

05. Farmacologia Endócrina, Respiratória e Digestiva

05.001

Possíveis mecanismos envolvidos na redução da fertilidade em ratos expostos prenatalmente à betametasona. Piffer, R. C.¹; Garcia, P. C.¹; Lima, V.²; Pereira, O. C. M.¹ ¹UNESP-Botucatu - Clínica Médica/Farmacologia; ²UNESP-Botucatu - Farmacologia

Introdução: A administração de corticosteróides em gestantes com risco de parto prematuro tem sido muito utilizada na obstetrícia, visto que estes hormônios possuem efeitos que facilitam a maturação pulmonar dos fetos na espécie humana. Considerando-se que a exposição pré-natal à betametasona em ratos reduz a fertilidade na vida adulta, ou seja, diminui a capacidade de gerar descendentes vivos (Piffer et al., *Physiol Mini-Rev*, 2;146,2006) e que os corticosteróides podem suprimir a testosterona testicular de origem fetal, importante para a diferenciação sexual do cérebro, objetivou-se investigar, em ratos machos expostos à betametasona no período pré-natal, se a redução da fertilidade seria ocasionada por alterações na qualidade espermática ou na condução e/ou nutrição dos espermatozóides no ejaculado.

Métodos: Ratas Wistar prenhes receberam 0,1 mg/kg de Betametasona- Sigma Co., (grupo betametasona) ou salina (grupo controle) no 12º, 13º, 18º e 19º dias de prenhez (im). Na prole adulta (90 dias de idade) foram avaliadas a qualidade espermática no ducto deferente (DD), n=10/grupo, e a resposta farmacológica do DD e da vesícula seminal (VS) às drogas colinérgicas (acetilcolina-ACh e acetil β -metilcolina-MCh) para estudar o receptor muscarínico, bem como ao mediador noradrenalina-NA (na presença de propranolol, ioimbina, corticosterona e cocaína e da incubação com o antagonista prazosin em doses crescentes) para estudar o adrenoceptor alpha-1, n=5/grupo. Estatística: teste de Mann-Whitney [mediana (IQ₁-IQ₃)] ou teste "t" de Student (média±EPM), *p<0,05. **Resultados:** A terapia pré-natal com betametasona em ratos alterou a qualidade espermática do DD reduzindo significativamente as porcentagens de espermatozóides vivos [97,00 (97,00-98,00) x 96,00 (94,25-96,00)*], móveis [33,50 (27,50-40,00) x 28,00 (16,25-28,75)*] e morfolologicamente normais [98,00 (97,00-99,00) x 94,00 (93,00-95,00)*], bem como a concentração de espermatozóides x 10⁶ (77,80±5,56 x 57,00±4,37*), em relação ao grupo controle. Não houve alteração nas respostas do DD e da VS às drogas colinérgicas e à NA, ou seja, a corticoterapia pré-natal não alterou a potência da ACh, MCh e NA, a atividade intrínseca da MCh, nem a potência do antagonista na presença de NA.

Discussão: A terapia pré-natal com betametasona em ratos possivelmente alterou níveis hormonais essenciais à diferenciação sexual hipotalâmica. Os sistemas simpático e parassimpático responsáveis pela contratilidade do DD e VS não foram alterados. Portanto, a redução da fertilidade foi provocada pela diminuição da qualidade e quantidade espermática e não por alterações na sensibilidade de receptores muscarínicos na VS ou adrenoceptores alpha-1 na VS e DD. Apoio Financeiro: CNPq nº 142388/2004-1 e FAPESP nº 2006/57038-6

05.002

Exercício intenso e exaustivo diminui a contratilidade intestinal por aumentar a expressão de canais Maxi-K⁺, mas não por alterar a de canais de cálcio. Rosa, E. F.; Goto, E. M.; Pesquero, J. B.; Aboulaia, J.; Nouailhetas, V. L. A. UNIFESP - Biofísica

Introdução: O exercício intenso e exaustivo (EIE) causa diminuição da contratilidade do músculo liso intestinal, porém, o mecanismo responsável ainda é desconhecido. O EIE também está associado com alterações na expressão de genes que podem afetar a contratilidade intestinal como os de canais Maxi-K⁺ e de canais Ca_v1.2. Neste trabalho investigamos se os efeitos do EIE na contratilidade intestinal foram em decorrência de alterações na expressão de canais Maxi-K⁺ e/ou Ca_v1.2. Metodologia. Foram utilizados camundongos C57Bl/6 divididos em controle (CT), exercitados por 4 (E4) e 10 dias (E10). O programa de exercício consistiu de corrida em esteira, até a exaustão, a 85% da velocidade máxima, uma vez ao dia. A contratilidade foi avaliada pela determinação de E_{max} e CE₅₀ de curvas concentrações-respostas isométricas contráteis de íleo estimulado com carbacol (CCh) ou KCl. Os RNAm para Maxi-K⁺ e para Ca_v1.2 foram quantificados por PCR em tempo real. Resultados. Assim como previamente descrito, a contratilidade intestinal foi significativamente diminuída (P < 0,05) no grupo E4, como 50% de diminuição do E_{max} estimulado tanto por CCh (CT = 2,8 ± 0,1 g; E4 = 1,6 ± 0,3g) quanto por KCl (CT = 2,3 ± 0,2 g; E4 = 1,3 ± 0,2 g). No grupo E10 não foram observadas alterações na contratilidade. A expressão de Ca_v1.2 não foi afetada em função do exercício, contudo a expressão de canais Maxi-K⁺ aumentou significativamente (P < 0,05) no grupo E4 (CT = 0,036 ± 0,005; E4 = 0,081 ± 0,008; E10 = 0,05 ± 0,01). Desse modo, o aumento nas correntes de K⁺ poderia explicar a queda de contratilidade no quarto dia de exercício. Assim, foram construídas curvas concentrações-repostas em presença de TEA⁺ 1 mM, bloqueador específico de Maxi-K⁺ nesta concentração. A presença do bloqueador restaurou o E_{max} estimulado por CCh e por KCl, no grupo E4. Conclusão. Estes resultados sugerem que o EIE aumenta a expressão de canais de Maxi-K⁺ no tecido intestinal, o que causa a queda de contratilidade por aumentar as correntes repolarizantes. Apoio Financeiro: FAPESP, CNPq

05.003

Atividade do extrato hidroalcoólico de *Cynara scolymus* sobre a motilidade do trato gastrointestinal de camundongos. Zamparetti, F. O.; Piovezan, A. P. UNISUL – Farmácia

Introdução: *Cynara scolymus* (CS), alcachofra, é uma planta utilizada por todo o mundo devido suas ações farmacológicas, que incluem principalmente aquelas ligadas às desordens do trato gastrintestinais (Benedek, B. *Phytomedicine*, 702, 2006; Bundy, R. J *Altern Complement Med.*, 667, 2004; Speroni, E. *J Ethnopharmacol.*, 203, 2003; Gebhardt, R. J *Pharmacol Exp Ther.*, 1122, 1998.); mas, apesar do seu grande uso em distúrbios deste sistema, até o momento existem poucos trabalhos que investigaram os efeitos da planta sobre os tecidos intestinais, sendo estes principalmente em ratos (Emendorfer, F. *J Pharm Pharm Sci.*, 63, 2005) e cobaias (Emendorfer, F. *Biol Pharm Bull*, 902, 2005) . O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade e o possível mecanismo de ação do extrato hidroalcoólico de CS sobre a motilidade do trato gastrointestinal (TGI) de camundongos. **Métodos:** Camundongos (± 30 g) com jejum de sólidos (por 16 h) e livre acesso à água receberam, no dia dos experimentos, tratamento por via oral com etanol 5% (veículo, 10 ml/kg) ou extrato de CS (3 a 300 mg/kg). Após 1 h, receberam gavagem de solução de carvão ativado a 10% (10 ml/kg, em solução goma arábica 5%). Decorridos outros 30 min, se realizou eutanásia dos animais, se abriu a cavidade abdominal e se removeu o intestino delgado (junção gastropilórica à junção íleo-cecal), tomando as medidas: a) comprimento total intestino, b) distância percorrida pelo carvão ativado. O trânsito intestinal (%) foi obtido da fórmula: = distância percorrida pelo carvão x 100/comprimento total do intestino. Para avaliar a influência do sistema colinérgico endógeno na motilidade do TGI, bem como sobre a ação da CS no intestino, diferentes grupos de animais foram tratados, previamente à administração de veículo ou extrato de CS (3mg/kg), com injeção intraperitoneal de atropina (10 mg/kg). Os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética da UNISUL. **Resultados e Discussão:** O extrato de CS (3 e 30 mg/kg) aumentou o trânsito do TGI ($80,0\% \pm 2,1$ e $77,4 \pm 1,1$, respectivamente) em relação ao grupo controle ($65,7\% \pm 5,1$), sendo que este efeito foi dependente de dose, e maior para a dose de 3 mg/Kg, no tempo de pré-tratamento de 60 minutos. Além disso, o tratamento dos animais com atropina promoveu bloqueio desta ação nos grupos tratados com veículo (de $70,8\% \pm 3,3$ para $46,7\% \pm 3,2$) ou extrato de CS (de $86,6\% \pm 3,3$ para $56,6\% \pm 4,4$). Isto confirma a participação do sistema colinérgico na contração do TGI de camundongos, mas sua contribuição sobre o efeito da CS neste sistema merece ser mais bem investigada. Apoio Financeiro: UNISUL

05.004

Testosterone modulates mitochondria activity and induces expression of apoptotic markers in Wistar-Kyoto VSMC. Chignalia, AZ¹; Schuldt, E. Z.¹; Laurindo, F. R. M.²; Carvalho, M. H. C.¹; Fortes, Z. B.¹; Touyz RM³; Tostes, R. C. A.¹ ¹USP - Farmacologia; ²InCor-HCFMUSP; ³University of Ottawa - Kidney Research Centre

Introduction: Testosterone acts in the cardiovascular system leading to several biological responses including vascular remodeling and apoptosis by mechanisms not yet fully elucidated. Mitochondria play a key role in cell survival, modulating reactive oxygen species (ROS) generation and activation of signaling pathways related to cell-death. Here we investigate if mitochondria play a role in testosterone-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells (VSMC). **Methods:** VSMC isolated from the mesenteric bed of Wistar-Kyoto rats were stimulated with testosterone 10^{-7} M from 5 minutes up to 24 hours. Whenever suitable, cells were incubated with flutamide 10^{-5} M (androgen receptor antagonist) or CCCP 10^{-5} M (mitochondrial uncoupler) 30 minutes prior to testosterone stimulation. Mitochondrial activity was assessed by the MTT test and by measurement of mitochondria-driven ROS formation by high performance liquid chromatography. Thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) were measured as an index of oxidative stress. Expression of the mitochondria-linked apoptosis markers caspase-3 and Bax was evaluated by immunoblotting. **Results:** Testosterone decreased mitochondrial activity (73.2 ± 2.9 % of basal, n=4) and enhanced 2-hydroxyethidium formation at 2 hours of stimulation (1 fold, n=4). Flutamide inhibited only ROS formation, having no effect on mitochondrial activity. TBARS levels were augmented after 6 hours of stimulation with testosterone (1.66 ± 0.25 vs. 0.74 ± 0.31 basal, n=4). CCCP inhibited testosterone-induced ROS formation. Bax and Caspase-3 expression was augmented 0.5 fold (n=3) by testosterone (2 to 24 hours of stimulation). **Conclusions:** Our findings demonstrate that testosterone modulates mitochondrial activity. This effect is partially mediated by the membrane-associated androgen receptor. Augmentation of Bax and caspase-3 expression is probably directly linked to reduced mitochondrial activity and ROS may play a role in this process. Apoio Financeiro: FAPESP/CAPES

05.005

Efeito da imunossupressão sobre as alterações sistêmicas e hepáticas associadas à obesidade experimental. Pinto, L. F. P¹; Compri, C. M¹; Fornari, J. V¹; Cintra, D. E.²; Ribeiro, M. L.¹; Velloso, L. A.²; Saad, M. J. A.²; Gambero, A.¹ ¹UNIFAG-USF; ²UNICAMP - Clínica Médica

Introdução: O tecido adiposo produz mediadores inflamatórios, como o TNF- α . Acredita-se que o TNF- α , produzido por adipócitos ou macrófagos infiltrados no tecido adiposo e hepático, seja um dos responsáveis pela resistência a insulina associada à obesidade. Níveis de TNF- α podem ser reduzidos pela administração de fármacos imunossupressores. O objetivo deste trabalho foi avaliar a ação da imunossupressão, utilizando talidomida, nas alterações sistêmicas e hepáticas induzidas pela obesidade em camundongos. **Métodos:** Camundongos Swiss permaneceram em dieta hiperlipídica por 12 semanas (DH) e receberam talidomida (100 mg/kg/dia) nos últimos 10 dias (DHT). Um grupo foi mantido em dieta padrão (C). Avaliou-se peso corporal, glicemia de jejum (glicosímetro) e, níveis séricos e hepáticos de TNF- α (por ELISA e RT-PCR, respectivamente). Realizou-se teste de tolerância à insulina (ITT; *Slope* da curva glicêmica obtida após 10, 20 e 30min da administração de 1.5 U/kg de insulina, i.p.), análise funcional (níveis séricos de AST e ALT) e histológica do fígado (presença de esteatose) e, análise por imunoblot da via de sinalização da insulina (IRS/AKT) e do infiltrado de macrófagos no fígado (F4/80). **Resultados:** O peso corporal final foi de 47,00 \pm 3,02, 60,25 \pm 2,13 e 53,25 \pm 1,31 g para C, DH e DHT, respectivamente ($p < 0,05$; $n = 10$). Os valores glicêmicos de jejum foram de 134,6 \pm 16,47, 340,75 \pm 45,92 e 195,25 \pm 13,53 mg/dl para C, DH e DHT, respectivamente ($p < 0,01$; $n = 10$). O ITT apresentou valores de 3,02 \pm 0,78, 0,58 \pm 0,57 e 1,22 \pm 0,58 para o grupo C, DH e DHT, respectivamente ($p < 0,05$; $n = 10$). Os níveis séricos de AST e ALT não foram diferentes. A análise do fígado indicou áreas de esteatose em DH 27,2 \pm 3,8 vezes maior que C. A análise de DHT mostrou uma redução de 4,9 \pm 0,5 vezes comparado a DH. Níveis séricos de TNF- α de 58,8 \pm 17,3, 388,3 \pm 96,4 e 80,0 \pm 13,9 pg/ml foram obtidos para C, DH e DHT, respectivamente ($p < 0,05$). A expressão relativa de *TNF- α* no fígado foi de 0,38 \pm 0,18, 0,75 \pm 0,40 e 0,41 \pm 0,28 Unidades Arbitrárias para C, DH e DHT, respectivamente ($p < 0,05$, $n = 5$). O tratamento com talidomida foi capaz de reverter a resistência à insulina (fosforilação de IRS-1/AKT), bem como reduzir o infiltrado de macrófagos no fígado dos animais obesos. **Discussão:** Podemos observar que a inibição da produção sistêmica e hepática de TNF- α , reduz as alterações deletérias associadas à obesidade, sugerindo que o controle da resposta inflamatória associada à obesidade possa constituir uma nova e interessante abordagem terapêutica. Apoio Financeiro: FAPESP

05.006

Ação protetora do extrato de *Garcinia cambogia* na colite experimental. Reis, S. B.¹; Acedo, S. C.; DeOliveira, C. C.; Pedrazzoli Jr., J.; Gambero, A. UNIFAG-USF

Introdução: *Garcinia* é um gênero de plantas clusiáceas que inclui muitas espécies, dentre elas, a *Garcinia cambogia*. São utilizadas pela medicina popular no tratamento de úlceras, diarreia, hemorroidas, tumores e também, como agente antibiótico. Baseado em seu uso terapêutico popular, ratos com colite induzida por TNBS foram tratados com o extrato de *Garcinia* e sua ação protetora estudada. **Metodologia:** Foram utilizados ratos Wistar (n=6) que receberam 10 mg de ácido trinitrobenzenosulfônico (TNBS; via intracolônica). O controle recebeu somente salina. Animais com colite foram tratados por v.o., 6 dias, com 0,5 g/kg e 1,0 g/kg de extrato de *Garcinia*. Foi realizada a análise macroscópica das lesões e determinado o conteúdo de mieloperoxidase (MPO) colônico. A expressão da cicloxigenase (COX)-2, da Óxido Nítrico Sintase induzida (iNOS) e de interleucina (IL)-1b foi realizada por Western blot. Níveis de prostaglandina (PG)E₂ foram determinados por ELISA. **Resultados:** A análise das lesões resultou em escore 0,6±0,1; 6,1±0,5; 5,3±0,9 e 3,6±0,5 para o controle, colite e, grupos tratados com *Garcinia* 0,5g/kg e 1g/kg, respectivamente (p<0,01). Os níveis de MPO, um marcador do infiltrado de neutrófilos, foram reduzidos no grupo tratado com *Garcinia* (0,00±0,00; 0,39±0,07; 0,081±0,05 e 0,04±0,04 U/mg de tecido, para o controle, colite e, grupos tratados com *Garcinia* 0,5g/kg e 1g/kg, respectivamente; p<0,01). Observamos redução dos níveis de PGE₂ (6,9±1,1; 11,1±0,5; 6,4±1,8 e 6,9±0,5 ng/ml, para o controle, colite e, grupos tratados com *Garcinia* 0,5g/kg e 1g/kg, respectivamente; p<0,05). A expressão de COX-2 foi reduzida nos grupos tratados com 1,0 g/kg do extrato de *Garcinia* (0,85±0,05 e 0,60±0,02 Unidades Arbitrárias (UA) de COX-2/b-Actina para colite e grupo tratado com *Garcinia* 1g/kg; p<0,05), bem como houve diminuição da expressão de IL-1b (0,42±0,03 e 0,31±0,01 UA de IL-1b/b-Actina para colite e grupo tratado com *Garcinia* 1g/kg; p<0,05). A expressão da iNOS também foi reduzida (1,09±0,06 e 0,75±0,04 UA de iNOS/b-Actina, para colite e grupo tratado com *Garcinia* 1g/kg; p<0,05). **Discussão:** Nossos resultados sugerem a presença de compostos com atividade antiinflamatória no extrato de *Garcinia* visto que pode ser observado um efeito protetor significativo durante a colite experimental decorrente da inibição de vários parâmetros inflamatórios. O estudo de extratos brutos vegetais, como o de *Garcinia cambogia*, pode contribuir para a descoberta de novas drogas com aplicação terapêutica em pacientes com doença inflamatória intestinal. Apoio Financeiro: Agradecimentos: FAPESP (bolsa de IC)

05.007

Avaliação preliminar da atividade antiulcerogênica do extrato etanólico de *Sida santaremnensis* H. Monteiro (Malvaceae) em modelos animais. Oliveira, E. T.¹; Brito, C. A.¹; Oliveira, Meneses, R. C.²; Chaves, M. H.³; Oliveira, F. de A.⁴ ¹NPPM-UFPI; ²NPPM-CCS-UFPI - Biofísica e Fisiologia; ³UFPI - Química; ⁴NPPM-CCS-UFPI - Bioquímica e Farmacologia

Introdução: *Sida santaremnensis* H. Monteiro (Malvaceae), conhecida popularmente como guaxuma ou vassourinha, é um subarbusto, com folhas simples, inteiras, alternas e com espículas. Estudos etnofarmacológicos demonstram a utilização de espécies do gênero *Sida* em úlcera péptica, inflamação e abscessos. Este trabalho teve o objetivo de avaliar o efeito da espécie *Sida santaremnensis* em modelos experimentais de úlcera gástrica. **Métodos:** Folhas de *S. santaremnensis* foram coletadas em Teresina (PI), secas, trituradas e submetidas a extrações por maceração com etanol (96%). Após extração e evaporação do solvente, obteve-se um resíduo denominado Extrato Etanólico de *S. santaremnensis* (EESS). No modelo de úlcera por etanol, foram utilizados camundongos (25-30g, n=5-8). Estes foram tratados via oral (v.o.) com veículo (salina) ou EESS (100, 200, 400 mg/kg) ou carbenoxona (CARB 100 mg/kg). Após 1 h, os animais receberam (v.o.) 0,2 mL de etanol (96%) e 30 min depois, foram sacrificados, seus estômagos retirados, abertos pela grande curvatura e a área de lesão glandular determinada por planimetria (mm²) e os dados expressos em porcentagem. No modelo de úlcera gástrica induzida por ibuprofeno, os animais foram tratados v.o. com veículo ou EESS (100, 200, 400 mg/kg) ou cimetidina (CIM 200 mg/kg). Após 1 h, receberam ibuprofeno (IB 400 mg/kg). Decorridas 6 h, os camundongos foram sacrificados, os estômagos retirados e instilados com formalina a 5% por 15 minutos, abertos ao longo da grande curvatura, lavados em salina e inspecionados para atribuições de escores. **Resultados:** No modelo do etanol, EESS 400 mg/kg e CARB 100 mg/kg reduziram de forma significativa (p<0,001) a área ulcerada, 55,58% (11,46±2,25) e 62,14% (9,77±1,2), respectivamente, em relação ao veículo (25,80±2,16 mm²). Em úlceras induzidas por IB, EESS 400 mg/kg e CIM 200 mg/kg reduziram significativamente (p<0,001) o índice de lesão, 51,89% (12,71±2,03) e 71,80% (7,45±0,88), respectivamente, em relação ao veículo (26,42±2,84 mm²). EESS nas doses de 100 e 200 mg/kg não apresentou redução significativa na área ulcerada por etanol (p>0,05), 0,89% (25,57±1,75) e 16,39% (21,57±1,9), respectivamente, e nem nos índices de lesão por IB (p>0,05), 100 e 200 mg/kg, 18,01% (21,66±2,01), em relação ao veículo. **Discussão:** Os resultados preliminares revelam que o EESS possui atividade antiulcerogênica na dose de 400 mg/kg nos modelos testados, sugerindo possível atividade antioxidante ou modulação de prostaglandinas. Estas informações confirmam o seu uso popular, entretanto outros estudos estão em andamento a fim de determinar os constituintes e os mecanismos envolvidos. Apoio Financeiro: Apoio Financeiro: Edital Pesquisador – UFPI/2007.

05.008

Intestinal reactivity and oxidative stress in MDX mice (Duchenne muscular dystrophy animal model). Alves, G. A.¹; Rosa, E. F.¹; Ihara, S. S. M.²; Aboulafia, J.¹; Souccar, C.³; Nouailhetas, V. L. A.¹ ¹UNIFESP - Biofísica; ²UNIFESP - Patologia; ³UNIFESP - Farmacologia

Duchenne's muscular dystrophy (DMD) is a X-linked pathology that can be characterized by the lack of the protein dystrophin (427 kDa isoform) that links cytoskeleton to sarcolemma, which avoids cell membrane disruption during skeletal muscle contraction. There are evidences that suggest that dystrophin is also important for the intestinal smooth muscle activity. Therefore, we studied the morphological, biochemical and pharmacological features of the *mdx*'s (an animal model of DMD, n=10) intestine in comparison with normal C57BL/10 mice (n=12). Three main topics were investigated: 1) intestine reactivity in response to three different stimulants (KCl, bradykinin, and carbachol), evaluated by concentration-isometric contraction curves of isolated murine ileum. 2) ileal histology by the measure of the muscular layer thickness 3) intestinal oxidative stress level, evaluated by lipid peroxidation and protein carbonyl assays. 4) statistical analysis were performed using Student's t-tests or Mann-Whitney's u-test, according to variable distribution (normal or not, respectively). 1) No difference was observed in the logEC₅₀ for both KCl (-1.78 ± 0.03 and -1.71 ± 0.09, to C57BL/10 and *mdx*, respectively) and carbachol (-6.40 ± 0.07 and -6.04 ± 0.18, to C57BL/10 and *mdx*, respectively) signalings between normal and *mdx* mice; but a reduction in the case of bradykinin signaling (-8.01 ± 0.15 and -8.48 ± 0.15, to C57BL/10 and *mdx*, respectively); 2) Concerning E_{max} (in grams) parameter there was no difference for the three types of signaling: KCl (1.77 ± 0.09 and 1.75 ± 0.33), carbachol (2.03 ± 0.16 and 2.14 ± 0.26) and BK (1.66 ± 0.28 and 1.54 ± 2.54); 3) There was a significant reduction (26.2%) in the thickness of the ileal muscular layer in *mdx* group in comparison with control animals; 4) And a reduction on the tissue oxidative stress level evidenced by both lipid peroxidation (11,8%) and protein carbonyl assays (76,8%) in the *mdx* in comparison to control. The data strongly suggests that the lack of dystrophin in intestine results in significant alterations of the *mdx* mice intestinal muscle. These biochemical and morphological alterations are divergent from those alterations described in skeletal muscle, then conveying the hypothesis that this animal has an 'antioxidant stock' in intestine, probably induced by the pathology itself. Apoio Financeiro: CNPq/Fapesp

05.009

Alterações inflamatórias no modelo experimental de exclusão do cólon. Longatti, T. S.¹; Acedo, S. C.¹; DeOliveira, C. C.¹; Gambero, A.¹; Martinez, C. A. R.² ¹UNIFAG-USF; ²PGCS-USF -

Introdução: Colite de exclusão é uma doença caracterizada pelo desenvolvimento de processo inflamatório crônico na mucosa do intestino grosso, desprovido de trânsito intestinal. Buscando caracterizar o processo inflamatório que se estabelece no cólon excluído, o objetivo deste trabalho foi avaliar a expressão das enzimas ciclooxigenase-2 (COX-2) e óxido nítrico sintase (iNOS), bem como a produção de prostaglandina (PG) E₂ e o infiltrado de neutrófilos nos segmentos excluídos e com trânsito intestinal mantido em ratos. **Métodos:** Ratos Wistar foram submetidos à colostomia proximal (CP; trânsito preservado) e distal (CD; cólon excluído). Um grupo foi submetido às mesmas condições mas não teve as colostomias realizadas (sham). Após 6, 12 e 18 semanas, os animais foram sacrificados e foram coletadas biópsias do intestino. A expressão de iNOS e COX-2 foi analisada por Western Blot. Níveis colônicos de PGE₂ foram determinados por ELISA. O infiltrado de neutrófilos no cólon foi determinado pela atividade da mieloperoxidase (MPO). **Resultados:** O infiltrado de neutrófilos no cólon excluído foi maior após 6 e 12 semanas (0,0±0,0, 0,6±0,1 e 1,8±0,2 U/mg tecido para o sham, CP e CD após 6 semanas; 0,4±0,0, 0,4±0,0 e 1,0±0,1 U/mg tecido para o sham, CP e CD após 12 semanas; n=6 ;p<0,01). Não houve diferença nos níveis de PGE₂. A expressão de COX-2 estava aumentada no cólon excluído após 6 e 18 semanas (1,1±0,1 e 1,5±0,1 Unidades arbitrárias (UA) COX-2/β-actina para CP e CD após 6 semanas; 0,7±0,0 e 1,0±0,0 UA COX-2/β-actina para CP e CD após 18 semanas; n=5; p<0,05) Após 6 e 18 semanas, observamos também o aumento da expressão da iNOS no cólon excluído (0,7±0,0 e 1,2±0,1 UA iNOS/β-actina para CP e CD após 6 semanas; 0,9±0,0 e 1,4±0,0 UA iNOS/β-actina para CP e CD após 18 semanas; n=5, p<0,05). **Discussão:** Nossos resultados indicam a presença de uma fase inflamatória inicial caracterizada pelo infiltrado de neutrófilos, expressão da COX-2 e iNOS e, uma fase tardia com alterações na expressão tecidual de COX-2 e iNOS no cólon desprovido de trânsito, sugerindo que experimentalmente, a falta de trânsito provoca um processo inflamatório inicial (colite de exclusão) e que permanecem alterações que podem estar relacionadas à proliferação tecidual, atuando até como um fator de predisposição ao surgimento de neoplasias. Apoio Financeiro: FAPESP (Longatti, T. S. - Bolsa de IC)

05.010
PRÊMIO INOVAÇÃO

05.011

ROS generation by testosterone is mediated via c-SRC and NAD(P)H oxidase in SHR-VSMC. Chignalia, A. Z.¹; Schuldt, E. Z.¹; Callera, G. E.²; Lopes, L. R.¹; Carvalho, M. H. C.¹; Fortes, Z. B.¹; Touyz RM²; Tostes, R. C. A.¹ ¹USP - Farmacologia; ²University of Ottawa - Kidney Research Centre

Introduction: Testosterone (T) has been associated with increased blood pressure in humans and animal models of hypertension. Mechanisms whereby T induces vascular effects remain unclear, but reactive oxygen species (ROS) may be important. In the present study we investigated whether T stimulates ROS production in vascular smooth muscle cells (VSMC) and the mechanisms involved in this process. **Methods:** VSMC from Wistar Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive (SHR) rats were stimulated with T 10^{-7} M from 5 to 120 minutes (min). ROS generation was assessed by dihydroethidium assays and by lucigenin chemiluminescence. NADPH oxidase activity, p47phox expression and phosphorylation of c-Src were assessed by immunoblotting. **Results:** T increased NADPH-dependent superoxide anion (O_2^-) generation at 30min (0.5 fold) in SHR and at 60min in WKY VSMC (0.5 fold) (N=7). This production was augmented 2 fold in SHR VSMC until 120min when compared to control. Flutamide (Flu, androgen receptor antagonist) and Actinomycin D (ActD, gene transcription inhibitor) were unable to block rapid O_2^- formation (SHR) whereas long-term ROS generation by T was inhibited by Flu and ActD (N=6)($p < 0.05$). Phosphorylation of c-Src (upstream mediator of NAD(P)H oxidase) was observed at 30min (0.5 fold in SHR) and 120min (0.5 fold in WKY and 1 fold in SHR) (N=5). T-induced ROS production was remarkably inhibited by PP2 (c-Src inhibitor) in SHR-VSMC (N=6) and it was significantly reduced by apocynin (WKY and SHR), a NADPH oxidase inhibitor (N=5). T increased p47phox translocation from cytosol to membrane fraction (1.5 fold) and its total expression (1 fold) after 120min of stimulation (N=5). This effect was inhibited by ActD and cycloheximide (protein synthesis inhibitor) (N=5). **Conclusions:** These findings demonstrate that T induces ROS generation in VSMC via NADPH oxidase. In SHR cells this mechanism is augmented. The activation of NADPH oxidase occurs by different mechanisms in SHR cells, where c-Src is mediating fast ROS generation via membrane AR. Long-term ROS generation in WKY and SHR cells is a genomic effect, being mediated by the classical AR. T-induced ROS production may be important in vascular physiology and in vascular oxidative stress-related pathologies, such as hypertension. Apoio Financeiro: FAPESP/CAPES

05.012
PRÊMIO INOVAÇÃO

05.013

Investigação da atividade antidiarréica da fase acetato de etila obtida das partes aéreas de *Praxelis clematidea* (Griseb.) R.M.King & H.Rob. Mendes, J. M.¹; Falcão, H. S.¹; Leite, J. A.¹; Lima, E. O.²; Agra, M. F.¹; Barbosa Filho, J. M.¹; Batista, L. M.¹ ¹UFPB - Ciências Farmacêuticas; ²UFPB - Micologia

Introdução: A diarreia é a passagem do conteúdo intestinal de forma fluida numa frequência diária aumentada em relação a uma pessoa normal devido a um desequilíbrio osmótico, principalmente entre Na⁺ e água, exsudação de proteínas e aumento da motilidade intestinal, resultando em um trânsito rápido. Esta desordem intestinal pode ser provocada por infecções bacterianas, virais ou parasitárias, reações adversas a alimentos e distúrbios funcionais do intestino. É considerada uma das principais ameaças para a saúde de populações de países pobres tropicais e subtropicais. A espécie vegetal *Praxelis clematidea* (Asteraceae) é amplamente distribuída na América do Sul e, comumente, confundida com espécies do gênero *Ageratum* que são indicadas para o tratamento de diarreia pela população. Dessa forma, foi investigada a atividade antidiarréica da fase acetato de etila (FAcOEt) obtida das partes aéreas de *P. clematidea*. **Métodos:** O efeito da FAcOEt a partir de 5 µg/mL sobre o crescimento de enterobactérias (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* e *Shigella enterocolitica*) foi avaliado através do método de microdiluição (Mann, J Appl Microbiol, 84, 538, 1998) e a atividade antidiarréica foi avaliada quanto a diarreia induzida por óleo de rícino (Awouters, J Pharm Pharmacol, 30, 41, 1978) e o trânsito intestinal normal em camundongos (n=5-6; v.o.) (Stickney; Proc Soc Exp Biol Méd, 101, 582, 1959). Os resultados estão expressos em média±d.p. do número total de fezes ou índice peristálticos após ANOVA e teste de Dunnett (p<0,05). **Resultados:** A FAcOEt na concentração de 5 µg/mL inibiu o crescimento das enterobactérias. No modelo de indução de diarreia com óleo de rícino, loperamida (2 mg/kg) e FAcOEt (62,5, 125 e 250 mg/kg) reduziram de forma significativa o número total de fezes em 2,0±1,4^{**}; 4,2±1,6^{**}; 3,8±1,5^{*}; 3,6±1,5^{**} quando comparados, respectivamente, ao controle negativo (10,8±2,3 - solução 12 % de tween 80). No modelo de trânsito intestinal normal, os resultados demonstraram que sulfato de atropina (2 mg/kg) e FAcOEt de *P. clematidea* (62,5, 125 e 250 mg/kg) reduziram de forma significativa o índice peristáltico em 50,6±5,7^{**}; 54,7±5,7^{**}; 54,1±7,1^{**}; 51,7±4,4^{**} quando comparados, respectivamente, ao grupo controle negativo (65,0±2,3 - solução 12% de tween 80). **Conclusão:** Nas condições avaliadas, a FAcOEt de *P. clematidea* apresenta atividade antimicrobiana frente as enterobactérias causadoras de diarreia e a atividade antidiarréica promovida pela mesma pode estar relacionada a alterações na motilidade ou fluidez intestinal. Apoio Financeiro: FAPESQ; CAPES; LTF

05.014

Participação do óxido nítrico na atividade gastroprotetora de *Cenostigma macrophyllum* Tul. var. *Acuminata* Teles Freire (Caesalpiniaceae) em modelo de úlcera induzida por etanol. Fernandes, H. B.¹; Carvalho, K. I. M.¹; Silva, F. V.¹; Oliveira, I. S.¹; Costa, C. L. S.²; Chaves, M. H.²; Meneses Oliveira, R. de C.³ ¹UFPI – NPPM-CCS; ²UFPI - Química; ³UFPI-NPPM-CCS - Biofísica

Introdução: *Cenostigma macrophyllum* Tul. var. *acuminata* Teles Freire, conhecida popularmente por "caneleiro" e "canela de velho". Em estudos preliminares, o extrato etanólico da casca do caule da espécie apresentou atividade antiinflamatória em modelos animais. O presente estudo tem por objetivo avaliar a atividade gastroprotetora da fração hidroalcoólica (CM-FHA), obtida do extrato etanólico das folhas de *C. macrophyllum* Tul. var. *acuminata* Teles Freire em modelo de úlcera gástrica induzida por etanol_{abs.} em camundongos, bem como avaliar a participação do óxido nítrico (NO) na atividade avaliada. **Métodos:** Camundongos Swiss albinos (25-30 g), ambos os sexos (n = 8 por grupo), em jejum de sólidos, foram tratados por via oral (0,1 ml/10 g) com salina, CM-FHA (50, 100 e 200 mg/kg) e Carbenoxolona (100 mg/kg). 60 min após, receberam 0,2 ml de etanol_{abs.} 30 min após a indução das úlceras (etanol_{abs.}) os animais foram sacrificados, os estômagos retirados, abertos pela curvatura maior e a área de lesão calculada por planimetria (mm²). Na determinação da participação do NO, um grupo de animais recebeu injeção de solução salina via i.p (controle) e os demais grupos, receberam injeção de NG-nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME, 20 mg/kg, i.p.). Decorridos 30 min, o tratamento foi feito via oral com água (no grupo salina e em um grupo L-NAME) e com CM-FHA na dose de 100 mg/kg (no segundo grupo L-NAME), seguindo a mesma metodologia descrita anteriormente. Todos os dados foram analisados por ANOVA seguida do teste de Tukey, com significância para valores de p<0,05*. **Resultados e Discussão:** Os resultados demonstram atividade gastroprotetora de CM-FHA, com significância nas doses de 100 (12,68±1,56*) e 200 (14,07±2,34*) mg/kg (mm²) em relação à salina (20,95±2,24). Carbenoxolona foi efetiva na proteção gástrica (12,60±1,32*) em relação à salina. O pré-tratamento com CM-FHA (100 mg/kg) e com L-NAME aumentou de forma significativa a área de lesão ulcerativa em mm² (CM-FHA + L-NAME 31,76±2,51*) e (L-NAME + Água 28,96±2,10*) em relação à salina (20,27±2,06). Tais resultados sugerem a presença de princípios ativos na fração CM-FHA, responsável pela atividade gastroprotetora evidenciada, com uma provável participação do NO endógeno nessa atividade. Apoio Financeiro: UFPI/CNPq/PROCAD/CAPES

05.015

Sulfeto de hidrogênio (H₂S) acelera o esvaziamento gástrico de líquidos em camundongos acordados. Bezerra, V. H.¹; Medeiros, J-V. R.¹; Barbosa, A. L. R.¹; Soares, P. M. G.¹; Cunha, F. de Q.²; Souza, M. H. L. P.¹ ¹UFC - Fisiologia e Farmacologia; ²FMRP-USP

Introdução: H₂S é formado pela ação de duas enzimas, CBS e CSE, utilizando L- cisteína como substrato. A literatura demonstra um possível papel do H₂S endógeno como um mediador do controle da contratilidade intestinal (Teague B et al., *Br J Pharmacol.* 2002 Sep;137(2):139-45). Não existem trabalhos estudando o papel do H₂S no controle da função motora gástrica. O objetivo deste estudo foi investigar a hipótese de que o H₂S altera o esvaziamento gástrico de líquidos em camundongos acordados. **Métodos:** O esvaziamento gástrico foi aferido através da técnica de Reynell & Spray (1956). Os camundongos foram tratados com os doadores de H₂S, Lawesson (9, 27 e 81 µmol/kg, i.p) e NaHS (5, 15 e 50 µmol/kg, i.p), ou com o precursor do H₂S, L-cisteína (50 e 100 mg/kg, i.p). Após 30 minutos, receberam, por gavagem, 150 µl da refeição teste que consiste de um marcador não absorvível (0,75 mg/ml de vermelho de fenol em 5% de glicose). Decorridos 20 minutos, foram sacrificados e a retenção gástrica foi medida por espectrofotometria a 540 nm. **Resultados:** NaHS nas doses de 15 µmol/kg (32,5 ± 4,5, N= 8) e 50 µmol/kg (27,7 ± 3,7, N= 8) reduziram significativamente (p<0.05) a retenção do conteúdo gástrico comparado com o grupo controle (52,33 ± 3,2, N= 8). O reagente de Lawesson's nas doses de 27 µmol/kg (37,9 ± 2,9, N= 8) e de 81 µmol/kg (28,1 ± 3,6, N= 8) também reduziu a retenção gástrica comparada com o controle (46,8 ± 1,7, N= 8). Da mesma forma, a L-cisteína, na dose de 100 mg/kg, promoveu aceleração do esvaziamento gástrico (31.3 ± 1.9, N= 8), quando comparado com o controle (49.7 ± 2.9, N= 8). **Conclusão:** Nosso trabalho demonstra que o H₂S acelera o esvaziamento gástrico de líquidos em camundongos acordados, podendo ser um mediador importante no controle da motilidade gástrica. Apoio Financeiro: CNPq

05.016

Possível envolvimento do óxido nítrico no efeito gastroprotetor de *Sterculia striata* A. St.-Hil. & Naudin em modelos animais. Sousa, J. A.¹; Oliveira, I. S.²; Fernandes, H. B.²; Santos, C. S.³; Costa, D. A.⁴; Chaves, M. H.⁵; Nunes, P. H. M.⁶; Oliveira, F. de A.⁷; Meneses Oliveira, R. de C.⁸
¹UFPI-NPPM; ²UFPI-NPPM-CCS; ³UFPI - Química; ⁴UFBP - Ciências Farmacêuticas; ⁵UFPI - Química; ⁶UFPI-Biofísica e Fisiologia; ⁷UFPI - Bioquímica e Farmacologia; ⁸UFPI-NPPM-CCS - Biofísica

Introdução: *Sterculia striata* A. St.-Hil. & Naudin (Malvaceae/APG II) conhecida popularmente por “chichá” na região nordeste do Brasil, é utilizada na alimentação. Estudos preliminares com o extrato etanólico obtido das cascas do caule de *S. striata* A. St.-Hil. & Naudin (SS-EtOH) demonstram proteção em vários modelos de úlcera gástrica. O presente estudo tem por objetivo avaliar um possível envolvimento do óxido nítrico (NO) na gastroproteção do SS-EtOH. Métodos: Camundongos Swiss albinos (25-30 g), ambos os sexos (n = 10 por grupo), em jejum de sólidos, foram pré-tratados por via oral com Salina, SS-EtOH (6,25; 12,5; 25 e 50 mg/kg) ou Carbenoxolona (100 mg/kg) e 1 h após a administração, receberam etanol_{abs} (0,2 ml, v.o.). 30 min após, os animais foram sacrificados, os estômagos retirados, abertos pela grande curvatura e analisados por planimetria (mm²). Para a determinação da participação do NO, um grupo de animais foi pré-tratado com Salina (controle) e dois grupos foram tratados com NG-nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME, 20 mg/kg), via i.p. Decorridos 30 min, administrou-se água nos dois primeiros grupos e SS-EtOH (25 mg/kg) no terceiro grupo, via oral, seguindo a mesma metodologia descrita anteriormente. Os dados obtidos nos protocolos experimentais foram expressos como média ± e.p.m. e analisados estatisticamente empregando-se ANOVA seguida do teste de Tukey, utilizando-se o “Software” GraphPad Prism[®] versão 4.0. Os valores de $p < 0,05^*$ foram considerados significantes. **Resultados e Discussão:** Os resultados demonstram atividade gastroprotetora de SS-EtOH, com significância nas doses de 12,5 (10,36±1,95*); 25 (5,82±0,91*) e 50 mg/kg (12,10±0,87*), em relação ao controle salina (20,53±1,12); Carbenoxolona foi efetiva na proteção gástrica (7,96±1,43*) em relação à salina. O pré-tratamento com SS-EtOH (25 mg/kg) e com L-NAME, aumentou de forma significativa a área de lesão ulcerativa em mm² (SS-EtOH + L-NAME 48,48±8,21* e, L-NAME + Água 46,80±6,32*) respectivamente, comparado ao controle Salina + Água (28,97±1,83). Os resultados obtidos mostram que o SS-EtOH foi capaz de modificar as lesões gástricas induzidas por etanol_{abs}, sugerindo a participação do NO endógeno no efeito gastroprotetor. Apoio Financeiro: FAPEPI/CAPES/CNPq.

05.017

Avaliação da atividade gastroprotetora de *Sterculia striata* A. St.-Hil. & Naudin em modelo de úlcera por isquemia e reperfusão em ratos. Oliveira, I. S.¹; Fernandes, H. B.¹; Sousa, J. A.¹; Passos, F. F. B.¹; Costa, D. A.²; Chaves, M. H.³; Oliveira, F. de A.⁴; Meneses Oliveira, R. de C.⁵
¹UFPI-NPPM-CCS; ²UFBP- Ciências Farmacêuticas; ³UFPI - Química; ⁴UFPI - Bioquímica e Farmacologia; ⁵UFPI-NPPM-CCS – Biofísica

Introdução: Estudos anteriores demonstram que o extrato etanólico (SS-EtOH) de *Sterculia striata* A. St. Hil. & Naudin (Malvaceae/APG II) oferece proteção modelos de úlcera gástrica induzida por etanol e etanol/HCl em camundongos. O presente estudo tem por objetivo avaliar a gastroproteção do SS-EtOH no modelo de isquemia e reperfusão em ratos. Métodos: Esse modelo de úlcera por isquemia e reperfusão foi realizado seguindo o método descrito por Ueda et al. (1989) com algumas modificações. Ratos Wistar, de ambos os sexos (180-200 g), foram pré-tratados (10 ml/kg, v.o.) com salina, SS-EEtOH (12,25; 25 e 50 mg/kg) ou N-acetilcisteína (NAC 750 mg/kg, i.p.). 30 minutos após, foram anestesiados com tiopental sódico (50 mg/kg, i.p.) e submetidos à tricotomia. Em seguida foi feita uma incisão no abdômen e localizada a artéria aorta e, posteriormente a artéria celíaca, a qual foi pinçada por 30 min, utilizando-se um “clamp” microvascular. Decorridos 30 minutos da isquemia, o “clamp” foi retirado para reperfusão da mucosa gástrica. Após 60 minutos, os animais foram sacrificados, seus estômagos retirados e abertos pela grande curvatura para determinação da área de lesão por planimetria (mm²). Os dados obtidos nos protocolos experimentais (n = 10 por grupo) foram expressos como média ± e.p.m. e analisados estatisticamente empregando-se ANOVA seguida do teste de Tukey, utilizando-se o “Software” GraphPad Prism[®] versão 4.0. Os valores de $p < 0,05^*$ foram considerados significantes. **Resultados e Discussão:** De acordo com os resultados obtidos, a isquemia ocasionada em ratos por clampeamento da artéria celíaca, seguida de reperfusão, promoveu uma redução na área ulcerada de animais pré-tratados com SS-EtOH nas doses de 25 (13,89±3,35^{*}) e 50 mg/kg (16,046±2,13^{*}) em relação ao controle salina (28,94±2,98); NAC foi eficaz na redução da área ulcerada (10,42±1,43^{*}). Os resultados evidenciados na isquemia e reperfusão, foram semelhantes aos evidenciados na proteção da mucosa gástrica pelo modelo do etanol pelo SS-EtOH, sugerindo a presença de princípios ativos no extrato, com provável ação antioxidante. Apoio Financeiro: FAPEPI/CAPES/CNPq

05.018

Efeito da administração de estradiol sobre a secreção gástrica de ratas ovariectomizadas e tratadas com glicocorticóide. Silva, T. O.; Farias, E.A.C.; Saraiva, F. M.; Costa, A. R. L.; Rocha, J. V. L.; Nunes, P. H. M.; Martins, M. C. C. UFPI - Biofísica e Fisiologia

Introdução: A função gástrica normal depende da presença de uma atividade secretora equilibrada. Diferentes fatores, dentre eles, os hormônios sexuais e o uso de drogas como os glicocorticóides, podem afetar a secreção gástrica por interferência com o crescimento e desenvolvimento das células parietais e com a produção de muco, elementos de suma importância na patogênese da úlcera péptica. Este estudo avaliou o efeito da reposição hormonal com estradiol sobre o pH, a acidez total e a produção de muco do suco gástrico do estômago de ratas ovariectomizadas em terapia com glicocorticóide. **Métodos:** Ratos Wistar fêmeas (200 a 250 g) foram distribuídos em 4 grupos de 10 animais. Dois grupos foram submetidos a ovariectomia e tratados por 6 semanas com dexametasona (cortvet- laboratório Uzinás) associado ou não a estradiol. Os outros dois grupos foram submetidos ao ato cirúrgico sem ovariectomia e tratados por 6 semanas com dexametasona associado ou não a estradiol. Os tratamentos com estradiol (30mg/kg, s.c. a cada dois dias) e dexametasona (7 mg/kg, i.m. uma vez por semana) foram iniciados 45 dias após as cirurgias. Ao final do tratamento e, após aclimatização em gaiolas metabólicas durante uma semana, os animais foram mantidos em jejum de sólidos durante 12 horas e sacrificados por dose excessiva de tiopental (100 mg/kg). Em seguida, os estômagos foram removidos para determinação do pH e acidez total (mEq/h) do suco gástrico obtido por lavagem com 3 mL de água destilada e para a quantificação do muco da parede gástrica (mg/g) através do método de Alcian Blue. Os dados foram analisados através de ANOVA de uma via seguida pelo teste de Tukey. **Resultados:** No grupo de ratas não ovariectomizadas tratadas com dexametasona e estradiol constatou-se um aumento significativo ($p < 0,01$) de aproximadamente 85% na quantidade de muco livre na mucosa gástrica ($128,3 \pm 9,23$) em relação ao grupo de ratas não ovariectomizadas tratadas apenas com dexametasona. ($69,44 \pm 11,19$). A quantidade de muco não foi significativamente alterada nos grupos de ratas ovariectomizadas e tratadas com dexametasona associado ($96,70 \pm 10,91$) ou não ($90,78 \pm 16,85$) à reposição hormonal com estradiol. Não houve alteração estatisticamente significativa nem do pH e nem da acidez total do lavado gástrico entre os grupos de animais estudados. **DISCUSSÃO:** Embora o tratamento com estradiol tenha produzido aumento no muco gástrico nos animais intactos tratados com dexametasona, a reposição hormonal com estradiol em ratas com hipoestrogenismo sob corticoterapia não mostrou efeito gastroprotetor relacionado à inibição da secreção ácida e a aumento da produção de muco gástrico.

05.019

Relaxin expression in the reproductive tract of the male rat. Cardoso, L. C.; Nascimento, A. R.; Siu, E. R.; Porto, C. S.; Lazari, M. F. M. UNIFESP - Farmacologia

Introduction: Relaxin, a 6kDa peptide structurally related to insulin, was first described in females but the development of relaxin knockout animals revealed that relaxin is also important for male reproduction (Samuel, CS. Lab. Invest. 83:1055, 2003). Furthermore, we have previously detected the expression of relaxin receptors in several tissues of the male reproductive tract (Filonzi M et al. Reprod. Biol. Endocrinol. 5:29, 2007). In humans relaxin is produced by the prostate and released to the semen. In other animals, testis (shark) or seminal vesicle (boar) may be the main source of the hormone. The source of relaxin in the male rat is controversial. Immunohistochemistry studies have failed to demonstrate relaxin expression in testis, prostate, seminal vesicle and epididymis (Anderson, MBJ. Histochem. Cytochem., 34:945, 1986), but the mRNA for relaxin has been detected in prostate and testis (Gunnarsen, JM. Mol. Cell. Endocrinol., 110:55, 1996). **Aim:** The aim of the present study was to verify expression of relaxin throughout the reproductive tract to the male rat and identify a possible paracrine/autocrine role for relaxin by analyzing the co-expression of relaxin and its receptor. **Methods:** Tissues (uterus, testis, epididymis, vas deferens, prostate, coagulating gland, seminal vesicle, kidney and adrenal) were removed from 120-day old Wistar rats. The presence of mRNA for relaxin was detected by RT-PCR. Total RNA was extracted with TRIzol and first cDNA synthesis was carried out with the Thermoscript cDNA synthesis kit (Invitrogen). GAPDH was the internal control. Expression of relaxin was assessed by Western blot using a goat anti-human relaxin antibody from Santa Cruz Biotech (N-16) that recognizes an epitope close to the aminoterminal region of the relaxin precursor. **Results:** RT-PCR detected the transcript of the expected size for relaxin in caput and cauda epididymis, vas deferens, testis, ventral prostate, coagulating gland, seminal vesicle and adrenal, but not in kidney and dorso-lateral prostate. Western blot identified relaxin-like immunoreactivity in all the tissues except kidney and adrenal. The detected protein band had the correspondent size of the relaxin precursor (20 kDa), suggesting that the tissues produce rather than only store the hormone. **Conclusion:** Relaxin transcripts and protein are expressed in several tissues of the male tract. Analysis of the co-distribution of relaxin and RXFP1 transcripts indicates that testis, epididymis, vas deferens, seminal vesicle and prostate are potential tissues for a paracrine and autocrine action of relaxin. This may affect several events in male reproduction, such as spermatogenesis, fluid composition, extracellular matrix organization and apoptosis. Apoio Financeiro: FAPESP CNPq.

05.020

Efeito da fluoxetina sobre a glicemia de ratos não-diabéticos tratados com glibenclamida. Oliveira A. L.¹; Rosolem P. S.¹; Stefanello, T. F.²; Ramos, E. R. P.¹ ¹CESUMAR - Farmacologia; ²CESUMAR - Farmacologia e Bioquímica Clínica

Introdução: A depressão é um distúrbio emocional cada vez mais diagnosticado em diabéticos o que tem justificado o aumento do uso de antidepressivos por estes pacientes. Apesar dos vários antidepressivos disponíveis, a fluoxetina é a droga de escolha nestes casos devido a sua alta eficácia clínica e menor incidência de efeitos colaterais graves. Contudo, vem sendo relatado que, além de alterar os níveis glicêmicos, a fluoxetina também pode interferir com a condutividade iônica de diferentes canais de potássio. Levando-se em consideração que secretagogos de insulina, como a glibenclamida, modificam a condutância de canais de potássio ATP-dependentes, este trabalho se propôs a investigar se a fluoxetina altera a glicemia de ratos tratados com glibenclamida. **Métodos:** Através do método da glicose-oxidase, foram determinadas as glicemias de jejum (10 horas) e pós-sobrecarga oral com glicose em ratos Wistar machos e não diabéticos tratados com soro fisiológico 0,9% (0,1 mL/10gramas), glibenclamida (0,6 mg/kg), fluoxetina (1,0 mg/kg) e associação entre glibenclamida (0,6 mg/kg) e fluoxetina (1,0 mg/kg). A administração das drogas foi realizada 30 minutos antes da coleta de sangue para análise da glicemia de jejum. A análise da glicemia pós-sobrecarga foi feita duas horas após a administração oral de solução de glicose (1,5 gramas/kg). Os resultados foram analisados pelo teste One-Way ANOVA seguido de Bonferroni ($p < 0,05$). **Resultados:** A glicemia de jejum foi aumentada pela fluoxetina ($135,37 \pm 9,39^*$ mg/dL) e reduzida pela glibenclamida ($69,55 \pm 8,7^*$ mg/dL) em relação aos animais tratados com salina ($86,56 \pm 7,9$ mg/dL). Hiperglicemia de jejum ($116,56 \pm 5,52^*$ mg/dL) também foi observada quando os animais receberam fluoxetina mais glibenclamida. Por outro lado, quando avaliada a glicemia pós-sobrecarga oral com glicose, a fluoxetina não produziu alterações significativas quando utilizada isoladamente, nem alterou o efeito hipoglicemiante induzido pela glibenclamida. **Discussão:** Apesar de não modificar a glicemia pós-sobrecarga com glicose, a fluoxetina elevou a glicemia de jejum demonstrando que pacientes diabéticos que usam este antidepressivo podem ter dificuldades em manter um bom controle glicêmico. Além disso, o fato da fluoxetina ter alterado o efeito hipoglicemiante da glibenclamida sugere que seu efeito deste antidepressivo sobre o metabolismo da glicose pode ser decorrente de alterações na secreção basal de insulina. Apoio Financeiro: Entidades financiadoras: PRÓBIC - CESUMAR/Fundação Araucária

05.021
PRÊMIO INOVAÇÃO