

Setor 09. Farmacologia Clínica e Farmacocinética

09.001

AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE FIBRAS ALIMENTARES E DO USO DE LAXANTES EM PACIENTES COM CONSTIPAÇÃO INTESTINAL FUNCIONAL CRÔNICA.

Soares, A. K. A.¹; Dias, M. M.²; Rolim, L. R.²; Uchoa, C. R. A.¹; Frota Bezerra, F. A.¹; Moraes, M. O.¹; Moraes, M. E. A.¹ - ¹UFC - Fisiologia e Farmacologia-UNIFAC; ²Universidade de Fortaleza - Nutrição

INTRODUÇÃO: A constipação é definida como uma diminuição da frequência de evacuações. O objetivo do trabalho foi avaliar o perfil alimentar e uso de laxantes em pacientes com constipação intestinal funcional crônica. **MÉTODOS:** Estudo observacional do tipo longitudinal, retrospectivo onde foi avaliada a história da ingestão de fibras e uso de laxantes. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os hábitos alimentares de 133 pacientes, 96,24% do sexo feminino e 3,75% do sexo masculino, foram analisados. Os dados do uso de laxantes foram obtidos de 142 pacientes, 96,47% do sexo feminino e 3,52% do sexo masculino (idade acima de 18 anos). Foram citados 78 alimentos e classificados quanto ao teor de fibras em: muito alto (6,41%), alto (6,41%), moderado (8,97%), baixo (34,61%) e alimentos sem fibras (26,92%). Para o restante não houve informações suficientes para classificá-los. Fizeram uso de laxantes 42,25% dos pacientes, sendo (88,33%) de forma esporádica (1 vez/semana ou de 15/15 dias); 2 voluntários relataram uso durante 3 e 8 anos. Dentre os laxantes mais citados, estão o Lactopurga (62,12%) e o Almeida Prado 46 (10,60%). Em relação ao uso, 81,66% dos que ingeriram algum tipo de laxante, não tiveram prescrição médica. Concluiu-se que a ingestão alimentar de fibras dos pacientes é precária, necessitando de uma orientação dos profissionais de saúde quanto uma melhor educação alimentar com o intuito de evitar o uso desnecessário de laxantes. **Apoio Financeiro:** InCB, CNPq, UNIFAC-HM, FINEP

09.002

ESTUDO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA GELÉIA TAMARINE® EM PACIENTES COM CONSTIPAÇÃO INTESTINAL FUNCIONAL.

Soares, A. K. A.¹; Uchoa, C. R. A.¹; Dias, M. M.²; Rolim, L. R.²; Lima, F. A. V.¹; Vasconcellos, M. C.¹; Frota Bezerra, F. A.¹; Moraes, M. O.¹; Moraes, M. E. A.¹ - ¹UFC - Fisiologia e Farmacologia-UNIFAC; ²Universidade de Fortaleza - Nutrição

INTRODUÇÃO: A constipação intestinal funcional crônica (CIFC) é um problema originado da combinação de hábitos alimentares inadequados, sedentarismo e postura. Seu tratamento pode ser realizado com fármacos que aumentem o peristaltismo intestinal ou através de mudanças de hábitos como dieta e exercícios físicos. O objetivo foi avaliar a eficácia terapêutica da geléia Tamarine® (GT) quando comparado com um grupo controle tratado com Metamucil® (MET) em pacientes com CIFC. **MÉTODOS:** A amostra foi de 124 pacientes (24,5 ± 14,1 anos). Os pacientes foram avaliados após 7 dias de *screening* para confirmação de CIFC e eliminação de causas orgânicas de acordo com os critérios de Rome. Em seguida, conforme randomização, iniciaram a medicação e orientações para retornar após 14 e 28 dias de tratamento para avaliação. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O uso da GT aumentou o número de evacuações 3 para 7,7 vezes por semana e reduziu o número máximo de dias consecutivos que os pacientes passavam sem evacuar de 3,3 para 1,4 e 1,0 após 14 e 28 dias de tratamento respectivamente quando comparado com o período inicial de seleção. Esses parâmetros também se mostraram mais elevados quando comparados ao grupo tratado com MET (p<0,001). A consistência das fezes tornou-se mais amolecidas no grupo tratado com GT (p<0,05) passando de score 2 (fezes tubulares e duras) a 6 (fezes pastosas) na Escala de Bristol após 14 dias de tratamento. De acordo com os resultados a administração de 5g da GT mostrou-se eficaz no tratamento da CIFC, pois promoveu aumento na frequência das evacuações e diminuição da consistência das fezes tornando-as mais fáceis de serem eliminadas e diminuindo a dor durante as evacuações. **Apoio Financeiro:** InCB, CNPq, UNIFAC-HM, FINEP, Barrenne Indústria Farmacêutica

09.003

COMPARATIVE STUDY OF TWO DIGOXIN FORMULATION IN BRAZILIAN HEALTHY VOLUNTEERS

Borges, N. C. C.¹; Orives, A. G.¹; Mazucheli, J. A.²; Mendes, D. G.³; Moreno, R. A.¹ - ¹FCM - UNICAMP - Farmacologia; ²Synchrophar - Estatística; ³FM - UNICAMP - Medicina Interna

INTRODUCTION: In this study a bio-analytical method for digoxin quantification was developed to assess the bioequivalence of two digoxin tablet formulations. **METHODS:** Thirty healthy volunteers received a single oral dose of digoxin in an open, randomized, two-period crossover study with a seven half-life washout interval of at least. Plasma samples were obtained over a 288 h interval after each oral administration of digoxin. The present method utilizes micro-enzyme particle immunoassay technology. Digoxin concentrations are calculated from the fluorescent products generated as a result of substrate (4-methylumbelliferyl) passage through the matrix cell. The method was shown to be specific and sensitive with good accuracy and precision. **RESULTS:** The geometric mean and 90% confidence intervals (CI) for the Digox / Digoxin[®] ratio were 107.62% (96.71-119.80%) for AUC_{0-t}, 97.15% (80.54-117.19%) for AUC_{0-inf}, and 91.23% (83.55-99.62%) for C_{max}. **CONCLUSION:** As demonstrated in this assay, it is perfectly suitable for high throughput routine such as bioequivalence studies. Since the 90% CI for the parameters were all within the 80-125% interval proposed by the FDA, the two formulations were considered bioequivalent in terms of rate and extent of absorption. **Key words:** digoxin, bioequivalence, pharmacokinetic, microparticle enzyme immunoassays.

09.004

ESTUDO DA EFICÁCIA DE DIFERENTES DOSES DA CISPLATINA E DOXORRUBICINA NA EVOLUÇÃO DO TUMOR DE WALKER EM RATOS

Varoni, A. C. C.¹; Tonoli, C.¹; Bokkolla, R. G.¹; Monteiro, K. M.²; Assunção, J. V.³; Linarelli, M. C. B.⁴ -
¹PUCCamp - Faculdade de Medicina; ²UNICAMP - CPQBA; ³PUCCamp - Técnica; ⁴PUCCamp - Farmacologia

Introdução: A busca pelo controle do câncer através da quimioterapia, com menos efeitos colaterais, tem sido um ideal perseguido pela oncologia. Assim, procuramos avaliar a eficácia e a tolerabilidade de diferentes doses de doxorubicina e cisplatina na evolução do Tumor de Walker em ratos. **Métodos:** Os animais foram inoculados, no dorso, via subcutânea, com células do tumor de Walker. Após 4 dias (tumor mensurável), os quimioterápicos foram administrados, uma vez por semana, via intraperitoneal, considerando cada grupo experimental (n=6). Cisplatina nos grupos 1, 2 e 3 com doses de 1, 2 e 4 mg/Kg, respectivamente. Doxorubicina nos grupos 4, 5 e 6 com doses de 1, 2 e 4 mg/kg. No grupo 7 (n=7), foi administrada salina para se acompanhar a evolução normal do tumor. Os animais foram avaliados quanto à aparência, sinais clínicos, comportamento espontâneo e provocado, além da medida das dimensões da massa tumoral (em mm³). **Resultados:** As doses de 1, 2 e 4 mg/Kg de cisplatina mostraram-se eficazes na remissão do volume tumoral ($2,14 \pm 0,52$; $1,92 \pm 0,77$; $1,09 \pm 0,24$, respectivamente), sendo que na dose de 4 mg/Kg observou-se elevação do score ($7,17 \pm 1,87$) quando comparado com as doses de 1 e 2 mg/Kg ($2,67 \pm 0,61$ e $3,37 \pm 0,30$), demonstrando maior toxicidade. A doxorubicina mostrou-se menos eficaz ($5,63 \pm 2,75$; $23,60 \pm 10,69$; $36,58 \pm 9,3$, respectivamente grupos 4, 5 e 6) e mais tóxica mantendo maior nível de score ($15,00 \pm 0,10$; $15,00 \pm 0,58$) para os grupos 4 e 5, e sendo letal na dose de 4 mg/Kg (score de 16,00, grupo 6). **Conclusão:** A melhor resposta foi obtida com a cisplatina, na dose de 1mg/Kg, tanto no que se refere à eficácia como à toxicidade. A doxorubicina mostrou-se extremamente tóxica. Apoio Financeiro: Lavilabor Ltda.

09.005

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DA EMULSÃO LIPÍDICA DE SEVOFLURANO PROMOVE ESTABILIDADE HEMODINÂMICA E RESPIRATÓRIA EM RATOS

Neto, A. R.¹; Sudo, R. T.¹; Zapata-Sudo, G.¹ - ¹UFRJ - Farmacologia Básica e Clínica

Introdução: O sevoflurano é anestésico administrado pela via inalatória. Neste estudo foi investigado as modificações hemodinâmicas e respiratórias da sua nova formulação na forma de emulsão lipídica para administração intravenosa. **Métodos:** Ratos Wistar foram previamente preparados para serem submetidos à infusão de sevoflurano nas doses de 37,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (n=9), 50 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (n=9) e do veículo de diluição como controle (n=6) num período de 15 minutos. Num segundo protocolo, sevoflurano a 10%v/v (n=10) foi infundido durante 60 minutos, sendo avaliados os parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e determinadas as doses hipnótica média e anestésica média do anestésico. **Resultados:** As doses 37,5 e 50 mg.kg⁻¹.min⁻¹ reduziram, respectivamente, a pressão arterial média (PAM) de 14% e 5% (P<0,05), a frequência cardíaca (FC) de 15% e 21% (P<0,05) e a frequência respiratória (FR) de 20% e 30% (P<0,05). As doses hipnótica e anestésica foram de 273,8 ± 43,9 mg.kg⁻¹ e 454,6 ± 57 mg.kg⁻¹ e 187,8 ± 20,2 mg.kg⁻¹ e 268 ± 36,5 mg.kg⁻¹, respectivamente. Infusão prolongada de sevoflurano a 10%v/v provocou redução na PAM, FC e FR de 22%, 31% e 28%, respectivamente (P<0,05 vs. controle) e as doses hipnótica e anestésica foram de 156,38 ± 0,5 mg.kg⁻¹ e 365,55 ± 44,8 mg.kg⁻¹. **Conclusões:** As alterações hemodinâmicas e respiratórias provocadas pela infusão de sevoflurano não comprometem a integridade do animal, podendo ser uma boa alternativa para a anestesia clínica. **Apoio Financeiro:** CAPES, Cristália, Pronex-Rio, CNPq, FAPERJ, FUJB.

09.006

EVALUATION OF TOTAL PLASMA AND FREE KIDNEY CONCENTRATIONS OF VORICONAZOLE IN HEALTHY WISTAR RATS

Araujo, B. V.¹; Silva, C. F.²; Haas, S. E.¹; Dalla Costa, T.¹ - ¹UFRGS - PPG - Ciências Farmacêuticas; ²UFRGS - Faculdade de Farmácia

Introduction: Although total plasma concentrations ($C_{p_{tot}}$) has been used to determine dosage regimens for antifungal drugs it is the free tissue levels ($C_{t_{free}}$) that play the pharmacological role. Microdialysis (MD) has been successfully employed to determine such concentrations. The goal of this work was to establish the relationship between total plasma and free kidney concentrations of voriconazole (VORI), an antifungal agent, after oral administration of 40 (D1) and 60 (D2) mg/kg doses. **Methods:** Animal experiments were approved by UFRGS Ethics in Research Committee (# 032004). The animals were anaesthetized with urethane (12.5 mg/kg), the left kidney was exposed and a MD probe was inserted in the renal cortex. The probe was perfused with Ringer's solution at a flow rate of 2.0 $\mu\text{L}/\text{min}$ for 1h. After probe equilibration the drug was administered, and blood and microdialysate samples were collected from the same animal at pre-determined times. $C_{p_{tot}}$ and $C_{t_{free}}$ were determined by LC-MS and LC-UV respectively, employing validated methods. VORI protein binding was determined by ultrafiltration. **Results and Discussion:** The AUC_{0-inf} for D1 and D2 increased $28.7 \pm 4.8 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ to 70.7 ± 4.8 for plasma and from $12.9 \pm 3.5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ to $22.8 \pm 4.5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ for tissue, showing a non-linear pharmacokinetics. No statistical differences were observed between plasma and tissue MRT [(9.5 ± 3.9 h and 9.6 ± 1.4 h (D1) and 11.4 ± 3.4 h and 9.8 ± 2.3 h (D2)], k_e [$0.11 \pm 0.04 \text{ h}^{-1}$ and $0.17 \pm 0.01 \text{ h}^{-1}$ (D1) and $0.10 \pm 0.03 \text{ h}^{-1}$ and $0.15 \pm 0.06 \text{ h}^{-1}$ (D2)], $t_{1/2}$ [6.9 ± 3.0 h and 4.1 ± 0.25 h (D1) and 7.1 ± 2.2 h and 5.6 ± 3.1 h (D2)]. The antifungal penetration was similar for both doses ($AUC_{tec}/AUC_{tot} = 0.39 \pm 0.05$ (D1) and $AUC_{tec}/AUC_{tot} = 0.33 \pm 0.07$ (D2)). The free fraction obtained was 0.34 allowing the prediction $C_{t_{free}}$. **Conclusions:** These results showed that the uses of free plasma levels are similar to $C_{t_{free}}$ being adequate to establish VORI dosing regimens. **Supported by:** CNPq/Brazil.

09.007

GENETIC POLYMORPHISM OF MATRIX METALLOPROTEINASE (MMP)-9 DOES NOT AFFECT PLASMA MMP-9 ACTIVITY IN HEALTHY SUBJECTS

Demacq, C.¹; De Souza, A. P.²; Machado, A.³; Gerlach, R. F.⁴; Tanus-Santos, J. E.¹ - ¹FMRP - USP - Pharmacology; ²USC - Oral Biology Program; ³FMRP - USP - Medicine; ⁴FORP - USP - Morphology

Introduction Plasma MMP-9 levels have been shown to predict cardiovascular risk. A functional substitution C to T at position – 1562 in the promoter region of the MMP-9 gene has been associated with the severity of cardiovascular diseases. We examined the association between the C⁻¹⁵⁶²T polymorphism and MMP-9 activity in healthy subjects. **Methods** We studied 200 healthy male white volunteers (age range: 20–55 y) who were nonsmokers and were not taking medicines. Genomic DNA was extracted and genotypes for the C⁻¹⁵⁶²T polymorphism were determined by PCR and restriction fragment length digestion. Plasma was assayed for pro-MMP-9 and MMP-9 activities by gelatin zymography. **Results** The frequency of the alleles “C” and “T” were 90% and 10%, respectively. Because of the relatively low frequency of the TT genotype, we combined both TT and CT genotypes together (CT + TT group) and compared with the CC genotype group. We found no differences in pro-MM9 and MMP-9 activity levels among the genotype groups (both $P > 0.05$). **Discussion** While the present study indicates lack of effect for the C⁻¹⁵⁶²T polymorphism on MMP-9 activity in plasma, it is possible that the C⁻¹⁵⁶²T polymorphism contributes to an increased cardiovascular risk under conditions of induced MMP-9 expression. **Supported by:** CAPES, Fapesp

09.008

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE UTILIZAÇÃO DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS NA MELHORIA DA RESPOSTA ANTITUMORAL DE UM ALCALÓIDE CITOTÓXICO, A CAMPTOTECINA

Neckel, G. L.¹; Nemen, D.¹; Puhl, A. C.¹; Fernandes, D.²; Stimamiglio, M. A.¹; Alvarez-Silva, M.¹; Lemos-Senna, E.¹ - ¹UFSC - Farmácia; ²UFSC - Farmacologia

A camptotecina (CPT) é um fármaco antitumoral com baixa solubilidade aquosa e elevada instabilidade em pH fisiológico. Para contornar estas limitações, a encapsulação da CPT em nanocápsulas convencionais (NC PLA) e furtivas (NC PLA-PEG) foi realizada, visando redução dos efeitos colaterais, alcance de maiores concentrações nos tumores e melhoria da eficácia terapêutica. NC PLA e NC PLA-PEG de 49 e 66,6 kD contendo CPT foram preparadas pela técnica de nanoprecipitação. A liberação *in vitro* da CPT foi determinada em espectrofluorímetro. A atividade antitumoral da CPT foi avaliada utilizando o modelo de metástase B16-F10 em camundongos e estes tratados com as suspensões de NC e com o fármaco livre. Foram determinados o número de metástases pulmonares e a toxicidade hematológica nos animais. O teor de CPT liberada não ultrapassou 60%. Em todos os grupos de animais tratados houve diminuição do número de metástases. Houve significância estatística no grupo tratado com NC PLA-PEG 49 kD, em relação a CPT livre, e nos animais tratados com NC PLA-PEG 49 e 66,6 kD em relação ao controle positivo. NC PLA-PEG obtiveram maior eficácia na redução de metástases pulmonar em camundongos. Toxicidade não foi evidenciada. A maior eficácia terapêutica das NC PLA-PEG 49 kD em relação a CPT livre provavelmente é devido à manutenção da forma ativa da CPT nas NCs.

09.009

LASSBio-579 PRE-CLINICAL PHARMACOKINETIC EVALUATION IN RATS

Conrado, D. J.¹; Neves, G. A.²; Fraga, C. A. M.³; Barreiro, E. J.³; Rates, S. M. K.⁴; Dalla Costa, T.⁴ -
¹UFRGS - Produção e Controle de Medicamentos; ²UFRGS - Faculdade de Farmácia; ³UFRJ - Faculdade de Farmácia - LASSBio; ⁴UFRGS - PPG - Ciências Farmacêuticas

Introduction: The search for more efficient dopaminergic drugs lead to the design and synthesis of new *N*-phenylpiperazine derivatives. Among these LASSBio-579 showed an inhibitory effect on dopaminergic behavior, thus, the present work aimed to investigate its pharmacokinetic profile in rats. **Methodology and Results:** Experiments were approved by Ethics in Research Committee. LASSBio-579 was administered to male Wistar rats as 10 mg/kg i.v., 30 or 60 mg/kg i.p. doses (7 to 9 animals/group) and plasma concentrations were determined by validated LC-MS/MS method. The individual plasma profiles obtained after i.v. and i.p. routes were best fitted to a three-compartment and two-compartment lag-time models, respectively, using WinNonlin[®]. After i.v. route, the $V_{d_{ss}}$ (0.86 ± 0.34 L/kg) and the $t_{1/2g}$ (7.7 ± 4.2 h) determined were smaller than those obtained after i.p. route, but the CL_{tot} (0.27 ± 0.09 L/h/kg) was statistically similar ($\alpha = 0.05$). If active transport is the driven force for drug distribution, its saturation could explain smaller $V_{d_{ss}}$ after i.v. route due to the higher plasma levels observed. The bioavailability after i.p. doses was similar (~1.7%). LASSBio-579 protein binding was $93.2 \pm 3.7\%$. **Conclusions:** LASSBio-579 presents a limited bioavailability and a two-compartment lag-time disposition after i.p. route. **Supported by:** PROCAD CAPES, FAPERGS, IM-INOVAR – CNPq

09.010

POLIMORFISMO T-786C DA SINTASE ENDOTELIAL DO ÓXIDO NÍTRICO (ENOS) MODULA OS EFEITOS ANTIINFLAMATÓRIOS DA ATORVASTATINA

Souza da Costa, D. C.¹; Sandrim, V. C.¹; Lopes, L. F.¹; Gerlach, R. F.²; Rego, E. M.³; Tanus-Santos, J. E.¹ - ¹FMRP - USP - Farmacologia; ²FORP - USP - Morfologia e Histologia; ³FMRP - USP - Clínica Médica

Introdução: O polimorfismo T-786C da eNOS reduz em 50% a atividade promotora deste gene, estando associado com doenças cardiovasculares. A possível modulação exercida por este polimorfismo sobre os efeitos anti-inflamatórios produzidos pela atorvastatina foram estudados aqui. **Métodos:** 200 homens saudáveis foram genotipados para T-786C. Destes, 15 indivíduos TT e 15 CC receberam atorvastatina 10mg/dia (ou placebo) por 14 dias. Foram quantificados no sangue venoso: colesterol e frações, MCP-1, sICAM-1, sVCAM-1, sP-Selectina, sCD40L e PCR ultra-sensível. **Resultados:** Não houve influência do genótipo sobre os parâmetros estudados. A atorvastatina reduziu o colesterol e LDL em ambos os grupos genotípicos. sCD40L, sVCAM-1, sP-selectin e PCR ultra-sensível foi reduzido em 61%, 28%, 12% e 47% após atorvastatina no grupo CC. No grupo TT apenas PCR ultra-sensível foi reduzido significativamente em 30% após atorvastatina. sICAM-1 e MCP-1 não diferiram entre os genótipos e tratamentos. **Discussão:** Embora o polimorfismo T-786C pareça não afetar as concentrações de marcadores inflamatórios, a atorvastatina produz efeitos antiinflamatórios modulados por este polimorfismo. **Apoio Financeiro:** FAPESP, CNPq

09.011

ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE DE DOIS MEDICAMENTOS CONTENDO FENITOÍNA EM VOLUNTÁRIOS SADIOS.

Nascimento, D. F. do¹; Martins, I. L.¹; Cavalcanti, P. P.¹; Silva, T. C. V.¹; Cavalcante, D. M.¹; Frota Bezerra, F. A.¹; Moraes, M. O.¹; Moraes, M. E. A.¹ - ¹UFC - Fisiologia e Farmacologia-UNIFAC

INTRODUÇÃO: A Fenitoína (FT) é utilizada no controle das convulsões parciais e generalizadas. O objetivo foi avaliar a biodisponibilidade da formulação teste de Fenitoína da União Química Farmacêutica Nacional S.A. e a formulação de referência (Hidantal[®]) da Aventis-Pharma Ltda. **MÉTODOS:** Foram selecionados 24 voluntários sadios do sexo masculino. O estudo foi aberto, randomizado, cruzado, com 2 internamentos de 36 h e intervalo de 14 dias. As formulações foram administradas em dose única (comprimidos de 100 mg), por via oral, seguidas de coletas de sangue, de pelo menos 3,5 meias-vidas dos fármacos em estudo. As concentrações plasmáticas de FT foram dosadas em HPLC-UV. Foram determinadas C_{max} e ASC a partir da curva de concentração *versus* tempo e então calculada o IC 90% para a razão das médias geométricas de C_{max} e ASC. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A idade variou 18 a 43 anos. As formulações estudadas foram bem toleradas havendo apenas um relato de evento adverso de cefaléia de intensidade leve e não relacionado ao fármaco sob investigação. A média geométrica da razão do C_{max} e da $ASC_{(0-120h)}$ foram respectivamente de 91,64% (IC de 90%=83,47 – 100,62%) e 101,84% (IC de 90%=91,27 – 113,64%), portanto, dentro do intervalo entre 80 e 125% de acordo com a Legislação Brasileira. Podemos concluir que as formulações de Fenitoína (teste) e Hidantal[®] (referência) são bioequivalentes. **Apoio Financeiro:** InCB, CNPq, UNIFAC-HM, FINEP

09.012

ABSORÇÃO E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DO ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO MICROENCAPSULADO COMPARADO A UM SISTEMA CONVENCIONAL DE INGESTÃO ORAL

Carita, E.¹; Gonçalves, D. C.²; Lira, F. S.³; Seelaender, M. C. L.² - ¹MICRONS - Farmácia; ²USP - Biologia Celular e do Desenvolvimento; ³Instituto de Ciências Biomédicas - Biologia Celular e do Desenvolvimento

Introdução: O sistema de microencapsulação tem demonstrado uma maior eficiência no tempo de absorção e liberação de diversos fármacos. Pesquisas mostram vantagens na utilização de microcápsulas que permitem uma absorção uniforme ao longo do trato gastrointestinal, liberação ajustável e de reduzida variabilidade entre os sujeitos, bem como diminuição do risco de irritação local. Estudos com microcápsulas de Ácido Linoleico Conjugado (CLA), um importante suplemento alimentar, mostraram que o processo de microencapsulação protege este ácido graxo da oxidação por mais tempo, permitindo que o mesmo chegue íntegro aos tecidos alvo. O objetivo deste trabalho foi avaliar a biodisponibilidade do CLA marcado (livre e encapsulado) e sua concentração na corrente sanguínea em diferentes intervalos de tempo. **Material e Métodos:** O substrato foi preparado adicionando-se ¹⁴C-CLA ao Ácido Linoleico Conjugado. Os animais, não anestesiados, receberam intragastricamente cerca de 0,6 ml. Uma amostra de 5 animais de cada grupo foi sacrificada a cada 6 horas. Coletou-se de cada animal o plasma e o trato digestório que foi homogeneizado com KOH em solução aquosa de 30%. A seguir, foi realizada a medida da radioatividade total incorporada no plasma e no homogeneizado. A quantidade de radioatividade encontrada no tecido foi subtraída do total administrado por rato, determinando a quantidade de material radioativo absorvido enteralmente. **Resultados:** A absorção do CLA microencapsulado foi significativamente maior após 48 horas de sua administração quando comparado ao CLA livre. A concentração plasmática do CLA microencapsulado também foi significativamente maior que o CLA livre durante todos os períodos avaliados. **Conclusão:** A microencapsulação do CLA mostrou maior eficiência do que a forma livre, tanto na absorção, quanto na concentração plasmática da droga.

09.013

MONITORAMENTO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO ATENOLOL NA CIRURGIA CARDÍACA COM E SEM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA.

Leite, F. S.¹; Santos, L. M.²; Bonafe, W. W.²; Carmona, M. J. C.²; Auler Jr, J. O. C.²; Santos, S. R. C. J.¹ - ¹FCF - USP - Farmácia; ²Incor - HC - FM - USP - Anestesiologia

Introdução: A circulação extracorpórea (CEC), empregada nas cirurgias cardíacas com cardioplegia, pode alterar as concentrações plasmáticas e a disposição cinética de fármacos. Pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, utilizam beta-bloqueadores no pré-operatório, incluindo o atenolol, para o tratamento da angina. **Métodos:** Realizou-se a quantificação do fármaco, através de CLAE-F, para monitoramento das concentrações plasmáticas no intra-operatório de cirurgia cardíaca de 19 pacientes com angina instável grave, tratados cronicamente com atenolol PO e submetidos à revascularização com CEC (n=11) ou sem CEC (n=8 pacientes). **Resultados:** No grupo CEC, as concentrações obtidas no intra-operatório não mostram diferença estatística (teste de Friedman), conforme segue (medianas): 20,35 ng/mL (início da cirurgia), 15,76 ng/mL (início da CEC), 20,35 ng/mL (final da CEC), 17,29 ng/mL (final da cirurgia). Entretanto, no grupo sem CEC, registrou-se decaimento significativo das concentrações plasmáticas (p=0,0156, Wilcoxon), conforme segue: 11,61 ng/mL (início da cirurgia) e 6,02 ng/mL (final da cirurgia). A comparação entre os grupos CEC e sem CEC evidenciou diferença significativa apenas para as concentrações obtidas no final da cirurgia (17,29 vs 6,02 ng/mL, p=0,0068, Mann-Whitney). **Discussão:** Apesar das maiores concentrações registradas no final da cirurgia com CEC, o atenolol mostra-se seguro devido ao baixo acúmulo do fármaco.

09.014

ESTUDO DAS CLASSES FARMACOLÓGICAS E FREQUÊNCIA DO USO DE MEDICAMENTOS PELA POPULAÇÃO IDOSA DE PORTO ALEGRE, RS, BRASIL

Schroeter, G.¹; Faggiani, F. T.¹; Trombetta, T.²; Souza, A. C. A.³; De Carli, G. A.⁴; Morrone, F. B.¹ - ¹PUC - RS - Farmacologia Aplicada; ²PUC - RS - Faculdade de Farmácia; ³PUC - RS - Instituto de Geriatria e Gerontologia; ⁴PUC - RS - Parasitologia Clínica

Objetivo: O objetivo deste estudo foi determinar a frequência do uso de medicamentos e as classes farmacológicas mais utilizadas, enfatizando os fármacos anti-hipertensivos utilizados pela população idosa de Porto Alegre. **Métodos:** Foram entrevistados 385 habitantes da cidade de Porto Alegre, utilizando-se uma ficha de seguimento farmacoterapêutico e o Sistema de Classificação Anatômico Terapêutico e Químico (ATCC) para a classificação farmacológica. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição.

Resultados: Os resultados mostraram que, dos 385 pacientes entrevistados, 330 (85,71%) utilizavam um ou mais agentes, enquanto que 55 (14,29%) não faziam uso de terapia medicamentosa. As classes farmacológicas mais utilizadas foram aquelas relacionadas ao sistema cardiovascular 240 (62,3%), analgésicos/antiinflamatórios 133 (34,54%), sistema nervoso central 80 (20,78%) e hipoglicemiantes 42 (10,90%). No total de 240 do sistema cardiovascular, 173 (72,1%) utilizavam pelo menos um medicamento anti-hipertensivo, destacando-se os inibidores da enzima conversora de angiotensina (47,5%), beta bloqueadores não seletivos (20,1%), entre outros. **Discussão:** Este estudo sugere que a maioria dos pacientes idosos entrevistados utiliza politerapia para tratar disfunções no sistema cardiovascular, aumentando o risco de interações medicamentosas e reações adversas. **Apoio Financeiro:** CNPq e Hospital São Lucas da PUCRS.

09.015

INFLUÊNCIA DA RIFAMPICINA NA FARMACOCINÉTICA DA ISONIAZIDA

Rosa, H. J.¹; Baldan, H. M.¹; Ximenes, V. F.²; Machado, R. G. P.³ - ¹FCF - UNESP - Análises Clínicas; ²FCF - UNESP - Química; ³FCF - UNESP - PANT

O objetivo do estudo foi avaliar a influencia da rifampicina (RMP) sobre os parâmetros farmacocinéticos da isoniazida (INH) e a produção de seus metabólitos em dois grupo de animais (n=50 cada, wistar, machos, 250g) tratados com INH e INH+RMP. Doses múltiplas de INH (100mg/Kg), INH + RMP (100mg/Kg), foram administradas por gavagem durante 21 dias. A curva concentração plasmática *versus* tempo foi construída a partir da coleta de amostras seriadas de sangue em 10 tempos (0-24h); utilizando-se 5 replicatas. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida. Os parâmetros farmacocinéticos da INH que apresentaram diferenças estatisticamente significativas (p<0,05, teste t- student), média (EPM) foram: Grupo INH *vs* Grupo INH + RMP: $t_{1/2\alpha} = 1,38(0,07)$ *vs* $0,98(0,08)$; $K\alpha = 0,51(0,024)$ *vs* $0,73(0,07)$; $t_{1/2\beta} = 3,4(0,026)$ *vs* $2,7(0,14)$; $Kel = 0,21(0,015)$ *vs* $0,26(0,012)$; $Cl_T/F = 0,68(0,016)$ *vs* $1,35(0,085)$; $Vd/F = 3,32(0,19)$ *vs* $5,18(0,2)$; AUC_{ss}^{0-24} da isoniazida = $146,36(3,25)$ *vs* $75,42(5,23)$; AUC_{ss}^{0-24} da hidrazina = $2,87(0,07)$ *vs* $1,3(0,04)$ e AUC_{ss}^{0-24} da acetilisoniazida = $110,25(2,45)$ *vs* $101,9(1,43)$. As razões AUC_{ss}^{0-24} metabólito/ AUC_{ss}^{0-24} precursor que apresentam diferenças foram: Grupo INH *vs* Grupo INH + RMP: hidrazina/acetil-hidrazina = $0,143(0,005)$ *vs* $0,052(0,005)$; acetilhidrazina/isoniazida = $0,754(0,017)$ *vs* $1,379(0,228)$ e acetilhidrazina/acetilisoniazida = $0,182(0,005)$ *vs* $0,265(0,045)$. Os dados obtidos sugerem que a RMP, quando associada, influencia de maneira significativa nos parâmetros farmacocinéticos da isoniazida como também na formação de seus metabólitos. **Apoio Financeiro:** CNPq

09.016

INFLUÊNCIA DA PIRAZINAMIDA NA FARMACOCINÉTICA DA ISONIAZIDA

Baldan, H. M.¹; Rosa, H. J.¹; Brunetti, I. L.¹; Machado, R. G. P.² - ¹FCF - UNESP - Análises Clínicas; ²FCF - UNESP - PANT

O estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da administração simultânea de pirazinamida(PYR) sobre os parâmetros farmacocinéticos da isoniazida(INH) e a produção de seus metabólitos, em dois grupos de animais (n=50 cada, wistar, machos, 250g) tratados com INH e INH+PYR. Os animais receberam, por gavagem, doses múltiplas de INH (100mg/Kg), INH + PYR (350mg/Kg), por 21 dias. Para a construção da curva concentração plasmática *versus* tempo foram coletadas amostras seriadas de sangue em 10 tempos (0-24h); para cada tempo de coleta foram empregados 5 ratos. As amostras foram analisadas por HPLC usando coluna Resolve TM C₁₈ e detector UV-VS, operando a 340nm. Os parâmetros farmacocinéticos da INH que apresentaram diferenças estatisticamente significativas (p<0,05, teste de Tukey), média (EPM) foram: Grupo INH *vs* Grupo INH + PYR: $t_{1/2\alpha} = 1,4 (0,070)$ *vs* $1,0 (0,100)$; $K\alpha = 0,51 (0,024)$ *vs* $0,77 (0,100)$; $t_{1/2\beta} = 3,4 (0,026)$ *vs* $7,2 (0,910)$; $Kel = 0,21 (0,015)$ *vs* $0,10 (0,018)$; $Cl_T/F = 0,68 (0,016)$ *vs* $0,90 (0,047)$; $Vd/F = 3,32 (0,19)$ *vs* $9,52 (1,52)$; AUC^{0-24}_{ss} da isoniazida = $146,36 (3,25)$ *vs* $111,96 (5,60)$; AUC^{0-24}_{ss} da hidrazina = $2,87 (0,07)$ *vs* $4,60 (0,09)$. As razões AUC^{0-24} metabólito/ AUC^{0-24} precursor que apresentam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05, teste de Tukey), média (EPM) foram: Grupo INH *vs* Grupo INH + PYR: hidrazina/isoniazida = $0,0196 (0,001)$ *vs* $0,041 (0,002)$; hidrazina/acetil-hidrazina = $0,144 (0,005)$ *vs* $0,680 (0,035)$. Os dados obtidos sugerem que a PYR, quando associada, influencia de maneira significativa nos parâmetros farmacocinéticos da isoniazida como também na formação de seus metabólitos. **Apoio Financeiro:** CAPES

09.017

ENANTIOSELECTIVE KINETIC DISPOSITION OF MEFLOQUINE IN RAT PLASMA

Magalhaes, I. R. S.¹; Melo, M. C. C.¹; Vercesi, J. A.¹; Bonato, P. S.¹ - ¹FCFRP - USP - Física e Química

Introduction: mefloquine is a chiral drug administered orally as a racemic mixture for prophylaxis and treatment of malaria caused by multiple-drug-resistant strains of *Plasmodium falciparum*. There are conflicting reports about the antimalarial activity of mefloquine enantiomers, but in another side, it demonstrated high stereoselective pharmacokinetics in humans with a longer terminal half-life for the (-)-(SR)-enantiomer. So, the aim of this study was to verify plasmatic disposition of mefloquine enantiomers in the rat. Methods: male Wistar rats (180-220 g) received (±)-mefloquine hydrochloride by oral gavage ($n = 3$ at each time point; 50 mg/kg; single dose). Plasma samples were collected over a 56 h period, and these were assayed for mefloquine enantiomer concentrations using a previously validated stereospecific normal-phase HPLC (Chiralpak AD chiral column; mobile phase: hexane/ethanol/DEA; UV detection) method involving three-phase LPME as sample preparation technique. Results: the plasma concentrations of (+)-(RS)-MQ were greater than its antipode at all measured times. These results are in contrast with those reported for humans. Discussion: This study demonstrated that disposition of mefloquine in rat plasma is stereoselective, yielding greater concentrations of (+)-(RS)-MQ, thus illustrating species differences in the stereoselective pharmacokinetics of mefloquine. This discrepancy can be explained on the basis of differences in protein binding and the metabolism of the two enantiomers. **Supported by:** CAPES, CNPq, FAPESP

09.018

ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE DE DOIS MEDICAMENTOS CONTENDO OXCARBAZEPINA (COMPRIMIDO DE 600 MG) EM VOLUNTÁRIOS SADIOS.

Leite, I. O.¹; Lima, F. A. V.¹; Tagliapietra, J. I.¹; Santana, A. P. M.¹; Moraes, R. A. de¹; Cunha, D. L.¹; Frota Bezerra, F. A.¹; Moraes, M. O.¹; Moraes, M. E. A.¹ - ¹UFC - Fisiologia e Farmacologia - UNIFAC

INTRODUÇÃO: A Oxcarbazepina (OX), anticonvulsivante, apresenta estrutura química semelhante aos antidepressivos tricíclicos. O objetivo foi avaliar a biodisponibilidade relativa da Oxcarbazepina (União Química Farmacêutica Nacional S/A), formulação teste e a formulação de referência (Trileptal[®]) da Novartis Biociências S.A. **MÉTODOS:** Foram selecionados 24 voluntários sadios de ambos os sexos. O estudo foi aberto, randomizado, cruzado, com 2 internamentos de 36 h e intervalo de 7 dias. Foram administrados comprimidos de 600 mg em dose única, por via oral. As concentrações plasmáticas de OX foram dosadas por LC-MS-MS. A partir da curva de concentração *versus* tempo foram determinadas C_{max} e ASC e calculado o IC 90% para a razão das médias geométricas dos mesmos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A idade dos voluntários variou de 18 a 46 anos. As duas formulações de OX foram bem toleradas havendo apenas 2 relatos de eventos adversos de intensidade leve, cefaléia e tontura, que foram classificados em possivelmente e não relacionados ao fármaco, respectivamente. A média geométrica da razão do C_{max} e da $ASC_{(0-48h)}$ foram respectivamente de 90,65 (IC de 90%= 85,18–96,48%) e 97,44 (IC de 90%= 91,88–103,33%). Portanto, dentro do intervalo entre 80 e 125%, permitindo concluir que as formulações de Oxcarbazepina (teste) e Trileptal[®], são bioequivalentes, de acordo com a Legislação Brasileira. **Apoio Financeiro:** InCB, CNPq, UNIFAC-HM, FINEP

09.019

ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE DE DOIS PRODUTOS CONTENDO CARBAMAZEPINA (SUSPENSÃO A 2%) EM VOLUNTÁRIOS SADIOS.

Leite, I. O.¹; Moraes, R. A. de¹; Bezerra, M. F.¹; Brayner, M. M. B.¹; Viana, F. A. C.¹; Martiniano, G. V. M.¹; Frota Bezerra, F. A.¹; Moraes, M. O.¹; Moraes, M. E. A.¹ - ¹UFC - Fisiologia e Farmacologia-UNIFAC

INTRODUÇÃO: A Carbamazepina (CBZ) é um derivado iminodibenzílico com um grupo carbamila na posição 5 (importante para a atividade anticonvulsivante). Com estrutura química semelhante aos antidepressivos tricíclicos está indicada no tratamento de convulsões parciais e tônico-clônicas. O objetivo foi avaliar a biodisponibilidade da formulação teste de CBZ da União Química Farmacêutica Nacional S.A. e a formulação de referência (Tegretol[®]) da Novartis Biociências S.A. **MÉTODOS:** Foram selecionados 24 voluntários sadios de ambos os sexos. O estudo foi aberto, randomizado, cruzado, com 2 internamentos de 36 h e intervalo de 7 dias (*washout*). Foi administrada 10 mL de CBZ suspensão a 2%, em dose única, por via oral. As concentrações plasmáticas de CBZ foram dosadas por HPLC-UV e determinadas C_{max} e $ASC_{(0-336h)}$ a partir da curva de concentração *versus* tempo. Foi calculado o IC 90% para a razão das médias geométricas de C_{max} e $ASC_{(0-336h)}$. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A idade dos voluntários variou de 19 a 38 anos. Eventos adversos leves (cefaléia, tontura) e moderados (náuseas e vômitos) foram observados em 4 voluntários. A média geométrica da razão do C_{max} e da $ASC_{(0-336h)}$ foram respectivamente de 99,12% (IC de 90%=94,69 – 103,76%) e 103,29% (IC de 90%=97,63 – 109,28%), portanto dentro do intervalo entre 80 e 125%, permitindo concluir que as formulações de Carbamazepina (teste) e Tegretol[®] são bioequivalentes, de acordo com a Anvisa. **Apoio Financeiro:** InCB, CNPq, UNIFAC-HM, FINEP

09.020

PHENOXYMETHYLPENICILLIN POTASSIUM DETERMINATION IN HUMAN PLASMA BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY COUPLED TO TANDEM MASS SPECTROMETRY (LC-MS-MS) USED IN BIOEQUIVALENCE STUDIES IN BRAZILIAN GENERIC FORMULATIONS

Boldrina, L. W. L.¹; Orives, A. G.¹; Borges, N. C. C.¹; Moreno, R. A.¹ - ¹FCM - UNICAMP - Farmacologia

INTRODUCTION: In this study, the bioavailability of 2 phenoxymethylpenicillin potassium 500.000 UI tablet formulations was compared (Meracilina-test formulation) and Pen-Ve-Oral^â - reference formulation). A single dose of each formulation was administered to 26 healthy volunteers (13 males and 13 females).

Methods: The study was conducted using an open, randomized and crossover design with a seven days washout interval. The Plasma samples were obtained over 8 hour interval and phenoxymethylpenicillin potassium concentrations were analyzed by a simple, suitable and validate HPLC-UV method. Bioequivalence between the two formulations was assessed by calculating individual test/reference ratios for the peak of concentration (C_{max}), area under curve of plasma concentration until the last concentration observed (AUC_{0-t}), and the area under curve between the first sample (pre-dosage) and infinite ($AUC_{0-\infty}$). The C_{max} was obtained directly from the curves. The areas under the phenoxymethylpenicillin potassium plasma concentration vs. time curves from 0-t the last detectable concentration (AUC_{0-t}) were calculated by applying the linear trapezoid rule. The extrapolation of these areas to infinity ($AUC_{0-\infty}$) was done by adding the value C_{last}/ke to the calculated AUC_{last} (which C_{last} = the last detectable concentration). The AUC and C_{max} data for the two formulations were analyzed by ANOVA to establish whether the 90% Confidence Intervals (CI) of the ratios were within the 80 - 125% interval indicating bioequivalence as proposed by the US Food and Drug Administration (FDA). **Results:** Geometric mean of Phenoxymethylpenicillin potassium/Pen-Ve-Oral^â 500.000UI individual percent ratio was 100.56%(90%CI = 95.27 – 106.13%) for AUC_{last} , 100.86% (90%CI = 95.22– 106.83%) for AUC_{0-inf} and 101.11% (90% CI = 98.61-103.67%) for C_{max} . **DISCUSSION:** Since the 90% CI for both AUC_{last} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} , ratios were all inside the 80-125% interval proposed by the US FDA and accept by Brazilian ANVISA (Sanitary Surveillance Agency), it was concluded that Meracilina formulation elaborated by Aché S.A. is bioequivalent to Pen-Ve-Oral^â formulation from Laboratórios Eurofarma Ltda. for both the rate and the extent of absorption.

09.021

BIOEQUIVALENCE STUDY OF TWO AZITHROMYCIN FORMULATIONS IN HEALTHY VOLUNTEERS

Salomao, P. V.¹; Boldrina, L. W. L.²; Orives, A. G.²; Borges, N. C. C.²; Moreno, R. A.² - ¹CEUNSP - Farmacologia; ²FCM - UNICAMP - Farmacologia

INTRODUCTION: The objective of this study is to compare the bioavailability and bioequivalence of azithromycin – tablet 500 mg – formulated by EMS Indústria Farmacêutica, Brazil (test formulation) and Zitromax® by Laboratórios Pfizer, Brazil (reference formulation) in 25 healthy volunteers of both sexes. This study was necessary for the commercialization of medicines. **METHODS:** The study was conducted with a randomized two-period crossover design (2x2) and a three-week washout period, the same volunteers received, in each period, a test formulation or a reference formulation. The treatment sequence was determined by a randomization list. Plasma samples were obtained over a 336-hour interval. Azithromycin concentrations were analyzed by combined liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) with positive ion electrospray ionization using Multiple Reaction Monitoring (MRM). From the azithromycin plasma concentration vs time curves the following pharmacokinetic parameters were obtained: AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} and C_{max} . **RESULTS:** The Geometric mean of azithromycin / Zitromax® 500 mg for individual percentage ratio was 105.3% (90% CI=92.4%; 120.0%) for an area under the azithromycin plasma concentration versus time curves (0-t), 106.4% (90% CI= 94.0%; 120.3%), for an area under the azithromycin plasma concentration versus time curves (0-inf), and 92.7% (90% CI=81.8%; 105.1%) for maximum observed plasma concentration. **DISCUSSION:** Since 90% confidence intervals (CI) for both AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} and C_{max} were within the 80-125% interval proposed by the RDC 135 (ANVISA/may 2003), it was concluded that azithromycin – tablet 500 mg was bioequivalent to Zitromax®, according to both the rate and the extension of absorption. **Key words** : Azithromycin, roxithromycin, tandem mass spectrometry, HPLC, pharmacokinetics.

09.022

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS NÁUSEAS E VÔMITOS INDUZIDOS PELA QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER GINECOLÓGICO: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DE DROGAS ANTIEMÉTICAS

Costa, G. V.¹; Mardegan, M. C.²; Silva, S. R.³; Tavares-Murta, B. M.⁴; Mendonça, M. A. O.⁴; Murta, E. F. C.⁵
- ¹Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Ciências Biológicas; ²Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Materno-Infantil; ³Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Assistência de Enfermagem Hospitalar; ⁴Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Farmacologia; ⁵Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Ginecologia e Obstetrícia

Introdução: A emese induzida por drogas utilizadas no tratamento quimioterápico (QT) constitui o efeito adverso mais desconfortável no ponto de vista dos pacientes com câncer. **Objetivo:** Avaliar a eficácia de diferentes esquemas antieméticos na prevenção e tratamento da emese aguda e tardia induzida pela QT em pacientes com câncer ginecológico. **Métodos e Resultados:** Foram avaliadas prospectivamente 44 pacientes com idade média (\pm DP) de 53,9 (\pm 14,6) anos com câncer (24 (54,5%) casos de câncer de mama, 12 (27,3%) casos de câncer de ovário e 8 (18,2%) de colo uterino), submetidas à QT. As pacientes foram aleatoriamente agrupadas de acordo com os esquemas antieméticos: (1) ondansetrona 8 mg (ev) + dexametasona 20 mg (ev) 15 min antes da QT e ondansetrona 8 mg ao final da QT (ONDEXON); (2) ondansetrona 8 mg (ev) + dexametasona 20mg (ev), 15 min antes da QT (ONDEX) e (3) ondansetrona 8 mg (ev) + dexametasona 20 mg (ev) + metoclopramida 10 mg (ev) 15 min antes da QT (ONDEXMET). A ocorrência de emese foi avaliada através do questionário *FLIE* aplicado antes do início da QT; 24 h após o final da mesma (dia 1) e durante os três dias seguintes (dias 2, 3 e 4). Um total de 111 ciclos foi avaliado, sendo os esquemas ONDEXON, ONDEX e ONDEXMET utilizados em 54 (48,7%), 41 (36,9%) e 16 (14,4%) casos, respectivamente. No grupo ONDEXON foi observado maior número de resposta completa (nenhum vômito; 83,3%, n=45) durante a fase aguda (primeiras 24h após QT) comparado à fase tardia (após 24h; 57,7%, n=26, p<0,001). No grupo ONDEXMET, 87,5% (n=14) dos casos tiveram resposta completa durante a fase aguda e 68,7% (n=11) na fase tardia. No grupo ONDEX houve menor resposta durante a fase aguda (68,3%) comparado aos esquemas 1 ou 3 durante a mesma fase. Porém, durante a fase tardia ONDEX apresentou resposta completa semelhante ao observado para ONDEXON (60,9% e 57,7%, respectivamente) e ONDEXMET. Considerando o perfil emetogênico das drogas quimioterápicas - altamente (ciclofosfamida, doxorubicina, epirubicina, carboplatina e adriamicina) ou moderadamente (fluoruracila, taxanos, metotrexato, etoposide, bleomicina) emetogênicas) - não foram observadas diferenças quanto à sua distribuição nos esquemas antieméticos. **CONCLUSÃO:** Os esquemas ONDEXON e ONDEXMET apresentaram maior eficácia no controle da emese aguda. Na emese tardia todos os esquemas apresentaram perfil terapêutico semelhante. **Apoio Financeiro:** CNPq

09.023

EFEITO DA QUIMIOTERAPIA SOBRE A CONTAGEM DE NEUTRÓFILOS EM PACIENTES COM CÂNCER GINECOLÓGICO

Pereira, A. H. M.¹; Mendonça, M. A. O.¹; Mardegan, M. C.²; Silva, S. R.³; Murta, E. F. C.⁴; Tavares-Murta, B. M.¹ - ¹Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Farmacologia; ²Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Ginecologia; ³Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Assistência de Enfermagem Hospitalar; ⁴Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Ginecologia e Obstetrícia

Introdução: A neutropenia é a manifestação mais comum da mielossupressão durante a quimioterapia (QT) e tem sido associada ao aumento da incidência e/ou gravidade de infecções. **Objetivo:** Avaliar o efeito de diferentes esquemas quimioterápicos sobre a contagem de neutrófilos e incidência de infecções em pacientes com câncer ginecológico. **Métodos e Resultados:** Foram avaliadas retrospectivamente 175 pacientes (idade média \pm DP, $48,9 \pm 14,8$ anos) com câncer (87 (49,7 %) casos de câncer de mama, 50 (28,6%) casos de câncer de colo uterino, 25 (14,3%) de ovário e 13 (7,4) casos de mola hidatiforme), submetidas a QT. As pacientes foram agrupadas de acordo com o esquema QT, considerando a base farmacológica do tratamento (platina, antraciclina e antimetabólico) e sua respectiva dose. Um total de 624 ciclos foi avaliado com média de 3 ciclos/paciente. O número absoluto de neutrófilos (NAN) foi avaliado através de leucograma antes do início do tratamento e 48 horas antes do início de cada ciclo da QT. Após os ciclos de QT contendo platinas em maiores doses (cisplatina $> 70\text{mg}/\text{m}^2$; carboplatina $\geq 300\text{mg}/\text{m}^2$) ou antraciclina a partir de menores doses (adriamicina ou epirrubicina dose $\leq 60\text{mg}/\text{m}^2$) houve redução do NAN comparado ao tempo pré-QT ($p < 0,001$). Não foram observadas diferenças significativas no NAN entre os ciclos sequenciais de QT. Esquemas contendo metotrexato não alteraram o NAN. Foram documentados 103 episódios de infecções bacterianas dentre todos os ciclos avaliados, sendo 77 (74,8%) de infecção urinária, 17 (16,5%) casos de febre neutropênica ou pancitopenia febril. Os demais 9 (8,7%) casos se apresentaram em forma de infecções orais e gastrointestinais. Em 11 (64,7%) casos de febre neutropênica as pacientes estavam sob tratamento com esquemas contendo antraciclina, independente da dose utilizada. Não foi observada diferença estatística ao comparar o NAN entre o grupo de pacientes que apresentaram ou não episódios de infecção. **Conclusões:** Os ciclos de QT contendo platinas ou antraciclina reduzem o número absoluto de neutrófilos, sem diferenças entre os ciclos progressivos. Porém este parâmetro isoladamente não foi associado ao desenvolvimento de infecções. **Apoio Financeiro:** FAPEMIG

09.024

BIODISPONIBILIDADE COMPARATIVA ENTRE DUAS FORMULAÇÕES CONTENDO LEVOTIROXINA SÓDICA EM VOLUNTÁRIOS SADIOS.

Cavalcanti, P. P.¹; Cunha, A. N.¹; Leite, A. L. A. S.¹; Santana, G. S. M.¹; Camarão, G. C.¹; Vieira, A. S.¹; Frota Bezerra, F. A.¹; Moraes, M. O.¹; Moraes, M. E. A.¹ - ¹UFC - Fisiologia e Farmacologia-UNIFAC

INTRODUÇÃO: A levotiroxina sódica (T4) é tratamento de escolha no hipotireoidismo. O objetivo foi determinar a biodisponibilidade de 2 formulações de 150 µg de T4 em indivíduos sadios; após administração em dose única de 600 µg, por via oral e avaliar a ação farmacológica por meio da determinação sérica de TSH no pré e pós-estudo. **MÉTODOS:** Estudo aberto, randomizado, cruzado, 2 períodos, com 24 voluntários saudáveis de ambos os sexos, que receberam em cada período a formulação teste (Tetroid®) ou referência (Puran®T4). Foi utilizado o imunoenensaio de eletroquimioluminescência para dosar TSH como também as concentrações séricas de T4. A metodologia analítica foi considerada adequada uma vez que se mostrou precisa, exata, específica e reprodutível para a determinação das concentrações séricas de T4. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A redução dos níveis de TSH após administração de T4 demonstra indiretamente a eficácia terapêutica desses fármacos. Os parâmetros farmacocinéticos de T4 foram determinados. As razões das médias geométricas do C_{max} e ASC_{0-48h} das 2 formulações foram 92,97% e 97,87% e os intervalos de confiança de 90% foram de 88,70-97,44% e 93,10-102,88%, respectivamente. Não houve correção de níveis basais de T4. As 2 formulações de levotiroxina sódica estudadas apresentaram biodisponibilidades semelhantes, sendo consideradas bioequivalentes. **Apoio Financeiro:** InCB, CNPq, UNIFAC-HM, FINEP, CAPES

09.025

ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE DE DOIS PRODUTOS CONTENDO OXCARBAZEPINA (SUSPENSÃO ORAL A 6%) EM VOLUNTÁRIOS SADIOS.

Maia, M. B. S.¹; Lima, V.²; Leite, I. O.²; Martins, I. L.²; Martins, N. C.²; Rodrigues, R. T.²; Frota Bezerra, F. A.²; Moraes, M. O.²; Moraes, M. E. A.² - ¹UFPE - Fisiologia e Farmacologia; ²UFC - Fisiologia e Farmacologia-UNIFAC

INTRODUÇÃO: A Oxcarbazepina (OX) é um anticonvulsivante análogo da carbamazepina. O objetivo do estudo foi avaliar a biodisponibilidade da OX suspensão a 6%, (União Química Farmacêutica Nacional S/A), formulação teste e a formulação referência (Trileptal[®]) da Novartis Biociências S.A. **MÉTODOS:** Estudo aberto, randomizado, cruzado, com 2 internamentos de 36h e intervalo de 7 dias, com 24 voluntários, de ambos os sexos, idade >18 a <50 anos. Foi administrada 10 mL de OX suspensão a 6% em dose única, via oral. A OX foi quantificada por LC-MS-MS. Os parâmetros Concentração máxima atingida (C_{max}) e Área sob a curva (ASC) foram determinados a partir da curva de concentração *versus* tempo. Foi então calculada o IC 90% para a razão das médias geométricas (teste/referência) de C_{max} e ASC. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A idade dos voluntários selecionados variou de 18 a 46 anos. As 2 formulações de OX foram bem toleradas havendo relatos de eventos adversos de intensidade moderada: diarreia (n=1), faringite (n=2), rinorréia (n=2) e gripe (n=1) classificados como não relacionados ao fármaco sob investigação. A média geométrica da razão (teste/referência) de C_{max} e da $ASC_{(0-48h)}$ foram respectivamente de 98,53% (IC de 90%= 90,50–107,29%) e 94,72% (IC de 90%= 89,22–100,56%). Portanto, dentro do intervalo entre 80 e 125%, concluindo-se que as formulações de OX (teste) e Trileptal[®] são bioequivalentes, de acordo com a Legislação Brasileira (Anvisa). **Apoio Financeiro:** InCB, CNPq, UNIFAC-HM, FINEP

09.026

FARMACOCINÉTICA DA CETAMINA ASSOCIADA AO MIDAZOLAM

Amorim, R.¹; Valadao, C. A. A.²; Machado, R. G. P.¹ - ¹FCF - UNESP - Princípios Ativos Naturais e Toxicologia; ²FCAV - UNESP - Clínica e Cirurgia Veterinária

A cetamina tem sido utilizada para indução e manutenção da anestesia em medicina veterinária há mais de 30 anos. Quando associada a um agente sedativo seus efeitos colaterais excitação, hipertensão e hipertonidade muscular diminuem consideravelmente. A associação cetamina-midazolam tem grande eficácia na redução desses efeitos. O objetivo desse trabalho foi comparar o perfil farmacocinético da cetamina administrada isoladamente e na associação com midazolam. Foram utilizados 4 cães, beagles, fêmeas, pesando 10 a 13 kg, com 5 a 7 anos de idade. O protocolo experimental envolveu a administração de 10 mg/kg de cetamina racêmica pela veia cefálica (“bolus”) e coleta seriada de sangue através da veia jugular, em seringas heparinizadas nos tempos 0, 15; 30; 45; 60; 90; 120min; 4; 6; 8; 10 e 12 h. Os animais foram mantidos no canil por 7 dias para “wash-out”. Foi, então, administrada a associação cetamina (10mg/kg) midazolam (0,5 mg/kg) pela veia cefálica e realizada coleta seriada de sangue. A determinação da cetamina em plasma foi realizada por cromatografia líquida. Os parâmetros farmacocinéticos analisados (AUC_{0-12}^{SS} ; V_d/F ; Cl/F ; $t_{1/2\beta}$; $t_{1/2\alpha}$ e k_{el}) não apresentaram diferenças estatísticas significativas ($p > 0.05$, Mann-Whitney) quando a cetamina foi administrada isoladamente ou em associação com midazolam. Os resultados obtidos no presente trabalho sugerem que os efeitos diferenciados, observados na indução da anestesia na administração da associação cetamina-midazolam, não são decorrentes de interações farmacocinéticas.

09.027

PERFIL DO VOLUNTÁRIO DE BIOEQUIVALÊNCIA

Mazuqueli, A. C.¹; Borges, N. C. C.²; Moreno, R. A.² - ¹Synchrophar - Estatística; ²Synchrophar - Científico

Objetivo: Caracterizar o perfil de voluntários sadios aptos a participar de Pesquisa Clínica, a fim de oferecer opções de acordo com a droga a ser avaliada de maneira que não ofereça risco ao voluntário, evitando com isso problemas de ordem ética e prática. Métodos: Extraiu-se uma amostra aleatória de 1000 voluntários de um banco de dados composto 6785 voluntários que participaram de estudos realizados ao longo de 3 anos na Synchrophar Assessoria e Desenvolvimento de Projetos Clínicos. Esse banco de dados permite consultar informações sobre a duração do estudo, participação de voluntários em outro estudo simultaneamente, se o voluntário está respeitando o período mínimo de 3 meses entre os estudos, entre outras informações fundamentais para um recrutamento seguro. Foram analisadas variáveis como: peso, altura, Índice de Massa Corpórea (IMC), raça, entre outros, tendo o cuidado de garantir o anonimato dos voluntários durante todo o período de realização do estudo. Resultados: Foi verificado que o centro em questão possui um grupo étnico heterogêneo, composto de caucasianos (62,3%), negros (27,4%) e outros (10,3%). Mais de 50% dos voluntários que participaram dos estudos são jovens, cuja idade está abaixo da média (29 anos). Cerca de 75% dos voluntários estão com IMC abaixo de 23,46 Kg/m², respeitando os critérios de Bioequivalência que estabelecem variação entre 19 e 27 Kg/m² para o IMC. Conclusão: De acordo com os resultados, o presente estudo contribui de forma essencial com os patrocinadores de Pesquisas Clínicas e pesquisadores que necessitam de um grupo heterogêneo de voluntários sadios cujas características étnicas e biométricas estão de acordo com os critérios estabelecidos pelo Órgão Regulador (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Referências (1) Jaillon, P. *Fundam Clin Pharmacol*, 4, 177, 1990. (2) Zanini, G.M, Marone, CA. *Swiss Med Wkly*; 135, 315, 2002.

09.028

eNOS GENE T-786C POLYMORPHISM MODULATES ATORVASTATIN-INDUCED DECREASE OF ERYTHROCYTES MEMBRANE FLUIDITY

Nagasaki, S.¹; Herculano, R. D.²; Graeff, C. F. O.²; Tanus-Santos, J. E.¹ - ¹FMRP - USP - Pharmacology; ²FFCLRP - USP - Physics and Mathematics

INTRODUCTION: Cardiovascular diseases may be associated with abnormalities in physical properties of the cell membranes. Membrane fluidity may modulate cell rheologic behavior in hypertension. It was proposed that nitric oxide (NO) may actively participate in the regulation of cell membrane fluidity that can be evaluated by electron paramagnetic resonance (EPR) and spin-labeling method. Statins produce pleotropic effects including eNOS stimulation and increased expression. A functional polymorphism in the promoter of eNOS gene (T-786C) reduces its activity and could modulate the responses to statins. **OBJECTIVE:** We examined whether this polymorphism modulates the effects of atorvastatin on the fluidity of erythrocytes membranes. **MATERIALS AND METHODS:** 15 subjects with TT and 15 with CC genotype for this polymorphism received placebo (or atorvastatin 10 mg/day) for 14 days. Washed erythrocytes were incubated with 5-doxydstearic acid (5-DSA) or 16-doxydstearic acid (16-DSA) at 37°C for 2h. EPR spectra were registered with constant magnetic field strength, microwave power and time constant of 3380 G, 200 mW and 500 ms, respectively. Two-way ANOVA showed significant effects for atorvastatin treatment but not for genotype on τ_c parameter (TT: 15.3 ± 1.78 to 17.9 ± 1.22 and CC: 14.3 ± 1.67 to 18.4 ± 0.82 - all dates $\times 10^{10}$). Alterations of S parameter were not observed. **CONCLUSION:** These results suggest that atorvastatin treatment decreases the fluidity of erythrocytes membrane, especially in subjects with CC genotype. **Supported by:** FAPESP, CNPq

09.029

eNOS GENE T-786C POLYMORPHISM MODULATES ATORVASTATIN-INDUCED INCREASE IN BLOOD NITRITE

Nagasaki, S.¹; Cau Sertorio, J. T.¹; Metzger, I. F.¹; Tanus-Santos, J. E.¹ - ¹FMRP - USP - Pharmacology

INTRODUCTION: Statins produce pleotropic, cholesterol-independent effects including eNOS stimulation and increased expression. A functional polymorphism in the promoter of eNOS gene (T-786C) reduces its activity and could modulate the responses to statins. **OBJECTIVE:** We examined whether this polymorphism modulates the effects of atorvastatin on the plasma levels of markers of NO formation and oxidative stress.

MATERIALS AND METHODS: 15 subjects with TT and 15 with CC genotype for this polymorphism received placebo (or atorvastatin 10 mg/day) for 14 days. To assess NO bioavailability, the plasma concentrations of nitrate, nitrite, cGMP, and the whole blood nitrite concentrations were determined after placebo (or atorvastatin) using an ozone-based chemiluminescence assay, and an enzyme immunoassay. Thiobarbituric acid reactive species (TBA-RS) were measured in the plasma to assess oxidative stress.

RESULTS: Atorvastatin decreased cholesterol concentrations independently of genotype. While atorvastatin produced no significant changes in plasma nitrite, nitrate, and cGMP concentrations in both genotype groups, atorvastatin increased whole blood nitrite concentrations, and decreased plasma TBA-RS concentrations in CC (whole blood nitrite: 305.7 ± 27.1 and 426.7 ± 68.0 ; plasma TBA-RS: 56.0 ± 5.6 and 38.1 ± 4.6 , placebo and atorvastatin, respectively) (but not in TT) genotype group. **CONCLUSION:** These findings suggest that the T-786C polymorphism modulates the effects of atorvastatin on NO bioavailability and oxidative stress. **Supported by:** FAPESP, CNPq

09.030

QUININE NANOCAPSULES: CHARACTERIZATION AND EFFICACY EVALUATION IN *PLASMODIUM BERGHEI* INFECTED WISTAR RATS

Haas, S. E.¹; Bettoni, C. C.²; Silva, C. F.²; Guterres, S. S.¹; Dalla Costa, T.¹ - ¹UFRGS - PPG - Ciências Farmacêuticas; ²UFRGS - Faculdade de Farmácia

Introduction: Quinine (QN) is an anti-malarial drug efficient against *falciparum* resistant malaria but its use is limited due to cardiotoxicity, cinchonism syndrome and narrow therapeutic window. The aim of this work was to develop QN nanocapsules and to evaluate its efficacy *in vivo*. Methodology: Nanocapsules were prepared by nanoprecipitation and characterized by the percentage of QN encapsulation and drug content, particle size, zeta potential and pH. Five weeks old male Wistar rats (n = 4-7/group) were intravenously inoculated with 10⁸ *Plasmodium berghei* parasitized erythrocytes to develop malaria (Pedroni, H.C. *et al.*, *Exper. Parasitol.*, 2006, DOI:10.1016). Different groups of infected rats were treated by i.v. rout, 8/8 h on the 7th to 9th days post-inoculation: three free QN solution doses of 10, 25 or 35 mg/kg; nanoencapsulated QN 10 mg/kg dose and two negative control groups - without treatment and treated with unloaded nanocapsules. Parasitemia and survival rates were evaluated every 2 days up to 30 days. Experiments were approved by UFRGS Ethics in Research Committee (#2005477). Results: QN nanocapsules showed high encapsulation efficiency (98,95 %) and percentage of drug content (98,30 %), particles size around 160 nm, negative zeta potential and pH 8,44. Both negative control groups and QN free 10 mg/kg died between 15-17 days post-inoculation. QN free 35 mg/kg was the only group to show 100% survival on 15-17 days. QN-loaded nanocapsules 10 mg/kg and QN free 25 mg/kg groups showed 40% survival in the same period. Discussion QN nanocapsules were 2.5 times more effective than the free drug, suggesting that the nanoencapsulation increases QN therapeutic efficacy. **Supported by:** CAPES, CNPq

09.031

FACTORS INFLUENCING QUININE MICRODIALYSIS CALIBRATION *IN VITRO* AND *IN VIVO*
Pedroni, H. C.¹; Bettoni, C. C.¹; Dalla Costa, T.² - ¹UFRGS - Faculdade de Farmácia; ²UFRGS - PPG - Ciências Farmacêuticas

Introduction: The aim of this study was to determine the factors that influence the quinine (QN) microdialysis (MD) probe calibration *in vitro* and *in vivo* for **Methodology:** The influence of perfusion flow rate and QN concentration on the MD probes extraction efficiency (EE) was investigated *in vitro* by the recovery (EE_R) and delivery (EE_D) method¹ using a flexible CMA/20 microdialysis probes (n = 3). The *in vivo* calibration was carried out by retrodialysis¹ in liver and muscle of healthy and *P. berghei*² infected Wistar rats (n = 4/group). Samples were analyzed by HPLC method. **Results and Discussion:** For the EE_R a reduction in probe EE was observed by increasing the perfusion flow. The correlation between the EE_R for QN 0.5 and 1.0 µg/mL were approximately one for all flow rates investigated, showing that the drug recovery is concentration independent. The correlation between EE_R and EE_D was similar to one confirming QN equal diffusions characteristics in both directions across the membrane. For the liver, probe calibration *in vitro* and *in vivo* and in healthy and infected animals were statistically similar. However, the *in vitro* EE_D was higher (1.65 times) than that observed in the muscle. **Conclusion:** The results showed that the *in vitro* calibration by delivery can be used to normalize MD concentrations in liver and muscle, once the muscle correction factor is used. **References:** ¹Song, Y. *et al*, *Anal. Chim. Acta*, 400:143-152, 1999; ²Pedroni, H.C. *et al*, *Exp. Parasitol.*, 2006 (*in press*). **Supported by:** PIBIC CNPq/UFRGS, CNPq

09.032

EVALUATION OF MICRODIALYSIS AS A TOOL TO DETERMINE USNIC ACID PENETRATION INTO TUMOR

Santos, N. P.¹; Ghiggi, L. A.²; Santos-Magalhaes, N. S.³; Nascimento, S. C.¹; Dalla Costa, T.⁴ - ¹UFPE - Antibióticos, Laboratório de Cancerologia Experimental; ²UFRGS - Farmácia; ³UFPE - Imunopatologia Keiso Asami; ⁴UFRGS - PPG - Ciências Farmacêuticas

Introduction: Usnic acid (UA) is a dibenzofuran derivative produced by some lichen species which exhibits activities such as antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory, analgesic and antitumoral (Cocchietto *et al.*, Naturwissenschaften, 89, 137, 2002). UA tissue distribution is unknown. The aim of this work was to evaluate microdialysis (MD) as a tool to determine UA penetration into tumor. **Methodology and Results:** MD was performed with a flexible (CMA/10[®]). *In vitro* recoveries were determined by the lost and gain methods (retrodialysis) using different perfusion flow rates of Ringer's solution (1 and 3 $\mu\text{L}/\text{min}$) and drug concentrations (2 and 4 $\mu\text{L}/\text{min}$ in glucose 5% and carbonated water pH 8.9 – 1:2 v/v). The *in vivo* experiments, approved by UFRGS the Ethics in Research Committee, were conducted in male Wistar rats after anesthesia with urethane i.p. (1.25 g/kg). MD probes were implanted in the hind leg muscle and in the sarcoma 256 tumor experimentally induced in the animals. After 1 hour of probe equilibration with Ringer's solution (1.5 $\mu\text{L}/\text{min}$), the perfusion fluid was switched to UA 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and samples were collected over 20 min intervals. The recoveries *in vitro* were not concentration dependent but varied according to the method used being bigger by lost ($53.8 \pm 6.1\%$) than by gain ($37.8 \pm 4.1\%$), probably indicating drug adherence to the probes tubing when the lost method was used. The recoveries determined by retrodialysis *in vivo* showed no difference between healthy muscle ($66.0 \pm 2.8\%$) and tumor ($77.0 \pm 5.7\%$) ($\alpha = 0.05$). The recoveries *in vivo* ($71.5 \pm 7.3\%$), however, were bigger than those determined *in vitro* ($53.7 \pm 6.1\%$). **Conclusions:** The low water solubility of UA did not allow its preparation in Ringer's solution for the evaluation of the *in vitro* MD probes recoveries. As a result, the differences in the ionic composition and pH of the external media *in vitro* and *in vivo* (interstitial fluid) resulted in the difference observed in the MD probe recoveries in these two situations. **Acknowledgements:** CNPq. **Supported by:** CNPq

09.033

ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE HAPLOTYPES ARE ASSOCIATED WITH CIRCULATING CONCENTRATIONS OF NITRIC OXIDE PRODUCTS IN HYPERTENSIVES PATIENTS

Sandrim, V. C.¹; Coelho, E. B.²; Tanus-Santos, J. E.¹ - ¹FMRP - USP - Farmacologia; ²HC - FMRP - USP - Clínica Médica

Introduction and Objective: In this study we evaluated the association of eNOS genotypes/haplotypes (T-786C, Glu298Asp and intron 4) with the plasma concentrations of nitrite/nitrate (NO_x), which are stable products of nitric oxide. We compared the distribution of haplotypes (HAP) involving three relevant eNOS polymorphisms (**T-786C-promoter; b/a-intron 4 and Glu298Asp-Exon 7**) in hypertensives (HT) patients with low and high circulating NO_x levels. **Methods:** We studied 68 HT. **Genomic DNA was isolated from blood samples and genotypes were determined by PCR.** Circulating NO_x was determined by chemiluminescence. **Results:** HAPs frequencies were compared in two groups of participants: those with lower NO_x levels (group L) and those with higher NO_x levels (group H) than median. The HAP including the alleles C, 4b, and Asp was significantly more common in group L (23%) than in group H (6%) and the haplotype C, 4b and Glu is more frequent in group H (26%) than L (6%). The frequencies of the remaining HAP were not different among group L and H. **Conclusion:** These results are very interesting because the HAP more frequent in L group is a marker of development of hypertension and the HAP more frequent in H group is a marker of protection to development hypertension. **Supported by:** CNPq e FAPESP

09.034

PRELIMINARY EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS OF NANOENCAPSULATED INDOMETHACIN ETHYL ESTER

Cattani, V. B.¹; Pranke, M.²; Pohlmann, A.¹; Dalla Costa, T.¹ - ¹UFRGS - PPG - Ciências Farmacêuticas; ²UFRGS - Faculdade de Farmácia

Introduction: The nanoencapsulated indomethacin ethyl ester (IndOEt), a selective COX-2 inhibitor insoluble in water, demonstrated anti-inflammatory activity after oral administration (Cruz *et al.*, J. Nanosci. Nanotechnol., *in press*, 2006). This work aimed to evaluate the pharmacokinetics of the IndOEt nanoencapsulated and to determine the kinetics of indomethacin (IndOH) formation. **Methodology and Results:** Experiments were approved by UFRGS Ethics in Research Committee (# 2005478). Nanocapsules (NC) were prepared by nanoprecipitation (Fessi *et al.*, Int. J. Pharm., 113, r1, 1989). The pharmacokinetics was investigated in Wistar rats after oral administration of 10 mg/kg of IndOH aqueous suspension or IndOEt NC (n = 3/group). Blood samples were collected at pre-determined time points up to 36 h by tail vein puncture. IndOEt and IndOH plasma concentrations were determined by HPLC with UV detection. A non-compartmental analysis of the individual profiles was performed using WinNonlin[®]. After oral administration of IndOEt NC only IndOH was detected in plasma suggesting a fast hydrolysis of the ester. The IndOH parameters after administration of IndOEt and IndOH were similar and found to be: C_{max} of 32.4 ± 9.2 and 21.8 ± 1.3 mg/mL, t_{max} of 2 h and 1.8 ± 0.4 h, t_{1/2} of 4.8 ± 0.5 and 4.9 ± 0.3 h, respectively. However, the IndOH ASC_{0-∞} after IndOEt administration (439.2 ± 155.3 mg·h/mL) was bigger than that determined after IndOH administration (258.0 ± 17.8 mg·h/mL) (p = 0.05). **Conclusions:** These results suggest that IndOEt nanoencapsulation apparently increased the bioavailability of IndOH in 70 %. **Supported by:** CAPES

09.035

DIAGNÓSTICO GENÉTICO DA HIPERTERMIA MALIGNA EM FAMÍLIA DO SUL DO BRASIL

Matos, A. R.¹; Zapata-Sudo, G.¹; Trachez, M. M.¹; Rumjanek, F. D.²; Sudo, R. T.¹ - ¹UFRJ - Farmacologia Básica e Clínica; ²UFRJ - Bioquímica Médica

Introdução: Hipertermia Maligna (HM) é uma miopatia farmacogenética desencadeada por administração de anestésicos voláteis ou succinilcolina. A crise é caracterizada por rigidez muscular, acidose mista e alta temperatura corporal, causados por mutações no gene do receptor da rianodina tipo 1 (RYR1) em 50% dos casos. O método diagnóstico atual da HM é o teste de contratura *in vitro* (TCIV), que é invasivo. Há uma tentativa mundial de se desenvolver o diagnóstico molecular, por análise genética. Assim, foi estudada uma família do Sul do Brasil na qual uma mutação causadora de HM foi descrita em RYR1: C7062T (McWilliams e cols. Clin Genet, 62:80,2002). Métodos: Utilizou-se método molecular por análise genética para diagnosticar o restante da família ainda não estudado. Iniciou-se com extração do DNA das amostras de sangue de 24 indivíduos, seguido de PCR com primers do éxon 44 do gene e do seqüenciamento dos fragmentos provenientes do PCR, sendo analisados nos programas de computador Contig e Align do Vector NTI Suíte 6. Resultados: Foram encontradas três mutações no éxon 44 do gene nos indivíduos estudados. A mutação C7062T, já descrita, foi encontrada em 5 indivíduos. Outros 4 apresentaram uma mutação diferente não descrita: C7097T e, destes, 2 apresentaram também a mutação C7088T. O restante não apresentou mutação nesta região do gene. Discussão: Os indivíduos que possuem a mutação C7062T são considerados positivos para HM. Já os que possuem mutações novas ou não as possuem ainda não podem ser considerados negativos sem TCIV. **Apoio Financeiro:** Cristália, MCT/FINEP, CAPES, FAPERJ, CNPq e FUJB.

09.036

INFORMAÇÕES SOBRE FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO, INTERAÇÕES E PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELA POPULAÇÃO IDOSA DE PORTO ALEGRE, RS, BRASIL

Schroeter, G.¹; Faggiani, F. T.¹; Souza, A. C. A.²; De Carli, G. A.³; Morrone, F. B.¹ - ¹PUC - RS - Farmacologia Aplicada; ²PUC - RS - Instituto de Geriatria e Gerontologia; ³PUC - RS - Parasitologia Clínica

Objetivo: Este estudo objetivou avaliar as informações que a população idosa de Porto Alegre possui em relação ao uso, interações e prescrição dos medicamentos que administra. **Métodos:** Foram entrevistados 385 habitantes (133 homens e 252 mulheres) da cidade de Porto Alegre, utilizando-se uma ficha de seguimento farmacoterapêutico e o Sistema de Classificação Anatômico Terapêutico e Químico (ATCC) para a correta classificação farmacológica. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição. **Resultados:** Em um total de 385 participantes, 83 (62,40%) homens e 175 (69,44%) mulheres obtinham informações sobre as formas de administração de medicamentos pelo médico e 265 (68,83%) por outros profissionais. Analisando o total de participantes do estudo, 118 (30,65%) tinham conhecimento do risco de ocorrerem interações na politerapia. Destes, 39 (29,32%) eram do sexo masculino e 79 (31,35%) do sexo feminino. Com relação à compreensão da receita médica, 154 (40%) tinham entendimento, enquanto que o restante dos pacientes entrevistados não compreendia a prescrição. **Discussão:** Este estudo sugere que a população idosa de Porto Alegre possui poucas informações necessárias para o correto uso de medicamentos. Seria recomendável um programa de educação continuada para esta parcela da população, afim de que possa fazer uso correto dos medicamentos. **Apoio Financeiro:** CNPq e Hospital São Lucas da PUCRS.

09.037

LEVANTAMENTO SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EM UMA POPULAÇÃO DE IDOSOS

Mello, G. R.¹; Araujo, T.¹; Tenorio, S. O.¹; Moraes, A. A.¹; Rodovalho, K. A.¹; Pires, C.¹; Trizotto, M.¹; Mazaro e Costa, R.¹ - ¹UFG - Ciências Fisiológicas

INTRODUÇÃO: Esse estudo visa avaliar os conhecimentos dos idosos em relação ao uso e aquisição de medicamentos genéricos, pois essa faixa etária constitui uma parcela significativa da população que necessita reduzir os gastos mensais com medicamentos. **MÉTODOS:** Foram selecionadas pessoas com idade igual ou superior a 60 anos nas cidades de Goiânia e Anápolis, Goiás; presentes em Centro de Atendimento Integrado a Saúde, drogarias, casas de repouso e centros comunitários. As entrevistas ocorreram entre janeiro a junho de 2005. Os participantes assinaram os termos de aceite pela participação, seguindo o modelo disponível pelo Comitê de Ética da UFG. Foram aplicados 327 questionários visando identificar o uso de medicamentos genéricos. **RESULTADOS:** 68,3% dos idosos de Anápolis e 52,04% dos entrevistados de Goiânia solicitam no ato da compra o medicamento genérico. A preferência pelo uso desse foi baseada na concepção dos entrevistados da mesma eficácia e/ou preço inferior do genérico em comparação com os medicamentos-referências. A não aquisição foi justificada pelos idosos devido à falta de confiança no efeito terapêutico. **DISCUSSÃO:** A aquisição do genérico está abaixo do esperado pelo Ministério da Saúde. Uma causa pode ser decorrente da prática, pela indústria farmacêutica, de comissão sobre as vendas, estimulando a venda de medicamentos similares em detrimento dos genéricos. Outro fator é o preço do genérico que ainda não possui valores significativamente menores em relação ao medicamento similar, ou ainda a ausência do farmacêutico no ato da dispensação para fornecer as informações necessárias para prover confiança quanto ao uso de medicamentos genéricos. Esses resultados indicam que o esclarecimento sobre os genéricos ainda se faz necessário, principalmente para os idosos que chegam a constituir 50% dos multiusuários de medicamentos.