



Resumos
Setor 05

*Farmacologia **E**ndócrina, **R**espiratória e **D**igestiva*

05.001

ETHANOL-INDUCED GASTRIC DAMAGE IS MODULATED BY PRIMARY SENSORY NEURONS IN CIRRHOTIC RATS

Câmara, P. R. S.¹; Ferraz, G. J. N.¹; Franco-Penteado, C.²; Antunes, E.²; Velloso, L. A.¹; Ferraz, J. G. P.¹ - ¹UNICAMP - Clínica Médica; ; ²UNICAMP - Farmacologia

Background and Aims: The reduced resistance of the gastric mucosa to injury induced by luminal irritants is mediated by an excessive production of nitric oxide (NO) in the presence of cirrhosis and portal hypertension (PH). The development of hyperdynamic circulation in PH can be prevented by capsaicin. Therefore, the aim of this study was to examine the role of chronic NO inhibition and capsaicin pretreatment on ethanol-induced gastric damage in cirrhotic rats. **Methods and Results:** Capsaicin (50 mg/kg) or vehicle (1:1:8; Ethanol: Tween80: NaCl) was administered (sc) to newborn, male Wistar rats. Cirrhosis was induced 60-90 days later by bile duct ligation (BDL, n=5), while controls had sham operation (n>=5). L-NAME (20mg/rat/day) was added to the drinking water for 2 weeks starting 14 days after BDL in the absence of capsaicin treatment (n>=5). Ethanol (40%)-induced damage was assessed 4 weeks after surgery using gastric chamber experiments and computerized planimetry, and expressed as % of the total glandular area. Ethanol-induced gastric damage was significantly (p<0.001) augmented in cirrhotic rats compared to controls (76% ±4 vs. 19.5% ±3). Capsaicin, but not L-NAME treatment, significantly (p<0.05) reduced the extent of damage to the level comparable to controls (21%±5 and 73%±9, respectively). **Conclusion:** Our results suggest that the reduced resistance of the gastric mucosa of cirrhotic rats to ethanol-induced injury is restored by depletion of primary afferent neurons with capsaicin, but not by chronic NO inhibition. This result may be associated with normalization of the hyperdynamic circulation of portal hypertension following capsaicin treatment. **Supported by:** a grant from FAPESP (to JGPF and EA). PRS Câmara is supported by a Fapesp fellowship.

05.002

ESTUDO DA ATIVIDADE HEPATOPROTETORA DA *Maytenus ilicifolia* EM RATOS SUBMETIDOS À LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR TIOACETAMIDA

Dantas, D. C.M; Rhoden, C. R.; Chazan, M.; Oppermann, L. P.; Pigatto, T.; Scherer, R. L.; Schuch, L. E. H.; Teixeira, R. M. FFFCMPA - Ciências Fisiológicas

Introdução: *Maytenus ilicifolia*, conhecida como Espinheira Santa (ES), é usada de forma empírica como antiulcerogênica, e no tratamento de dispepsia e distúrbios hepáticos. Estudos prévios comprovaram sua eficácia na proteção contra úlceras pépticas. Nesse trabalho avaliamos uma possível ação hepatoprotetora da ES em lesão hepática produzida pela tioacetamida (TA). **Métodos:** Foram usados 32 ratos Wistar machos, dois grupos tratados via oral, por gavagem, por 7 dias, com solução salina 1 ml/kg e outros dois com 16 mg/kg de solução de ES no mesmo esquema. Nas 48h e 24h antes do experimento, um dos grupos já tratados com solução salina recebeu 250 mg/kg dessa solução intraperitoneal (i.p) e o outro, 250 mg/Kg de solução de TA i.p. Em um dos grupos tratados previamente com ES usou-se solução salina e no outro, solução de TA i.p. No dia do experimento, os animais foram anestesiados com éter e coletou-se sangue do plexo venoso retro-ocular. Avaliou-se a proteção hepática através da atividade das enzimas séricas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA) por teste colorimétrico. **Resultados:** Não houve diferença estatística na redução dos níveis de ALT, AST e FA entre os animais com insuficiência hepática aguda tratados com extrato de ES ou solução salina (p<0,05). **Discussão:** A ES não se mostrou efetiva em proteger o dano hepático. Novas avaliações serão realizadas com diferentes tratamentos utilizando a ES. **Apoio Financeiro:** FFFCMPA

05.003

RELAXIN RECEPTORS IN THE REPRODUCTIVE TRACT OF THE MALE RAT

Santos, M. F.; Pimenta, M. T.; Avellar, M. C. W.; Porto, C. S.; Lazari, M. F. M. UNIFESP - Escola Paulista de Medicina Farmacologia

Aim: Relaxin, a member of the insulin-related peptide family, inhibits myometrial contractions and softens the cervix, vagina, and interpubic ligament to help parturition. The role of relaxin in the male is less explored and it may stimulate sperm mobility. Relaxin has been recently found to be the ligand of the G protein-coupled receptors LGR7 and 8, members of the subfamily with a leucine-rich repeat aminoterminal domain. Our aim is to characterize the expression of relaxin receptors in the male reproductive tract. **Methods and Results:** Expression of LGR7 in adult Wistar rats was analyzed by RT-PCR. Total RNA was extracted from testis, caput and cauda epididymis, cultured Sertoli cells, vas deferens, prostate and seminal vesicle. RNAs from heart, brain, myometrium, endometrium were used as positive controls. We first amplified the expected LGR7-related transcript from testis but not prostate. This fragment was subcloned in TA vector, sequenced, labeled with ³²P and used in Southern blots to probe RT-PCR amplified transcripts of all tissues. The relative expression of LGR7-related transcripts was myometrium, endometrium, vas deferens> testis, Sertoli cells, cauda epididymis, heart, brain> caput epididymis> prostate, seminal vesicle. **Conclusion:** transcripts for LGR7 are expressed along the reproductive tract of the male rat. Expression in some tissues was only visualized after Southern blot of the transcripts amplified by RT-PCR. The high expression of LGR7 in the vas deferens suggests a novel role for relaxin in the male reproductive tract. **Supported by:** FAPESP, CNPq

05.004

CENTRAL ROLE OF CAMP IN THE INHIBITION OF GLYCOGENOLYSIS AND GLUCONEOGENESIS PROMOTED BY LEPTIN AND INSULIN IN PERFUSED RAT LIVER

Bazotte, R. B.¹; Vardanega-Peicher, M.¹; Galende, S. B.¹; Ferreira, E. B.¹; Souza, H. M.²; Borba-Murad, G. R.² - ¹UEM - Farmácia e Farmacologia; ²UEL - Ciências Fisiológicas

Introduction: The role of cAMP in the inhibition of glycogenolysis (GLY) and gluconeogenesis (GLU) induced by physiological levels of leptin (10 ng/ml) and insulin (20 µU/ml) was investigated. **Methods:** the liver perfusion technique was employed. The data were obtained from 4-7 liver perfusion experiments. **Results:** The results were expressed as area under curves (AUC) ± standard error. Insulin (from 16.4 ± 2.0 to 2.6 ± 1.4 µmol/g) but not leptin inhibited ($p < 0.05$) the activation of GLY promoted by cAMP (3 µM). Contrary to cAMP, the activation of GLY promoted by 8-Br-cAMP (0.3 µM), a cAMP analog more resistant to hydrolysis by phosphodiesterase 3B (PD3B), was inhibited ($p < 0.05$) not only by insulin (from 14.8 ± 1.4 to 5.6 ± 2.1 µmol/g) but also leptin (from 14.2 ± 2.0 to 7.3 ± 1.2 µmol/g). The effect of leptin, however, was less intense than that of insulin. To verify the participation of the cellular levels of cAMP, the experiments were repeated with N⁶-monobutyryl-cAMP (N⁶-MB-cAMP), a cAMP analog, which is not metabolized by PD3B. The activation of GLY promoted by N⁶-MB-cAMP (0.3 µM) was not affected by leptin or insulin. In agreement with these results, insulin but not leptin inhibited (about 3.0 µmol/g) the activation of GLU promoted by cAMP (7.5 µM). **Discussion:** The main observation of this study is the fact that the convergent signalling pathways of both hormones for the inhibition of GLY and GLU involves a reduction of cellular cAMP. **Conclusion:** The cAMP levels may play an important role for the cross talk between both hormones and for the insulin-like effects of leptin. **Supported by:** CNPq

05.005

COMPARATIVE EFFECTS OF LEPTIN AND INSULIN ON GLUCONEOGENESIS AND KETOGENESIS IN PERFUSED RAT LIVER

Borba-Murad, G. R.¹; Mario, E. G.¹; Bassoli, B. K.¹; Galende, S. B.²; Bazotte, R. B.²; Souza, H. M.¹ - ¹UEL - Ciências Fisiológicas; ²UEM - Farmácia e Farmacologia

Introduction: The effects of leptin (10 ng/ml) and insulin (20 µU/ml), at physiological concentrations, on gluconeogenesis and ketogenesis were investigated. **Methods:** The liver technique was employed. The data were obtained from 4-7 liver perfusion experiments. **Results:** Leptin or insulin decreased ($p < 0.05$) the hepatic production of glucose (57%), L-lactate (39%) and urea (43%) from L-alanine. These results indicate a reduction in the rate of catabolism of L-alanine. However, differently of L-alanine, insulin, but not leptin, inhibited glucose production ($p < 0.05$) from pyruvate (50%) and glycerol (21%). In addition, the activation of the production of acetoacetate and *b*-hydroxybutyrate by octanoate were not affect by leptin or insulin. **Discussion:** Our data demonstrate that the effect of leptin on hepatic metabolism was partially similar to insulin (glucose production from L-alanine and acetoacetate or *b*-hydroxybutyrate production from octanoate) and partially different of insulin (glucose production from pyruvate and glycerol). **Conclusion:** We can conclude that the effect of leptin on hepatic metabolism at physiological levels was less intense than insulin. **Supported by:** CNPq

05.006

EFEITO NÃO-GENÔMICO DA ANDROSTERONA EM MÚSCULOS LISOS

Monteforte, P. T.¹; Lafayette, S. S. L.²; Garcez do Carmo, L.¹ - ¹UNIFESP - Farmacologia; ²UFPE Farmacologia

Introdução: Hormônios esteróides exercem suas ações pelo conhecido efeito genômico, caracterizado por efeitos que demoram a aparecer e de longa duração. Esses hormônios também causam efeito de rápido surgimento e curta duração, denominado de efeito não-genômico.

No músculo liso esse efeito é caracterizado por inibição da contração. Nosso objetivo foi verificar se o efeito não-genômico da androsterona (Andr) seria semelhante em músculos lisos dependentes (ducto deferente, DD) e não dependentes de andrógenos (jejuno, J). **Métodos:** DD e J de ratos castrados ou não, foram preparados para registro de contração. DD foi estimulado com noradrenalina, 10µM (NOR) e o J com carbacol, 10µM, com intervalo de 30 min entre cada estímulo, na ausência e presença de Andr (10 a 300 µM) incubada por 10 min. **Resultados:** DDs de ratos castrados (DDC) pesaram estatisticamente menos (27,7±1,4mg) do que DDs de ratos normais (DDN) (71,8±1,7mg). A contração por NOR foi menor nos DDC (1,28±0,15g) do que nos DDN (1,99±0,11g). A Andr causou inibição da contração por NOR com pIC₅₀ que foi estatisticamente menor no DDC (4,4±0,06) quando comparado com DDN (4,6±0,02). No J não foram obtidas diferenças estatísticas em todos os parâmetros analisados quando comparados ratos castrados com normais. **Discussão:** O aporte hormonal é importante em DD pois a castração alterou seu peso e resposta contrátil, o que não ocorreu no J. Tanto em ratos castrados como normais, em ambos os tecidos, a Andr inibiu a contração, entretanto, o efeito foi menos intenso nos DDC do que nos DDN mostrando que o aporte hormonal interfere em seu efeito inibitório. **Apoio Financeiro:** CAPES

05.007

EFEITO DO TRATAMENTO COM STEVIA REBAUDIANA (BERT.) BERTONI SOBRE A NEOGLICOGÊNESE HEPÁTICA.

Ferreira, E. B.; Santos, F. L.; Galletto, R.; Oliveira, C. E.; Bazotte, R. B. UEM - Farmácia e Farmacologia

Introdução: Nosso objetivo foi investigar o efeito da Stevia Rebaudiana Bertoni (SRB) sobre a neoglicogênese hepática. **Métodos:** Ratos Wistar foram divididos em 2 grupos: 1. Grupo experimental (GE): recebeu SRB via intragástrica (20 mg.Kg⁻¹.dia⁻¹) durante duas semanas; 2. Grupo controle (GC): recebeu água. Após a suplementação, fígados provenientes de ratos em jejum (GE e GC) foram investigados (órgão íntegro e células isoladas) Os precursores de

glicose utilizados foram: L-alanina (5 mM); L-glutamina (5 mM); L-lactato (2 mM); piruvato (5 mM) e glicerol (2 mM). Os valores obtidos foram expressos como média \pm erro padrão da média das áreas sob a curva (AUCs) de cada experimento em órgão íntegro (valores expressos em $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) e média da produção celular para hepatócitos (valores expressos em $\text{mmol}/10^6\cdot\text{h}$). **Resultados:** No órgão íntegro a produção de glicose a partir de L-alanina (GC = 6.08 ± 0.73 ; GE = 3.45 ± 0.39) e de L-Lactato (GC = 10.81 ± 1.19 ; GE = 6.50 ± 0.95) foi menor ($p<0.05$) no GE. Inversamente, a produção de glicose no GE a partir de piruvato (GC = $7.98\pm 0.83\text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$; GE = $11.04\pm 0.92\text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) e de L-glutamina (GC = 16.93 ± 1.00 ; GE = 24.82 ± 1.00) foi maior ($p<0.05$), mas nenhuma diferença foi observada a partir do glicerol. Em hepatócitos isolados não houve qualquer alteração na produção de glicose. **Discussão:** Os resultados sugerem que a SRB promove efeitos complexos sobre a neoglicogênese ocorrendo ativação ou inibição da via dependendo do substrato empregado. **Apoio Financeiro:** CNPq (400875/02) e Steviafarma.

05.008 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE NEOGLICOGÊNICA DURANTE HIPOGLICEMIA INDUZIDA POR INSULINA EM FÍGADO DE RATO

Gazola, V. A. G. F.¹; Garcia, R. F.¹; Trombelli, V.¹; Nascimento, K. F.²; Ferreira, E. B.²; Bazotte, R. B.² - ¹UEM - Ciências Morfofisiológicas; ²UEM - Farmácia e Farmacologia

Introdução: A manutenção da produção hepática de glicose é crucial na correção da hipoglicemia induzida por insulina (HII) no jejum. Assim, nosso objetivo foi analisar a capacidade neoglicogênica durante o período de queda e recuperação da glicemia (respectivamente 30 e 180 min pós administração de insulina). **Métodos e Resultados:** HII foi obtida pela injeção i.p. de 1U/kg de insulina regular humana em ratos Wistar em jejum de 24 h. Nos tempos 30 e 180 min pós-injeção de insulina (grupo HII) ou salina (grupo controle) os fígados foram perfundidos *in situ*, com concentrações saturantes de precursores neoglicogênicos. Os grupos HII e controle, nos tempos 30 e 180 min pós-injeção de insulina, não diferiram ($p>0.05$) com

relação a capacidade de produzir glicose a partir de glicerol (2 mM), L-lactato (10 mM), piruvato (5 mM), L-alanina (10 mM) e L-glutamina (10 mM). **Conclusões:** a despeito do estabelecido papel inibidor da neoglicogênese pela insulina, a capacidade hepática de produzir glicose a partir de concentrações saturantes de precursores neoglicogênicos durante a HII é mantida. **Apoio Financeiro:** CNPq

05.009 PRENATAL TREATMENT WITH FINASTERIDE IMPAIRS MALE REPRODUCTIVE PERFORMANCE

Ribeiro, C. M.; Gerardin, D. C. C.; Piffer, R. C.; Garcia, P. C.; Rubio, E. M.; Kempinas, W. G.; Pereira, O. C. M. IB-UNESP Pharmacology

Introduction: Gonadal steroids are of paramount importance in the sexual differentiation of the male brain; this includes the organization of both endocrine and behavioral functions. This study investigated the later male reproductive performance in adult rats prenatally exposed to finasteride, a 5α -reductase type 2 inhibitor. **Methods:** Pregnant Wistar rats were injected sc with finasteride (or oil vehicle) at 20 mg/kg/day from days 19-22 of pregnancy. Crossfostering was done. Data were compared by Student's t-test (mean \pm SEM) or Mann-Whitney test (median), n = at least 6 animals/group, $p<0,05^*$. **Results:** At adulthood, rats prenatally treated with finasteride ejaculated normally but exhibited significant increases in motivational aspects of sexual behavior; both latency to first mount and first intromission ($43.50\pm 8.17/102.50\pm 21.90^*$ s). These males were able to mate with control females, which became pregnant but exhibited an increased number of pre-implantation losses (6.91/14.29%). There was a reduction (almost 15%) in the maximum norepinephrine-induced contractile response of seminal vesicle, although not statistically significant. No change was observed in sperm quantity. Sperm quality studies are currently underway. **Discussion:** Alterations in the 5α -reductase activity that converts testosterone to dihydrotestosterone during the critical period of central nervous system development may have altered the hormonal milieu of the developing fetus and impaired the sexual differentiation of the brain and subsequent male

reproductive performance. **Supported by:** FAPESP

05.010 NEONATAL CLOMIPHENE INDUCES CHANGES ON REPRODUCTIVE PERFORMANCE OF MALE RATS

Gerardin, D. C. C.¹; Ribeiro, C. M.²; Piffer, R. C.²; Pereira, O. C. M.²; Kempinas, W. G.²; Bernardi, M. M.¹ - ¹ICB-USP - Farmacologia; ²IB-UNESP Farmacologia

Introduction: In males a phenomenon called masculinization occurs in the perinatal period, and depends on the conversion of testosterone to estrogen. The exposure to endocrine disruptors during critical development periods, through their effects on endocrine function, may be responsible for a number of reproductive and developmental anomalies. Thus, the aim of the present study was to investigate the effects of an estrogen antagonist - clomiphene - during the neonatal life, on the later reproductive performance. **Methods:** Immediately after birth, male pups were treated with 2mg/kg of clomiphene citrate, s.c. (Clomiphene Group) or vehicle (Control Group). Crossfostering was done. In adult life, sperm quantity and sexual behavior were determined. Data were compared by the Student's t-test (mean \pm SEM); n = at least 4 animals/group, $p<0,05^*$. **Results:** At adult life, there were an increase in the number of spermatozoa (control 121.46 ± 10.7 / clomiphene $185.04\pm 12.57^*$), and in the transit time (control 12.91 ± 1.8 / clomiphene $17.06\pm 3.3^*$) in the cauda of epididymis. On the sexual behavior, a delay in latency to first mount and first intromission (control 55.75 ± 14.21 / clomifene $193\pm 26.38^*$ s) were observed. In addition, from the 10 animals treated with clomifene, only 3 presented sexual behavior. **Conclusion:** The treatment probably interfered with the hormone response necessary for the sexual hypothalamic differentiation, and the analyzed parameters demonstrate an impairment of the reproductive function. **Supported by:** FAPESP

05.011

COMPARATIVE ACUTE EFFECTS OF L-CARNITINE AND DL-CARNITINE ON HEPATIC CATABOLISM OF L-ALANINE AND L-GLUTAMINE IN RATS.

Galende, S. B.¹; Santos, F. L.¹; Gazola, V. A. G. F.²; Ferreira, E. B.¹; Souza, H. M.³; Bazotte, R. B.¹ - ¹UEM - Farmácia e Farmacologia; ²UEM - Ciências Morfofisiológicas; ³UEL - Ciências Fisiológicas

Introduction: To compare the acute effects of *l*-carnitine (LCT) and *dl*-carnitine (DLC) on hepatic catabolism of *l*-alanine and *l*-glutamine in rats.

Methods: Livers from 24 h fasted and fed rats were perfused *in situ*. The substrates *l*-alanine (5 mmol/L) and *l*-glutamine (5 mmol/L) were employed. The control group (CG) received *l*-alanine and *l*-glutamine with no addition. The experimental group (EG) received *l*-alanine and *l*-glutamine with addition of LCT or DLC. The gluconeogenic and ureogenic activity was measured as the difference between the rates of glucose and urea released during and before the infusion of *l*-glutamine or *l*-alanine. The results were expressed as area under curves (AUC) ± standard error. **Results:** LCT (60 µmol/L) but not DLC (60 µmol/L and 120 µmol/L) increased ($p < 0.05$) the production of glucose (AUC = 9.5 ± 0.63 µmol/g and 13.8 ± 0.54 µmol/g respectively for CG and EG) and urea from *l*-glutamine (AUC = 28.8 ± 1.8 µmol/g and 35.9 ± 1.84 µmol/g respectively for CG and EG). However, both, LCT (60 µmol/L and 120 µmol/L) and DLC (60 µmol/L and 240 µmol/L) did not show any significant effect on hepatic glucose and urea production from *l*-alanine. **Discussion:** The results showed a different acute effect of LCT and DLC on the activation of hepatic gluconeogenesis and ureagenesis promoted by *l*-glutamine. **Conclusion:** The results reinforced the idea that DLC could not replace LCT. **Supported by:** CNPq

05.012

INVESTIGATION OF THE HYPOLIPIDEMIC POTENTIAL OF STEVIOSIDE: A DOUBLE-BLIND RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED STUDY.

Silva, G. E. C.; Galende, S. B.; Ferri, L. A. F.; Ferreira, E. B.; Lopes, G.; Bazotte, R. B. UEM - Farmácia e Farmacologia

Introduction: In this study we investigated the hypolipidemic potential of stevioside which has been commercialized as sweetener in Brazil.

Methods: For this purpose, a double-blind randomized placebo-controlled study was performed. This study consisted of 41 hyperlipidemic volunteers allocated to active treatment (21 subjects) or placebo (20 subjects). Each volunteer received two capsules containing stevioside or placebo twice daily. The patients were followed on day 30, 60 and 90 after starting the treatment. The data obtained before the treatment were considered as initial data (day 0). The dose of stevioside (3,25 mg/kg) utilized, correspond to that ingested as sweetener in Brazil.

Results: After 3 months of treatment, serum total cholesterol, LDL-c and LDL-c/HDL-c decreased in the group treated with stevioside. However similar effect was observed in the placebo group. The other parameters, including serum triglycerides, HDL-c, VLDL-c, AST, ALT, gGT, glucose and body mass index, showed no significant changes. **Conclusion:** Thus, we concluded that stevioside, at least in the dose used as sweetener in Brazil, did not show hypolipidemic effect. **Supported by:** CNPq

05.013

ENVOLVIMENTO DOS CANAIS DE CÁLCIO NA REDUÇÃO DA CONTRATILIDADE DE TRAQUÉIAS ISOLADAS DE RATOS SENSIBILIZADOS À OVOALBUMINA (OVA) INDUZIDA PELA TIREOIDECTOMIA QUÍMICA

Bezerra, F. C.; Moraes, C. M.; Magalhães, H. O.; Capaz, F. R. UFC Fisiologia e Farmacologia

Introdução e Objetivo: Demonstramos anteriormente que a tireoidectomia cirúrgica induzia uma diminuição da resposta contrátil do carbacol (Cch) em traquéias isoladas de ratos sensibilizados à OVA. Avaliamos

aqui, a possível participação dos canais de cálcio nesta diminuição da resposta contrátil, em traquéias isoladas de ratos sensibilizados e tratados com propiltiouracil (PTU). **Métodos e Resultados:** Ratos Wistar machos (180-200g) foram sensibilizados (OVA 1mg/ml e Al (OH)₃, 1mg/ml; 0,66ml i.p.). Um grupo de animais foi tratado com PTU na água de bebida (28 dias, 0,05%) ad libitum e sensibilizados 14 dias após o início do tratamento.(TQ). Os animais dos grupos TQ e controle (CONT) foram sacrificados 14 dias após a sensibilização e as traquéias isoladas e montadas em solução de Krebs-Henseleit (95% O₂, 5% CO₂, 36,5°C, Ti=1,0gF). Após 50 min, foram realizadas CCE ao Ca²⁺ obtidas após a contração com Cch 10⁻⁵M ou KCl 3x10⁻²M (Krebs-Henseleit Ø/Ca²⁺ + EDTA 10⁻⁴ M + indometacina 10⁻⁶ M + nifedipina 10⁻⁶ M ou atropina 10⁻⁶ M). As CCE ao Ca²⁺ após o CCh avaliaram os canais ROC e após o KCl os canais VOC. Os animais TQ apresentaram diminuição da resposta máxima (RM) do Ca²⁺ obtida via canais ROC (RM±EPM; CONT=1,5±0,21; TQ=0,73±0,05; N=5; p<0,01). No entanto não houve mudança significativa da RM ao Ca²⁺, quando obtida via canais VOC. **Conclusões:** Os resultados sugerem que a TQ induz uma diminuição da entrada de Ca²⁺, que envolve os canais ROC, mas não os canais VOC

05.014

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA TIREOIDECTOMIA QUÍMICA NA RESPOSTA CONTRÁTIL A DIVERSOS AGONISTAS CONTRÁTEIS EM TRAQUÉIAS ISOLADAS DE RATOS SENSIBILIZADOS ANTIGENICAMENTE COM OVOALBUMINA (OVA)

Bezerra, F. C.; Moraes, C. M.; Magalhães, H. O.; Capaz, F. R. UFC Fisiologia e Farmacologia

Introdução e Objetivo: Demonstramos anteriormente que a tireoidectomia cirúrgica reduzia a contratilidade ao carbacol (Cch) em traquéias isoladas de ratos sensibilizados à OVA. Avaliamos eventuais alterações na resposta contrátil de traquéias isoladas de animais sensibilizados e tratados com propiltiouracil (PTU) a diversos agonistas. **Métodos e Resultados:** Ratos Wistar machos (180-200g), foram sensibilizados (OVA 1mg/ml e Al (OH)₃, 1mg/ml; 0,66ml

i.p.). Um grupo de animais foi tratado com PTU na água de bebida (28 dias, 0,05%) ad libitum e sensibilizados 14 dias após o início do tratamento (TQ). Os animais dos grupos TQ e controle (CONT) foram sacrificados 14 dias após a sensibilização e as traquéias isoladas em solução de Krebs-Henseleit (95%O₂, 5%CO₂, 36,5°C, Ti=1,0gF). Após 50 min de equilíbrio foram realizadas curvas concentração efeito (CCE) ao Cch, KCl e 5HT. As CCE ao Cch realizadas com traquéias isoladas de animais do grupo TQ apresentaram significativo desvio para a direita [CE₅₀(LC)x10⁻⁶M; CONT=0,10(0,05-0,20), TQ=1,36(0,91-2,05), n=5, p<0,01] e diminuição da resposta máxima (RM) [RM±EPM; CONT=2,55±0,16, TQ=1,74±0,29; N=5, p<0,05]. As CCE obtidas para a 5HT apresentaram redução apenas da RM [RM±SEM; CONT=1,63±0,23, TQ=0,34±0,07; N=5, p<0,01]. Não houve alteração significativa nas CCE obtidas para o KCl. **Conclusões:** Apesar de aparentemente serem inespecíficos, os efeitos da tireoidectomia química, não parecem interferir com as contrações induzidas pelo KCl.

05.015 INDUCTION OF JURKAT CELLS DEATH BY SHORT-CHAIN FATTY ACIDS

Maluf, L. M. P.; Cury-Boaventura, M. F.; Vecchia, M. V.; Curi, R. ICB-USP Fisiologia e Biofísica

Introduction: The microbial anaerobic fermentation of dietary fiber in the lumen bowel produces the short-chain fatty acids (SCFAs); acetate, propionate and butyrate at mM concentrations as the final products. The SCFAs promote apoptosis of several cancer cell lines *in vitro* while acting as trophic factor for healthy cells. Considering that about one-third of intestinal lamina propria is consisted of lymphocytes, SCFAs may contribute to the maintenance of lymphocyte intestinal population integrity and modulate immune function. Thus, they may be exploited as alternative therapeutic or prophylactic interventions against cancer development. The toxicity of SCFAs on Jurkat cell line (acute leukemia T lymphoblastic lymphocyte) was studied by determining the features of apoptosis and necrosis. **Methods and Results:** Cultured Jurkat cells were exposed to acetate 10 mM, propionate 2 mM, butyrate 1.5 mM

and a mixture of these three SCFAs by 24, 48, and 72 h. Phosphatidylserine exposure, loss of cell viability and DNA fragmentation were analysed by flow cytometry using annexin V-FITC/PI and PI only, respectively. Chromatin condensation and cell morphology were analysed by fluorescence microscopy using acridine orange/ethidium bromide dyes. In all assays, the mixture of the SCFAs induced remarkable cell death after 24 h. Propionate had slight effect at 48 h and caused pronounced changes at 72 h. Acetate showed low toxicity after 72 h of exposure only. **Conclusion:** SCFAs produced by dietary fiber fermentation in the bowel is toxic for Jurkat cells, a leukemic cell line. **Supported by:** CNPq, CAPES, FAPESP, PRONEX

05.016 ANTIBIOTIC PRESCRIPTION PATTERNS ON EQUINE RESPIRATORY INFECTIONS

Dereti, R.¹; Deconto, I.²; Rieck, L.³
¹Universidade do Contestado Medicina Veterinária; ²UFPR Medicina Veterinária; ³UFPR Farmacologia

Introduction: Indiscriminate antibiotic use has been associated to the appearance of resistant bacterial strains. The use of specific-species pharmacokinetic and pharmacodynamic data on antibiotic dosage regimens was proposed as a rational approach (Lees, Int. J. Antimicrob. Agents, v.19, p.264-284, 2002). The aim of this study was to know the antibiotic prescription patterns in horses respiratory infections and compare it to the guidelines on specific literature and directions from most cited trade marks.

Method: A fourteen questions questionnaire on indication, antibiotic use frequency, chosen drugs, dosage regimen, treatment length, drug associations and prescribed trade marks was sent to 253 veterinarians from Brazilian South and Southeast regions. Participation was spontaneous and privacy was assured. The answers were compared to the specific literature, Office International des Epizooties (OIE) guidelines and trade mark directions. **Results:** A total of 10% of the questionnaires were returned. Antibiotic use varies between 30 to 60% of total prescriptions and 83% of the participants reported that 10 to 40% of these total prescriptions

were to treat respiratory infections. The reported practices showed that in the studied population there is no antibiotic prescription pattern concerning dosage regimen, treatment length and drug associations. The literature data, medicine directions and reported prescription practices are contradictory. **Discussion:** This study gives evidence that the studied population practices and trade mark medicine directions are out-of-date to the OIE concept of prudent antibiotic use and very distant to the proposed rational antibiotic use approach.

05.017 SENSIBILIZAÇÃO DA RESPOSTA CONTRÁTIL DA BRADICININA EM TRAQUEIA DE COBAIAS TRATADAS COM LPS

Schlemper, V.¹; Calixto, J. B.² -
¹NIQFAR-UNIVALI Farmacologia; ²UFSC Farmacologia

Introdução: Em estudos anteriores demonstramos que a bradicinina (BK) causa resposta bifásica na traquéia de cobaia (TC): relaxamento na presença e contração na ausência de epitélio, sendo esses efeitos mediados por ativação de receptores B₂, modulados pelo óxido nítrico (NO) e por prostanoídes (Schlemper e Calixto., *Br. J. Pharmacol.*, 111: 83-88, 1994). Esse trabalho analisa alguns dos mecanismos envolvidos no aumento da resposta contrátil em animais tratados com LPS na TC-Ep. **Métodos e resultados.** Anéis de TC abertos de (8-10 mm), sem epitélio, foram montados em cubas de 5 ml contendo Krebs à 37°C, tensão de 1g, pH 7,2 e contendo 5% CO₂ em O₂. Foram obtidas respostas contráteis à BK (0,1 fM a 10 microM) a intervalos de 30 min em animais tratados ou não com LPS (50 microg/kg, i.v.). Houve um importante deslocamento à esquerda do início da curva concentração-resposta para a BK (de 10⁷ vezes) com CE₅₀ modificada de 40 para 5,8 nM, sem haver aumento na eficácia do peptídeo em animais tratados com LPS, em relação ao grupo controle. A análise do *western blot* permitiu verificar que houve aumento na expressão da COX-2 em resposta ao tratamento com LPS, aumento esse que não foi afetado pelo tratamento dos animais com dexametasona (0,5 mg/kg), PDTC (5 mg/kg, i.p.) ou cicloheximida (5 mg/kg, i.p.). **Conclusão:** Nossos resultados

Farmacologia Endócrina, Respiratória e Digestiva

sugerem que em animais tratados com LPS a resposta contrátil à BK na TC-Ep sofre uma super-sensibilização. Essa resposta exacerbada não depende da via do NFκ-B ou de síntese protéica.

Apoio Financeiro: CNPq e FINEP.