIC) e critério de verossimilhança (LRT), na precisão dos parâmetros estimados, qualidade de ajuste visual dos gráficos e verificação visual preditiva (VPC).

RESULTADOS

Uma alteração na eliminação da glimepirida pôde ser observada através da NCA, de acordo com a alteração dos parâmetros relacionadas a mesma e ao grau de exposição (Tabela 1). Além disso, a influência da diabetes como variável categórica foi significativa ($p < 1,0 \cdot 10^{-10}$, teste de Wald) na estimativa de k_{10} , microconstante relacionada a eliminação do fármaco. Essas diferenças baseiam-se nas possíveis alterações no metabolismo hepático desse fármaco, que é sua principal via de eliminação (através da CYP2C9), cuja função pode estar diminuída após a indução.

Tabela 1: Parâmetros farmacocinéticos pela abordagem NCA.

Parâmetro	Saudáveis	Diabéticos
Tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) - horas	1,77 ± 1,23	2,70 ± 1,99
Área sob a curva ($AUC_{0-\infty}$) - $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$	20,49 ± 5,26	46,54 ± 16,35*
Clearance total (CL_{tot}) - L/h	0,079 ± 0,02	0,036 ± 0,01*

* $p < 0,05$ (teste t-Student)

Não houve diferença estatística pela parametrização da abordagem POPPK em relação à NCA (Tabela 2), havendo uma adequação dos valores preditos e observados nos perfis plasmáticos de ratos saudáveis e diabéticos (Figura 1a). Os gráficos de resíduos demonstram que não há tendência na distribuição dos valores, como visto na Figura 1b. Além disso, o gráfico de VPC (Figura 1c) demonstra que o modelo foi capaz de prever os dados observados.

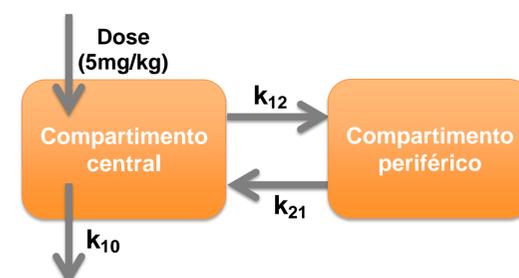


Figura 2: Modelo estrutural farmacocinético da glimepirida.

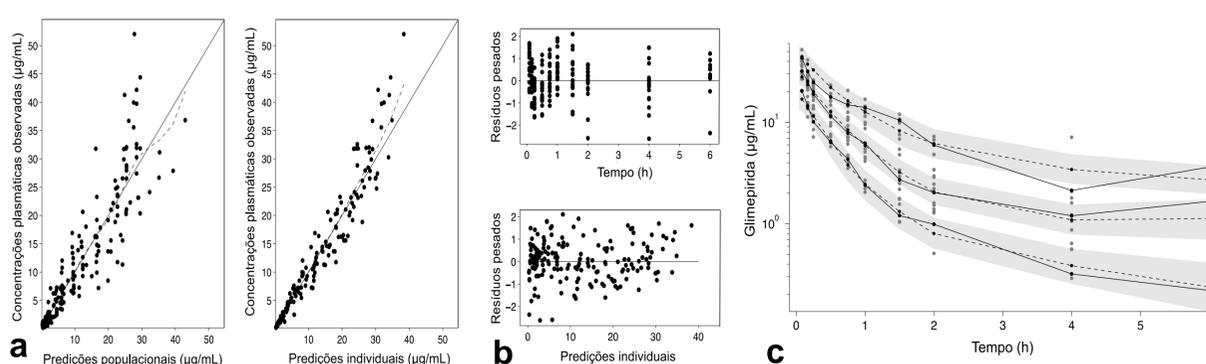


Figura 1: (a) Gráficos de qualidade de ajuste de dados; (b) Distribuição simétrica dos dados em torno do zero demonstra adequação dos parâmetros nos gráficos de resíduos; (c) Capacidade preditiva do modelo baseada em 1000 simulações a partir dos dados observados. ●: observado; —: 10^o, 50^o e 90^o percentil do observado; - - -: 10^o, 50^o e 90^o percentil do simulado; área cinza: intervalo de 90% de predição.

O modelo estrutural que melhor descreveu a farmacocinética da glimepirida, representado na Figura 2, possibilitou identificar a diabetes como um fator relevante na variabilidade do perfil plasmático entre os animais saudáveis e diabéticos (variabilidade interindividual), permitindo prever alterações na exposição do fármaco em diabéticos a partir de dados saudáveis.

Tabela 2: Parâmetros farmacocinéticos populacionais determinados para glimepirida em animais saudáveis e diabéticos após administração da dose de 5 mg/kg (n = 20 animais).

Parâmetro	Estimativa (EPR%)	Variabilidade Inter-individual (EPR%)
V1 (L)	0,0408 (7)	0,246 (20)
β	-0,998 (14)	NA
k10(saudável) (h ⁻¹)	1,63 (6)	0,132 (42)
k10(diabético) (h ⁻¹)	0,6 (14)	0,132 (42)
k12 (h ⁻¹)	0,784 (14)	0,515 (21)
k21 (h ⁻¹)	0,329 (19)	0,482 (29)
Variabilidade residual		
Erro proporcional	0,22 (6)	NA
Estimativa log-verossimilhança (log-likelihood)		
AIC	805,94	NA

NA: não se aplica

PROSPECTIVAS

Ensaio enzimático e estudos de farmacogenômica poderão auxiliar na elucidação de polimorfismos da CYP2C9 e sua relação com a alteração dos parâmetros farmacocinéticos e a variabilidade interindividual da glimepirida.