



SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA XXVIII SIC

paz no plural



Evento	Salão UFRGS 2016: SIC - XXVIII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2016
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	VARIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DA GLIMEPIRIDA EM MODELO DE DIABETES INDUZIDO POR ESTREPTOZOTOCINA/NICOTINAMIDA EM ROEDORES
Autor	GEÓRGIA SILVA PINTO
Orientador	BIBIANA VERLINDO DE ARAUJO

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

Georgia Silva Pinto, Bibiana Verlindo de Araujo

Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, Brasil

Ao longo da história, uma melhor compreensão das doenças tem sido obtida através da utilização de modelos animais. Considerando o diabetes, esse cenário não é diferente e variados métodos para a indução dessa doença tem sido desenvolvidos através de intervenções cirúrgicas (pancreatectomia), uso de animais geneticamente modificados (knockout) e indução química, sendo essa última a mais utilizada pela comunidade científica brasileira. Clinicamente o diabetes pode gerar alterações na homeostase, eventualmente alterando parâmetros farmacocinéticos (PK) envolvidos na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos. Com base nessas observações, o presente trabalho teve como objetivo investigar alterações na farmacocinética da glimepirida em animais diabéticos tipo II induzidos por estreptozotocina/nicotinamida, através de uma abordagem farmacocinética populacional (POPPK) que permite descrever a variabilidade entre indivíduos de uma população e elucidar possíveis covariáveis, como a presença de uma condição patológica como o diabetes. Para o alcance desse objetivo, glimepirida na dose de 5 mg/kg foi administrada *i.v. bolus* em ratos Wistar diabéticos (n = 9) e saudáveis (n = 11). Amostras de plasma foram obtidas pela veia lateral caudal até 6 horas após a dose e quantificadas através de CLAE com detecção por UV. Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados por abordagem não compartimental (NCA) e compartimental, (abordagem populacional - POPPK) utilizando os softwares Phoenix® e MONOLIX® v.4.3.3, respectivamente. O modelo 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). Os parâmetros calculados por NCA resultaram em tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) de $1,77 \pm 1,23$ e $2,70 \pm 1,99$ horas, área sob a curva ($AUC_{0-\infty}$) de $20,49 \pm 5,26$ e $46,54 \pm 16,35$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ e clearance total (CL_{tot}) de $0,079 \pm 0,02$ e $0,036 \pm 0,01$ L/h em animais saudáveis e diabéticos, respectivamente e não diferiram estatisticamente dos estimados pelo modelo de 2 compartimentos parametrizado por V, k_{10} , k_{12} e k_{21} , empregado na análise POPPK. A covariável categórica diabetes permitiu a estimativa de k_{10} quando os animais são diabéticos com base nos observado em animais saudáveis, definido por: $k_{10\text{diabético}} = k_{10\text{sadio}} \cdot e^{-0,998}$. Os parâmetros de $AUC_{0-\infty}$ e CL_{tot} mostraram diferença estatística ($p < 0,05$) entre os grupos, demonstrando que houve uma alteração na eliminação da glimepirida. A hipótese para explicar essas diferenças na farmacocinética baseia-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 exposição à estreptozotocina. Outros fatores que poderiam modificar o metabolismo como a ligação as proteínas plasmáticas, foram investigados nesses grupos e não mostraram diferenças (fração livre em saudáveis = $0,0703 \pm 0,004$ e em infectados = $0,0763 \pm 0,0006$).

Prospectivamente, ensaios enzimáticos 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.

Suporte financeiro: BIC UFRGS/CNPq e CAPES;