

Farmacologia Clínica e Farmacocinética

08.001

ESTUDO PILOTO DA ATIVIDADE DA COLINESTERASE RELACIONADA AO SEXO. Marodin G, Rodrigues ETR, Velho OS, Pereira CE, Thiesen FV, Bernardi RB, Barros HMT - Fundação Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre-RS Departamento de Ciências Fisiológicas - Divisão de Farmacologia e Toxicologia

Introdução- Níveis de Colinesterases (ChE) no sangue sofrem variações secundárias a fatores genéticos e hormonais. A determinação de valores normais para homens e mulheres pode ser útil no diagnóstico e acompanhamento de doenças e intoxicações que interferem com o metabolismo da ACh. > Objetivos: estudar as variações dos níveis de ChE plasmática e total relacionadas ao sexo, em voluntários saudáveis. Metodologia: Amostras de 10ml de sangue total foram colhidas de 22 voluntários do sexo masculino e 16 do sexo feminino com idades médias de 21,63 e 21,73 anos, respectivamente. Foi dosada a ChE plasmática em todos os participantes e a ChE total em 11 homens e 5 mulheres. Os valores foram expressos em KU/L. Os dados foram analisados pelo teste de ANOVA-1 via e SNK, aceitando-se p de 0,05. Resultados- Valores de ChE plasmática diferiram de forma significativa (p=0,011) entre os homens (4,99±0,24) e mulheres (4,11±0,20). Da mesma forma, valores de ChE total foram significativamente maiores (p=0,008) nos homens (17,78±0,37) do que nas mulheres (15,88±0,80). Conclusão- Os resultados obtidos neste estudo piloto permitem concluir que existe diferença significativa nos níveis de ChE plasmática e total entre o sexo masculino e feminino.

08.002

MODIFICAÇÕES PLÁSTICAS INDUZIDAS PELO ESTRESSE DE IMOBILIZAÇÃO NA FORMAÇÃO HIPOCAMPAL. ¹Bermúdez, M.**; ²Silva, C.A., ³Guimarães, F., ²DelBel, E.A. ¹Dept. de Fisiologia, ³Dept. de Farmacologia, FMRP; ²Dept. MEF, FORP, USP. Ribeirão Preto, SP.

Introdução: Resultados anteriores mostraram que episódio único de estresse de imobilização de 2 horas em ratos induz aumento no índice de analgesia (IA) elicitado pela a micro-injeção de L-NAME, inibidor da síntese do óxido nítrico (NOS), no Giro Denteado (GD) da formação hipocampal (FH), 5 dias após o episódio de estresse. Objetivos: Analisar a relação entre estresse de imobilização agudo e a expressão da NOS de ratos machos Wistar no GD da FH.

Métodos e Resultados: Os animais foram imobilizados por duas horas em gaiola de contenção e grupo controle não-imobilizado. O IA foi avaliado por meio do teste de retirada de cauda, imediatamente e 5 dias após o estímulo. Grupos de animais (e respectivos controles) foram sacrificados imediatamente e cinco dias após o episódio de imobilização para realização da imunocitoquímica da NOS em regiões cerebrais. O número de células marcadas foi quantificado por meio de

análise automatizada da imagem. A análise estatística mostrou um aumento significativo no número de células NOS positivas no GD, CA1, Córtex Entorrinal (t-Test, P < 0,05) em relação ao controle, somente cinco dias após o episódio de estresse.

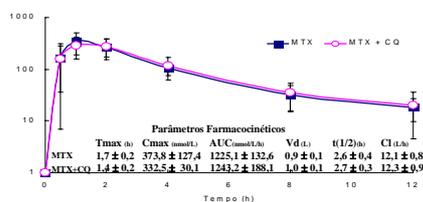
Conclusão: O estresse de imobilização produziu aumento tempo dependente na expressão de NOS na FH de ratos o que pode estar envolvido no aumento do IA eliciado pelo inibidor da síntese do óxido.

Apoio Financeiro: FAPESP, CNPq e FAEPA

08.003

INFLUÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO METOTREXATO-CLOROQUINA SOBRE O PERFIL CINÉTICO DO METOTREXATO E OS NÍVEIS DE TRANSAMINASES PLASMÁTICAS EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE JUVENIL. Kimura E.; Goldenstein-Schainberg C.; Kochen J.A.L.; Silva, M.A.R.C.P.; Bersani-Amado C.A. Univ. Est. de Maringá.

Introdução: Pacientes com artrite reumatóide juvenil (ARJ) resistentes à doses baixas de metotrexato (MTX), apresentam hepatotoxicidade e elevação das transaminases plasmáticas (ALT e AST) quando submetidos à altas doses do medicamento. Evidências mostram que a associação MTX-CQ (cloroquina) melhora a doença sem a necessidade de elevação da dose do MTX. O objetivo deste estudo foi verificar a interferência da CQ sobre a farmacocinética do MTX, e para isto foram determinados o perfil cinético do MTX e os níveis de ALT e AST de pacientes com ARJ tratados com MTX (0,1mg/kg/sem) e MTX-CQ (CQ=250 mg/kg/dia). Métodos: O perfil cinético do MTX foi determinado e quantificado por imunofluorescência (TDX) em amostras de plasma coletadas de 16 pacientes em vários intervalos de tempo (0,5, 1, 2, 4, 8, 12 e 24h) após o tratamento. As transaminases foram determinadas antes do tratamento e 48 e 72h após a dose de MTX e MTX-CQ. Resultados: Os dados mostram que a CQ não modificou o perfil cinético do MTX, bem como não interferiu nos níveis das transaminases hepáticas. Conclusão: A associação MTX-CQ parece ser benéfica nas condições de ARJ estudada.



	MTX	MTX+CQ
ALT (U/L)		
Antes dose	10,13 ± 3,38	11,13 ± 3,66
48h após a dose	9,86 ± 3,88	14,13 ± 6,44
72h após a dose	9,00 ± 4,40	17,29 ± 11,06
AST (U/L)		
Antes dose	16,50 ± 4,25	17,43 ± 4,59
48h após dose	16,71 ± 3,47	17,57 ± 5,01
72h após a dose	16,40 ± 4,72	17,67 ± 5,46

08.004

ESTUDO BIODISPONIBILIDADE E BIODISTRIBUIÇÃO DE COMPLEXOS DE RUTÊNIO DOADORES DE ÓXIDO NÍTRICO. Soares, F. R.1.; Zanichelli, P.2.; Franco, D. W. 2; Souza-Brito, A. R.M.1 1- Depto de Fisiologia e Biofísica – IB – UNICAMP, 2- Departamento de Química e Física Molecular – IQSC – USP

Introdução: A hipertensão vem sendo tratada com nitrovasodilatadores. O composto Ru-EDTA-NO mostrou-se um doador de NO de grande eficácia. Portanto, o objetivo deste trabalho é realizar testes de biodisponibilidade deste composto. Método: Ratos Wistar machos foram tratados com 45µmol/Kg do complexo e cada grupo (n=5) foi sacrificado nos tempos 0,5; 1; 2; 4; 12; 24; 48; 72 e 312 horas. Após anestesia foram retirados sangue, cérebro, tireóides, coração, pulmões, fígado, baço, estômago, pâncreas, rins, duodeno, fêmur, músculo e testículos; os quais foram homogeneizados com água deionizada e posteriormente tratados com ácido sulfúrico concentrado e peróxido de hidrogênio 30%. Após total evaporação do ácido, a solução restante foi ressuspendida com uma mistura de cádmio e cobre. A detecção de rutênio (Ru) foi obtida através da leitura das amostras em espectrofotômetro de absorção atômica. Resultados: Foi possível observar que só detectamos a presença de Ru nos testículos, coração, rins e fígado, além da urina e plasma. Os resultados de concentração plasmática de Ru tempo de exposição ao composto foram analisados segundo métodos não-compartimentais. Os parâmetros determinados diretamente do gráfico incluem as concentrações dos picos (Cmax1=5,3 e Cmax2=4,95 µg/ml) e o tempo para se alcançar esses picos (Tmax1=0,5 e Tmax2=48 horas). A área sob a curva (AUC=550,8) foi determinada pelo método trapézoidal. O tempo de meia-vida (T1/2a=5,73 e T1/2b=102,51 horas) foi determinado a partir do gráfico semilogarítmico da concentração plasmática de Ru tempo. Discussão: Os dados obtidos acerca do composto Ru-EDTA-NO indicam que há uma grande biodisponibilidade plasmática de Ru. Os valores de Tmax e T1/2 indicam que há uma grande probabilidade de que ocorra formação de S-nitrosotiosis.

08.005

COMPARATIVE PHARMACOKINETICS OF ORAL SOLUTION AND SOLID FORM OF PARACETAMOL. Noël, F.1.4., Santos, F.M.1.4., Gonçalves, J.C.S.2.4., Volpato N. M.2.4., Sabino, B.2.4., Neves, C.2.4., Caminha, R.3.4., Gonçalves, M. R. B.3.4. 1 Departamento de Farmacologia Básica e Clínica - ICB. 2 Faculdade de Farmácia. 3 Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. 4 Programa de Biofarmácia e Farmacométrie. UFRJ, RJ, Brasil.

INTRODUCTION: According to the Brazilian legislation available in 2001 (RDC n010), bioavailability studies were necessary for similar drug products presented as oral solid forms, in order to characterize their rate and extent of absorp-

tion in comparison with the same drug administered intravenously. In the absence of an intravenous solution, an oral solution could be used as standard. We intended to determine the bioavailability of commercially available paracetamol tablets and to compare their pharmacokinetics to the oral solution from the same manufacturer (Sanofi-Synthelabo Ltda.). MATERIALS AND METHODS: Plasma concentrations of paracetamol were analysed by high performance liquid chromatography in reversed phase with an UV detector. The mobile phase used was water:acetonitrile:methanol (770:115:115 - v/v). Paracetamol was extracted by precipitation of the plasma proteins using perchloric acid 30% v/v. RESULTS AND DISCUSSION: Parametric analysis of the geometric mean of ASC₀-inf (90% CI of tablets/solution ratio = 0.74 - 106.7) and C_{max} (90% CI of tablets/solution ratio = 63.1 - 92.4) and non-parametric analysis of the median of T_{max} (90% CI of the difference between tablets and solution = 2.5 - 50 min) showed a statistically significant difference between the two dosage forms. The oral solution promoted a faster absorption than the tablet, justifying its clinical use in situations where a rapid analgesic and antithermic effect is necessary. Compartmental analysis applied to the solution indicated that a two-compartment open model would better fit the experimental data around the peak, confirming studies with intravenous administration that a rapid, but not immediate, distribution phase of paracetamol does exist. Financial support: Sanofi-Synthelabo.

08.006

REQUIREMENTS FOR GENERIC DRUG PRODUCTS: CHALLENGES IN THE DESIGN OF BIOEQUIVALENCE STUDIES OF DRUG PRODUCTS WITH SPECIAL CHARACTERISTICS. Noël, F., Santos, F.M., Silveira, G.P.E. Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

INTRODUCTION: Although the ground rules for bioequivalence design are well established, there remain some open questions generating controversies in the literature and differences of guidelines between some countries. Here, we discuss the cases of drugs with long half-life or low therapeutic index and whether the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship should be considered. METHODS: Based on the specialized literature, we discuss the actual guidelines of Brazil, USA, EEC, Canada, Spain and Mexico and formulate an objective proposal in each case. RESULTS AND DISCUSSION: As drugs are generally completely absorbed in 48-72 h (Immediate Release Forms), we proposed that truncated AUC₀₋₇₂ should be used for drugs with long half-life ($t_{1/2} > 24$ h) in order to avoid unnecessary long periods of blood sampling. Such a proposal is now accepted in USA and has been turned acceptable in the very recent Brazilian legislation. With respect to drugs with low therapeutic index, we support the Brazilian position of fixing a higher precision (95% CI) for the classical acceptance interval of 80-125% (ratio of AUC and C_{max}), rather than tightening this latter. Taking as an example the case of proton pump inhibitors like omeprazole who bind covalently to their recep-

tor, we question the classical criteria for defining bioequivalence. Here, therapeutic equivalence (the gold standard) could be achieved even if larger than classically accepted difference exists in the rate of absorption (and so C_{max}). This assumption is based on the particular pharmacodynamics of these drugs and the consequent correlation between acid secretion inhibition and AUC (measuring the extension of absorption). Financial support: PBF (programa de Biofarmácia e Farmacometria - UFRJ)

08.007

BIOEQUIVALÊNCIA DE DUAS FORMULAÇÕES DE AZITROMICINA. Carmo, G.C.*; Martins, F.S.*; Quental, D.P.*; Santana, G.S.M.*; Moraes, M.O.*; Moraes, M.E.A.*; Frota Bezerra, F.A.*; Nucci, G.** - Unidade de Farmacologia Clínica* - Depto. de Fis. e Farmacologia - Universidade Federal do Ceará-Unidade Analítica Cartesius, ICB-USP**.

INTRODUÇÃO: Azitromicina (AZIT) é um antibiótico nitrogenado ativo contra microrganismos Gram positivos e Gram negativos. OBJETIVO: Comparar a biodisponibilidade de duas preparações de AZIT (cápsula de 500mg) da EMS e Zitromax® (cápsula de 500mg) do Pfizer. MÉTODO: 24 voluntários de ambos os sexos foram selecionados após avaliações clínicas e laboratoriais. Em seguida, internados por 2 períodos de 36 h, com intervalo de 14 dias, quando receberam uma das formulações em cada um dos períodos, por VO em dose única. O desenho foi aberto, cruzado e randomizado. As concentrações plasmáticas de AZIT foram dosadas por Cromatografia Líquida de Alta Pressão acoplada a Espectrometria de Massa (LS-MS-MS). A concentração máxima (C_{max}) e a área sob a curva da concentração plasmática (AUC₀₋₃₃₆) versus o tempo de dosagem foram determinadas e comparadas. RESULTADOS: Considerando um intervalo de confiança de 90%, a média geométrica da razão de C_{max} e da AUC da formulação de AZIT (cápsula de 500mg) versus Zitromax® foram respectivamente de 92,7%(81,8-105,1%) e 105,3%(92,4-120,0%). CONCLUSÃO: As razões das médias geométricas de C_{max} e AUC encontraram-se dentro do intervalo de 80-125% estabelecidos pela ANVISA e FDA. Concluindo-se que a formulação de AZIT-EMS é bioequivalente ao Zitromax®, tanto para a taxa como para a extensão da absorção. Apoio Financeiro: EMS e Instituto Claude Bernard.

08.008

BIOEQUIVALÊNCIA DE DUAS FORMULAÇÕES DE TERBINAFINA EM VOLUNTÁRIOS SÁDIOS. Carmo, G.C.*; Martins, I.L.*; Silva Filho, A.C.*; Soares, A.K.A.*; Moraes, M.O.*; Moraes, M.E.A.*; Frota Bezerra, F.A.*; Nucci, G.**. Unidade de Farmacologia Clínica, Depto. de Fisiologia e Farmacologia-Faculdade de Medicina-Universidade Federal do Ceará - Unidade Analítica Cartesius, ICB-USP**.

INTRODUÇÃO: A Terbinafina é um antifúngico sintético inibidor não competitivo da escalene epoxidase, enzima necessária para a biosíntese do ergosterol. OBJETIVO: Avaliar se a formulação

de Terbinafina comprimido de 250 mg produzido pela Medley é bioequivalente ao produto de referência (Lamisil®), elaborado pela Novartis. METODOLOGIA: Foram selecionados 24 voluntários sadios de ambos os sexos, com idade entre 18 e 50 anos através de avaliação clínica e laboratorial. O estudo foi aberto, randomizado e cruzado. Os voluntários submetem-se a 2 períodos de internamento de 36h, nos quais amostras de sangue foram coletadas antes e após a administração da droga. O sangue foi centrifugado e o plasma separado para determinação de Terbinafina por Cromatografia Líquida de Alta Pressão Acoplada a Espectrometria de Massa (LC-MS-MS). RESULTADOS: Considerando um intervalo de confiança de 90% (IC=90%), a média geométrica da razão (Terbinafina/Lamisil®) da concentração plasmática máxima (C_{max}) foi de 99,8%(90,54-110,01%) e da área sob a curva (AUC_{0-120h}) foi de 99,8% (92,2-108,08%). CONCLUSÃO: As razões das médias geométricas de C_{max} e AUC_{0-120h} encontraram-se dentro do intervalo de 80-125% estabelecido pela ANVISA e FDA, concluindo-se, portanto, que as formulações são bioequivalentes tanto para a taxa como para extensão da absorção. Apoio Financeiro: Medley e CNPq.

08.009

ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA DE DUAS FORMULAÇÕES DE TENOXICAM. Soares, A.K.A.*; Vasconcelos, A.G.A.*; Neves, S.V.*; Santana, G.S.M.*; Moraes, M.O.*; Moraes, M.E.A.*; Frota Bezerra, F.A.*; Nucci, G.**. Unidade de Farmacologia Clínica* - Depto. de Fisiologia e Farmacologia - Universidade Federal do Ceará - Unidade Analítica Cartesius, ICB-USP**.

INTRODUÇÃO: O Tenoxicam é um antiinflamatório não-esteroidal usado em doenças reumáticas. OBJETIVO: Avaliar se a formulação de Tenoxicam comprimidos de 20 mg produzida pela EMS é bioequivalente ao produto de referência Tilatil® comprimidos de 20 mg elaborado pela Roche. METODOLOGIA: Foi realizado um estudo aberto, randomizado e cruzado com 24 voluntários sadios de ambos os sexos e selecionados através de avaliação clínica e laboratorial. Constatou-se 2 internamentos de 36 horas intercalados por 15 dias, nos quais foram coletadas amostras sanguíneas antes e após a administração de uma das formulações em intervalos regulares até 336 horas. RESULTADOS: As concentrações plasmáticas do tenoxicam foram dosadas através de cromatografia líquida de alta pressão acoplada a espectrometria de massa (LS-MS-MS). Os seguintes parâmetros foram obtidos: C_{max} e AUC(0-336h). A partir dessas variáveis, utilizando um intervalo de confiança de 90% (IC=90%), foram encontrados os seguintes valores: média geométrica da razão de C_{max} e AUC da formulação Tenoxicam/Tilatil® foi de 91,2%(82,2-101,2) e 91,4%(84,6-98,8), respectivamente. CONCLUSÃO: As razões das médias geométricas de C_{max} e AUC encontraram-se dentro do intervalo de 80 a 125% proposto pela ANVISA e FDA, concluindo-se, então, que a formulação de Tenoxicam é bioequivalente ao Tilatil® tanto para a taxa como para a extensão de absorção. Apoio financeiro: EMS e Instituto Claude Bernard.

08.010

ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA DE DUAS FORMULAÇÕES DE METILDOPA. Soares, A.K.A.*; Martins, I.L.*; Nascimento, D.F.*; Vasconcelos, A.G.A.*; Moraes M.O.*; Moraes, M.E.A.*; Frota Bezerra, F.A.*; Nucci, G**. Unidade de Farmacologia Clínica*—Depto. de Fisiologia e Farmacologia – Universidade Federal do Ceará—Unidade Analítica Cartesius, ICB -USP**.

INTRODUÇÃO: A metildopa é um anti-hipertensivo. **OBJETIVO:** Avaliar se a formulação de Metildopa (comprimido de 500mg), produzida pela Glicolabor, atinge níveis plasmáticos equivalentes à formulação do produto de referência Aldomet® (Prodome), quando administrada em voluntários de ambos os sexos. **MÉTODO:** 26 voluntários sadios foram selecionados após avaliações clínicas e laboratoriais e internados por 2 períodos de 12h, quando receberam uma das formulações de Metildopa em cada um dos períodos, por VO em dose única. O desenho consistiu de um estudo aberto, cruzado e randomizado. As concentrações plasmáticas de Metildopa foram dosadas por Cromatografia Líquida de Alta Pressão acoplada a Espectrometria de Massa. A Concentração plasmática máxima obtida (C_{max}) e a área sob a curva da concentração plasmática versus o tempo (AUC) foram determinadas e comparadas. **RESULTADOS:** Considerando um intervalo de confiança de 90% (IC=90%), a média geométrica da razão do C_{max} e da AUC(0-12h) da formulação Metildopa versus Aldomet® foram respectivamente de 108,9%(98,5 – 120,3%) e 108%(97 – 120,2%). **CONCLUSÃO:** As razões das médias geométricas de C_{max} e AUC(0-12h) encontraram-se dentro do intervalo de 80–125% estabelecido pela FDA e ANVISA, concluindo-se, portanto, que a Metildopa é bioequivalente ao Aldomet® tanto para a taxa como para a extensão da absorção. Apoio Financeiro: Glicolabor Indústria Farmacêutica Ltda e Instituto Claude Bernard.

08.011

LEVEL A CORRELATION BETWEEN BIOAVAILABILITY AND DISSOLUTION DATA FOR NIMESULIDE IMMEDIATE RELEASE TABLETS. Volpato, N.M.¹; Ramos, M.O.¹; Silva, R.L.¹; Caminha, R.² Noël, F.³. ¹Departamento de Medicamentos da Faculdade de Farmácia. ²Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. ³Departamento de Farmacologia Básica e Clínica – ICB, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Introduction: Nimesulide, a non-steroidal anti-inflammatory drug, is present in the Brazilian market mainly in the tablet form. The drug belongs to the class II of Biopharmaceutical Classification System (low solubility, high permeability) which supposes that an *in vivo-in vitro* (I_V-I_V) correlation between bioavailability and dissolution data is possible. The value of the dissolution assay in predicting *in vivo* performance of a drug product is significantly enhanced if an I_V-I_V correlation is established.

Methodology: The Wagner-Nelson method was used to calculate the relative fraction of drug

absorbed from bioavailability data of three nimesulide tablets, once the drug follows the one-compartment model. Dissolution profiles were obtained by the apparatus 2 of the USP Pharmacopeia, employing media with different concentrations of sodium lauryl sulfate or polysorbate 80, as surfactants.

Results and discussion: One of the formulations (AUC_{0-24h} = 26.7 hµg/mL; C_{max} = 3.05 µg/mL) was not bioequivalent to the national reference (AUC_{0-24h} = 40.0 hµg/mL; C_{max} = 5.90 µg/mL), due to a very low extension of nimesulide absorption, and turned out a good tool for optimizing dissolution conditions. The best I_V-I_V correlation between relative fractions of the drug absorbed and dissolved was obtained with 1.5% of polysorbate 80 (concentrations studied: 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 and 2.5%), because micelles are necessary to promote the solubility of nimesulide (from 10 to 300 µg/mL) in aqueous media with pH similar to enteric conditions. The good correlation coefficient obtained (> 0.95) indicates that we were successful in optimizing the dissolution assay for nimesulide tablets, not reported yet in the pharmacopeia.

Acknowledgements: CAPES, Abbott Laboratórios do Brasil.

08.012

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODOS PARA A QUANTIFICAÇÃO DE ZIDOVUDINA (AZT), ESTAVUDINA (d4T) E LAMIVUDINA (3TC). Raices, R.**; Estrela, R.E.E.**; Salvadori, M.C. & Suarez-Kurtz, G. Divisão de Farmacologia - Coordenação de Pesquisa - Instituto Nacional de Câncer, R.J., Rio de Janeiro, Brasil.

INTRODUÇÃO: AZT, 3TC e d4T são anti-retrovirais atualmente utilizados no tratamento de indivíduos infectados com HIV-1, responsável pela síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). O governo brasileiro distribui gratuitamente o coquetel anti-SIDA e mudanças na legislação relacionada com medicamentos genéricos, estimularam os estudos de bioequivalência desses fármacos.

OBJETIVO: Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para quantificar AZT, d4T e 3TC em soro humano visando sua aplicação na avaliação de bioequivalência desses anti-retrovirais.

MÉTODOS: Foram colhidas amostras de soro de voluntários sadios que ingeriram doses únicas das formulações de referência e das de teste (AZT, N=3; 3TC, N=3 e d4T, N=2). Essas amostras foram extraídas por fase sólida e quantificadas por cromatografia a líquido de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS). Os parâmetros avaliados na validação do método foram: especificidade, presença de valores aberrantes, homo e heterocedasticidade, curva de calibração, linearidade, limite de detecção e quantificação, precisão e exatidão e estabilidade dos fármacos.

RESULTADOS: Foram obtidas curvas de concentração vs. tempo para cada uma das formulações e calculados os parâmetros farmacocinéticos utilizados na determinação da bioequivalência (ASC e C_{max}).

Fármaco	Formulação	Parâmetro Farmacocinético	
		C _{max} (ng/mL)	ASC _{inf} (ng.h/mL)
AZT	R	781.0±281.3	726.6±203.4
	T1	749.9±417.8	718.7±174.9
	T2	747.1±396.5	783.1±289.9
	T3	843.5±347.2	751.0±216.7
3TC	R	1975.0±471.3	6766.4±1061.3
	T1	1942.8±557.2	6838.0±1133.2
	T2	1780.0±569.0	6280.6±906.3
	T3	1975.0±609.3	6759.1±1073.1
d4T	R	902.9±242.6	1959.8±296.4
	T1	952.8±248.1	1841.4±304.6
	T2	889.9±288.7	1917.1±380.7

Os dados apresentados são a média aritmética ± o desvio padrão dos parâmetros farmacocinéticos (ASC e C_{max}).

CONCLUSÃO: Os métodos são adequados para utilização em estudos de bioequivalência desses fármacos.

Apoio Financeiro: FAF, INCA/MS e CNPq.

08.013

ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA DO BROMAZEPAM (COMPRIMIDO DE 6mg). Souza, M.S.N.*; Teixeira, L.B.*; Martins, F.S.*; Santana, G.S.M.*; Moraes M.O.*; Moraes, M.E.A.*; Frota Bezerra, F.A.*; Nucci, G**. Unidade de Farmacologia Clínica* - Depto. de Fisiologia e Farmacologia - Universidade Federal do Ceará - Unidade Analítica Cartesius, ICB-USP**.

INTRODUÇÃO: Bromazepam (BMZ) é um benzodiazepínico potencializador da ação do GABA. **OBJETIVO:** Comparar a biodisponibilidade do BMZ 6mg da Medley com a do produto de referência Lexotan® (Roche). **METODOLOGIA:** Foram selecionados 24 voluntários sadios de ambos os sexos após avaliação clínica e laboratorial. Foram internados por 2 períodos de 24h, com intervalo de 14 dias, quando receberam uma das formulações em cada um dos períodos, por VO em dose única. O desenho consistiu de um estudo aberto, cruzado e randomizado. As concentrações plasmáticas de BMZ foram dosadas por Cromatografia Líquida de Alta Pressão acoplada a Espectrometria de Massa. A concentração máxima obtida (C_{max}) e a área sob a curva da concentração plasmática versus o tempo (AUC) foram determinadas e comparadas. **RESULTADOS:** A média geométrica da razão do C_{max} e da AUC(0-240h) da formulação BMZ (Medley) versus Lexotan® foram respectivamente de 93,6% (IC de 90%=84,0-104,2%) e 92,6% (IC de 90%=80,6-106,4%). **CONCLUSÃO:** Considerando um intervalo de confiança de 90%, as razões das médias geométricas de C_{max} e AUC(0-240h) encontraram-se dentro do intervalo de 80–125% estabelecido pela "Food and Drug Administration" e ANVISA. Concluindo-se que o BMZ é bioequivalente ao Lexotan® tanto para a taxa como para a extensão da absorção. Apoio Financeiro: Medley S/A Indústria Farmacêutica, CNPq.

08.014

KININ SYSTEM IN PLASMA AND URINE OF LUPUS PATIENTS. Dellalibera-Joviliano R1, Santos DR2, Reis ML2, Donadi EA1 - 1- School of Medicine of Ribeirão Preto-USP; 2- School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto-USP, Brazil.

OBJECTIVE: Low molecular weight (LKG) and high molecular weight (HKg) kininogens, tissue kallikrein (Tkal) and kininase II (Kin II) were evaluated in plasma and urine of lupus patients presenting with active disease.

METHODS: 30 women with lupus (10 with nephritis, 10 with cutaneous manifestations and 10 with only neuropsychiatric features-NPSLE), and 30 normal women paired to patients for age were studied. The concentration of kininogens were determined by ELISA, only in plasma. The activity of Tkal in plasma and urine was determined by its amidase activity on a selective chromogenic substrate. Kin II activity in plasma and urine was fluorimetrically measured using the specific substrate. Statistical analysis was performed using the Mann Whitney test.

RESULTS: Compared to controls, kininogen levels and the activities of Tkal and Kin II were significantly increased in plasma of SLE patients, irrespective of clinical features ($p < 0.0001$ for each comparison). The activities of Tkal and Kin II were increased only in urine of lupus nephritis (See Table // median values).

Kinin system variables	Controls	Nephritis	Cutaneous	NPSLE
HKg (ugEq Bk/ mL plasma)	0.50	1.83	1.69	2.45
LKg (ugEq Bk/ mL plasma)	0.70	4.18	3.61	4.53
Tkal (uMol pNa/ mL plasma)	1.60	6.01	5.30	6.98
Tkal (uMol pNa/ mL urine)	7.20	13.50	6.90	7.80
Kin II (uMol His-Leu/mL plasma)	0.50	1.90	1.40	2.68
Kin II (uMol His-Leu/mL urine)	0.75	12.90	0.80	0.90

CONCLUSION: Overall, the increased levels of kininogens, Tkal and Kin II in plasma are suggestive of an intense kinin production at systemic level, whereas increased activity of Tkal and Kin II was seen only in urine of patients with renal damage. (FAPESP)

08.015

ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA DE DUAS FORMULAÇÕES DE AMLODIPINA. Joca, M.C.*; Quental, L.P.*; Rocha, A.F.*; Soares, A.K.A.*; Moraes M.O.*; Moraes, M.E.A.*; Frota Bezerra, F.A.*; De Nucci, G** Unidade de Farmacologia Clínica*-Depto. de Fisiologia e Farmacologia-Universidade Federal do Ceará-Unidade Analítica Cartesius, ICB-USP**.

INTRODUÇÃO: Amlodipina (AMLO) é um antagonista do cálcio usado como vasodilatador. **OBJETIVO:** Avaliar se a formulação de AMLO 10mg produzida pela EMS é bioequivalente ao produto de referência elaborado pela Pfizer (Norvasc®), administrada em 26 voluntários saudáveis de ambos os sexos. **MÉTODO E RESULTADOS:** O

desenho do estudo foi aberto, randomizado e cruzado. Os voluntários foram internados por dois períodos de aproximadamente 36 horas, com 14 dias de intervalo entre os internamentos. Os voluntários foram selecionados após consulta médica incluindo exames físico e laboratoriais. As concentrações plasmáticas da AMLO foram dosadas por Cromatografia Líquida de Alta Pressão acoplada a Espectrometria de Massa (LS-MS-MS). Desta análise foram obtidos os seguintes parâmetros: a média geométrica da razão (AMLO:Norvasc®) da concentração plasmática máxima (Cmax) foi de 93,7% (90% IC= 88,7–99%) e da área sob a curva AUC0-144h foi de 93,6% (90% IC= 87,6–100%), respectivamente. **CONCLUSÃO:** Considerando um intervalo de confiança de 90%, as razões das médias geométricas de Cmax e AUC(0-144h) encontraram-se dentro do intervalo de 80-125% estabelecido pela ANVISA e FDA. Concluindo-se que a formulação de AMLO da EMS é bioequivalente ao Norvasc® (Pfizer Laboratório Ltda.), tanto para a taxa como para a extensão da absorção Apoio Financeiro: EMS e Instituto Claude Bernard.

08.016

ESTUDO DA HETEROGENEIDADE DOS MASTÓCITOS NA EXPRESSÃO DA ANEXINA. 1 Damazo AS*, Perretti M#, Oliani SM*§ *Depto de Morfologia, UNIFESP-EPM, São Paulo, Brasil §Depto de Biologia, IBILCE-UNESP, São José do Rio Preto, Brasil #Pharmacology Division, Queen Mary, University of London, UK

Introdução: Os mastócitos e seus mediadores são considerados importantes por terem um papel na inflamação aguda. Além dos mediadores pró-inflamatórios, OLIANI et al. (2000) detectou imunocitoquimicamente a expressão da proteína antiinflamatória anexina 1 (ANX-A1) em mastócitos de mesentério em ratos. Neste estudo analisamos a expressão da proteína antiinflamatória ANX-A1 nos mastócitos de tecido conjuntivo (CTMC) e de mucosa (MMC) da traquéia de ratos em condições normais, na inflamação induzida por LPS (iv, 4,0mg/kg, 18h) e no tratamento com a dexametasona (ip, 0,2mg/Kg, 4h). **Métodos e Resultados:** O material foi fixado (4% paraformaldeído-0,5% glutaraldeído) e incluído em resina LRGold. Para a análise imunocitoquímica da ANX-A1 foram utilizados os anticorpos "sheep" policlonal LCPS1, contra o peptídeo N-terminal da ANX-A1, seguido pelo "anti-sheep IgG" conjugado em ouro coloidal de 15nm. A densidade de partículas de ouro por 100mm² foi avaliada pela análise de variância seguida pelo teste de Bonferroni. Os grânulos citoplasmáticos dos CTMCs do grupo controle apresentaram uma maior quantidade de partículas de ouro (4,8±0,5), quando comparados aos grânulos dos MMCs (2,1±0,4). Após a reação inflamatória induzida por LPS, ocorreu um aumento significativo na expressão da ANX-A1 nos CTMCs (7,2±0,3), mas não nos MMCs (1,9±0,4). Já no grupo tratado com dexametasona, detectamos o aumento da expressão da proteína nos CTMCs (7,5±0,6) e nos MMCs (5,5±0,7) com agrupamentos de partículas de ouro na matriz citoplasmática. **Discussão:** A expressão da ANX-A1 nos CTMCs e nos MMCs nestas condições experimentais sugere que esta proteína possa exercer um

papel diferencial nos dois tipos de mastócitos. OLIANI et al., Lab Invest, 80, 1429, 2000. Entidades Financiadoras: FAPESP e CAPES

08.017

GENOTIPAGEM DOS ALELOS CYP2A6 EM AMOSTRA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA. Vasconcelos, G.M.1; Gimba, E.P.1; Vianna-Jorge, R.1,2 & Suarez-Kurtz, G.1 - 1Instituto Nacional de Câncer – CPQ - 2Depto de Farmacologia – UFRJ – RJ – Brasil.

INTRODUÇÃO e OBJETIVOS: A enzima CYP2A6 é responsável pela reação de C-oxidação da nicotina e pela bio-ativação de agentes pré-carcinogênicos presentes no tabaco. Há diferenças interindividuais no metabolismo da nicotina devidas a polimorfismos genéticos no gene CYP2A6. Já foram identificados onze alelos diferentes, cujas frequências variam amplamente entre as populações estudadas. Na população brasileira, não há dados a respeito desta distribuição. Os objetivos deste estudo são: caracterizar o genótipo, em relação a CYP2A6, de amostra da população brasileira, estimar as frequências alélicas e correlacionar os genótipos encontrados ao consumo de tabaco. **MÉTODOS e RESULTADOS:** O estudo prevê a amostragem de 400 indivíduos, fumantes e não fumantes, distribuídos igualmente entre as etnias. O DNA genômico extraído de amostras de sangue (3 mL) foi submetido a reação de PCR-RFLP. Os alelos CYP2A6*1B e 4 foram genotipados segundo Nakajima et al (Clin.Pharm.Ther.2000;67:57-69) e os alelos CYP2A6 *2 e 3 pela metodologia descrita por Gu et al (Ann.Hum.Gen, 2000;64:383-90). Dos 21 indivíduos já analisados, 9 apresentaram genótipo homocigoto selvagem (1A/1A), 5 foram classificados como homocigotos mutantes (1B/1B) e 7 apresentaram genótipo heterocigoto mutante (1A/1B). Nenhum alelo CYP2A6*2 ou 3 foi encontrado nesta amostra. **CONCLUSÃO:** A metodologia descrita na literatura vem sendo usada com sucesso para genotipagem dos brasileiros. O número de amostras analisadas ainda não é suficiente para estabelecer relação com o consumo de cigarros. **APOIO FINANCEIRO:** INCA/MS e FAF

08.018

THIOPURINE METHYLTRANSFERASE PHENOTYPES AND GENOTYPES IN BRAZILIANS. Marcelo Reis, Ana Santoro e Guilherme Suarez-Kurtz. - Divisão de Farmacologia, Coordenação de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer, Praça da Cruz Vermelha 23, 6o andar, Centro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 20230 130.

Introduction: TPMT is responsible for the inactivation of thiopurines. For several populations studied 90% exhibited high activity, 10% intermediate and 0.3% low activity. The lower enzyme activity is determined by the occurrence of mutant alleles. The wild type allele (TPMT*1) encodes for high activity. Eight mutant alleles are known but only three specific mutations account for more than 80% of the variant alleles found in many populations. TPMT*3A contains the substitutions G460A and A719G. TPMT*3C has the

mutation A719G alone. TPMT*2 (G238C) and *3B (G460A) are less frequent.

Methods: TPMT activity was measured using ([14C]methyl)-SAM and 6-MP. Genotyping was carried out by PCR-RFLP and allele specific-PCR. Results and discussion: The aim of this study is to describe TPMT phenotypes and genotypes among Brazilians. In a preliminary screening, ninety-eight individuals were screened for mutations G238C, G460A and A719G. G238C was found in one individual (~1.02%). This frequency is higher than

that described for other populations. G460A was found in two individuals and A719G was detected in three individuals. Mutations G460A and A719G were present together in two individuals. Samples for measuring TPMT activity were available only for 10 out of the 98 volunteers. One of those, carrying both G460A and A719G, exhibited an intermediate phenotype (8.46 ± 0.63 (7) U/ml pRBC, mean \pm SEM (n)). This indicates the genotype TPMT*1/*3A. The other 9 had no detected mutations and had high activities (> 10 U/ml

pRBC), indicating the wild type genotype. The frequency observed for the analyzed mutations (~4.1%) is approximately half of that described elsewhere. This difference may be due to the small sample so far analyzed. Reliable determination of an actually lower frequency and different distribution of mutant alleles will depend on increasing the sample.

Support: INCA and FAF.

Toxicologia

09.001

INTOXICAÇÃO DE BOVINOS POR ORGANO-FOSFORADOS – RELATO DE CASO E ENSAIO CLÍNICO. Santos, C.E.P. **; Vanzeler, M.L.A. Departamento de Clínica Médica Veterinária, UFMT – Cuiabá/MT.

Objetivos: Intoxicar experimentalmente bovinos, sob a forma tópica, com produto envolvido em circunstância suspeita de intoxicação acidental e curso clínico de evolução aguda.

Métodos e Resultados: No local do acidente envolvendo 5 bovinos, instituiu-se inquérito acerca do fato, verificando através de anamnese e análise dos cadáveres, possível associação do produto utilizado com os óbitos. Verificou-se ainda que um frasco de produto pour on, fora reabastecido com outro utilizado para aspersão com nome fantasia extremamente similar. Provavelmente, devido características toxicológicas dos organofosforados não foram demonstrados resíduos nos órgãos, porém a atividade da colinesterase estava reduzida, indicando intoxicação por anticolinesterásico. Para validação do evento, utilizou-se o restante do mesmo produto resgatado na propriedade, para dosificação de dois bovinos adultos, clinicamente normais, diretamente na linha do dorso após prévia pesagem. Em ambos, após um curto período observou-se lacrimejamento, sialorréia, fasciculações musculares, ataxia locomotora, seguida de decúbito e morte por parada respiratória, um aos 7 e outro aos 18 minutos após aplicação.

Conclusão: Os animais apresentaram sinais muscarínicos e nicotínicos compatíveis com intoxicação aguda por Diclorvós, conseqüente da troca dos produtos Ectoplus pour on® (triclorfon/cipermetrina) por Ectoplus (diclorvós/cipermetrina). Este grupo de fármacos, requerem maior rigor na utilização, sendo indispensável o acompanhamento técnico, diminuindo riscos de intoxicação humana e animal.

Apoio financeiro: FAMEV - UFMT

09.002

ESTUDO DE EFEITOS TÓXICOS DO ORGANO-FOSFORADO METAMIDOFÓS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL. Pelegrino, JRP**, Calore*, EE, Calore, NMP. Farmacologia-ICB-USP, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo; Patologia-FMUMC.

Objetivos: Estudar alguns aspectos morfométricos no cérebro de ratos, tratados com doses repetidas do organofosforado (OF) metamidofós. Material e Métodos: Os grupos experimentais (ratos machos Wistar) receberam o OF, via oral, nas doses de 2,5 (grupo 1) e 5,0 (grupo 2) mg/kg em um período de 2 meses com intervalos de 7 dias. O grupo controle recebeu apenas gliceroformol. No final do experimento, os animais foram decapitados, os encéfalos foram dissecados, fixados em paraformaldeído e incluídos em parafina. As lâminas foram coradas pela hematoxilina-eosina e cresil-violeta, realizadas contagens de neurônios em determinadas regiões do cérebro e também medidas da espessura da camada mo-

lecular do córtex cerebral em uma área determinada. Os resultados foram submetidos à análise estatística. Resultados: Na contagem de neurônios, não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$). A média da medida da espessura da camada molecular foi de 127.214 ± 19.187 no grupo controle e de 123.495 ± 12.497 no grupo 1 e 114.473 ± 14.429 no grupo 2. Embora tenhamos observado uma tendência a diminuição da espessura da camada molecular no grupo 1 não observamos diferença significativa entre ambos ($p > 0,05$). No entanto, observamos uma diferença significativa entre o grupo controle e o grupo 2 ($p < 0,001$). Conclusão: A administração de doses subletais do OF metamidofós produz alterações morfológicas, como hipotrofia da camada molecular na região parietal do córtex cerebral, porém não acompanhadas por perda de neurônios nas regiões estudadas. Na verdade, observa-se um aumento da densidade de neurônios nos animais intoxicados, o que poderia indicar a perda de substância do neuropilo. Apoio: FAPESP *Bolsa de produtividade em pesquisa: CNPq.

09.003

HEPATOTOXICIDADE DO PIRETRÓIDE CIPERMETRINA E DO ORGANO-FOSFORADO DICLORVÓS EM RATOS, QUANDO ADMINISTRADOS EM ASSOCIAÇÃO. Antônio Francisco Godinho e Daniele Cristina de Aguiar. CEATOX-I.B.-UNESP de Botucatu E-mail: godinho@ibb.unesp.br

Introdução: O Ectoplus® é um pesticida composto pela mistura de um inseticida organofosforado, diclorvós, e um inseticida piretróide, cipermetrina, sendo muito utilizado como carrapaticida em bovinos. Sua presença no meio ambiente e na atividade ocupacional, pode trazer sérios riscos à saúde da população em geral. Este trabalho estudou os efeitos hepatotóxicos em ratos expostos ao pesticida ectoplus, de forma aguda e prolongada.

Métodos: Ratos Wistar machos, 70 dias, receberam o ectoplus® por gavagem, nas doses de 44mg/kg/dia x 3 dias e 8 mg/kg/dia x 30 dias. Avaliou-se: atividade metabolizadora hepática sobre o pentobarbital sódico (THB); concentração das enzimas aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT) e fosfatase alcalina (ALP) no soro; atividade da acetilcolinesterase hepática; concentração dos inseticidas diclorvós e cipermetrina em sangue e fígado; glicogênio hepático.

Resultados: Em ambos os tratamentos, agudo e prolongado, observou-se redução do THB, do glicogênio hepático e da atividade da enzima acetilcolinesterase. A concentração da ALT, AST e ALP no soro estava normal. Nas dosagens dos inseticidas, apenas a cipermetrina foi encontrada nos tecidos.

Discussão: Exposição às baixas doses da associação cipermetrina e diclorvós, de forma aguda e prolongada, provocaram alterações no fígado de ratos, sugerindo hepatotoxicidade e um leve efeito indutor enzimático. Essas alterações parecem ser causadas principalmente pela cipermetrina. Apoio Financeiro: FAPESP (00/10157-00)

09.004

EXPOSIÇÃO NEONATAL À ASSOCIAÇÃO DOS INSETICIDAS CIPERMETRINA E DICLORVÓS: ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS DA PROLE JOVEM E ADULTA. Antonio Francisco Godinho CEATOX-I.B.-UNESP de Botucatu E-mail: godinho@ibb.unesp.br

Introdução: Formulações à base de associação de inseticidas tem sido utilizadas visando diminuir o risco de toxicidade, mantendo-se a ação pesticida. Apesar das menores concentrações utilizadas, estes produtos não são isentos de toxicidade, podendo trazer sérios riscos de saúde para a população em geral, quando liberados para o meio ambiente, na cadeia alimentar ou na atividade ocupacional.

Métodos: Ratos *Wistar* virgens, 70 dias de idade, receberam por gavagem, 10 mg/kg/dia de ectoplus® (cipermetrina e diclorvós), nos períodos da gestação e lactação. Foram estudados o comportamento da prole juvenil (30 dias de idade-PN30) e adulta (70 dias de idade-PN70), utilizando a arena de campo aberto (OF), Hole-board (HB) e o labirinto em cruz elevado (EPM).

Resultados: Com PN30- Em OF: diminuição da locomoção e aumento dos tempos de congelamento e limpeza. Em HB: diminuição do headdip e headdipping. Em EPM: diminuição do tempo de permanência nos braços abertos e aumento nos braços fechados. Com PN70, observou-se alterações idênticas às encontradas na prole juvenil em OF, HB e no EPM.

Discussão: A exposição neonatal de ratos aos inseticidas cipermetrina e diclorvós, quando associados na forma do produto formulado ectoplus, nos períodos da gestação ou lactação, provoca alterações na atividade neurocomportamental dos filhotes na fase juvenil, as quais perduram até a idade adulta do seu desenvolvimento, sugerindo seqüela neurocomportamental. Os efeitos sugerem alterações do estado de ansiedade, emocional e na atividade exploratória e motora dos filhotes.

09.005

HIPERTROFIA DAS FIBRAS MUSCULARES CARDÍACAS DE RATOS TRATADOS POR TEMPO PROLONGADO COM UM ORGANO-FOSFORADO (OF). Almeida VF, Collanieri AC, Vilela de Almeida L, Cavaliere MJ; Calore EE. Inst. Emílio Ribas; Farmacologia-ICB-USP; Patologia FMUMC.

Introdução: OF são agentes anticolinesterásicos amplamente utilizados como praguicidas e inseticidas. São frequentemente utilizados em tentativas de suicídios. A exposição crônica também é bastante freqüente, particularmente em trabalhadores do campo, tendo sido associada a alterações neurológicas. No presente trabalho estudamos os efeitos da exposição crônica de um OF (metamidofós) nas miofibras cardíacas. Objetivo: Comparar o diâmetro de fibras musculares cardíacas de ratos intoxicados por tempo prolongado com metamidofós com as de animais controle. Métodos: Ratos Wistar machos receberam metamidofós 1 vez por semana durante 2 meses

na dose de 15mg/Kg (DL50=18mg/kg). O coração foi submetido à congelação ultra-rápida (envolvido em substância crioprotetora) em isopentano, previamente resfriado em nitrogênio líquido, sendo seccionado em microtomo criostato, e corado. A retração tecidual foi mínima, e similar para todos os animais. Foi medido o diâmetro (largura) de 30 miofibras tomadas ao acaso dos dois grupos. Resultados: A análise estatística (ANOVA) evidenciou alteração significativa no diâmetro das miofibras cardíacas entre ratos intoxicados e controles (diâmetro maior nos intoxicados). Discussão: A administração por tempo prolongado do metamidorfós provoca hipertrofia de miócitos cardíacos. Os mecanismos deste processo deverão ser estudados em trabalhos posteriores. E-mail: calore@sti.com.br. Apoio: Fapesp *Bolsa produtividade em pesquisa CNPq.

09.006

AValiação DO DESENVOLVIMENTO FÍSICO E NEUROCOMPORTAMENTAL EM F1, NASCIDOS DE MÃES EXPOSTAS AO MALATION. Mund, F. C.^{1*}, Bittencourt, A. L.¹, Bernardi, M. M.², Takahashi R. N.^{3**} ¹Universidade do Vale do Itajaí, SC; ²Depto de Patologia Especial e Comparada (FMVZ), USP, São Paulo; ³Depto de Farmacologia da UFSC, SC, Brasil.

Introdução: Os inseticidas organofosforados (OF) são conhecidos como agentes neurotóxicos tanto na espécie humana quanto em animais experimentais. Alguns estudos mostram que o período em que ocorre o desenvolvimento neuronal também parece ser crítico no processo neurotóxico de inseticidas OF. Assim sendo, este estudo se propôs a investigar os efeitos do malation em ratos nascidos de mães expostas a baixas doses de malation. Métodos: Ratos Wistar do grupo experimental (E) foram expostas repetidamente a 250 mg/kg da solução de malation a partir do segundo dia pós-natal. Os filhotes receberam o malation via leite materno e foram avaliados quanto ao seu desenvolvimento físico (peso, comprimento do animal e anogenital, no 1º e 10º dia pós-natal). Também se investigou o desenvolvimento neurocomportamental dos filhotes, utilizando-se os testes de geotaxia negativa, reflexo de sobressalto e de pressão palmar, após o 5º dia do nascimento. Com 21 dias, esses animais foram avaliados pelo teste de campo aberto (CA), observando-se ansiedade e locomoção. Resultados: Os resultados obtidos mostraram diferença significativa entre o peso e comprimento do animal dos grupos (E) com seus respectivos controles: peso fêmea [$F_{3,16} = 8,501$; $p < 0,05$]; peso macho [$F_{3,16} = 8,501$; $p < 0,01$]; comprimento fêmea [$F_{3,16} = 7,658$; $p < 0,05$]; comprimento macho [$F_{3,16} = 7,658$; $p < 0,01$]. Por outro lado quando comparamos o comprimento anogenital do grupo E com seu controle observou-se diferença significativa apenas com os filhotes machos [$F_{3,16} = 70,373$; $p < 0,01$]. Os dados obtidos no teste de reflexo de sobressalto, mostraram que os animais de ambos os grupos (E e C) desenvolveram esse comportamento a partir do 14º dia, ocorrendo significância entre o grupo C e E macho no 14º dia [$F_{7,27} = 6,793$; $p < 0,01$], e entre os dias 14º e 15º dos grupos macho e fêmea (E): macho [$F_{7,27} = 6,793$; $p < 0,01$], fêmea [$F_{7,27} = 6,793$; $p < 0,01$]. Na avaliação do campo aberto, foi observado diferença estatística entre os

grupos machos e fêmeas (E) com seus respectivos controles: fêmea [$F = 6,515$; $p < 0,05$], macho [$F = 6,515$; $p < 0,01$]. Discussão: Os presentes dados mostram que a exposição pós natal ao malation altera o desenvolvimento físico de ratos recém-nascidos, com relação ao peso e comprimento. Além disso, foi observado que a exposição ao malation resultou numa maior imobilidade dos animais, no teste de campo aberto. Os dados do presente estudo indicam que o malation causa efeitos físicos e neurocomportamentais em ratos neonatos.

09.007

AValiação DOS EFEITOS DA LUFENURONA (PROGRAM SUSPENSÃO®) EM RATOS WISTAR E SUAS PROGÊNIES. Möller, V.M., Dallegrove, E., Pereira, J.D., Coelho, R.S., Langeloh, A. Dept. de Farmacologia – ICBS/UFGRS.

Introdução: A lufenurona é uma substância, de ação sistêmica, usada na clínica de cães e gatos como inibidor do crescimento de insetos. Recentemente, observou-se a sua eficácia para tratamento de dermatofitose em doses superiores a indicada para controle de pulgas. Foi avaliada a segurança do produto, baseado na dosagem recomendada para dermatofitose (60mg/kg) durante a gestação e lactação de ratos Wistar. Métodos: Ratos Wistar (100 dias), foram divididas em 3 grupos: grupo controle 0mg/kg (n=10), grupo lufenurona 180mg/kg (n=8) e 600mg/kg (n=12), nos quais administrou-se o produto, por via oral, no 1º dia de prenhez e no 1º dia de lactação. Foram avaliadas as seguintes variáveis: massa corporal durante a gestação e lactação, consumos de água e ração durante a gestação, massa relativa dos órgãos e análise histopatológica, reabsorções embrionárias, níveis séricos de fosfatase alcalina e ALT. Na progênie, avaliou-se a vitalidade, massa corporal, presença de malformações e características gerais e sexuais dos filhotes até 50 dias de idade. Resultados: Os resultados revelaram níveis elevados de ALT dose-dependente do sangue coletado das fêmeas tratadas com 180mg/kg e 600mg/kg no dia do desmame e ausência de alterações significativas ($p > 0,05$; Anova e qui-quadrado) nas demais variáveis. Discussão: A lufenurona, administradas às ratos prenhas e lactantes, não provocou efeitos adversos na progênie, mas demonstrou ser materno-tóxico em dosagens 3 a 10 vezes a dose terapêutica para tratamento de dermatofitose por elevação dos níveis de ALT. Cnpq; BIC-Propesp; Fapergs

09.008

AValiação DA TOXICIDADE DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE Mikania glomerata ADMINISTRADA DURANTE O CICLO ESPERMATOGÊNICO DE RATOS WISTAR. ¹Sá; R.C.S., ²Almeida, R.N., ¹Departamento de Biologia/Centro de Biologia da Reprodução; Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, ²DFP/Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, PB, Brasil.

Introdução: O guaco (*Mikania glomerata* Sprengel - Compositae) é uma planta arbustiva conhe-

cida na medicina popular por suas ações terapêuticas nas vias respiratórias. Neste trabalho, avaliou-se o efeito do extrato hidroalcoólico de guaco administrado a ratos adultos durante seu ciclo espermatogênico. Métodos: Ratos Wistar adultos foram divididos em dois grupos, controle (n=12) e tratado (n=12). Cada animal do grupo tratado recebeu, via intragástrica e uma vez ao dia, 1 mL do extrato hidroalcoólico de guaco, obtido de partes aéreas desta planta, na dose de 3,3 g/kg de peso corporal durante 52 dias. Os animais do grupo controle receberam 1 mL de água destilada, seguindo o mesmo procedimento. Os animais foram pesados no primeiro dia de tratamento, a cada sete dias e no dia de sacrifício. O consumo de ração foi medido diariamente. Os animais foram sacrificados por inalação excessiva de anestésico no 53º dia. Procedeu-se a análise da concentração de espermatozóide na secreção da cauda do epidídimo direito e foram pesados os seguintes órgãos: testículos, epidídimo esquerdo, vesícula seminal, próstata, rins, fígado, pulmão, cérebro e hipófise. Resultados: Não foi observada perda significativa de peso corporal e de órgãos dos animais tratados (por exemplo, peso (g) de fígado – C=9,75±1,15; T=10,00±1,32, próstata C=0,32±0,03; T=0,32±0,07). A concentração de espermatozóides foi de C=640,83±305,82x10⁶, T=591,54±326,77x10⁶, sem diferença significativa entre os grupos O tratamento não interferiu no consumo de ração. Discussão: Na dose utilizada, o extrato hidroalcoólico de guaco não teve efeito tóxico em ratos Wistar tratado durante seu ciclo espermatogênico.

09.009

AValiação DO EDEMA INFLAMATÓRIO AGUDO EM RATOS INTOXICADAS COM SEMENTES DE Senna occidentalis

Mariano-Souza, D. P.¹; Górnjak, S. L.¹; Paulino, C. A.² - ¹Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia-FMVZ/USP; ²Univ.Bandeirante de São Paulo-UNIBAN e Fac.Metropolitanas Unidas-FMU

INTRODUÇÃO: A *Senna occidentalis* é uma planta da família Caesalpinoideae com ampla distribuição geográfica e que pode causar quadros tóxicos variados em diferentes espécies animais. Como não se conhece estudo relacionado ao seu efeito sobre a inflamação, o objetivo deste trabalho foi o de avaliar a capacidade desta planta alterar o edema inflamatório em ratos. MÉTODOS: Foram utilizadas 40 ratos Wistar, divididas em 4 grupos: um controle com 12 ratos, que receberam ração comercial, e três experimentais, que receberam diferentes concentrações de *S. occidentalis* na ração, a saber: 1% (n=12), 2% (n=12) e 4% (n=14), durante 14 dias. No 15º dia todos os animais foram inoculados, por via SC, no coxim plantar direito, com 0,1 ml de solução a 1% de carragenina. A cinética do edema foi avaliada por meio de pletismógrafo digital (Ugo Basile®), nos seguintes intervalos de tempo: 1, 2, 4, 6, 8 e 24 horas após a inoculação do irritante. RESULTADOS: Observou-se que as ratas tratadas com 4% de *S. occidentalis* apresentaram diminuição significativa do edema de pata na 2ª hora ($P < 0,03$) e na 4ª hora ($P < 0,002$) em relação aos animais do grupo controle e dos demais grupos experimentais.

DISCUSSÃO: Estes dados sugerem que a *S. occidentalis* diminui a reação inflamatória aguda em mamíferos intoxicados com a planta. O período de redução do edema inflamatório pode estar relacionado com uma atividade antiinflamatória da planta por inibição de prostaglandinas, as quais, segundo MARTÍNEZ e BOLANOS (1979), ajudam a manter o pico de edema inflamatório, que pode ocorrer entre 3 e 6 horas após a inoculação de carragenina.

09.010

PERFORMANCE REPRODUTIVA DE RATOS ADULTOS EXPOSTOS AO DIETHYLSTILBESTROL (DES). Kempinas WG1, Porto EM1, Fernandez CDB1, Messias AG1, Silva DAF2, Oliva SU2. 1Dep. Morfologia e 2Dep. Farmacologia, Inst. Biociências, UNESP, Botucatu, SP.

Introdução: Trabalho anterior mostrou que ratos tratados com DES apresentaram alteração das funções epididimárias e redução da fertilidade, sem interferir com a produção espermática, mas os mecanismos não foram elucidados. O presente estudo pretendeu realizar um estudo detalhado do desempenho sexual dos animais, através da avaliação do comportamento sexual e do resultado de acasalamentos naturais e artificiais in utero, determinando-se a qualidade dos espermatozoides epididimários, além de outros parâmetros reprodutivos. **Métodos:** Foram utilizados ratos machos adultos, controles (n=39) e tratados (n=40) com DES, sc, 10 mg, diluído em 0,2 ml de óleo de milho, durante 12 dias. **Resultados:** Embora o comportamento sexual não tenha sido alterado, houve uma redução da taxa de prenhez no grupo tratado (88% x 56%) após acasalamentos naturais, que foi acompanhada pela diminuição da motilidade dos espermatozoides (97% x 43%). Os pesos do epidídimo, próstata e vesículas seminais foram significativamente reduzidos no grupo que recebeu DES (p<0,01%), assim como o número de espermatozoides ejaculados (p<0,1%) e o número de tampões vaginais (p<0,01). Os resultados da inseminação artificial também revelaram uma diminuição da taxa de prenhez no grupo tratado (80% x 27%). **Discussão:** A redução da fertilidade após cruzamentos naturais se deveu, pelo menos em parte, pela menor quantidade de espermatozoides ejaculados. O procedimento de inseminação artificial evidenciou efeitos do DES sobre o processo de maturação espermática no epidídimo. **Patrocínio:** CNPq, FAPESP

09.011

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE METAMIDOFOS EM ANIMAIS TRATADOS POR TEMPO PROLONGADO COM SENNA OCCIDENTALIS. Vilela de Almeida L, Calore NMP, Almeida VF, Pelegrino JRP; Calore EE-Inst. Emílio Ribas; Farmacol. ICB USP; Patologia FMUMC.

Introdução: A *Senna occidentalis* é uma planta tóxica responsável em nosso meio pela morte de animais de criação em larga escala. Esses surtos de morte de animais são atribuídos ao aumento

da ingestão da planta em situações de estiagem. No entanto não pode ser descartado que outros fatores contribuam para esse surtos (inclusive intoxicações associadas) já que os animais estão constantemente expostos à *Senna*. **Objetivo:** Estudar a sobrevida e a morfologia por necropsia de ratos tratados por tempo prolongado com *S. occidentalis*, e agudamente intoxicados por um organofosforado (metamidofós). **Métodos:** Ratos Wistar receberam *S. occidentalis* na ração na concentração de 3%. Após um mês receberam uma única dose subletal (15mg/Kg) de metamidofós. Os animais foram sacrificados após 18 e 24 hs. Alguns morreram antes desse período. Todos os animais foram submetidos a necropsia. **Resultados:** De 9 animais tratados apenas 5 sobreviveram além de 18 hs. Nos grupos controle todos sobreviveram. **Necropsia:** 1- atrofia de folículos esplênicos; 2- intensa congestão e edema pulmonar; 3- intensa congestão hepática. **Discussão:** Os dados da necropsia indicam que os animais tenham falecido por insuficiência cardíaca. Além disso, observamos atrofia de folículos esplênicos, sobretudo do manto linfocitário, o que indica existir depleção de linfócitos. E-mail: calore@sti.com.br. Apoio: Fapesp *Bolsa produtividade em pesquisa CNPq.

09.012

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE CARBAMAZEPINA NO PERÍODO GESTACIONAL DE RATAS. C.Clavijos¹, A.C.R. Miranda¹, M. Gerenucci¹. 1-Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – Curso de Farmácia e Bioquímica da Universidade de Sorocaba-UNISO.

O uso de medicamentos durante a gestação e lactação requer atenção crítica ao tempo de exposição, dosagem, duração de uso e susceptibilidade fetal. Drogas antiepiléticas como a carbamazepina têm apresentado efeito teratogênico em humanos, podendo causar mal formação, retardo do desenvolvimento e crescimento do feto. No presente trabalho procurou-se estudar os possíveis efeitos da administração da carbamazepina na gestação de ratas e no desenvolvimento físico dos fetos. Para tanto, foi administrada solução glicólica de carbamazepina por via oral (20 mg/Kg e 40 mg/Kg), às ratas do 2º ao 19º dia de gestação. Após a realização da cesárea, no 20º dia, 50% dos filhotes foram fixados em Bouin e os outros 50% passaram por processo de diafanização, para posterior avaliação morfológica. Os estudos pré natais mostraram que a administração de carbamazepina promoveu redução do ganho de peso de ratas prenhes, bem como, alterou parâmetros do desenvolvimento físico dos fetos, tais como peso de fetos, medidas antero-posterior do crânio, latero-lateral do crânio, antero-posterior do tórax e latero-lateral do tórax, promoveu achatamento do crânio e reduziu o número de ossificações do esterno. Observou-se ainda, redução do peso da placenta. Sendo assim, estes dados tomados em conjunto mostram que a administração de carbamazepina nas doses de 20 mg/Kg e 40 mg/Kg prejudicam o desenvolvimento gestacional de ratas e de sua prole.

09.013

DEVELOPMENTAL LEAD EXPOSURE: A NEUROCHEMICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF THE DOPAMINERGIC AND SEROTONERGIC SYSTEMS IN RATS. EG Moreira¹, VS Vassilieff¹, I Vassilieff¹, JC Florio², S Barone Jr³. ¹CEATOX, UNESP, Botucatu; ²FMVZ, USP, SP; ³Neurotoxicol Div, EPA, NC, USA.

We have recently demonstrated that developmental lead (Pb) exposure induced behavioral alterations in rats on post-natal days (PN) 23 and 70. Considering the role that the dopaminergic and serotonergic systems play in the behavior, in this study we investigated the effects of Pb on these systems. Wistar rat dams received 500 ppm of Pb or 660 ppm of Na in the drinking water during pregnancy and lactation. The pups were euthanized on PN23 or 70. Dopamine (DA) and its metabolites DOPAC and HVA, as well as serotonin (5-HT) and its metabolite 5-HIAA were determined (ng/g tissue) in the hypothalamus (HT), hippocampus (HC) and striatum (ST). Coronal sections immunostained for tyrosine hydroxylase or 5-HT were used for morphometric analyses (number of cells in and volume of) of the ventral tegmental area (VTA), substantia nigra (SN) and dorsal raphe. Statistical significant data are presented as mean±SE (two-way ANOVA). Means followed by different letters are statistically different.

	PN23		PN70	
	Na	Pb	Na	Pb
HT				
5-HT	627±53 ^a	910±71 ^a	709±49 ^a	677±56 ^a
HC				
DA	-	-	108±8 ^b	25±13 ^b
DOPAC	96±6 ^a	88±8 ^b	76±6 ^c	49±5 ^b
5-HIAA/5-HT	1.7±0.2 ^a	1.4±0.05 ^b	1.4±0.1 ^c	1.2±0.1 ^c
ST				
HVA	1134±96 ^a	792±37 ^a	611±37 ^a	589±31 ^c
HVA/DA	0.24±0.02 ^a	0.17±0.01 ^b	0.1±0.01 ^c	0.1±0.01 ^c
Cells in VTA	33244±1713 ^a	42272±2523 ^b	46533±2325 ^c	39403±1660 ^d
Volume SN (mm ³)	4.2±0.1 ^a	4.6±0.1 ^a	6.3±0.1 ^c	6.1±0.1 ^c

The results showed that developmental Pb exposure induced enduring neurochemical and morphological alterations in a region-specific manner that may be related to the behavioral alterations previously observed. Financial Support: FAPESP

09.014

A PRENHEZ E A AMAMENTAÇÃO LEVAM A MOBILIZAÇÃO DE Pb EM RATAS EXPOSTAS A ESTE METAL NAS FASES INICIAIS DO DESENVOLVIMENTO? EG Moreira, AA Almeida, I Vassilieff, VS Vassilieff. CEATOX, UNESP, Botucatu, SP. A exposição ambiental ao Pb é um problema de saúde pública em muitos países. Existe uma preocupação crescente com a possibilidade de ocorrer mobilização de Pb do osso, tecido de depósito deste metal, durante a gravidez e a amamentação e contaminação do feto e neonato. O objetivo deste trabalho foi avaliar esta possibilidade em ratas expostas ao Pb nas fases iniciais de suas vidas.

Ratas *Wistar* receberam 500 ppm de Pb ou 660 ppm de Na na água de beber durante a prenhez (P) e a amamentação (A). Os filhotes foram desmamados aos 22 dias e duas fêmeas irmãs de cada uma das dez ninhadas foram usadas neste

estudo. Aos 80 dias de idade essas fêmeas foram foram acasaladas. Uma irmã foi eutanasiada no dia em que a P foi detectada (P0) e a outra no dia do desmame da sua ninhada, aos 22 dias de idade (A22). Foram coletados sangue e fêmur, os quais foram digeridos com ácido nítrico, usando-se um digestor de amostras por microondas. Pb foi determinado por espectrofotometria de absorção atômica com forno de grafite ou chama. Dados apresentados como média±epm (Análise de Perfil, $p < 0,05$). Letras diferentes indicam significância estatística.

	Na		Pb	
	G0	A22	G0	A22
Sangue (ug/dl)	8,7±0,6 ^A	6,8±2,0 ^B	12,0±2,3 ^A	5,6±0,4 ^B
Fêmur (ug/g)	0,49±0,1 ^A	0,46±0,1 ^A	13,6±3,3 ^B	8,5±1,2 ^C

Os resultados mostraram que a prenhez e a amamentação mobilizaram Pb armazenado no osso no grupo exposto ao Pb. Entretanto, não foi detectado aumento de Pb circulante, o qual, apresentou-se diminuído quando comparado com o início da prenhez. Uma possível explicação seria a perda de Pb sanguíneo para os fetos, a qual está sendo investigada.

Apoio: FAPESP (98/15373-5)

09.015

EFEITOS DO HERBICIDA GLIFOSATO (ROUNDUP®) EM RATOS EXPOSTOS DURANTE A PRENHEZ E LACTAÇÃO. Dallegrave, E., Mantese, F. G., Coelho, R. S., Pereira, J. D., Dalsenter, P. R.*, Langeloh, A. Depto de Farmacologia, ICBS - UFRGS, Porto Alegre/RS; *Depto de Farmacologia, UFPR.

Introdução: O Roundup® é um herbicida sistêmico utilizado no controle pós-emergente de gramineas, ervas de folhas largas e diversas culturas como a de soja. Foram avaliados os efeitos do herbicida Roundup® sobre o desenvolvimento geral e reprodutivo de ratos machos expostos durante a prenhez e lactação.

Materiais e Métodos: Ratos Wistar (n=12/grupo) foram tratadas *per os*, diariamente, durante toda prenhez (21 ± 1d) e lactação (21d), com 50, 150 ou 450mg/kg¹ de glifosato (Roundup®) e comparados ao grupo controle tratado com água destilada. As variáveis foram avaliadas na puberdade (65d) e fase adulta (120d) dos machos (n=15/grupo) das ninhadas expostas.

Resultados: Os resultados revelaram redução significativa na concentração espermática e tendência em aumentar o percentual de espermatozoides anormais na fase adulta e, na puberdade, aumento significativo no percentual de espermatozoides anormais e tendência a redução na concentração de testosterona. Diferenças significativas no percentual de túbulos com espermatogênese completa, bem como no diâmetro dos túbulos seminíferos, não foram observadas.

Discussão: A exposição ao glifosato-Roundup®, durante a prenhez e lactação, afeta o desenvolvimento sexual dos machos das ninhadas expostas, evidenciando seus efeitos tanto na puberdade quanto na fase adulta. Os distúrbios reprodutivos manifestados na vida pós-natal, induzidos pela exposição pré-natal, caracterizam o herbicida Roundup® como um provável desregulador endócrino.

Apoio: CNPq; FAPERGS; PROPESP-UFRGS.

09.016

AVALIAÇÃO DAS BULAS DE OMEPRAZOL DE INDUSTRIAS NACIONAIS E MULTINACIONAIS. A Raslan, S.; Santos, T. A. R. R.; Vanzeler, M. L. A. Área de Farmacologia FCM/UFMT.

INTRODUÇÃO: As bulas têm papel na difusão de informações sobre medicamentos e auxílio à explicação fornecida na consulta. O omeprazol inibe irreversivelmente a ATPase H⁺/K⁺ nas células parietais e é usado no tratamento da úlcera gastro-duodenal e esofagite de refluxo. OBJETIVO: Analisar as informações obrigatórias no conteúdo das bulas de Omeprazol (produto novo e consumido sem receita), baseados na portaria nº 110 da Secretaria de Vigilância Sanitária, de 10 de março de 1997. MÉTODO: As 15 bulas foram obtidas em farmácias de Cuiabá e no DEF 99/2000. Os dados foram coletados em formulário com alternativas tipo SIM/NÃO; sendo os itens classificados em: a) Completos para os que obedeciam a portaria; b) Incompletos para os que apresentavam informações insuficientes; c) Ausentes. RESULTADOS: a) O Item I da portaria 110 estava parcialmente completo, pois somente a frase "uso pediátrico ou adulto" faltou em 33,3% das bulas. b) O Item II, estava incompleto em 100% das bulas, sendo que as frases "não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico" e "informe seu médico sobre reações adversas" faltaram em 60% e 40% respectivamente; c) O Item III, também apresentava 100% das bulas incompletas, sendo que a "informação de produto novo" e "ainda não são conhecidas a intensidade e frequência das reações adversas" estavam ausentes em 53,34% e 66,67% das bulas. DISCUSSÃO: Estes dados sugerem cumprimento parcial das normas estabelecidas para a constituição do bulário, o que empobrece a informação para o consumidor, aumentando os riscos de reações adversas e alteração do efeito por armazenamento inadequado.

09.017

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR CRIANÇAS DOMICILIADAS EM BARRA DO GARÇAS, ESTADO DE MATO GROSSO. **Toledo, O. R.; Silva, A. M. C.; **Santo, E. A. R. E.; Vanzeler, M. L. A*. *Área de Farmacologia DCBS/FCM/UFMT; **Curso de Mestrado em Saúde e Ambiente/ISC/UFMT.

Introdução: Em vários países do mundo tem sido revelado utilização inadequada de fármacos por crianças, segundo a OMS apenas um terço dos medicamentos empregados em crianças tem valor benéfico, pois as enfermidades acometidas, fazem parte do desenvolvimento natural do sistema Imunológico. Objetivos: Determinar as características sócio demográficas e epidemiológicas, que influenciaram o consumo de medicamentos por crianças em Barra do Garças, MT. Metodologia: Foi realizado um inquérito domiciliar, transversal buscando informações sobre o consumo de medicamentos em 500 crianças de zero a 06 anos. Resultados: Observou-se que 50,4% das crianças consumiram medicamentos, destes 51,8% eram meninos e 48,2% meninas, a faixa etária de maior consumo foi de 12 a 24 meses (19,1%), as outras faixas oscilaram entre 14,8% a 17,2%, os medicamentos mais consu-

midos foram o ácido acetil salicílico (10,7%), diclofenaco (7,2%), amoxicilina (5,1%) fenilefrina (4,4%), sulfametoxazol + trimetoprima (4,0%) Paracetamol (3,5%) dipirona (3,0%). Também foi verificado maior consumo na faixa de zero a dois salários mínimos, (34,7%), este percentual cai a medida que a renda aumenta e apenas 53,5% apresentou receita médica. Conclusões: Os resultados sugerem que o sexo e a faixa etária tem pouca influência no consumo de medicamentos, que os indivíduos de menor renda familiar consumiram maior quantidade de medicamentos e que os medicamentos mais consumidos são os analgésicos, aparecendo em segundo lugar os antibióticos.

Apoio Financeiro: FAPEMAT

09.019

EFEITO DA EXPOSIÇÃO PERINATAL À COLEIRA ANTI-PULGAS IMPREGNADA COM DICLORVOS* SOBRE O DESENVOLVIMENTO NEUROMOTOR E ANSIEDADE DE RATOS. Nogueira, G.M¹.; Mataqueiro, M.I.²; Queiroz-Neto, A.² Aluno da pós-graduação em Medicina Veterinária da FCAV -Unesp- Campus de Jaboticabal, Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane s/n. 14884-900, Jaboticabal -SP. Departamento de Fisiologia Animal - FCAV-Unesp, Campus de Jaboticabal

O organofosforado diclorvos impregnado em coleiras plásticas de cloreto de polivinil (PVC) representa um dispositivo de liberação lenta, utilizado em medicina veterinária, para o controle de ectoparasitas de cães e gatos. O objetivo foi avaliar o potencial deste produto como fonte de alterações persistentes no sistema neuromotor e/ou na ansiedade, decorrentes da sua interferência no desenvolvimento cerebral de ratos. Foram acasaladas 18 ratas Wistar, e no primeiro dia de gestação, 12 ratas receberam a coleira de PVC impregnada com 8,37% de diclorvos (tira de 27 cm disposta em duas voltas ao redor pescoço), e seis ratas receberam o mesmo volume do veículo, porém sem o ingrediente ativo. Na sexta semana pós-natal, 20 filhotes de cada grupo, selecionados randomicamente, foram submetidos a testes no tambor giratório, na arena de campo aberto e no labirinto em cruz elevado, para avaliar a coordenação motora, a atividade geral e a ansiedade, respectivamente. Em nenhum dos parâmetros avaliados houve diferença significativa entre os grupos de tratamento. Portanto a exposição perinatal a coleira anti-pulgas à base de diclorvos, colocadas no início da gestação, não causou alterações na atividade geral, na coordenação motora nem na ansiedade de ratos.

Apoio: Capes / Fapesp.

* Coleira anti-pulgas para cães-DDVP Purina Tratado, Nestlé Purina Pet Care.

09.020

EFEITOS DO MALATION NA HABITUAÇÃO AO CAMPO-ABERTO E NO TESTE DA NATAÇÃO FORÇADA EM RATAS. INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO PREVIO COM SULFATO DE ZINCO. Assini, F.L., Zanette, K.D., Pandolfo, P., Brocardo, P.S., Mund, F., Bittencourt, A.L., Rodrigues, A.L.S., Takahashi, R.N. Departamento de Farmacologia, CCB-UFSC, Departamento de Bioquímica, CCB-UFSC, Centro de Ciências da Saude, Univali, SC.

Introdução: Os organofosforados possuem potencial de induzirem diferentes formas de toxicidade. O prejuízo na memória e estado depressivo constituem queixas relacionadas com a exposição a estes compostos. O presente estudo examina os efeitos de baixas doses de malation na habituação ao campo aberto (CA) e na imobilidade induzida pela natação forçada (NF) em ratas. A influência do zinco nestas respostas também foi investigado. Métodos: Ratas Wistas adultas receberam injeções IP de solução controle ou ZnSO₄ (5 mg/kg) durante 7 dias. No 8o dia os animais foram habituados no CA ou testados na NF. Em seguida foram tratados com malation (250 ou 500 mg/kg, IP). No dia seguinte, os diferentes grupos foram expostos novamente ao CA ao teste de NF, registrando-se a ambulação e a imobilidade, respectivamente. Após os testes os cérebros dos animais foram retirados para a dosagem de acetilcolinesterase (AChE). Resultados: Os grupos tratados com malation (250 e 500 mg/kg) apresentaram redução na ambulação entre o treino e o teste, mantendo a habituação no CA, análise dos dados através da ANOVA, $F(1, 46) = 57.53$, $p < 0.0001$. O pré-tratamento com o Zn (5 mg/kg, IP) afetou a habituação. Ambas as doses de malation aumentaram significativamente o tempo de imobilidade na NF, porém a dose de 500 mg/kg reduziu a ambulação no CA, $F(2, 22) = 5.05$, $p < 0.01$. O pré-tratamento com Zn reverteu a imobilidade induzida por malation. A atividade da AChE cerebral foi inibida pelo malation e não foi revertida pelo Zn, $F(1, 16) = 6.6$, $p < 0.05$. Conclusões: Os resultados sugerem que a exposição aguda de baixas doses de malation causa efeito tipo-depressivo em ratas, revertido com o ZnSO₄, mas sem afetar a memória avaliada através da habituação ao CA. Apoio financeiro: PSPPG-CNPq/FUNCITEC-SC

09.021

EFEITO DA COCAÍNA NO COMPORTAMENTO DE CAMUNDONGOS COM DIETA HIPERLIPÍDICA. BC Bacchieri, LCE Zibetti, JM Godinho, E Erhardt, HMT Barros - Departamento Farmacologia – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre

Leptina e cocaína têm efeitos semelhantes na regulação alimentar, estando relacionadas à redução da ingestão de carboidratos e gorduras. A dieta rica em lipídios favorece a síntese de leptina e expressão de CART (Cocaine-Amphetamine-related transcript). Em estudos anteriores, verificamos que a dieta hiperlipídica aumenta a probabilidade de ratos em abstinência à cocaína mostrarem comportamentos tipo depressivos. No entanto, não está determinado qual o efeito da cocaína aguda no teste da natação forçada destes animais.

Objetivo: Traçar relação dose-efeito da cocaína no comportamento de camundongos sob dieta hiperlipídica submetidos aos testes de natação forçada e labirinto em cruz elevada.

Materiais e Métodos: Foram utilizados 32 camundongos CF1 machos, adultos, divididos em dois grupos, recebendo dietas normo ou hiperlipídica, por 49 dias. Foram aplicados 5 mg/kg, 10 mg/kg ou 20 mg/kg de cocaína ou salina I.P. 60 minutos antes de serem colocados no LCE e 24, 5 e 1 hora antes da NF. Este foi filmado para avaliação etológica em computador com progra-

ma BEHAV.

Resultados: Os animais que receberam cocaína aumentaram de modo dose-dependente a frequência de entradas nos braços abertos do LCE ($F(1,26) = 4.742$, $p < 0.05$), havendo uma interação coma dieta visto que este aumento foi sistemático para todas as doses de cocaína nos animais com dieta hiperlipídica ($F(3,26) = 4.023$, $p < 0.05$). Também se observou que os animais com a dieta lipídica apresentam mais espiar e estereotipias por cocaína que os da dieta balanceada. No teste da NF, os resultados refletem que os animais hiperlipídicos apresentam mais tentativas de escalada nas paredes dos aquários ($F(1,24) = 4.73/p < 0.05$), e menor imobilidade ($F(1,24) = 19.290/p < 0.05$), havendo uma tendência não significativa de que a cocaína diminua de forma dose-dependente este comportamento.

Conclusão: Animais hiperlipídicos podem estar apresentando menos comportamentos depressivos, no entanto, não existe diferença de sensibilidade ao efeito psicoestimulante da cocaína entre as dietas. Por outro lado, a dieta hiperlipídica potencializa efeitos da cocaína nos comportamentos de risco de camundongos.

Apoio: AAEFATO, CAPES, CNPq/PIBIC, FFFCM-PA

09.022

ADMINISTRAÇÃO DO METIL-EUGENOL E RESPOSTAS COMPORTAMENTAIS EM RATOS.

Maria C. B. Norte, Rosana M. Cosentino & Carlos A. Lazarini - Disciplina de Farmacologia – Faculdade de Medicina de Marília – Famema – Marília -SP- Brasil.

Objetivos: *Croton zehntneri* é uma planta usada na medicina popular brasileira, onde suas preparações (chá e óleos) apresentam atividade estimulante e/ou depressora do sistema nervoso central (SNC). Recentemente, foi mostrado que o óleo da mesma apresenta atividade depressora do SNC. Estudos químicos mostram que os principais compostos deste óleo são o metil-eugenol (ME) e o estragol. Este trabalho visa avaliar a atividade do ME em modelos comportamentais de depressão, em ratos.

Métodos e resultados: Ratos machos (60 dias) foram distribuídos em 4 grupos de 10 e tratados com 1,0; 3,0 e 10,0 µl/100g de peso corporal, v.o. de ME (experimentais) e salina (controle). Uma hora após os tratamentos, foram testados no modelo de natação inescapável e, 15 min. após no campo aberto. Observou-se diminuição no tempo total de imobilidade no teste de natação inescapável nos 3 grupos experimentais, em relação ao controle ($C = 168.8 \pm 27.3$; $1.0 \mu\text{l} = 139.1 \pm 23.5$; $3.0 \mu\text{l} = 137.2 \pm 18.7$ e $10.0 \mu\text{l} = 139.8 \pm 23.6$). Os resultados do campo aberto não mostraram diferenças em relação ao controle.

Conclusão: A administração do ME promoveu estimulação dos animais expressa pela menor imobilidade no modelo de natação, não sendo capaz de alterar a atividade motora e exploratória em campo aberto. Estes resultados sugerem efeito ansiolítico para o ME desde que a exposição à natação inescapável induz altos níveis de ansiedade. A ausência de efeitos observada no campo aberto pode ser resultado da contingência experimental levando a baixos níveis de ansi-

idade. Estes dados são antagonísticos aos observados nestes modelos com o uso do óleo essencial da *Croton zehntneri*.

Apoio FAPESP nº 01/09516-2 e 01/09517-9

09.023

PURIFICATION AND PARTIAL CHARACTERIZATION OF HYALURONIDASE FROM RATTLESNAKE (*Crotalus durissus terrificus*) VENOM.

A.C. Corradini¹, A. Matthiesen², S.M. Moreira¹ and S. Hyslop¹. ¹Departamento de Farmacologia, FCM, UNICAMP, 13083-970, Campinas, SP; ²Fundação Hermínio Ometto, UNIARARAS, Araras, SP, Brasil.

Introduction: The venom of the South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) contains a variety of toxins and enzymes. In this work, we isolated and partially characterized the hyaluronidase (HYAL) of this venom.

Methods: Venom was dissolved in 0.05 M phosphate buffer, pH 5.5, containing 0.15 M NaCl and fractionated on Sephacryl S200 HR. Active fractions were pooled, desalted and applied to heparin-Sepharose equilibrated with phosphate buffer without NaCl. Fractions with HYAL were eluted with NaCl (0-1.0 M linear gradient), pooled, and concentrated before rechromatography on Sephacryl S200. Enzyme activity was assayed turbidimetrically and by zymography. The purity and molecular mass were assessed by SDS-PAGE. Immunoreactivity with commercial antivenom was examined by ELISA.

Results: Purified HYAL had a specific activity of 94 units/mg vs. 3.5 units/mg for venom. The enzyme gave a single band of 52.4 kDa in SDS-PAGE (unaltered by β-mercaptoethanol), and showed one band of activity in zymograms. HYAL required NaCl (50-100 mM) for full activity, had a pH optimum of 4.0, and was inactivated at >37°C. In solution, HYAL lost ~50% of activity over 24 h at 4°, 25° and 37°C. HYAL was recognized by crotalic antivenom in ELISA and was neutralized by a variety of antivenoms.

Discussion: The properties of this HYAL were similar to those of other HYAL. The neutralization by antivenoms indicates that HYAL is immunogenic and may be neutralized during serum therapy.

Financial support: CAPES, FAPESP

09.024

PROTEOLYTIC AND HYALURONIDASE ACTIVITIES OF *Phoneutria nigriventer* SPIDER VENOM.

A.C. Corradini¹, C.A.B. Tarsitano¹, M.V. Medeiros¹, M.D. Fontana¹, E. Kalapothakis², and S. Hyslop¹. ¹Departamento de Farmacologia, FCM, UNICAMP, 13083-970, Campinas, SP; ²FUNED, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Introduction: The venom of the spider *Phoneutria nigriventer* contains numerous toxins and some enzymes. In this work, we examined the proteolytic and hyaluronidase (HYAL) activities of this venom.

Methods: Proteolytic activity was assayed based on the release of TCA-soluble peptides. Elastase and collagenase were assayed using elastin-Congo red and hide powder azure, respectively. HYAL was assayed turbidimetrically. Proteases were also

assayed by zymography. The action of venom on extracellular matrix was tested by incubating rat skin with venom (100 µg/ml) for 24 h at 37°C and staining with PAS, Alcian blue and anti-laminin.

Results: *P. nigriventer* venom contained proteases active towards BSA, casein, gelatin and hemoglobin (4.7 ± 0.1, 8.4 ± 0.2, 5.3 ± 0.3 and 5.5 ± 0.1 units/mg, respectively; mean ± SEM, n=3). Collagenase and elastase levels were 1.69A₃₉₅nm/24 h/mg and 0.045 ± 0.003A₄₉₅nm/24 h/mg (n=3), respectively. Two gelatinases (30 kDa, 66 kDa) and one caseinolytic band (30 kDa) were seen in zymography. The pH optimum for gelatinase was 7. HYL activity was 64.5 ± 0.6 units/mg (n=3). HYL was stable in solution for up to 24 h (~23% loss of activity) and was neutralized by various antisera. The venom produced few alterations in the distribution of glycoproteins, proteoglycans and laminin in rat skin.

Discussion: *P. nigriventer* venom contains proteases and HYL. Whereas HYL may contribute to toxin diffusion, the proteases exert little local effect in rat skin.

Financial support: CAPES, FAPESP.

09.025

AVALIAÇÃO DO EFEITO ABORTIVO DO VENENO TOTAL DA SERPENTE *B. jararaca*, EM CAMUNDONGOS SWISS. Mund, F. C.¹, Bernardi, M. M.², Bittencourt, A. L.¹ ¹UNIVALI, SC; ² Depto de Patol. Especial e Comparada (FMVZ), USP, São Paulo, Brasil.

Introdução: Estudos demonstraram que 87% dos acidentes ofídicos são causados por serpentes da família *Bothrops*. O veneno pode ter efeitos sobre a gestação e causar hemorragias, vasodilatação e mionecrose, podendo resultar na interrupção da gravidez devido à sua ação sobre a homeostase ou a uma ação direta sobre o organismo. Assim sendo, esse estudo avaliou o efeito abortivo induzido pela única administração da dose de 1,8 mg/Kg do veneno total da serpente *B. jararaca* durante o período de pré-implantação na gestação de camundongos Swiss.

Métodos: Camundongos fêmeas do grupo experimental (E) foram expostas a 1,8 mg/Kg (s.c.) do veneno da *B. jararaca* no 3º dia da gestação. As fêmeas controle foram submetidas aos mesmos procedimentos experimentais, após a administração de salina (s.c.). Parâmetros como toxicidade materna e reabsorções foram observados.

Resultados:

	Reabsorções tardias	Reabsorções precoces	Nº de corpos lúteos (direito)
Grupo E	2,28 ± 2,1**	0,77 ± 1,2**	8,94 ± 1,59
Grupo C	1,67 ± 2,0	0,0 ± 0,0	6,33 ± 3,2

	Nº de corpos lúteos (esquerdo)	Filhotes esquerdo	Filhotes direito
Grupo E	6,11 ± 1,71*	4,78 ± 1,8*	7,39 ± 2,3
Grupo C	5,88 ± 2,98	5,44 ± 2,0	6,78 ± 2,5

*p<0,01; **p<0,05 (ANOVA univariada).

Discussão: os resultados obtidos demonstraram que a administração de 1,8 mg/Kg do veneno da *B. jararaca* em animais prenhez, causou um aumento no número de reabsorções tardias em comparação com as precoces. Esses dados sugerem que o veneno possa interagir com o embrião no período de pré-implantação, incapacitando-o de

completar o seu desenvolvimento. Também se observou uma menor incidência no desenvolvimento de filhotes no lado esquerdo do útero, podendo esse efeito estar relacionado a administração do veneno, próxima a esse local, com conseqüente aumento no número de reabsorções.

09.026

REATIVIDADE FARMACOLÓGICA DO DUCTO DEFERENTE ISOLADO DE RATOS EXPOSTOS CRONICAMENTE AO ETANOL. Oliva, S.U.1,

Gerardin, D.C.C.2, Pereira, O.C.M.1, Kempinas, W.G.3 Departamentos de Farmacologia1 e Morfologia3, Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP/SP; Departamento de Farmacologia2 - USP/SP. Introdução: O consumo abusivo de bebidas alcoólicas, principalmente por jovens, constitui-se um dos grandes problemas sociais e de saúde, sendo relatadas alterações tais como ejaculação precoce ou prejudicada e redução na fertilidade. O objetivo deste trabalho foi avaliar as possíveis alterações na reatividade farmacológica do ducto deferente isolado de ratos adultos expostos ao etanol desde a puberdade. Métodos: Foram utilizados 30 ratos machos com 50 dias divididos em 3 grupos (n=6): tratado (E), que receberam uma dieta líquida onde 36% das calorias diárias derivavam do etanol; controle isocalórico pareado (I), que receberam uma quantidade isocalórica de sacarose em substituição ao etanol; controle (C), que receberam ração comercial. Após 55 dias de tratamento, os ratos foram mortos por decapitação e o ducto deferente foi isolado e montado para o registro das contrações isométricas à noradrenalina (NA) e fenilefrina (FE). Resultados: O tratamento com etanol determinou uma hiporeatividade à NA em ducto deferente, evidenciada por uma redução da resposta máxima do tecido (C: 1,76 ± 0,25; I: 1,48 ± 0,09; E: 1,09 ± 0,07; ANOVA, p<0,05), sem causar qualquer alteração de sensibilidade à NA e FE. Discussão: Os resultados demonstram que a exposição crônica ao etanol levou à uma diminuição da contratilidade de ducto deferente ao mediador endógeno NA, envolvido no processo ejaculatório, podendo alterar a função reprodutiva de ratos machos. Apoio Financeiro: FAPESP

09.027

MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE CICLOSPORINA. Érika Bando, Paula Nishiyama, Miguel Machinski Júnior Universidade Estadual de Maringá – DAC, Lepak, Laboratório de Análises Toxicológicas – Centro de Controle de Intoxicações. Av. Colombo, 5790. CEP: 87020-900, Maringá – Paraná.

A aplicação clínica de imunossupressores têm aumentado significativamente a sobrevida de pacientes, com taxas acima de 90% no primeiro ano para transplantados renais (Thomson, 1994, p. 235). A ciclosporina é geralmente o imunossupressor mais usado em transplante renal, sendo também usado no tratamento de casos severos de psoríase e artrite reumatóide. A monitorização terapêutica da ciclosporina têm se tornado indispensável para tratamento efetivo de pacientes transplantados, já que manifestações tóxicas como por exemplo a nefrotoxicidade, tenham

relação com a dose ingerida da droga. O objetivo deste trabalho é o de realizar um levantamento de análises laboratoriais de ciclosporina em pacientes transplantados renais atendidos em clínicas e hospitais de Maringá e região, e discutir os valores encontrados. O estudo foi realizado através do levantamento de análises realizadas pelo Laboratório de Toxicologia no período de 10/01/2001 a 18/12/2001. Neste período foram realizadas 316 determinações de ciclosporina (vale / pico), onde 113 determinações encontravam-se acima do valor da faixa terapêutica. Devido ao grande número de exames alterados, fez-se um estudo dos fatores que podem levar à alteração dos resultados, e as possíveis conseqüências de níveis elevados de ciclosporina. Agradecimento: Lepak – Laboratório de Ensino e Pesquisa. Apresentador: Érika Bando: ebando@uem.br

09.028

TOXICOLOGIA CLÍNICA DO PASALIX EM VOLUNTÁRIOS SADIOS. Souza, M.S.N.; Teixeira, L.B.; Chaves, R.E.F.; Santana, G.S.M.; Moraes, M.O.; Moraes, M.E.A.; Frota Bezerra, F.A. Unidade de Farmacologia Clínica, Depto. de Farmacologia e Fisiologia - Faculdade de Medicina - HUWC - Universidade Federal do Ceará.

INTRODUÇÃO: O Pasalix é um fitoterápico composto do extrato das plantas: *Salix alba*, *Crataegus oxyacantha* e *Passiflora incarnata*, usada na ansiedade e insônia. OBJETIVO: Avaliar a toxicidade clínica dos comprimidos revestidos de Pasalix. METODOLOGIA: Estudo aberto, não randomizado, com 24 voluntários sadios, do sexo masculino, idade de 18 a 50 anos. O estado de hígidez dos voluntários foi avaliado clínica e laboratorialmente. Os voluntários receberam ambulatorialmente dois comprimidos de Pasalix, VO, 2 vezes ao dia, durante 28 dias ininterruptamente; sendo verificado os sinais vitais na administração matinal. A avaliação dos critérios de toxicidade foi realizada semanalmente e repetida 7 dias após o término das administrações. RESULTADOS: As avaliações clínicas e laboratoriais encontraram-se sem anormalidades ou com alterações sem significado clínico. Dentre os efeitos adversos relacionados o Pasalix, o principal foi a sonolência (n=11), provavelmente ocasionada pela *Passiflora incarnata*. Um voluntário relatou epigastralgia, possivelmente relacionada com os componentes salicílicos (*Salix alba*) presentes. Os demais efeitos foram considerados de origem desconhecida ou não relacionados com o uso do Pasalix. CONCLUSÃO: O Pasalix demonstrou segurança na posologia utilizada e não foram encontrados sinais de toxicidade clínica ou laboratorial. Apoio Financeiro: Marjan Indústria e Comércio Ltda, CNPq.

09.029

TOXICOLOGIA CLÍNICA DA SOLUÇÃO NASAL - SINUSTRAT (Luffa operculata). Joca, M.C.; Leite, I.O.; Pinheiro, D.A.; Soares, A.K.A.; Frota Bezerra, F.A.; Moraes, M.O.; Moraes, M.E.A. Unidade de Farmacologia Clínica – Departamento de Fisiologia e Farmacologia – Universidade Federal do Ceará.

INTRODUÇÃO: Sinustrat® é um fitoterápico indicado na obstrução nasal, em casos de resfria-

dos, rinites e sinusites agudas e crônicas. OBJETIVO: Avaliar a toxicologia clínica da solução nasal Sinustrat®, produzido pela Zurita Laboratório Farmacêutico Ltda., em voluntários sadios do sexo masculino. MÉTODO: Estudo aberto, não randomizado. A seleção dos voluntários foi realizada através de consulta médica, exames clínicos e laboratoriais. Os voluntários receberam 3 gotas em cada narina 3 vezes ao dia durante 28 dias. Foram realizadas avaliações clínicas e laboratoriais durante a 1ª, 2ª, 3ª, 4ª semanas e 7 dias após o término do estudo. As reações adversas foram monitoradas e registradas na planilha diária do voluntário. RESULTADOS: Os exames semanais e do pós-estudo encontraram-se dentro da faixa de normalidade ou com alterações sem significado clínico. Foram relatados os seguintes eventos adversos: Hiperemia de mucosa nasal (66,66%), coriza (55,55%), hiperemia de orofaringe (37,04%), esternutação (29,63%), hiperemia de cornetos (25,93%), ardor na orofaringe (22,22%), ardor nas narinas (14,81%) e dor na orofaringe (14,81%). CONCLUSÃO: Os sinais e sintomas decorrentes dos eventos adversos relacionados com o uso nasal do Sinustrat®, durante 28 dias ininterruptos e a avaliação clínica não evidenciou sinais de toxicidade clínica sistêmica na dose administrada. Apoio financeiro: Instituto Claude Bernard e Laboratório Zurita

09.030

ETANOL CAUSA MORTE CELULAR POR APOPTOSE EM CULTURA PRIMÁRIA DE ASTRÓCITOS. Machado, L. S., Okuno, C.S., Kato, L.M., Smaili, S.S. Departamento de Farmacologia, UNIFESP.

Introdução: O etanol é uma droga de abuso muito utilizada com ações diversas sobre os sistemas celulares. O consumo desta droga está relacionado com doenças do trato gastrointestinal, mal formações fetais entre outras patologias. A apoptose, é um tipo de morte celular programada caracterizada por aspectos bioquímicos, morfológicos e farmacológicos. Ela pode ser induzida quando da utilização de diferentes fármacos. Não se sabe ao certo se o etanol é capaz de induzir à morte celular por apoptose.

Objetivo: avaliar a apoptose e a taxa de apoptose induzida pelo etanol (isoladamente ou associado a drogas que agem nos estoques intracelulares de cálcio) em células da glia.

Métodos: Astrócitos do córtex de rato foram cultivados. Após a confluência (8-10 dias) as células foram tratadas com álcool (5%); álcool + taspargina; + cafeína; + FCCP. A contagem das células apoptóticas foi realizada em microscópio de fluorescência 6, 12 e 24 horas após o tratamento com etanol através do uso do corante nuclear Hoechst 33342.

Resultados: O álcool mostrou-se um forte indutor de apoptose causando a morte de cerca de 60% das células, contra uma média de 20% de apoptose nas células controle durante o mesmo período. As drogas utilizadas em conjunto com ele praticamente não tiveram influência sobre a morte celular, pois todas as combinações apresentaram uma taxa semelhante àquela induzida pelo etanol.

Conclusão: O álcool apresenta uma alta indução de apoptos, o que pode ser uma das causas de sua toxicidade.

Apoio: FAPESP e CNPq.

09.031

AValiação DA CINÉTICA DO ETANOL EM HOMENS: VARIABILIDADE DECORRENTE DA INGESTA DE ALIMENTOS. ¹Borges, P.F., ³Corrêa, C.L., ²Abreu, E.F.M., ¹Renata C. G., ^{1,2}Bittencourt, A.L., ¹Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, SC., ²Instituto de Análises Laboratoriais da Diretoria de Polícia Técnica e Científica, Florianópolis, SC, ³Pontifícia Universidade Católica de Campinas, SP, Brasil.

Introdução: Sabendo-se que fatores genéticos e ambientais estão associados com a variabilidade presente na cinética do etanol, o presente estudo se propôs a investigar a concentração sanguínea do etanol, em diferentes tempos, em homens não alcoolistas, após a ingestão de 0,48 g/kg de etanol, na presença e ausência de alimentos.

Métodos: Para descartar possibilidade da presença de alterações hepáticas ou renais nos voluntários, o que influenciaria significativamente na biotransformação e eliminação do etanol, foram avaliados alguns parâmetros bioquímicos específicos. A análise sanguínea do etanol foi feita nos tempos zero, 15, 30, 60, 90, 120, 180 e 240 min, utilizando-se a Cromatografia Gasosa, acoplada ao *Head Space*.

Resultados:

	Concentração sanguínea de etanol (dg/L)							
	Tempo de coleta do sangue (min)							
	0	15	30	60	90	120	180	240
Jejum	-	3,03 ±	3,67 ±	3,49 ±	2,85 ±	2,04 ±	-	-
		0,36	0,21	0,37	0,28	0,28		
Alimentos	-	2,29 ±	2,89 ±	2,80 ±	2,39 ±	1,58 ±	-	-
		0,33	0,29*	0,18	0,18	0,29		

*p = 0,0484 (Teste T de Student)

Conclusões: Os dados obtidos no presente estudo mostraram claramente que a ingestão de alimentos interfere na absorção do etanol e consequentemente retarda a sua absorção. Sabe-se entretanto, que o volume de bebida e o tempo de sua ingestão são outros dois fatores interferentes na cinética do etanol. Diante desses resultados, é possível sugerir que o volume de cerveja, oferecida aos voluntários, também tenha interferido na absorção do etanol resultando em uma concentração sanguínea abaixo do limite estabelecido pelo Código de Trânsito Brasileiro. Vale a pena ressaltar que apesar de a administração de 0,48 g/kg de etanol, sob a forma de cerveja, em não alcoolistas, não ter atingido a concentração sanguínea estabelecida pela lei, o que libera o condutor de implicações legais, este pode ter seus reflexos comprometidos e portanto, estar em risco de se envolver em acidentes automobilísticos.

09.032

SPRAY-DRIED POWDERS OF NANOPARTICLES CONTAINING INDOMETHACIN: *IN VITRO* RELEASE AND GASTROINTESTINAL TOLERANCE. Eliane Obach¹, Teresa Dalla Costa¹, Adriana R. Pohlmann², Sílvia S. Guterres^{1,3} ¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, ²Instituto de Química, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

Introduction: The aims of this study were to evaluate the *in vitro* release of indomethacin from spray-dried nanocapsules (NC) and nanospheres

(NS) as well as to compare the potential of these products to improve the gastrointestinal tolerance of the indomethacin in rats after repeated intragastric administration. Methodology: Nanocapsules and nanospheres containing indomethacin were prepared by nanoprecipitation and spray-dried using Aerosil200® (1). The powders were analyzed by microscopy (SEM). *In vitro* drug release was conducted using flow-through cell and simulated intestinal fluid (UV at 267 nm). Gastrointestinal tolerance, approved by PPGCF Ethical Commission, was evaluated in rats (n=7/group) after consecutive daily doses (3 x 5 mg/kg/day, po) of NS, NC or aqueous dispersion of indomethacin (control). After 72 hours, gastrointestinal lesions were evaluated following laparotomy, according a scale previously reported (2). Results and Discussion: *In vitro* Dissolution profile showed that indomethacin was dissolved from NC and NS in a range of 90 to 107 % (120 min). The drying process of NS produced nanocovered microparticles by rearrangement of suspensions components (SEM). On the other hand, microparticles obtained from NC suspensions presented a nanocovered surface, which corresponds in size to the nanostructures of original suspension. The group receiving NS exhibited lesional indexes that did not differed significantly from the positive control. This lack of protection observed for NS could be related to the rearrangement of the nanoparticle onto the surface of Aerosil200® after drying. The NC redispersed in water exhibited a remarkable protection of all gastrointestinal tissues against the ulcerative effect of indomethacin, following oral administration in rats. This protection could be attributed to the slower release rate of the drug from NC compared to NS. Conclusions: NC are a potential carrier of indomethacin in order to reduce the drug toxicity after oral administration. References: 1) Müller, C. *et al.*, Drug Dev. Ind. Pharm. 26:343, 2000; 2) Guterres, S. *et al.*, Pharm. Res. 12: 1, 1995. (FAPERGS/CNPq)

09.033

TOXICOLOGICAL STUDIES OF LASSBIO 294, A NEW THIENYLACYLHYDRAZONE POSITIVE INOTROPIC AGENT. A. L. P. Miranda¹, P. A. Melo², N. G. Castro², W. M. Cintra², Y. Aracava², C. A. M. Fraga¹, E. J. Barreiro¹, R. T. Sudo², E. X. Albuquerque^{2,3}. ¹Dept. of Farmacos, LASSBio, Faculty of Pharmacy, ²Dept. of Pharmacology, ICB, UFRJ, Rio de Janeiro, R.J., Brazil, ³Univ. Maryland Sch. Medicine, Baltimore, USA.

Introduction: LASSBio 294, a patented novel thienylhydrazone identified as a bioisoster of PDE inhibitors has shown positive inotropic effects in cardiac and skeletal muscle and also induces vasorelaxation (Brit. J. Pharmacol. 134: 603, 2001; JPET 299: 558, 2001; Brit. J. Pharmacol. 135: 293, 2002). The present study shows the toxicological profile of LASSBio 294. Methods: We have evaluated the drug's systemic toxicity in mice, both acutely (administered p.o. and i.p. at a single dose of 1000 mmol/kg), and sub-acutely (administered i.p., twice a day, during 15 days at a dose of 73 mmol/kg). Results and Discussion: The acute dose was about 100 times that effective in *in vivo* assays. In both assays, LASSBio 294 neither induced death, lethargy, reduced motility or altered body weight. No alterations on blood cells count, haematocrit, biochemical parameters (glu-

cose, urea, TGO, TGP, creatinine) were observed. No histopathological abnormalities were observed in various organs examined. Cultured rat neurons exposed to LASSBio 294 500 mM showed no sign of damage as measured by the release of LDH. Thus, LASSBio 294 was destitute of undesirable effects in this toxicological screening, reinforcing the potential of LASSBio 294 as a therapeutic agent in cardiovascular disease. Acknowledgements: PRONEX/CNPq, Brazil.

09.034

EFEITOS DA DOXORRUBICINA SOBRE A FUNÇÃO DE LINFÓCITOS "IN VITRO". Santos, RVT; Caperuto, EC & Costa Rosa, LF - Lab de Metabolismo-ICB/USP

Introdução: a doxorubicina é o quimioterápico mais utilizado no tratamento de tumores de mama, colo do útero e pulmão. Embora apresente elevada citotoxicidade, pouca atenção tem sido dada aos seus efeitos imunossupressores. O objetivo do trabalho foi avaliar os efeitos da doxorubicina sobre a função de linfócitos, importante grupo celular responsável pela organização da resposta imune. Métodos: os animais foram divididos em 2 grupos: grupo CON que não recebeu tratamento e grupo DOXO que recebeu dose única intraperitoneal de doxorubicina (15mg/kg peso). 48 horas após o tratamento os animais foram sacrificados para retirada dos linfócitos dos linfonodos mesentéricos, que foram cultivadas por 48 horas em meio RPMI na presença de soro homólogo, glutamina (20mM) e mitógenos específicos para linfócitos T (ConA) e B (LPS) seguido pelo acréscimo de timidina radiomarcada para determinação da taxa de incorporação ao núcleo dos linfócitos, que corresponde a proliferação de linfócitos. Além disso, foi determinada a produção de IL-2 e IL-6 em linfócitos cultivados por 48 horas sob estimulação com LPS. Resultados: observamos significativo aumento na proliferação estimulada por ConA no grupo DOXO (112,45 ± 21,36 CPM) em relação ao grupo CON (75,77 ± 9,49 CPM) e quando estimulados por LPS (59,57 ± 15,19 versus 119,20 ± 10,15 CPM). Além disso, observamos significativo aumento na produção de IL-2 no grupo DOXO (169,40 ± 45,52 pg/ml) em relação ao CON (45,37 ± 10,70 pg/ml). Conclusões: Concluímos que 15mg/Kg/peso de doxorubicina aumenta aspectos importantes na funcionalidade de linfócitos como a capacidade proliferativa e de produção de IL-2.

09.035

CREATINA E VITAMINAS C e E DIMINUEM O DANO CELULAR CARDÍACO E AUMENTA A SOBREVIDA DE RATOS TRATADOS COM DOXORRUBICINA(DOXO). Santos, RT; Batista Jr, M; Caperuto, E; Costa Rosa, LF - ICB-USP

Introdução: A DOXO é a droga mais usada na terapia de vários tumores. Entretanto apesar de eficiente, sua utilização é limitada pela elevada citotoxicidade, principalmente no coração. Em animais, lesões cardíacas ocorrem 40 minutos após a administração da droga e levam a óbito 40% dos animais em 48 horas. Este trabalho avaliou os efeitos da suplementação com creatina e vitaminas C e E sobre o dano celular no coração

e a sobrevida de animais tratados com DOXO(15mg/Kg). Métodos: Os animais foram divididos em 4 grupos: grupo CON que não recebeu tratamento; grupo DOXO que recebeu uma dose de DOXO; Grupo CRE que recebeu creatina(0,2g/Kg/dia) 30 dias seguido da DOXO e grupo VIT que recebeu as vitaminas C(250mg/Kg/dia) e E(400U/Kg/dia) e DOXO. 48 horas após a administração da DOXO metade dos animais foram sacrificados para determinações plasmáticas de CK, LDH e TGO e metade continuou recebendo a suplementação para avaliação da sobrevida. Resultados: houve aumento de 39,9% e 71,23% da TGO no grupo DOXO comparado aos grupos CON e CRE respectivamente. A LDH aumentou significativamente no grupo DOXO (39,42±10,21µmol/min) comparado ao grupo CON (19,95±4,41µmol/min). Quanto a sobrevida, no grupo DOXO 60% dos óbitos ocorreram 48 horas após o tratamento e 40% 3 dias após. Já no grupo CRE 60% dos animais sobreviveram 6 dias pós tratamento, 20% sobreviveram 5 dias e 20% sobreviveram 4 dias. Enquanto no grupo VIT, 40% dos animais sobreviveram 8 dias e 20% sobreviveram 5, 6 e 7 dias. Conclusão: Concluímos que as suplementações com creatina e vitaminas diminuíram as lesões cardíacas e aumentaram a sobrevida.

09.036

EFEITO RENAL DE SOBRENADANTE DE MACRÓFAGOS ATIVADOS COM MICROCISTINA-LR: PAPEL DE MEDIADORES PROTÉICOS. Nobre, A.C.L.; Angelim, E.V.; Bezerra, G.P.; Aragão, B.J.M.; Havn, A.; Martins, A.M.C.; Benevides, C.; Lima, A.A.M.; Fonteles, M. C.; Monteiro, H.S.A. Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFC-Brasil.

INTRODUÇÃO: Microcistinas são heptapeptídeos cíclicos tóxicos produzidos pela cianobactéria *Microcystis* sp. Apresentam hepatotoxicidade e atividade promotora de tumor através da inibição da proteína fosfatase tipo 1 e 2A. Objetivamos neste trabalho examinar o efeito renal causado pelo sobrenadante de macrófagos de ratos Wistar estimulados com Microcistina-LR (MCLR) e investigar quais mediadores estão envolvidos no processo. MATERIAIS E MÉTODOS: No isolamento de macrófagos foram utilizados ratos Wistar de ambos os sexos (180-200g). Tioglicolato foi administrado por 4 dias antes dos animais serem sacrificados. A coleta de macrófagos foi feita de acordo com Rocha, M.F.G. et al, *Pharmacology & Toxicology*, p. 4910, 2000. Os macrófagos foram incubados a 37°C por 1h em meio fresco (controle), em meio contendo MC-LR (1,0mg/mL), Dexametasona (Dexa 10-5 M), Quinacrina (Quinac 10mM), Talidomida (Talid 15mM) e Ciclohexamida (Ciclo 10mM). O sobrenadante (1mL) foi administrado no sistema de perfusão de rim isolado de rato segundo o método Fonteles MC et al, *Am. J. Physiol.* 244, p. 235, 1983. RESULTADOS E DISCUSSÃO: O sobrenadante de macrófagos estimulado com MCLR causou um aumento significativo na resistência vascular renal (RVR), no ritmo de filtração glomerular (RFG) (C: 0,559 ± 0,008; T: 0,978 ± 0,15*) com efeito máximo aos 60 min. e fluxo urinário (FU) (C: 0,16 ± 0,01; T: 0,23 ± 0,03*) com pico aos 120 min. Ciclo, quinac e dexa bloquearam esses efeitos. Talid apenas bloqueou o efeito da RVR. Ma-

crófagos estimulados com MCLR liberaram mediadores capazes de promover nefrototoxicidade em rim isolado perfundido de rato. FosfolipaseA2, TNF-α e outros mediadores protéicos parecem estar envolvidos no mecanismo tóxico renal. APOIO FINANCEIRO : CNPq/CAPES

09.037

NEUTRALIZATION OF THE PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF RECOMBINANT BOTHROPSTOXIN-I BY HEPARIN. ¹Oliveira, M; ²Dal Pai-Silva M; ³Spencer, P.J; ¹Gallacci, M*. Departamentos de ¹Farmacologia e ²Morfologia, IB, UNESP, Botucatu, SP. ³Laboratório de Radiobiologia IPEN, SP.

Introduction: We have previously shown (Oliveira, M. Resumos FeSBE 2001, p.129, 2001) that a recombinant bothropstoxin-I (rBthTX-I), expressed in *E. coli*, reproduces both the neuromuscular and the myotoxic effects of the native bothropstoxin-I (nBthTX-I), isolated from *Bothrops jararacussu* venom. In this work we comparatively evaluated the ability of heparin to neutralize the neuromuscular and the myotoxic effects of that toxins.

Methods: Twitches were directly and indirectly evoked on phrenic-diaphragm preparation by supramaximal strength pulses and recorded by a polygraph. Myotoxicity was evaluated by optical and electronic microscopic analysis of extensor digitorum longus muscle. n-BthTX-I or r-BthTX-I (1 µM) were pre-incubated with heparin (27.5 µg/ml).

Results: nBthTX-I and rBthTX-I abolished indirect contractions in 60 and 15 minutes, respectively. Direct contractions were reduced in 70% and 90% by nBthTX-I and rBthTX-I, respectively, within 120 minutes. Both nBthTX-I and rBthTX-I induced significant muscle damage (edema, round fibers, and areas of fibers devoid of myofibrils). Pre-incubation of toxins with heparin prevented the blockade of both direct and indirect contractions, as well as, the muscle damage.

Discussion: It is known that heparin binds to a hydrophobic/cationic region, near the C-terminus of Lys49 myotoxins. Thus, the ability of heparin to neutralize the effects of both nBthTX-I and rBthTX-I indicates that these toxins possess similar pharmacological sites.

Supported by: CAPES

09.038

EXPRESSÃO DA ESTERASE SARCOPLASMÁTICA EM MÚSCULOS DE RATOS. Calore NMP; Almeida VF; Calore EE.-Inst. Emílio Ribas; Farmacol. ICB USP; Patologia FMUMC.

Introdução: fibras musculares esqueléticas podem ser classificadas pelas suas características químicas. Estas não são suficientes para explicar alguns fenômenos, por exemplo, a maior susceptibilidade do diafragma a intoxicações por organofosforados (OF). Objetivo: Estudar a expressão da esterase sarcoplasmática não específica (ES) em diferentes músculos esqueléticos de ratos. Métodos: Fragmentos de diferentes músculos esqueléticos de ratos Wistar foram retirados e congelados em nitrogênio líquido. Foram realizados cortes em criostato, os quais foram submetidos a reações histoquímicas para ATPases e ES. Para

quantificar a ES, comparamos a densidade óptica de 30 fibras tipo I (ATPases) dos diferentes músculos de cada animal, utilizando um analisador de imagem. Os dados foram submetidos a análise estatística. Resultados: Foi observada expressão mais intensa da ES no diafragma do que nos outros músculos estudados. ES nas fibras do tipo I em ordem decrescente: diafragma>reto abdominal>peitoral>deltóide>biceps braquial> gastrocnêmio (lateral)>glúteos máximo>gastrocnêmio (medial)> sóleo. Discussão: 1- Foi observada variabilidade na expressão da ES em diferentes músculos esqueléticos. 2- Como o diafragma é o músculo mais susceptível a necrose induzida por OF, e é o músculo que possui a maior expressão da ES, indagamos se a inibição desta enzima nas intoxicações por OF está relacionada de alguma forma a esta necrose. E-mail: calore@sti.com.br Apoio: FAPESP. *Bolsa de produtividade em pesquisa: CNPq.

09.039

EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL DA MÃE AO VENENO DO ESCORPIÃO TITYUS SERRULATUS: EFEITOS NO DESENVOLVIMENTO DA PROLE DE RATOS. Cruttenden, K., 1,2 ;Dorce, V. A. C., 1 ;Bernardi, M.M., 2 1 Laboratório de Farmacologia, Instituto Butantan, São Paulo, Brasil. 2 Depto. de Patologia, F.M.V.Z.-USP

Introdução: O escorpião *Tityus serrulatus* encontra-se amplamente difundido pelo Brasil e bastante adaptado ao ambiente urbano. Apesar da alta toxicidade de sua peçonha, não há estudos sobre os possíveis efeitos deste veneno durante o período perinatal. Este trabalho tem como objetivo, verificar os efeitos deste veneno sobre a prole de ratas inoculadas com ele em diversos períodos gestacionais. Metodologia: Ratas prenhas receberam salina ou o veneno bruto subcutaneamente (0,3mg/Kg) no dia 5 e no dia 10 de gesta-

ção e (1,0mg/Kg) no dia 7 e no dia 10 de gestação (n=20). No dia 21 realizou-se uma cesariana e foram verificados os parâmetros reprodutivos maternos, bem como aparência e peso dos filhotes. Os filhotes foram preparados e submetidos à análises esqueléticas e viscerais. Resultados: O grupo que recebeu veneno (0,3mg/Kg) no dia 5 apresentou aumento da porcentagem de perdas pré-implantação em relação ao grupo controle. O grupo que recebeu veneno no dia 10 (1,0mg/Kg) apresentou um aumento da porcentagem de perdas pós-implantação bem como aumento no peso dos filhotes das placentas e pulmões destes filhotes. Discussão:O veneno causou efeitos deletéricos na prole, dificultando a implantação do blastocisto no útero e facilitando a perda pós-implantação. Além disso, o aumento dos pesos encontrados no grupo experimental indica o envolvimento do veneno no desenvolvimento dos organismos em formação. Apoio Financeiro: Fapesp e Fundação Butantan

Ensino em Farmacologia

10.001

ATENÇÃO FARMACÊUTICA – UM MÉTODO DE APRENDIZAGEM EM FARMACOLOGIA. Vilas Boas, OMGC; Souza, WA; Alexandre, MM; Zanetti, HHV. - Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas – Centro Universitário Federal.

Introdução: Atenção farmacêutica é um modelo de prática onde são dispensados medicamentos para a prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde. A aprendizagem é um processo de colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao mesmo tempo em que se estimula a adoção de novos conceitos.

Métodos: Alunos (100/ano) do curso de Farmácia, após estudarem os conceitos de farmacodinâmica, farmacocinética e terapêutica de grupos farmacológicos em aulas teóricas, práticas e grupos de discussão de problemas clínicos, participam de um estágio em atenção farmacêutica. Nesta atividade são dispensados medicamentos prescritos por clínicos. O aluno, então, orienta o paciente sobre a indicação terapêutica, posologia, efeitos desejáveis e reações adversas, interações medicamentosas e alimentares, preparo e armazenamento do medicamento.

Resultados: O estudante atualiza os conhecimentos, participa das discussões com outros profissionais de saúde e coloca em prática os conceitos vistos sobre farmácia e terapêutica.

Discussão: Ao dispensar o medicamento e orientar o paciente usuário, o aluno consolida os conhecimentos, desperta para novas utilizações clínicas e entende o medicamento como instrumento necessário a recuperação da saúde.

Agradecimentos: Secretaria Municipal de Saúde de Alfenas

10.002

ORIENTAÇÃO QUANTO A AUTOMEDICAÇÃO À CRIANÇAS DO ENSINO FUNDAMENTAL DO MUNICÍPIO DE ALFENAS. *Zanetti, H.H.V.; *Vilas Boas, O.M.G.C.; Alexandre, M.M.; Souza, W.A.; Paiva, A.O.; Alcântara, A.W.; Santos, C.N.; Soares, F.B. * SBFTE

Introdução: A prática da automedicação vem se tornando, a cada dia, mais comum entre os brasileiros. Os fármacos utilizados nunca substituem as funções básicas do organismo na manutenção da vida e podem causar sérios danos à saúde por seus efeitos colaterais, se usados sem o devido cuidado (ARRAIS, p. 26, 1994). No presente estudo objetiva-se averiguar a incidência de automedicação em escolas públicas e particulares na cidade de Alfenas-MG.

Método: Foram coletados dados por meio de questionários, a partir de uma amostra composta por 1.095 alunos de 1ª a 4ª séries que faziam ou não uso de medicamentos sem prescrição médica.

Resultados: Observou-se que 19,5% dos alunos utilizavam medicamentos sem prescrição médica, sendo que 50% destes o faziam sob orientação dos pais. Dentre as razões que os levaram a uma alternativa, que não o médico, destaca-se 35% por falta de recursos financeiros e 45% por confiança na pessoa. Os medicamentos mais consumidos foram analgésicos e antiinflamatórios.

Das crianças que estavam fazendo uso de algum medicamento na ocasião, as do ensino privado 89% o faziam sob orientação médica, contra 49,5% das crianças do ensino público. Na população estudada 7,2% relataram o aparecimento de efeitos colaterais.

Discussão: O nível cultural e o social interferem nos resultados, pois a população mais pobre é a maior consumidora de remédios sem receita. Dos que se automedicaram o fazem mais por influência dos pais pr confiança nestes.

10.003

NÍVEL DE INFORMAÇÃO DOS PACIENTES SOBRE PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UM AMBULATÓRIO DE MEDICINA INTERNA: ESTUDO PILOTO. Helena M.T. Barros; Adriane Ribeiro Rosa; Luciane Kopitke - Faculdade Feferal de Ciências Médicas de Porto Alegre

Introdução: A falta de informações sobre a doença, o tratamento e a não compreensão das informações recebidas dos profissionais de saúde podem ser determinantes para a não adesão do paciente ao tratamento (Roizblatt, A.S; Cueto, G; Alvarez, P. Diagnostico y tratamiento, 97 (6): 491-495, 1984). **Metodologia:** O estudo foi realizado no ambulatório do Serviço de Medicina Interna da Irmã Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Foram selecionados de forma aleatória pacientes que saíam de um dos ambulatórios clínicos que foram entrevistados por estudantes da Faculdade de Medicina, previamente treinados. Essa entrevista fazia parte das atividades curriculares da graduação e foi realizado no mês de março de 2000 e 2001. O questionário continha questões referentes ao entendimento da prescrição pelo paciente e também avaliava o correto preenchimento da receita. **Resultados:** Dos 125 pacientes entrevistados 50,4% sabiam qual o medicamento havia sido prescrito e 46,4% sabiam o horário de usar. As informações relacionadas ao dados do prescritor estavam bem preenchidas e os dados do paciente como nome e endereço mostravam-se adequadas em apenas 42,4% dos casos. **Conclusão:** Diante dos resultados obtidos, conclui-se que os pacientes atendidos em um hospital universitário apresentam um nível de informação insuficiente para a administração do medicamento de acordo com a prescrição médica, e existem muitas falhas quanto ao preenchimento dos requisitos legais das receitas analisadas. Entidade Financiadora: Apoio parcial CAPES/CNPq.

10.004

ENSINAR FARMACOLOGIA INTEGRANDO SEU CONTEÚDO COM A PRÁTICA DA ENFERMAGEM NO CENTRO CIRÚRGICO, NA FAMEMA. Carlos A. Lazarini1 & Sueli M. Pirollo2. 1 – Disciplina de Farmacologia, 2 – Disciplina de Enfermagem Clínica – Faculdade de Medicina de Marília – Famema – Marília – SP

Introdução – A necessidade de inovar o ensino de Farmacologia, tornando-o motivador, levou o grupo de docentes das disciplinas de Farmacologia e Enfermagem Clínica a elaborar um programa de ensino para graduação que pudesse de-

envolver um conteúdo teórico de Farmacologia tendo como referência a prática clínica de Enfermagem que ocorre no Centro Cirúrgico. O Curso de Enfermagem da Famema está estruturado para desenvolver o ensino-aprendizagem com base na metodologia da problematização. Desta forma, a realidade motiva a aprendizagem. **Metodologia –** Os 40 alunos do curso foram distribuídos em 04 grupos de 10 alunos, com 80 horas neste estágio, sob supervisão da docente de Enfermagem Clínica. Após um período de aproximadamente 40 horas de atividade prática de cada grupo, com leitura direcionada de conteúdo específico de Farmacologia (anestésicos gerais e locais, e medicação pré-anestésica), o grupo fazia uma discussão deste conteúdo com o professor de Farmacologia, à partir das experiências vividas. Ao final das 80 horas de estágio, o grupo era submetido à uma avaliação, com base em caso clínico, onde os estudantes justificavam as condutas. O último momento acontecia com a devolutiva desta avaliação, com a rediscussão dos conteúdos que ainda apresentavam dúvidas. **Resultados e discussão –** Este processo foi aplicado aos 04 grupos onde observou-se que o conteúdo foi contemplado de diversas maneiras, de acordo com a vivência prática de cada grupo. Após a devolutiva da avaliação do 2º grupo, houve a necessidade de retomar-se os conteúdos teóricos por meio de outro encontro com o docente de Farmacologia. Ao final do período de estágio, os estudantes preencheram formatos de avaliação que demonstraram que esta nova metodologia foi considerada satisfatória por todos os alunos.

10.005

DIAGRAMAS PARA AVALIAÇÃO RACIONAL DAS PRESCRIÇÕES MEDICAMENTOSAS. André, ND*; Freitas, A*; Delongui, F*; Cruciol-Souza, JM** - *Estagiários, 4º ano do curso de Farmácia/Uel; **Docente de Farmacoterapia - Depto Ciências Fisiológicas/Uel - Universidade Estadual De Londrina

OBJETIVO: Propor modelos gráficos em diagramas para avaliação racional das prescrições medicamentosas para ser utilizado por alunos de Farmácia em seus estágios curriculares.

MÉTODOS: Revisão bibliográfica de protocolos e guias para boa prescrição definidos pela OMS. Revisão de questões legais brasileiras impostas pelo Ministério da Saúde (MS) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil. Determinação de pontos-chave e desenhos específicos de diagramas.

RESULTADOS: Delineamento de 3 diagramas: um do tipo "top-down", outro do tipo "causa-efeito" e outro do tipo "diagrama de processo". Os 3 tipos foram testados em situações reais em estágio em farmácia.

CONCLUSÃO: Este trabalho oportuniza aos alunos de Farmácia da Uel o desenvolvimento da política de uso racional de medicamentos proposta pela OMS. Nesta política internacional, o objetivo é a melhoria da qualidade de vida do paciente usuário de medicamentos. Os diagramas propostos facilitam e tornam mais racional a avaliação das prescrições medicamentosas na farmácia, evitando problemas relacionados à eficácia, segurança, conveniência e custo dos medicamentos prescritos.

10.006

FARMÁCIA CASEIRA COMO METODOLOGIA DE ENSINO-PESQUISA. André, ND*; Maggi, AV*; Bertão, AMS*; Ribeiro, CR*; Reis, JA*; Silva, TA*; Sato, H**; Diniz, A***; Cruciol-Souza, JM** - *Estagiários, 3 ano do curso de Farmácia/UEL; **Docentes Depto Ciências Fisiológicas/UEL; ***Docente Depto Tecnologia de Alimentos e Medicamentos/UEL - Universidade Estadual De Londrina

INTRODUÇÃO: O presente trabalho foi proposto como instrumento complementar de ensino de 3 disciplinas: "Introdução ao Estudo do Medicamento", "Farmacodinâmica" e "Introdução à Farmacoterapia", destinadas a alunos do 1º, 3º e 4º anos do curso de Farmácia da UEL, durante os anos 2000 e 2001.

OBJETIVO: Comparar o desempenho dos alunos do curso de Farmácia de diferentes séries quanto a capacidade de análise crítica dos resultados obtidos com a pesquisa.

MÉTODOS: Análise qualitativa dos resultados obtidos através de instrumento padrão. Depoimento de alunos quanto à utilização da pesquisa como fonte de ensino.

RESULTADOS: 190 alunos participaram deste trabalho. Houve evasão de apenas 10 alunos (5,2%)

ao longo do projeto. Não houve diferença significativa no desempenho da coleta de dados de pesquisa. Alunos do 4º ano apresentaram tipos mais variados de intervenção farmacêutica e foram mais críticos quanto aos dados encontrados. Alunos do 1º ano foram mais extrovertidos e criativos na realização da intervenção proposta. Oitenta e nove por cento dos depoimentos demonstraram aceitação e aprovação da pesquisa com dados reais como ensino efetivo das disciplinas.

CONCLUSÃO: Os nossos dados sugerem que a utilização de pesquisa com dados reais como metodologia de ensino sobre medicamentos é motivadora e eficiente. As diferenças encontradas entre as turmas demonstram a complexidade na evolução do currículo do curso.

10.007

UTILIZAÇÃO DE QUEBRA-CABEÇAS, COMO ATIVIDADE LÚDICA, PARA O ENSINO DE FARMACOLOGIA. Lima, I.S.P. e Capaz F.R., Depto de Fisiologia e Farmacologia - Faculdade de Medicina - UFC - Fortaleza, Ceará.

Objetivos: O presente trabalho visa facilitar o aprendizado dos conceitos básicos em Farmaco-

logia através da elaboração de "Quebra-cabeças". Estes instrumentos lúdicos permitiriam, com grande facilidade, a memorização de termos, frequentemente utilizados no "linguajar farmacológico". Métodos: Para tal foram confeccionados almanaques com dez quebra-cabeças cada, abrangendo os seguintes tópicos: Farmacocinética, Farmacodinâmica, Adrenérgicos, Colinérgicos e Farmacologia Cardiovascular. Os tópicos foram escolhidos pela importância e levando em consideração a sua complexidade para entendimento nos curso de Graduação. As descrições dos termos utilizados, foram realizadas da forma mais ampla possível, objetivando a sedimentação de um conteúdo de difícil assimilação, de uma forma agradável e simples. Foram utilizados dentre os modelos de Quebra Cabeças: Palavras-cruzadas, "Caça-palavras" e quadros diagrama "Duplex". Nos diagramas "Duplex" foram introduzidas frases famosas de pesquisadores importantes para a Farmacologia.

Resultados/Conclusões: Com a elaboração destes instrumentos de trabalho, obtivemos uma maior assimilação por parte dos acadêmicos dos conceitos farmacológicos mais importantes. Um melhor aproveitamento nos grupos de discussão (GD) desenvolvidos ocorrendo como consequência um maior interesse pela Disciplina de Farmacologia propiciando assim uma maior compreensão e rendimento por parte dos estudantes.

Outros

11.001

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS DO SANGUE PERIFÉRICO DE CAMUNDONGOS TRATADOS COM ANETOL E SEU ANÁLOGO 1-METOXI-4-(1,2-DIHIIDROXIPROPANO)-BENZENO. Freire, R.S.1; Pinheiro, D.C.S.N.2; Morais, S.M.3 1 Mestrado em C. Fisiológicas/UECE; 2FAVET/UECE; 3Dep. de Química e Física /UECE. E-mail: rosefreire@excite.com

Introdução: O trans-Anetol é largamente usado na indústria alimentícia como flavorizante e uma avaliação nos parâmetros fisiológicos de animais submetidos a diferentes tratamentos se faz necessária para assegurar sua utilização. Métodos: A síntese do análogo do trans-anetol foi realizada por reação de epoxidação. Camundongos Swiss (n=5) foram tratados por v.o. uma vez ao dia, durante 5 dias consecutivos, com o anetol e uma mistura (1:1) de diâsteros isômeros do seu análogo Diol-anetol nas doses de 100 e 300 mg/kg, e salina e solução de Tween 1% foram usados como controles. O sangue dos animais foi coletado antes do início do tratamento, e a cada 3 dias após a última dose, por um período de 20 dias. A contagem total de células foi feita utilizando a câmara de Neubauer, ao microscópio óptico. Os parâmetros bioquímicos para as funções hepática e renal foram determinados em pool de soros dos grupos por automação. Resultados e Discussão: Não foram observadas alterações significativas nas contagens de leucócitos totais do sangue circulante e nem nas provas bioquímicas de uréia, creatinina, sódio, potássio, transaminases e amilase de camundongos tratados com Anetol e seu análogo quando comparados aos grupos controles e aos valores de referência para a espécie. Isso sugere que o trans-Anetol e seu análogo Diol-anetol podem ser utilizados em testes farmacológicos, sem interferência no funcionamento de órgãos considerados vitais.

11.002

POLPA DE LARANJA/GOMA GUAR REDUZ A PRESSÃO ARTERIAL E LÍPÍDEOS PLASMÁTICOS EM HAMSTERS ALIMENTADOS COM DIETA HIPERCOLESTEROLÊMICA. *Pinto, W.J; *S.M.Guida-Cardoso.; *Krieger, M; *Sumatami, M; *Gomes Marcondes, M.C.C.;** Reyes, F.G.R.; *Areas, M.A. * Depto. Fisiologia e Biofísica, IB; ** FEA, Unicamp, Campinas - S.P.

INTRODUÇÃO: Pesquisas prévias indicam que as fibras alimentares reduzem os níveis plasmáticos e hepáticos de colesterol e triglicérides. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da mistura polpa de laranja/goma-guar (PLG) sobre parâmetros cardiovasculares e bioquímicos em hamsters alimentados com dieta hipercolesterolemica. MATERIAIS E MÉTODOS: Os animais foram distribuídos em quatro grupos recebendo as seguintes dietas, respectivamente: controle (C), controle acrescida com PLG (CF), Hipercolesterolemica (H) e hipercolesterolemica acrescida com

PLG (HF) por 30 dias. Foram determinados os seguintes parâmetros: pressão arterial, frequência cardíaca, HDL, LDL, colesterol total e triglicérides plasmáticos; gordura hepática; gordura fecal. RESULTADOS E DISCUSSÃO: Observamos redução significativa dos níveis plasmáticos de LDL (35%), colesterol hepático (21,88%), triglicérides plasmáticos (42,94%) e peso hepático (35,59%), nos grupo HF em relação ao grupo H. Além disso, a pressão arterial e a frequência cardíaca elevadas no grupo H ($316 \pm 12,0$ bpm e $113, \pm 3,57$ mmHg, respectivamente) foram reduzidas no grupo HF ($362 \pm 15,45$ bpm e $122 \pm 3,7$ mmHg, respectivamente). Assim, a PLG protegeu contra os efeitos deletérios sobre o fígado e o sistema cardiovascular induzidos pela dieta hipercolesterolemica. Apoio financeiro : CNPq

11.004

EVALUATION OF DIFFERENT METHODS FOR PAPAIN AND HYALURONIDASE EXTRACTION FROM ANHYDROUS CREAMS. Couto, LT; Donato, JL and de Nucci, G. Department of Pharmacology - FCM - UNICAMP, Campinas, SP - 13084-970.

Papain is a sulphidril protease isolated from Carica latex containing one polipeptide chain with 23 kDa and optimum pH at 6.0 to 7.0. Its pharmaceutical application is based on the antiinflammatory and antimicrobial activities. Hyaluronidase does permeate both human skin and the culture system. Its ability to permeate the stratum corneum is clinically relevant. Since these enzymes can be used in cream or powder formulations we evaluated different extraction methods. We used anhydrous cream mixture containing papain 6000 units/mg (2%, w/w) or hyaluronidase 220 units/mg (0.33%, w/w). For papain extraction 62.5mg of cream was first homogenized with 1 mL of solvent (mineral oil, hexane or glycerol) and 9 mL of phosphate buffer. After centrifugation ($2000 \times g$ at $40^\circ C$ for 15 min) the enzyme activity was assayed in the aqueous phase. Hyaluronidase was extracted using 2.36g of cream, 5 mL of solvent and 20mL of reaction buffer. Papain proteolytic activity was assayed using casein as the substrate. Hyaluronidase was assayed by a turbidimetric assay using hyaluronic acid. We determined that glycerol extraction recovered only $64.2 \pm 7.1\%$ of total papain activity. Hexane and mineral oil resulted in $94.3 \pm 4\%$ and $95.0 \pm 4.3\%$ of recovered activity respectively. Using cream with hyaluronidase we observed that extraction using hexane and mineral oil recovered $99.6 \pm 0.8\%$ and $99.7 \pm 0.5\%$ of hyaluronidase activity, respectively. We concluded that hexane and mineral oil efficiently extract both papain and hyaluronidase enzymes from anhydrous cream formulations. The enzymatic activity was conserved after the extraction with these two solvents. This method can be routinely used in quality control and stability determinations of hydrolytic enzymes added to anhydrous creams.

11.005

ESTUDO DA INFLUÊNCIA DO VERAPAMIL NA CONSOLIDAÇÃO DE FRATURAS COM PERDA ÓSSEA EM FÍBULAS DE RATOS ADULTOS. Cristiane de Cássia Bergamaschi* ; Márcia Helena Miranda Cardoso Departamento de Ciências Biológicas da Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas

Introdução: O Verapamil, bloqueador do canal de cálcio, inibe a absorção intestinal de cálcio e aumenta a taxa sérica de paratormônios em ratos. Seu efeito no tecido ósseo é mais especificamente na reparação de fraturas ósseas após um tempo prolongado de tratamento. Métodos: Foram utilizados ratos machos adultos com idade entre 11 a 12 meses em dois grupos distintos: 1) grupo tratado (Verapamil - 9.0mg/animal/dia na água de beber) e 2) grupo controle (água pura) por um período de 2 semanas. Após esse período os animais foram submetidos a uma cirurgia onde foram retirados fragmentos de 2,5mm entre os terços proximal e médio da diáfise da fíbula direita reproduzindo uma fratura. Por mais 4 semanas o grupo tratado continuou recebendo a medicação e o grupo controle a água quando então os animais foram mortos. Resultados: Os resultados obtidos pela análise radiográfica demonstraram que a taxa de regeneração foi a mesma para o grupo controle e tratado. A análise histológica confirmou a taxa de regeneração obtida pela radiográfica. Pela análise microscópica o aspecto histológico das fíbulas que sofreram defeito ósseo não apresentou diferenças entre os grupos. Quanto aos ensaios bioquímicos, houve pequena alteração nas taxas séricas de cálcio e fosfatase alcalina que se mantiveram pouco elevadas e do fósforo, que foi pouco diminuído para o grupo tratado. A análise estatística permitiu observar que não houve diferença significativa em nível de 5% em nenhum dos parâmetros analisados. Discussão: Foi observado que o tratamento crônico com o Verapamil em ratos machos adultos aparentemente não altera a reparação óssea. A interferência do Verapamil na homeostasia do cálcio merece novas avaliações. Apoio: PET - Seseu

11.006

DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA AUTOMATIZADO DE BAIXO CUSTO PARA INALACÃO CRÔNICA. Moura, C.T.M., De Moraes I.M.*, Bezerra, F.C., e Capaz F.R. - (LAFAR) - Depto. de Fisiologia e Farmacologia - Faculdade de Medicina - UFC.

Introdução: Nos processos de administração crônica de fármacos pelo trato respiratório o manipulador precisa estar presente no momento da administração. Isto se torna difícil em intervalos curtos entre e/ou tratamentos de longa duração. Visamos neste trabalho desenvolver um método automatizado de nebulização prático e de baixo custo.

Métodos: O sistema de inalação constituía-se de uma caixa de acrílico (40 x 40 x 19,5 cm), um nebulizador ultrassônico (US-1100, ICEL, São Paulo, Brasil) e um temporizador digital. A caixa possuía uma tampa removível para a introdução dos animais. Dispositivos para a circulação e ventilação do ar. (ventiladores de computador) foram acoplados à tampa. Nas porções laterais existiam dois orifícios: um para saída visando evitar a reinalação do ar exalado e outro para o acoplamento do nebulizador. O temporizador automático, no momento da inalação, provocava desativação da ventilação artificial e acionava o nebulizador, mantendo-o ligado por um intervalo de tempo pré-estabelecido, ao fim do processo reativava a ventilação até o momento do próximo ciclo.

Resultados/Discussão: Este equipamento vem sendo utilizado, sistematicamente, já há aproximadamente 8 meses, em experimentos com brometo de ipratrópio (resultados apresentados neste Congresso) realizados no Laboratório de Farmacologia do Aparelho Respiratório (LAFAR), mostrando-se muito resistente, eficaz e de grande praticidade, principalmente por não necessitar da presença do manipulador a cada administração. Auxílio: CNPq

11.007

DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE MALFORMAÇÕES ESQUELÉTICAS EM FETOS DE RATAS TRATADAS COM CETOCONAZOL.

Eftting, Cristiane De Paula, Daniel Jesus; Nunes Junior, Guilhermino Pereira. Universidade Federal de Goiás. Instituto de Ciências Biológicas. Laboratório de Teratogênese Experimental (LTE).

Introdução: Uma das maneiras de se avaliar teratogênese consiste na análise do desenvolvimento e formação óssea. Porém, não existe descrito na literatura um modelo de malformação óssea induzida pelo cetoconazol (CE). O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de um modelo de malformação óssea nos fetos de ratas tratadas com CE durante o período da organogênese. **Materiais e Métodos:** O grupo teste foi tratado com CE 80 mg/kg do 5º ao 16º dia, e o controle com salina 1ml/kg, ambos por gavagem. Medidas de prevenção de teratogênese por outras causas foram tomadas. Após a eutanásia das ratas, seus fetos foram preparados para análise óssea pela técnica do vermelho de Alizarina. Comparações de, nº de fetos, peso de fetos e placentas, nº de reabsorções pré e pós-implantação e formação óssea foram feitas. **Resultados:** Foram analisados 62 fetos do grupo controle e 16 do grupo teste. Para análise das malformações foram avaliados os ossos da cabeça e face, do tronco, dos membros anteriores e posteriores. As diferenças nos pesos dos fetos e das placentas, no nº de fetos e nº de reabsorções pós-implantação entre os dois grupos, foram consideradas significativas. **Discussão:** Na análise do grupo teste, foram observadas malformações ósseas na cabeça e face, no tronco, nos membros anteriores e posteriores. O CE, por sua ação na inibição da esteroidogênese, pode estar inibindo a síntese de glicocorticóides e estrogênios, provocando assim, malformações ósseas.

Auxílio Financeiro. FUNAPE

11.008

PERFIL FARMACOEPIDEMIOLÓGICO EM PEDIATRIA DE HOSPITAL GERAL. Franco, L.M.¹, Carvalho, M.A.², Paganelli, M.O.¹, 1-Fac. Ciências da Saúde - UNIMEP, 2-H.F.C.P.

Introdução: Estudos da utilização de medicamentos podem fornecer informações importantes do padrão de prescrição e utilização dos medicamentos, garantindo maior segurança aos usuários, além de facilitar o gerenciamento da farmácia hospitalar, podendo ainda revelar dados para orientação de prescrição racional, educação dos prescritores e sucesso terapêutico. O objetivo deste estudo é caracterizar o perfil das prescrições na enfermaria pediátrica de um hospital geral. **Métodos:** O trabalho foi realizado na Enfermaria Pediátrica do Hospital dos Fomecedores de Cana de Piracicaba-SP, com 32 leitos pediátricos, através da coleta diária semanal nos meses de outubro, novembro e dezembro de 2001. Na análise dos dados foi usado o EPI-Info. **Resultados:** Foram analisados os dados de 123 pacientes de um total de 432, sendo 48% do sexo feminino e 52% masculino com faixa etária de 47% pré-escolares e 31% lactentes. As patologias mais prevalentes foram as broncopneumonias, pneumonias e broncoespasmos com 32,5%, 7% e 5,5%, respectivamente. As classes terapêuticas mais prescritas foram os antimicrobianos (AMB) com 24,5% e os broncodilatadores inalatórios com 32% (fenoterol e ipratrópio). Os AMBs mais prescritos foram a ampicilina, ampicacina e ceftriaxona com 39%, 22% e 13%, respectivamente. **Discussão:** Observa-se um excessivo uso de AMBs, como ampicacina que pode ser nefro e ototóxico, broncodilatadores que apresentam efeitos cardiovasculares, bem como o uso significativo de corticosteróides, com via de administração parenteral, altamente traumatizante para crianças, os quais merecem uma avaliação mais criteriosa no momento da prescrição.

11.011

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE DESINFETANTES SOBRE *Staphylococcus aureus* - ESTUDO "IN VITRO". Motta, R.H.L*, Ramacciato, J.C., Mattos-Filho, T.R Groppo, F.C. Dept. de Ciências Fisiológicas, Área de Farmacologia – FOP/UNICAMP – Piracicaba/SP

Objetivos: Avaliar a atividade antimicrobiana de desinfetantes sobre cepas de *Staphylococcus aureus*. **Métodos e Resultados:** Foram analisados produtos à base de amônia (Lysol® e Kalipto®), fenóis (Pinho-Sol®), hipoclorito de sódio (Q-Bôa® e Veja®), álcool a 70% e glutaraldeído a 2%. Testes de concentrações inibitória mínima (CIM) e bactericida mínima (CBM) foram realizados contra *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (1) e *Staphylococcus aureus* (2) isolados no ambiente de clínica odontológica e resistentes a diferentes antibióticos. Para os testes, foram utilizados Muller-Hinton caldo e salt-manitol ágar. As concentrações dos desinfetantes utilizadas foram: 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156; 0,078; 0,039; 0,019; 0,009%. Foi utilizado um grupo controle positivo (meio + microrg.) e um negativo (meio + desinfetantes). Todos os testes foram ob-

tidos utilizando estufa de cultura a 37°C durante 18h. Os resultados foram Lysol: CIM1 <0,009%, CIM2 <0,039%, CBM1001 = 0,039%, CBM1002 = 0,078%; Kalipto: CIM1 <0,009%, CIM2 <0,156%, CBM1001 = 0,156%, CBM1002 = 0,312%; Pinho-Sol: CIM1 = 0,078%, CIM2 = 0,625%, CBM1001 = 0,156%, CBM1002 = 2,5%; Q-Bôa e Veja: CIM1 e CIM2 = 2,5%, CBM1001 e CBM1002 = 5%; Álcool 70% e Glutaraldeído 2%: CIM1 e CIM2 > 5% e CBM501 e CBM502 > 5%. **Conclusões:** Os desinfetantes à base de amônia foram mais efetivos, e as cepas de *S.aureus* isolados na clínica foram mais resistentes aos desinfetantes testados. Apoio Financeiro: FAEP/UNICAMP

11.012

CARACTERÍSTICAS DA PRÁTICA FARMACÊUTICA EM FARMÁCIAS DE LONDRINA-PR, BRASIL. Munhoz, E*; Silva, TA*; Cruciol-Souza, JM**; Sato, H**; Name, CF** - *Estagiários, 3º ano do curso de Farmácia/Uel; **Docentes Depto Ciências Fisiológicas/Uel; Universidade Estadual de Londrina

OBJETIVO: Identificar as características da prática farmacêutica realizada em farmácias de Londrina-PR, Brasil e suas sugestões de temas para educação continuada.

MÉTODOS: Questionário estruturado aplicado a farmacêuticos em farmácias de Londrina durante o ano 2001.

RESULTADOS: 168 profissionais foram entrevistados, sendo 37,5% proprietários de estabelecimentos, que acumulam, portanto, várias funções administrativas. As 3 atividades mais realizadas pelos profissionais foram: atendimento direto a pacientes com prescrições, controle de psicotrópicos e administração de medicamentos por via parenteral. 44,3% dos entrevistados relataram realizar mais de 2 atividades que poderiam ser delegadas a outros funcionários. 63,6% das sugestões de tema dos cursos de educação continuada foram correlacionadas à clínica ou terapêutica.

CONCLUSÃO: É necessária a redistribuição de atividades entre os profissionais e os seus auxiliares na farmácia. Fazendo isso, haverá mais tempo disponível ao farmacêutico para desenvolver suas atividades em relação à atenção farmacêutica.

11.013

COMPORTEAMENTO DE UNIVERSITÁRIOS DOS CURSOS DE ENFERMAGEM E DE DIREITO EM RELAÇÃO AO CONSUMO DE MEDICAMENTOS. Mussolin, N. M.; Paulino, C. A. - Universidade Bandeirante de São Paulo - UNIBAN

INTRODUÇÃO: O consumo de medicamentos de forma inadequada e sem critério é um hábito preocupante especialmente pelos riscos da automedicação. Este trabalho procurou avaliar a resposta clínica e a conduta de universitários dos Cursos de Enfermagem e de Direito de uma Universidade, frente ao consumo de fármacos em geral.

MÉTODOS: Foi aplicado um questionário semi-aberto de auto-preenchimento em 336 (22,4%)

dos 1500 universitários do Curso de Enfermagem e 195 (10,0%) dos 1950 alunos de Direito da Universidade Bandeirante de São Paulo, avaliando-se os motivos pelos quais estes alunos utilizaram fármacos por conta própria, as razões para não apresentarem melhora clínica após o uso de alguns medicamentos, além das fontes de conhecimento em relação aos efeitos colaterais dos fármacos utilizados.

RESULTADOS: Comparando-se os dois grupos de universitários, foi observada diferença estatisticamente significativa (χ^2 : 5%) nos seguintes aspectos: 22 (11,28%) dos 195 alunos de Direito revelaram confiança na indicação do balconista da farmácia para o uso de medicamentos por conta própria. Dentre os alunos (17 de Enfermagem e 14 de Direito) que não apresentaram melhora clínica após o uso de alguns fármacos, 9 (30,00%) de Direito justificaram o fato pela dosagem incorreta do medicamento. Quanto às fontes de conhecimento sobre os efeitos colaterais dos medicamentos que utilizam, 288 (85,71%) dos alunos de Enfermagem afirmaram obtê-los por meio das respectivas bulas, enquanto 23 (11,79%) de Direito obtêm conhecimentos por meio do balconista de farmácia.

DISCUSSÃO: Os resultados sugerem que os universitários do Curso de Direito adotam um comportamento mais displicente em relação ao consumo de medicamentos em comparação com os de Enfermagem, valendo-se de informações de pessoas leigas, utilização de dosagens incorretas de medicamentos e fármacos mal indicados.

11.014

EFEITO DA FORÇA DE COMPRESSÃO NA DESINTEGRAÇÃO DE COMPRIMIDOS E NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO FÁRMACO. Lima, AC., Ignácio, RF., Michelin, DC., Paganelli, MO, Santos, MRC. e Chaud, MV. UNIMEP-Piracicaba, SP

Introdução A biodisponibilidade de fármacos veiculados na forma de comprimidos é influenciada por suas características físico-químicas, composição da forma farmacêutica e métodos de fabricação. Força de compressão é fator extrínseco ao planejamento das formulações de comprimidos que influencia a liberação do fármaco comprometendo a eficácia do medicamento. O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência da força de compressão na desintegração de comprimidos e dissolução de fármacos. Métodos Fenilbutazona (FB) ou Hidroclorotiazida (HT) foram usadas como fármacos. A formulação dos comprimidos foi definida a partir das características físico-químicas destes. Os comprimidos foram obtidos utilizando forças de compressão de 500(A), 1000(B) e 2000(C) libras. O efeito da força de compressão foi avaliado através do aspecto físico, resistência mecânica, tempo de desintegração e dissolução. Resultados As características físicas e a resistência mecânica variaram de acordo com o aumento da força de compressão. A resistência mecânica dos comprimidos com FB foi superior as de HT. O aumento da força de compressão aumentou o tempo de desintegração. Ao final do processo de dissolução os comprimidos A, B e C com HT ou FB liberaram, respectivamente, 77,6; 67,2; 57,4; e 65,0; 51,8; 37,0% de fá-

maco. **Discussão** Os resultados mostram uma variação no perfil de dissolução dos fármacos em função da força de compactação aplicada, fator que provavelmente retarda o processo de desintegração dos comprimidos e os tempos de dissolução dos fármacos, influenciando negativamente a biodisponibilidade dos mesmos. FAP/UNIMEP

11.015

AValiação das condições de armazenamento de medicamentos em domicílios em Londrina-PR, Brasil. Lima, MC*; Augusto, AC*; Melo, FR*; Segawa, MC*; Silva, MCP*; Queiroz, MB*; Pires, RK*; Sato, H**; Diniz, A***; Cruciol-Souza, JM** - *Estagiários, 3º ano do curso de Farmácia/Uel; **Docentes Depto Ciências Fisiológicas/Uel; ***Docente Depto Tecnologia de Alimentos e Medicamentos/Uel - Universidade Estadual De Londrina

OBJETIVO: Analisar as condições de armazenamento de medicamentos em domicílios de estudantes em Londrina-PR.

MÉTODOS: Questionário estruturado, preenchido por estudantes do curso de Farmácia da Uel durante inspeção domiciliar previamente consentida, realizada no segundo semestre de 2001. Foram anotados dados completos de todos os medicamentos encontrados em cada domicílio e depoimentos dos moradores quanto ao histórico de aquisição dos medicamentos.

RESULTADOS: Foram pesquisados 46 domicílios, totalizando 155 moradores, com faixa etária média de 35 anos e 44,5% com nível superior de escolaridade. Foram encontrados em média 4 locais para armazenamento de medicamentos em cada domicílio (variação de 2 a 10). Os locais apresentavam exposição ao calor, luz e umidade, e facilidade de acesso a crianças. 43% dos medicamentos encontrados estavam sem a bula e 32% fora de sua embalagem original. 31% dos domicílios apresentavam medicamentos armazenados junto com alimentos.

CONCLUSÃO: Dado ao excessivo número de locais de armazenamento e inadequação dos mesmos, é possível supor que a população investigada necessita de orientações farmacêuticas relativas à condutas adequadas sobre o armazenamento de medicamentos em casa. O conhecimento relativo ao cuidado com medicamentos não está relacionado com a faixa etária ou com o nível de escolaridade dos moradores.

11.016

REALIDADE DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA A PACIENTES CRÔNICOS EM FARMÁCIAS DE LONDRINA-PR, BRASIL, EM 2001. Munhoz, E*, Bertão, AMS*; Cruciol-Souza, JM**; Sato, H** - *Estagiários, 4º ano do curso de Farmácia/Uel; **Docentes de Farmacologia - Depto Ciências Fisiológicas/Uel; Universidade Estadual de Londrina, PR, Brasil

OBJETIVO: Este trabalho pretende identificar se os farmacêuticos de Londrina estão monitorando pacientes crônicos como descrito em mode-

los internacionais de Atenção Farmacêutica.

MÉTODOS: Questionário padrão aplicado a todos os farmacêuticos atuantes em farmácias de Londrina-PR, Brasil.

RESULTADOS: Foram entrevistados 168 farmacêuticos. 48,2% realizam acompanhamento de pacientes crônicos. 30,9% registram dados em um cadastro padrão. 7,1% registram dados referentes a evolução da doença. 24,4% registram os efeitos farmacológicos dos medicamentos utilizados por estes pacientes. 13,6% registram ocorrências de interação medicamentosas. 17,2% registram mais de um parâmetro. 39,4% acompanham pacientes hipertensos. 15,2% acompanham pacientes com artrite e 6,1% acompanham pacientes diabéticos.

CONCLUSÃO: Um terço dos farmacêuticos de Londrina utilizam um cadastro padrão para registro de acompanhamento dos pacientes crônicos, ou seja, exercem Atenção Farmacêutica conforme modelos internacionais descritos na literatura. Tais dados demonstram que a Atenção Farmacêutica a pacientes portadores de doenças crônicas em Londrina já é uma realidade.

11.017

PREVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS EM DOMICÍLIOS DE ESTUDANTES EM LONDRINA-PR, BRASIL. Freitas, A*; Amaral, CL*; Miyauti, CM*; Pasquali, DF*; Souza, FG*; Silva, IV*; Suzuki, PS*; Sato, H**; Diniz, A***; Cruciol-Souza, JM** - *Estagiários, 3º ano do curso de Farmácia/Uel; **Docentes Depto Ciências Fisiológicas/Uel; ***Docente Depto Tecnologia de Alimentos e Medicamentos/Uel - Universidade Estadual De Londrina

OBJETIVO: Identificar as formas farmacêuticas e as classes terapêuticas de medicamentos armazenados em domicílios de estudantes em Londrina-PR.

MÉTODOS: Questionário estruturado, preenchido por estudantes do curso de Farmácia da Uel durante inspeção domiciliar previamente consentida, realizada no segundo semestre de 2001. Foram anotados dados completos de todos os medicamentos encontrados em cada domicílio e depoimentos dos moradores quanto ao histórico de aquisição dos medicamentos.

RESULTADOS: Foram pesquisados 46 domicílios, totalizando 155 moradores, com faixa etária média de 35 anos e 44,5% com nível superior de escolaridade. As formas farmacêuticas mais encontradas foram as destinadas para via oral (66%) e para uso tópico (24%). Foram encontrados 2% de medicamentos de uso controlado (tarja preta). Os medicamentos para uso em disordens do trato gastrointestinal foram os detectados em maior número (20%). 24% dos medicamentos encontrados nos domicílios apresentavam similaridade de composição. 11% dos medicamentos que exigem prescrição e que foram encontrados nos domicílios foram adquiridos sem receita médica (segundo relato do morador).

CONCLUSÃO: As formas farmacêuticas para uso via oral e tópico são facilmente utilizadas, sendo portanto as mais encontradas. Existe facilidade na aquisição de medicamentos que exigem prescrição médica, sem que haja apresentação da mesma.

11.018

PERDA FINANCEIRA EM FUNÇÃO DA EXPIRAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DE MEDICAMENTOS ARMAZENADOS EM DOMICÍLIOS EM LONDRINA-PR, BRASIL. Silva, JV*; Gadini, AM*; Sasaki, AE*; Oshiro, D*; Nakajima, JU*; Deo, SC*; Shimizu, VS*; Sato, H**; Diniz, A***; Cruciol-Souza, JM**; *Estagiários, 3º ano do curso de Farmácia/UEL; **Docentes Depto Ciências Fisiológicas/UEL; ***Docente Depto Tecnologia de Alimentos e Medicamentos/UEL. Universidade Estadual de Londrina.

OBJETIVO: Identificar a perda financeira em função da expiração do prazo de validade de medicamentos armazenados em domicílios de estudantes em Londrina-PR.

MÉTODOS: Questionário estruturado, preenchido por estudantes do curso de Farmácia da UEL durante inspeção domiciliar previamente consentida, realizada no segundo semestre de 2001. Foram anotados dados completos de todos os medicamentos encontrados em cada domicílio e depoimentos dos moradores quanto ao histórico de aquisição dos medicamentos.

RESULTADOS: Foram pesquisados 46 domicílios, totalizando 155 moradores, com faixa etária média de 35 anos e 44,5% com nível superior de escolaridade. Foram encontrados 13% de medicamentos vencidos em cada domicílio, perfazendo um total de cerca de R\$ 800,00 em valores de Fevereiro/Março de 2002.

CONCLUSÃO: É possível supor que a população investigada necessita de orientações farmacêuticas relativas à condutas adequadas sobre o armazenamento de medicamentos em casa, maneiras de descarte de vencidos e uso racional de medicamentos. O valor gasto com medicamentos e perdido devido à expiração do prazo de validade foi uma surpresa aos moradores, servindo de incentivo à sua própria educação com relação à aquisição racional e uso adequado dos medicamentos, além de cuidados no seu armazenamento.

11.019

HEPARINA INDUZ REGENERAÇÃO MUSCULAR APÓS LESÃO POR VENENO DE *Bothrops jararacussu*. Calil-Elias, S.; Tomaz, M.A.; Fernandes, F.F.A.; Martinez, A.M.B.; Melo, P.A. Departamento de Farmacologia Básica e Clínica; Departamento de Histologia e Embriologia, ICB, UFRJ. 21941-560, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Damos continuidade a estudos prévios onde demonstramos que a heparina antagoniza a miotoxicidade do veneno de *B. jararacussu* (1 mg/Kg), no músculo EDL (Extensor digitorum longus) de camundongos (Calil-Elias et al., 17:463, 2002). Analisamos por Microscopia Eletrônica (ME) e pelo conteúdo de creatinoquinase (CK), o efeito de tratamento com heparina (H; 10 mg/Kg), ou heparina de baixo peso molecular (LMWH; 10 mg/Kg) ou soro antibotrópico (SAB; 1 ml/Kg) i.v. 15 e 240 min. após o veneno. Após 21 dias os diferentes grupos foram sacrificados, sob anestesia, o EDL isolado e homogeneizado e determinado o conteúdo de CK ou imerso em solução fixadora e processado para análise em ME. Nos animais que receberam apenas a injeção do veneno o conteúdo de CK foi de 62,7% do contro-

le, estes, exibiram regeneração das fibras com completa desorganização das miofibrilas e outros elementos intracelulares. Enquanto àqueles que receberam o tratamento com H ou LMWH o conteúdo foi de 69,5% e 98,7% respectivamente. Observou-se também nos tratados com LMWH e H completa regeneração, preservando a organização das miofibrilas, organelas e outros elementos intracelulares, e padrão semelhante ao grupo controle. A análise com ME mostra acentuado efeito da heparina que induziu completa regeneração do músculo EDL. Os dados de ME e conteúdo de CK indicam que além da atividade antimiotóxica, impedindo a lesão celular, a heparina melhora a regeneração muscular. Apoio: CAPES, FAPERJ, CNPq; PRONEX, FUJB-UFRJ

11.020

EFEITO ANTIOFÍDICO DE NOVO CUMESTANO SINTÉTICO ANÁLOGO DA WEDELOLACTONA COM DIFERENTE PADRÃO DE OXIGENAÇÃO. Vianna-da-Silva, N.M.; da Silva, A.J.M. Costa, P.R.R. Melo, P.A. - Departamento de Farmacologia Básica e Clínica ICB Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais; UFRJ, Rio de Janeiro, RJ

Demos continuidade ao estudo de substâncias antiofídicas investigando cumestanos sintéticos relacionados à wedelolactona. Este é cumestano natural encontrado na *Eclipta prostrata*, com atividade antiofídica (Melo et al., 32:595, 1994). Investigamos esta atividade de cumestano sintético denominado PCALC36. Esta substância (0,1-10 micromolar) reduziu em 95% a taxa de liberação de CK induzida pelo veneno de *B. jararacussu* (25 mcg/ml) do músculo extensor digitorum longus de camundongo, in vitro. Nos experimentos in vivo, a pré-incubação com PCALC36 (0,03-5 mcg/g) neutralizou de 4 a 92% o efeito miotóxico do veneno de *B. jararacussu* (1 mcg/g). Este cumestano (3 mcg/g) também neutralizou os venenos (1 mcg/g) de *Agkistrodon contortrix laticinctus* e *Crotalus viridis viridis* em 50 e 70%, respectivamente, e reduziu a miotoxicidade da BthTX-I e BthTX-II (2,5 mcg/g) em 35 e 75%. A PCALC36 (0,01-6 mcg/g), pré-incubada com o veneno de *B. jararaca* (1 mcg/g), aboliu o efeito hemorrágico. Os pré-tratamentos (0,3-20 mcg/g) reduziram entre 45 e 70% os efeitos miotóxico e hemorrágico dos venenos de *B. jararacussu* e *B. jararaca*. Mais de 90% das atividades PLA2 do veneno de *B. jararacussu* e proteolítica de *B. jararaca* (10 mcg/ml) foram inibidas pela PCALC36 (3-400 micromolar). Estes resultados indicam que a substância PCALC36 neutralizou os principais efeitos dos venenos viperídeos estudados. PRONEX (No. 41.96.0888.00), FAPERJ, FUJB-UFRJ e CNPq

11.021

INIBIÇÃO DA MIOTOXICIDADE E ATIVIDADE FOSFOLIPASE DA CROTOXINA PELO SURAMIN. Arruda, E.Z.; Fernandes, F.F.A.; Moraes, R.A.M.; Pinheiro, D.A.; Melo, P.A. Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, ICB, UFRJ. Rio de Janeiro RJ. 21941-590

O suramin é polianionte com atividade antimiotóxica contra diferentes venenos crotalídeos (Arruda et al. 36: 2002). Estudamos o efeito do su-

ramin na atividade miotóxica e fosfolipase da Crotoxina (CTX). Esta é componente que apresenta-se em maior proporção no veneno de *C. d. terrificus*. A miotoxicidade foi avaliada in vivo pela injeção i.m. de CTX (0,5 mg/kg), e medida a atividade de creatinoquinase (CK) no plasma de camundongos suíços. Dois protocolos experimentais foram usados. No protocolo A, 0,5 mg da toxina foi pré-incubado com 1 mg de suramin (15 min, 37°C, in vitro), e injetado i.m. No protocolo B, a CTX foi administrada 15 min. antes do tratamento com suramin (1,0 mg/kg i.v.). Antes e 2 h após a injeção da CTX foi coletado o sangue, o plasma foi separado, estocado a 4°C e determinada a atividade de CK. A injeção de CTX elevou a atividade de CK no plasma de 71,1 ± 7,4 U/L (n=25) para 943,33 ± 95,93 U/L (n=5). No protocolo A, o suramin reduziu em cerca de 70% o aumento da atividade de CK, enquanto que no protocolo B o suramin reduziu em cerca de 60% o efeito miotóxico da CTX. No estudo da atividade fosfolipase pelo método turbidimétrico (Marinetti et. al., 98:554, 1964). Determinou-se curva concentração-resposta da CTX (1-100 mcg/ml). Ao pré-incubarmos suramin (1-10 micromolar) com CTX (10 mcg/ml), reduziu-se em cerca de 30% a atividade fosfolipase. Esses resultados indicam que o suramin reduz a atividade fosfolipase in vitro da crotoxina e antagoniza sua miotoxicidade in vivo. Apoio: CAPES, FAPERJ, CNPq; PRONEX, FUJB-UFRJ.

11.023

RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE MICRORGANISMOS COLHIDOS EM ARTIGOS E EQUIPAMENTOS ODONTOLÓGICOS. Motta, R.H.L.*; Mattos-Filho, T.R.; Groppo, F.C.; Pacheco, A.B.N.D. Departamento de Ciências Fisiológicas, Área de Farmacologia – FOP/UNICAMP – Piracicaba/SP

Objetivos: Identificar e avaliar a resistência a antimicrobianos de bactérias colhidas em artigos e equipamentos no ambiente da Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba/SP. Métodos e Resultados: As amostras foram colhidas com swabs esterilizados em botões das cadeiras odontológicas, luvas de procedimentos alças dos refletores, seringas triplíplex, teclas "enter" de computadores, entre outros, e incubadas em BHI ágar a 37°C, por 24 horas. Os períodos de colheitas foram: antes, durante e após o término das atividades clínicas. Foram contadas as unidades formadoras de colônias (ufc) e a identificação das espécies foi feita através de testes bioquímicos. Para o teste de sensibilidade antimicrobiana foram encontradas as porcentagens de resistência: ampicilina/10µg(62%), amoxicilina/10µg (68%), azitromicina/15µg(35%), penicilina/G10u(71%), claritromicina/15µg(58%), amoxicilina/20µg + ác.clav./10µg(47%), cefadroxil/10µg (56%), oxacilina/1µg (11%), clindamicina/2µg (51%), eritromicina/15µg (42%), cloranfenicol/30µg (31%), e vancomicina/30µg(0%). As bactérias mais prevalentes foram os Streptococcus do grupo viridans. Conclusão: A atividade clínica aumenta a contaminação dos artigos e equipamentos odontológicos; As bactérias encontradas mostraram alta porcentagem de resistência aos antibióticos testados. Apoio Financeiro: CNPq.

11.024

EFEITO DOS GÉIS AQUOSOS E HIDROALCOÓLICO NA ESTRUTURA DA EPIDERMIS. Choriilli*, M.; Leonardi, G.R.; Polacow, M.L.O.; Pires-de-Campos, M.S.M.; Ribeiro, M.C.A.P. Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Metropolitana de Piracicaba – UNIMEP.

Introdução: O uso de géis hidroalcoólicos é muito comum, principalmente pela falta de solubilidade do ativo em água. O objetivo desta pesquisa foi comparar os efeitos de géis aquosos (GA) e hidroalcoólico (GH) na epiderme.

Métodos e Resultados: Cinco suínos machos com 35 dias foram tricotomizados em 3 áreas de 6 cm² no dorso e tratados (15 dias) com 3g de gel/dia: GA (ácido carboxivinílico 1%, propilenoglicol 10%, fenoxietanol e parabeno 0,2%, água destilada e trietanolamina qsp 7), GH (idem anterior + 25% de etanol) e área controle (C). Após fixação em BOUIN e processamento em parafina, cortes de 6-7 µm de espessura foram tratados com Hematoxilina-Eosina (HE) e submetidos à análise morfológica e histopatológica. As espessuras da epiderme foram obtidas com ocular milimetrada da Zeiss. Pela análise de variância e teste de Tukey, verificou-se que com o GA não houve alteração na camada córnea, porém ocorreu aumento ($p < 0,05$) da espessura da epiderme ($C = 72,55\mu\text{m} \pm 4,72$ e $GA = 99,68\mu\text{m} \pm 7,91$). O GH ocasionou redução significativa ($p < 0,05$) na epiderme ($57,63\mu\text{m} \pm 3,07$) e na camada córnea ($C = 27,9\mu\text{m} \pm 4,16$ e $GH = 11,68\mu\text{m} \pm 1,83$).

Conclusões: O GA provocou aumento da espessura da epiderme, evidenciando retenção de água. O GH ocasionou compactação das camadas provavelmente pela desidratação do líquido intersticial.

11.025

ATIVIDADE CITOTÓXICA *IN VITRO* DE 1,2,3-TRIAZÓIS *N*-SUBSTITUÍDOS. Mello, V.J.¹; Melo, J.O.F.²; Lopes, M.T.P.¹; Salas, C.E.³; Augusti, R.⁴; Donnici, C.L.⁴; Deptos: Farmacologia¹, Bioquímica e Imunologia³-ICB, Química⁴-ICEX / UFMG; UNIPAM/UEMG².

Objetivo: Os 1,2,3-triazóis são heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros, que podem ser obtidos por várias reações de condensação, com diversas atividades biológicas conhecidas. Neste estudo preliminar investigou-se a atividade citotóxica *in vitro*, em células tumorais MCF-7 (carcinoma de mama humano) e normais HEK (rím de embrião humano), de oito diferentes 1,2,3-triazóis *N*-substituídos.

Métodos e Resultados: A atividade dos referidos de 1,2,3-triazóis *N*-substituídos, foi avaliada utilizando-se concentrações crescentes de 10⁻⁹ a 10⁻⁴ mol/L sobre a viabilidade celular de MCF-7 e HEK pelo método MTT (sal de tetrazolium). Sobre as células tumorais, três substâncias não demonstraram citotoxicidade, três apresentaram IC₅₀ (concentração inibitória 50%) da ordem 10⁻⁶ mol/L e o restante dos triazóis, IC₅₀ da ordem de 10⁻⁵ mol/L. Um perfil semelhante de atividade foi observado nas células normais, no entanto, os níveis de IC₅₀ apresentaram-se 10 vezes maiores, o que indica uma menor citotoxicidade sobre essas células.

Conclusão: Análise preliminar de SAR indica a influência da lipofilia e do volume do *N*-substituinte heterocíclico na inibição da viabilidade celular. Essas características estruturais lipofílicas e estéricas estão, de fato presentes nos cinco triazóis ativos, e ausentes nos demais triazóis inativos.

Apoio financeiro: CAPES, FAPEMIG, CNPq.

11.026

CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA DA RESPOSTA CONTRÁTIL PARA A BRADICININA NA ÍRIS DE PORCO “IN VITRO”. Sayah El, M.¹ Calixto, J.B.² ^{1,2}Departamento de Farmacologia, UFSC, Florianópolis, SC

Objetivos: No presente estudo foram analisados com o emprego de agonistas e antagonistas seletivos, alguns dos mecanismos envolvidos na resposta contrátil à bradicinina (BK) na íris isolada de porco.

Métodos e resultados: A íris foi cuidadosamente isolada de olhos de porco obtidos de abatedores locais. Preparações com cerca de 2 cm de comprimento por 2 mm de largura foram montadas em cuba de vidro contendo solução de Krebs Henseleit à 37°C sob tensão basal de 100 mg, permanecendo em equilíbrio por 90 min. Os estudos mostram que os inibidores de MAP-quinase, o PD 98059 (10

µM) e o SB 20358 (1 µM) causaram significativa inibição da resposta contrátil à BK na íris de porco, com inibição máxima (IM) de 38 ± 2 e 21 ± 4, respectivamente. No entanto, os inibidores do NF-kappa B, o TLCK (30 µM) e o PDTC (10 µM) não alteraram a resposta contrátil à BK, mas o KT5720 (100 nM) e o GF109203X (1 µM) antagonistas das proteínas quinases, inibiram a contração induzida da BK (30 ± 5 e 23 ± 3%, respectivamente). Por outro lado, também os inibidores de lipoxigenase (phenidone, 10 µM), leucotrieno (MK571, 100 nM) e de tromboxano A₂ (SQ 29.548, 1 µM), foram capazes de inibir a contração induzida por BK em 18 ± 2, 25 ± 3 e 78 ± 3 %, respectivamente.

Conclusão: Analisados em conjunto, esses resultados sugerem que a contração induzida pela BK na íris de porco é dependente da via das MAP-quinase, proteína quinase C e do ácido araquidônico. No entanto, o NF-kappa B não parece estar envolvido na resposta contrátil à BK na íris de porco.

Apoio financeiro: CNPq, FINEP e PRONEX.

11.027

INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS OVARIANOS NO LIMAR ANAERÓBIO DE FÊMEAS SHR. 1Lima, M.S., 1Koo, E.N., 2Micheline, L.C., 3Costa Rosa, LFBP, 3Santos, RVT 1Carvalho, M.H.C. 1Depto. de Farmacologia - ICB/USP, 2Depto. de Fisiologia e Biofísica - ICB/USP, 3Depto. de Histologia e Embriologia - ICB/USP.

O início da menopausa é marcado pela perda da produção endógena de estrogênio e pela maior incidência de doenças cardiovasculares. O treinamento físico (TF) tem se destacado como um importante coadjuvante no controle destas doenças. O objetivo deste estudo foi investigar a influência dos hormônios ovarianos e do TF no

LA e nas concentrações de lactato sanguíneo durante esforço submáximo em fêmeas SHR. Métodos e resultados: Foram utilizadas fêmeas SHR intactas, sedentárias (IS) e treinadas (IT) e ovariectomizadas, sedentárias (OS) e treinadas (OT). A castração foi realizada com 13 semanas (fase de hipertensão estabelecida e maturidade sexual) e o treinamento físico de baixa intensidade (40% TEM), com duração de 13 semanas, foi iniciado para os dois grupos (IT e OT) com 17 semanas de idade. O lactato sanguíneo foi medido nos 4 grupos de estudo, antes, no 1º, 2º, 3º mês de TF e utilizado para se avaliar a capacidade aeróbia e a eficácia do TF. O LA estimado pelo lactato sanguíneo foi igual nos 4 grupos antes e no 1º mês, no 2º e 3º mês do TF constatamos um aumento significativo no limiar anaeróbio dos grupos treinados quando comparados com os grupos sedentários (IT = 1,85 + 0,05 vs IS = 1,25 + 0,05 e OT = 2,08 + 0,05 vs OS = 1,48 + 0,05 km/h, $p < 0,05$ - 2º mês e (IT = 2,30 + 0,08 vs IS = 1,50 + 0,08 e OT = 2,30 + 0,08 vs OS = 1,30 + 0,08 km/h, $p < 0,05$ - 3º mês). Quando submetidos a esforço submáximo o TF diminuiu as concentrações de lactato sanguíneo e normalizou estes níveis nos animais ovariectomizados (redução de 37,5%). Conclusão: Nossos resultados indicam que o TF aumenta o LA, independentemente dos hormônios ovarianos e que ele também foi eficaz em reduzir e normalizar o maior nível de lactato sanguíneo do grupo ovariectomizado submetido a esforço submáximo.

11.028

METHYLENE BLUE (MB) INHIBITS NORADRENALINE (NA) NEURONAL UPTAKE IN THE RAT VAS DEFERENS (RVD). 1Chies, A. B., 1Souza, G.L, 2Corrêa, F. M. A., 3Pereira, O. C. M. 1Laboratory of Pharmacology, School of Medicine of Marília (FAMEMA); 2Department of Pharmacology, 2School of Medicine of Ribeirão Preto (FMRP/USP) and 3Biosciences Institute of Botucatu (ICB/UNESP)

Objectives: The classical guanylyl cyclase (GC) inhibitor MB, but not selective GC inhibitors, causes a shift to the left in the concentration-response curve to NA in RVD preparations. Thus, in the present study we investigated the mechanisms non related to GC inhibition, involved in the MB-induced increase in the sensitivity of RVD to NA. **Methods and Results:** Concentration-responses (isotonic contraction; n = 7-10) curves to NA were obtained in RVD either non treated or treated with either MB (1 µM) and 1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one (ODQ; 1 µM). Moreover, curves to NA in presence of desipramine, Methoxamine, BaCl₂ and isoproterenol (in preparations pre-contracted with 5mM BaCl₂) were obtained in RVD either non treated or treated with MB (1 µM). From these curves, were determined the pD₂ (-log CE50), indicative of sensitivity. We observed that MB increased the pD₂ to NA in preparations non treated (5.11 ± 0.05 to 5.50 ± 0.07, $P < 0.05$) but not ODQ (5.19 ± 0.08 to 5.18 ± 0.09, $P > 0.05$). MB has not changed the pD₂ to NA in presence of desipramine (6.17 ± 0.15 to 6.20 ± 0.20, $P > 0.05$). The MB has also not increased the pD₂ to methoxamine (5.15 ± 0.04 to 5.13 ± 0.10, $P > 0.05$), isoproterenol (6.58 ± 0.53 to 6.22 ± 0.20, $P > 0.05$) or BaCl₂ (1.67 ± 0.16 to 2.00 ± 0.30, $P > 0.05$). Conclu-

sion: The results suggest that MB increases RVD sensitivity through neuronal uptake inhibition.

11.029

ESTUDO DA PERMEAÇÃO CUTÂNEA DA CAFEÍNA COM O USO DO ULTRA-SOM: TESTE "IN VIVO" E AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA. Chorilli, M.*; Polacow, M.L.O.; Pires-de-Campos, M.S.M.; Leonardi, G.R.; Granzotto, T.M. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba - UNIMEP.

Introdução: Devido à conformação lipídica da camada córnea, agentes físicos como o ultra-som (US) tem sido utilizados como promotores de permeação. O objetivo deste trabalho foi estudar os efeitos do US na permeação cutânea da cafeína, fármaco lipolítico utilizado no tratamento mesoterápico da celulite e cujo interesse pelo uso tópico é cada vez mais crescente. Métodos: Cinco suínos machos (Landrace x Large White, 50 dias e 20kg) tiveram seis áreas (6cm²) da região dorsal submetidas aos tratamentos diários (15 dias): controle; gel (ácido carboxivinílico 1% em etanol 25%); gel+US; gel + cafeína (5%); gel + cafeína(5%) + US e mesoterapia (três sessões - 2 mL de cafeína 2%). O US foi utilizado numa frequência de 3MHz, intensidade de 0,2W/cm², emissão contínua, por dois minutos. Após processamento histológico em HE, fez-se análises histopatológicas e medidas morfométricas da pele, utilizando ocular milimetrada da Zeiss. Resultados: Na espessura da epiderme, pela ANOVA + Dunnet, os resultados mostraram redução significativa (p<0,05) nos tratamentos: gel (20%), gel + US (20%), gel + cafeína (22%), gel + cafeína + US (39%). Já a espessura da hipoderme foi reduzida com tratamento mesoterápico (53%, p<0,01), gel + cafeína (53%, p<0,01), gel + cafeína + US (33%, p<0,01) e gel + cafeína(23,5%, p<0,05). Discussão: O US provocou aumento da permeação cutânea da cafeína, evidenciado pela redução do tecido adiposo. A ação lipolítica da cafeína, associada à base hidroalcoólica + US provocou descamação da camada córnea.

11.030

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ADRENALINA EM RATOS SUBMETIDOS AO ESTRESSE AGUDO INDUZIDO POR IMOBILIZAÇÃO. Sanchez, A, Menezes, M.L., Pereira, O.C.M. Departamento de Química, F.C., UNESP, Bauru.

Introdução: Considerando que o estresse induzido por imobilização forçada (EI) apresenta basicamente o componente emocional do estresse, causando preferencialmente a liberação de adrenalina (ADR), torna-se relevante a dosagem dos níveis plasmáticos de ADR (NPA) em ratos submetidos ao EI durante 5, 15, 30 e 50 minutos. Métodos: Os animais foram submetidos a uma sessão de EI durante 5, 15, 30 e 50 minutos, posteriormente foram anestesiados com pentobarbital sódico (50mg. Kg⁻¹). O grupo controle recebeu idêntico procedimento anestésico. As amostras sanguíneas foram coletadas na aorta. A determinação dos NPA foi feita por cromatografia líquida (1).

Resultados: A tabela mostra os NPA (pg. mL⁻¹) nos diferentes grupos experimentais.

Grupo	Controle	El 5'	El 15'	El 30'	El 50'
NPA	162,9 ± 18,0	177,8 ± 18,0	210,8 ± 35,7*	258,4 ± 86,1*	101,5 ± 23,5*

Média ± epm (n = 5) * p < 0.05

ANOVA seguida de Tukey.

Discussão: A elevação nos NPA nos grupos submetidos ao EI durante 15 e 30 minutos mostram a reação do organismo ao componente emocional do EI. Vale salientar que essas reações endócrinas, decorrentes do estresse, cooperam em direcionar os amplos processos básicos de adaptação fisiológica e comportamental do organismo. Desta forma, no grupo submetido ao EI durante 50 minutos pode ter ocorrido um processo de adaptação ao estímulo estressogênico, levando a redução dos níveis séricos de adrenalina. Bibliografia: 1. M.G. Naffah-Mazzacoratti.; Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 36(4), (1992) 119.

Auxílio financeiro: FAPESP (processo n° 98/05510-5)

11.031

IMOBILIZAÇÃO DE ALBUMINA DE SORO HUMANO (HSA) *in situ* SOBRE A FASE ESTACIONÁRIA Si-C₁₈ PARA A DETERMINAÇÃO *on line* DE CORTICÓSTERÓIDES (CORS) EM AMOSTRAS DE PLASMA DE RATO UTILIZANDO CROMATOGRAFIA DE ALTA EFICIÊNCIA (HPLC). Pinto, E.A.T.*; Menezes, M.L.**; Pereira, O.C.M.**; Química, UNESP, Araraquara; Farmacologia, Inst. de Biociências, UNESP, Botucatu, SP.

Introdução: Os métodos analíticos relatados na literatura para a determinação dos níveis plasmáticos de CORS, têm apresentado dificuldades, uma vez que exigem o pré-tratamento da amostra, antes de serem injetados no HPLC. Assim, a preparação da amostra é imprescindível, devido à necessidade de remoção das proteínas, evitando que estas danifiquem as colunas cromatográficas (T. Pinkerton, J. Chromatogr. (13)544, 1991). O objetivo deste trabalho foi avaliar a imobilização de HSA *in situ* sobre a superfície da fase estacionária Si-C₁₈ para se efetuar a determinação *on line* de cortisona (C), corticosterona (CT), acetatos de dexametasona (AD) e hidrocortisona (AH) presentes em plasma de rato.

Métodos e Resultados: O método de imobilização das proteínas *in situ* foi efetuado de acordo com o protocolo descrito por Pompom (Menezes e Félix, J. Liq. Chrom. & Rel. Technol., 21(18), 2863, 1998). Os parâmetros cromatográficos que avaliam a eficiência da coluna cromatográfica Luna-Phenomenex C₁₈ (150 mm x 4,6 mm DI) foram obtidos empregando-se um cromatograma obtido após a injeção de 100 µL de uma solução padrão contendo 1,0 µg/mL⁻¹ de CORS. Os valores dos parâmetros cromatográficos, tempo de retenção (t_R), número de pratos teóricos (N), altura equivalente a um prato teórico (H), resolução (Rs), seletividade (α), fator de capacidade (k) e assimetria de pico (A_s) estão expressos na Tabela 1.

	t _R	N	H	Rs	α	k	A _s
C	4.72	3086	0.049	-	1.85	2.11	1
CT	7.44	3407	0.044	6.8	1.51	3.89	1
AH	10.44	2415	0.062	6.7	1.78	5.87	1
AD	17.41	2624	0.057	11.6	-	10.45	0.75

Discussão: Os parâmetros cromatográficos indicam uma boa performance da coluna cromatográfica para a determinação *on line* de corticosteróides.

Apoio Financeiro: CAPES.

11.033

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO AMITRAZ EM ASPERSÃO NO CONTROLE DA INFESTAÇÃO POR ANOPLUROS EM *Rattus norvegicus* (Wistar). Vanzeler, M.L.A., Santos, C.E.P. ** Departamento de Farmacologia –UFMT- Cuiaba- MT

Objetivos: Realizar avaliação preliminar acerca da eficácia/toxicose de formamidina (amitraz) no controle da infestação parasitária por piolhos sugadores em cobaias.

Métodos e resultados: O diagnóstico da infestação foi feito pela visualização do parasito no raspado de pele ou através da inspeção com lupa diretamente na região cervical e lombosacra.No presente trabalho foram utilizados 40 *Rattus norvegicus* (wistar).machos adultos, com idades aproximadas de 120 dias, apresentando discreto grau de infestação parasitária por *Polypax spinulosa*. Os grupos foram divididos aleatoriamente sendo composto por 10animais cada, submetidos a diferentes concentrações da droga, sendo estas de 1:250, 1:250 estocada por 10 dias, 8:250 e grupo controle que recebeu apenas banho com água.Os tratamentos eram realizados uma vez por semana, durante 4 semanas consecutivas. Ao final do tratamento, as lesões de pele e grau de parasitismo se agravaram consideravelmente no grupo controle, ao passo que 100% dos animais tratados não apresentaram lesões cutâneas, ou mesmo presença de parasito em raspados de pele e inspeção visual com lupa. Sinais de toxicose foram transitórios e envolviam anorexia, depressão, movimentos pendulares de cabeça e ataxia locomotora que desapareceram espontaneamente após 12 horas em média do tratamento. Conclusão: Ausência de sinais clínicos envolvendo infestação parasitária por anopluros, sugerem que o amitraz é eficaz neste controle, podendo ser alternativa de utilização em biotérios, porém mais pesquisas acerca da toxicidade devam ser conduzidas.

11.034

ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA IDADE NA CONSOLIDAÇÃO DE FRATURAS COM PERDA ÓSSEA EM FÍBULAS DE RATOS. Cristiane de Cássia Bergamaschi e Maria de Fátima Sant'Anna Departamento de Ciências Biológicas da Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas Apoio: PET - Seseu

Introdução: A consolidação de fratura de um osso longo é um processo natural cuja evolução resulta na regeneração do osso lesado. Entretanto esse processo pode sofrer a influência de diversos fatores locais e sistêmicos como por exemplo a vascularização da área, a perda do tecido ósseo, a fixação ou não dos fragmentos, a utilização de enxertos, a movimentação das extremidades faturadas, a ação de drogas e a idade do animal. Métodos: Com o objetivo de obter um modelo experimental para o estudo da consolidação de fratura com perda óssea de osso longo, usamos a

fibula de ratos para verificar a influência da idade na regeneração desse osso. Foram utilizadas fibulas de dois grupos de animais: grupo jovem (50 dias) e grupo adulto (11 meses). As fibulas direita e esquerda foram submetidas a uma ressecção óssea de 2,5 mm entre os terços proximal e médio da diáfise. Para verificação do processo de consolidação foram obtidas radiografias das fibulas 4, 8 e 16 semanas após a cirurgia. Resultados: Os resultados radiográficos indicam que a taxa de regeneração espontânea das fibulas do grupo jovem foi de 35% e do grupo adulto foi de 8%, sendo que com 4 semanas já é possível observar essa regeneração. Assim a taxa de regeneração se manteve inalterada em ambos os grupos com o tempo de sobrevivência do animal. Pela análise histológica verificamos que a taxa de regeneração se manteve a mesma da radiográfica tanto para o grupo jovem como para o adulto, porém nota-se que o processo de formação do osso é mais intenso no grupo jovem. Discussão: Verifica-se que com a idade de 11 meses o osso ainda é passível de regeneração espontânea, porém numa proporção menor se comparado ao grupo adulto. Este resultado confirma que a idade é um fator importante nos estudos experimentais sobre consolidação de fraturas.

11.035

ESTUDO PROSPECTIVO E RETROSPECTIVO DAS REAÇÕES ADVERSAS AO FLUOURACIL, RELATADOS POR PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER COLORRETAL EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO. Santo, E.A.R.E.**; Vanzeler, M.L.A. Área de Farmacologia DCBS/FCM - UFMT; **Curso de Pós Graduação em Saúde e Ambiente/ISC – UFMT.

INTRODUÇÃO: O fluoruracil é uma droga utilizada no tratamento do câncer colorretal há mais de 40 anos, e ainda tem demonstrado resultado satisfatório no tratamento dessa doença. Várias combinações com o uso desse medicamento tem sido feitas na tentativa de melhores resultados, porém os efeitos colaterais tem sido os mais diversos.

OBJETIVOS: - Identificar e quantificar as reações adversas em pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal, em tratamento quimioterápico com a droga 5-Fluorouracil E realizar um estudo comparativo com as reações adversas anotadas nos prontuários.

MÉTODO: Realizou-se estudo prospectivo, no período de (julho a dezembro/2001) com os pacientes tratados com o esquema "Mayo" (Fluoruracil 425 mg/m² e leucovorin 20mg/m² por 5 dias), por 6 ciclos com intervalo de 4 a 5 semanas, nos serviços de atendimento oncológico do Sistema Único de Saúde (SUS), os dados foram coletados em questionário com perguntas abertas e fechadas. Também foi feito um levantamento retrospectivo nos prontuários de pacientes que receberam esse mesmo esquema no período (mês/ano a mês/ano), a cerca das reações adversas que estavam anotadas e da caracterização desta população.

RESULTADOS: Foram acompanhados em média 10,8±3, pacientes por ciclo. 76,6% dos pacientes tiveram algum tipo de reação em cada ciclo. A diarreia foi a principal com 47,75%, a hiporexia com 36,9%, náusea 29,2%, mucosite 26,2%, seguidos de leucopenia com 7,7%, dor abdominal com 4,62%, hiperpigmentação 3,1%, prurido e cefaléia com 1,5%, ainda foi observado pigmentação no trajeto venoso de um paciente. Já quando foram analisadas as anotações dos prontuários de 19,5±2, verificou-se que 21,4% dos pacientes tiveram algum tipo de reação em cada ciclo. A diarreia foi a principal reação com 12,8%, a mucosite com 6,8%, náusea com 4,3%, vômito 2,6% e hiporexia com 0,9%.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES: A proporção de pacientes que apresentaram reações adversas é muito maior quando feito o estudo prospectivo, sugerindo maior eficiência deste tipo de estudo, para diagnóstico de reações adversas. A diarreia, mucosite, náusea, vômito e hiporexia, foram as reações mais frequentes em ambos tipos de estudos, estes dados são semelhantes aos encontrados por outros autores, porém os estudos prospectivos, permitiram a verificação de uma proporção maior de cada reação, bem como verificar outras diferentes reações adversas, menos frequentes, mas em alguns casos de maior gravida-

de, além de ter facilitado a descrição de uma reação rara (hiperpigmentação do trajeto venoso), confirmando a eficiência deste tipo de estudo para descrição de reações adversas a medicamentos.

11.036

EFFECTS OF DIETARY FIBER ON ANTIOXIDANT STATUS IN HYPERCHOLESTEROLEMIC HAMSTER. S.M. Guida-Cardoso¹; W.J. Pinto¹; F.G.R. Reyes¹; G.R. Stoppa²; S.H.Ogo²; M.A.Areas¹ - ¹ Department of Physiology, ² Department of Biochemistry, UNICAMP, Brazil

INTRODUCTION: Hypercholesterolemia is a major risk factor of coronary heart disease (CHD) because it can increase levels of free oxygen radicals (ROS) with its overproduction or decrease in the activity of enzymes Superoxide dismutase (SOD), Catalase (CAT) and Glutathione Peroxidase (GSH-Px). Studies suggest a negative relationship between dietary fiber intake and CHD. The aim was evaluated the effects of orange pulp (OP), source of dietary fiber, on the antioxidant enzymes activities. **METHODS:** 24 male Golde hamsters were shared in 3 groups for 4 weeks. Group I, were fed with control diet; Group II were fed with hypercholesterolemic diet and Group III were fed with hypercholesterolemic diet added with 20% OP. SOD, CAT, GSH-Px activity: was estimated spectrophotometrically. Statistical analysis: Variance analysis, followed by the Tukey test, p value of < 0.05. **RESULTS AND DISCUSSION:** The Group II showed increase in the activities of SOD (28,26±4,17 U/gHb), CAT (61,12±10,72 IU/gHb) and GSH-Px (768,4±87,84 IU/gHb) compared with Group I, respectively 21,19±1,83 U/gHb, CAT 28,02±4,17 U/gHb and 245,3±30,48 IU/gHb. Otherwise Group III showed decrease in SOD (22,95±2,86,17 U/gHb), CAT (48,47±5,0 IU/gHb) and GSH-Px (515,6±136,6 IU/gHb) compared to Group II. Therefore SOD, CAT and GSH-Px activity increasing could be associated with oxidative stress and the OP protection against hypercholesterolemic diets could be due to its physical effect on gastrointestinal tract and/or polyphenols in its chemical composition.