

## Setor 10. Farmacologia Clínica/ Farmacocinética/ Farmacogenômica

### 10.001

Inverse relationship between markers of nitric oxide formation and plasma matrix metalloproteinase-9 levels in healthy volunteers. Metzger, I. F.<sup>1</sup>; Demacq, C.<sup>1</sup>; Gerlach, R. F.<sup>2</sup>; Tanus-Santos, J. E.<sup>1</sup> <sup>1</sup>FMRP-USP - Farmacologia; <sup>2</sup>FORP-USP - Morfologia

**Background:** Nitric oxide (NO) is a major regulator of cardiovascular homeostasis and has anti-atherogenic properties. Reduced NO formation is associated with endothelial dysfunction and with cardiovascular risk factors. Although NO downregulates the expression and activity of the pro-atherogenic enzyme matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), no previous clinical study has examined whether endogenous NO formation is inversely associated with the circulating levels of pro-MMP-9, which are associated with cardiovascular events. We examined this hypothesis in 175 healthy male subjects who were non-smokers. **Methods:** To assess NO bioavailability, the plasma concentrations of nitrite, nitrate, and cGMP were determined using an ozone-based chemiluminescence assay and an enzyme immunoassay. Pro-MMP-9 and pro-MMP-2 levels were measured in plasma samples by gelatin zymography. **RESULTS:** We found significant negative correlations between pro-MMP-9 levels and plasma nitrite ( $P=0.035$ ,  $r_s=-0.159$ ), nitrate ( $P=0.040$ ,  $r_s=-0.158$ ), and cGMP ( $P=0.011$ ,  $r_s=-0.189$ ) concentrations. However, no significant correlations were found between pro-MMP-2 levels and the plasma concentrations of markers of NO bioavailability (all  $P>0.05$ ). **Conclusions:** There is an inverse relationship between markers of NO formation and plasma MMP-9 levels. This finding may shed some light on the possible mechanisms involved in the increased cardiovascular risk of apparently healthy subjects with low NO bioavailability or high circulating levels of pro-MMP-9. (Project Approved by Research Ethics Committee of São Rafael Hospital - Salvador-BA, Project number 04/06). Apoio Financeiro: FAPESP, CNPq and Capes

**10.002**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

### 10.003

Perfil de utilização de medicamentos de acordo com a idade no Estado do Rio de Janeiro. Santana, I. C.<sup>1</sup>; Nicácio, M. H.<sup>1</sup>; Peruchetti, D. B.<sup>2</sup>; Ribeiro, M. C.<sup>2</sup>; Amorim, J. R.<sup>3</sup>; Leal, A.<sup>1</sup>; Ribeiro, R.<sup>1</sup>; Monzato, L.<sup>1</sup>; Miranda, G. C.<sup>1</sup>; Bachinski, N.<sup>1</sup>; Scaramello, C.<sup>4</sup> - <sup>1</sup>UNIGRANRIO - Farmácia; <sup>2</sup>UFRJ - Farmacologia Básica e Celular; <sup>3</sup>IPSEMG - Endocrinologia; <sup>4</sup>UFF - Fisiologia e Farmacologia

**Introdução:** Há relatos de que o perfil de utilização de medicamentos é diferenciado de acordo com a faixa etária. Idosos estão freqüentemente associados a polifarmácia e susceptíveis a efeitos indesejados decorrentes deste fato, corroborado pela alteração de fatores fisiológicos. O presente trabalho tem por objetivo a análise do perfil de utilização de medicamentos em indivíduos de diferentes faixas etárias no estado do Rio de Janeiro. **Métodos:** Por meio de questionário padronizado e consentimento livre e esclarecido, até o momento, 235 indivíduos foram entrevistados tendo sido os mesmos selecionados aleatoriamente. Os voluntários foram divididos em 4 grupos de acordo com a idade. O espaço amostral também foi determinado aleatoriamente. **Resultados Preliminares:** Do total de entrevistados, 61% foram mulheres (32% em idade reprodutiva) e 39% homens. Dentre homens e mulheres, 11% do total foram idosos. Dos medicamentos utilizados, os mais freqüentes foram antiinflamatórios (24%), seguido de anti-hipertensivos (11%), anti-histamínicos e antibióticos (cerca de 5% cada). Nos grupos de 0-20 anos e 21-40 anos, os medicamentos com maior percentual de uso foram os antiinflamatórios (aproximadamente 30%), além de inúmeros medicamentos isentos de prescrição (MIPs, cerca de 20%). Em indivíduos de 21-40 anos, em sua maioria mulheres, 8% dos medicamentos abrangem contraceptivos. Em indivíduos de 41-60 anos, o consumo de MIP abrangeu em média 24%, sendo seguido por antiinflamatórios e anti-hipertensivos (cerca de 18% cada). Na interseção das mulheres em idade reprodutiva pertencentes a estes 2 grupos, 37% usavam anticoncepcionais. Já no grupo de indivíduos acima de 60 anos, observa-se prevalência de anti-hipertensivos (32%), seguidos de MIPs (16%) e antiinflamatórios (9%). O consumo de medicamentos per capita foi em média de 2,7 medicamentos/pessoas em indivíduos até 60 anos de idade, aumentando para 4,6 medicamentos/pessoa em indivíduos com mais de 60 anos. **DISCUSSÃO:** De acordo com os dados preliminares deste estudo, o perfil de utilização de medicamentos pode variar com a idade. Na faixa acima de 60 anos os antiinflamatórios são menos utilizados que os anti-hipertensivos, o que não ocorre nos outros grupos. Além disso, a quantidade de medicamentos per capita aumenta. Este panorama deve-se a patologias peculiares da faixa etária, além de comorbidades que justificam a polifarmácia. É importante avaliar as possíveis interações entre fármacos em termos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Merece citação o uso concomitante de bloqueador de canal de cálcio não vasosseletivo e beta bloqueador (1%), o que favorece bloqueio átrio-ventricular, além do uso de sulfoniluréias associadas a diuréticos tiazídicos (1%), sendo a eficácia do hipoglicemiante diminuída pelo diurético. Os dados apresentados tem relação com o trabalho publicado por Astrand *et al.* em 2006. **Palavras-Chave:** Idade, Polifarmácia, Farmacovigilância, Farmacoepidemiologia. **AGRADECIMENTOS:** PROPEP/UNIGRANRIO, voluntários do estudo e CEBRIM/CFF. Apoio Financeiro: Projeto submetido Comitê de Ética da Unigranrio

#### 10.004

Análise do perfil de utilização de medicamentos de acordo com a renda familiar e o grau de escolaridade no Estado do Rio de Janeiro. Santana, I. C.<sup>1</sup>; Amorim, J. R.<sup>2</sup>; Nicácio, M. H.<sup>1</sup>; Peruchetti, D. B.<sup>3</sup>; Leal, A.<sup>1</sup>; Ribeiro, R.<sup>1</sup>; Monzato, L.<sup>1</sup>; Miranda, G. C.<sup>1</sup>; Ribeiro, M. C.<sup>4</sup>; Bachinski, N.<sup>5</sup>; Scaramello, C.<sup>6</sup> - <sup>1</sup>UNIGRANRIO - Farmácia; <sup>2</sup>IPSEMG - Endocrinologia; <sup>3</sup>UFRJ - Farmacologia Básica e Celular; <sup>4</sup>UFRJ- Farmacologia Celular e Molecular; <sup>5</sup>UNIGRANRIO – Farmácia; <sup>6</sup>UFF - Fisiologia e Farmacologia

**Introdução:** A farmacoepidemiologia tem sua origem na farmacovigilância e abrange o estudo dos medicamentos como determinantes da saúde/doença na população. O levantamento epidemiológico do uso de medicamentos por um grupo específico pode ser importante para auxiliar na prevenção de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs). O objetivo deste trabalho é analisar o perfil de utilização de medicamentos e suas conseqüências em indivíduos de diferentes rendas e graus de escolaridade no estado do Rio de Janeiro. **Métodos:** Ao longo de várias cidades do estado do RJ foram entrevistados, até o momento, 235 indivíduos, escolhidos aleatoriamente, mediante consentimento livre e esclarecido. As informações foram coletadas por meio de questionário padronizado. A determinação do espaço amostral ocorreu de modo aleatório. **Resultados:** Dos entrevistados, 144 foram mulheres e 91 homens. Observou-se que 41% dos entrevistados apresentavam ganho familiar acima de 5 salários. A classe de medicamentos mais usada foram os antiinflamatórios (19%) seguido dos anti-hipertensivos (10%). Nos demais estratos, 43% ganhavam de 3-5 salários mínimos e 16% possuíam renda até 2 salários. Os medicamentos mais usados também foram os antiinflamatórios (26% e 29%, respectivamente). O consumo médio de medicamentos per capita (2,9) não foi relevantemente diferente entre os grupos. Quanto a escolaridade, o grupo associado ao maior consumo de medicamentos (57%) tinha nível superior, sendo a classe mais usada os antiinflamatórios (26%). Nos demais estratos, 19% dos indivíduos possuíam ensino médio concluído e 24% tinham apenas ensino fundamental. Os medicamentos mais usados pelos entrevistados nestes 2 grupos também foram os antiinflamatórios (28,5% e 23%) seguidos pelos anti-hipertensivos (18% e 14,4%). A média de consumo de medicamentos per capita foi de 3,9 para o grupo com apenas o ensino fundamental; 2,4 com ensino médio e 3,0 com formação superior. **DISCUSSÃO:** Independentemente do grau de escolaridade ou renda, os antiinflamatórios constituem a classe farmacológica mais usada pelos entrevistados, na sua maioria mulheres, seguido de anti-hipertensivo. Quanto a renda, os dados podem ter relação com a facilidade de acesso a medicamentos. Embora os entrevistados com maior formação intelectual sejam os maiores consumidores de medicamentos, os indivíduos que possuem menor grau de escolaridade consomem um número maior de medicamentos per capita, sugerindo uma relação entre falta de informação e consumo indiscriminado de medicamentos. Os dados preliminares apresentados reforçam que a utilização de medicamentos se relaciona intimamente a aspectos sócio-econômicos, o que pode interferir inclusive na incidência de PRMs. **Palavras-Chave:** Escolaridade, renda, Farmacovigilância, Farmacoepidemiologia. **AGRADECIMENTOS:** PROPEP/UNIGRANRIO, voluntários que participaram do estudo e CEBRIM/CFF.

**10.005**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

## 10.006

Estudo farmacogenético da dependência à nicotina em amostra da população brasileira. Vargens, D. G.; Suarez-Kurtz, G. - INCa - Farmacologia

**Introdução:** A enzima CYP2A6 faz parte do complexo do citocromo P450 e é responsável por metabolizar um grande número de fármacos e uma variedade de procarcinogênicos. A CYP2A6 também catalisa a oxidação da nicotina em cotinina, a principal via metabólica da nicotina em humanos. Existem mais de 20 polimorfismos descritos para o gene *CYP2A6*. O alelo 1B, identificado como uma conversão do gene com a *CYP2A7* na região 3' não traduzida, é relativamente comum na população brasileira apresentando uma frequência de 29%. Verifica-se uma diferença significativa desse alelo nos grupos autodenominados brancos, pardos e pretos. Foi mostrada também uma relação entre a presença do alelo *CYP2A6\*1B* e o hábito de fumar em brasileiros. Indivíduos que possuem uma ou duas cópias desse alelo foram mais frequentes entre os não fumantes quando comparados aos fumantes pesados. **Métodos:** A técnica de PCR alelo específico foi usada para genotipagem de *CYP2A6\*1B* em 204 indivíduos autodenominados brancos, divididos entre 100 não-fumantes e 104 fumantes pesados (>10 maços/ano) e 118 autodenominados pretos, sendo 60 não fumantes e 58 fumantes pesados. Todos os voluntários assinaram termo de Consentimento Livre Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro. **Resultados:** A frequência do alelo *CYP2A6\*1B* nos grupos é mostrada abaixo:

Cópias de alelos				Valor de $P$ ( $X^2$ )
<i>CYP2A6*1B</i>	Branco*			
	Não Fumantes	Fumantes Pesados		0.92
0	43, 0.43, (0.33-0.53)	47, 0.45, (0.35-0.55)		
1	47, 0.47, (0.37-0.57)	46, 0.44, (0.34-0.54)		
2	10, 0.10, (0.05-0.18)	11, 0.11, (0.05-0.18)		
	Pretos			
	Não Fumantes	Fumantes Pesados		0.71
0	36, 0.60, (0.47-0.72)	39, 0.67, (0.54-0.79)		
1	20, 0.33, (0.22-0.47)	16, 0.28, (0.17-0.41)		
2	4, 0.07, (0.02-0.16)	3, 0.05, (0.01-0.14)		
	Total			
	Não Fumantes	Fumantes Pesados		0.79
0	79, 0.49, (0.41-0.57)	86, 0.53, (0.45-0.61)		
1	67, 0.42, (0.34-0.50)	62, 0.38, (0.31-0.46)		
2	14, 0.09, (0.05-0.14)	14, 0.09, (0.05-0.14)		

\*Dados expressos em N, frequência (IC 95%)

**Discussão:** A presença do alelo *CYP2A6\*1B* tem sido associada ao metabolismo rápido de nicotina, e conseqüentemente ao maior consumo de cigarros a fim de manter elevado os níveis plasmáticos de nicotina. A comparação de fumantes pesados com não fumantes não apresentou diferença significativa no conjunto da população ou nos grupos de "raça/cor". A falta de associação do *CYP2A6\*1B* com a dependência à nicotina não exclui a possibilidade de que o metabolismo mais rápido da nicotina nos portadores de *CYP2A6\*1B* possa afetar outros parâmetros do hábito tabagístico. É preciso continuar e aprofundar os estudos. Apoio Financeiro: FAF, CNPq., SWISS BRIDGE

**10.007**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

## 10.008

Estudo clínico para avaliação da segurança do uso do fármaco Enoxaparina Sódica produzida pelo Laboratório Blausiegel quando comparada ao Clexane produzida pelo Laboratório Sanofi-Aventis, pacientes com Insuficiência Renal Crônica. Juliato, E. G.<sup>1</sup>; Fontes, A. C. G.<sup>1</sup>; Raizer, V. A.<sup>1</sup>; Morosini, R. E.<sup>2</sup>; Silva, L. A. C. V.<sup>1</sup>; Bortolassi, L.<sup>3</sup>; Frederico, A.<sup>3</sup> - <sup>1</sup>L.A.L.Clinica- Pesquisa e desenvolvimento Ltda. - Pesquisa Clínica; <sup>2</sup>Clinica TOP de Nefrologia e Hemodiálise Ltda. - Pesquisa Clínica

**Introdução:** Hemodiálise é um processo de filtração e depuração de produtos metabólicos endógenos e exógenos do sangue. O controle do nível de anticoagulantes em pacientes Insuficientes Renais Crônicos (IRC) é indispensável para evitar a coagulação do sangue no circuito de diálise. Provas de coagulação como TTPa (Tromboplastina Parcial ativada) e prova de atividade do fator anti-Xa devem ser utilizados como substrato de proteção para esses pacientes. A enoxaparina sódica é uma antitrombina que atua como inibidora do fator Xa agindo diretamente na inativação da antitrombina. O objetivo do estudo foi verificar a segurança e a não inferioridade clínica do medicamento Enoxalow®, comparado ao produto Clexane®, através do efeito farmacodinâmico, evidenciado pela análise dos parâmetros TTPa e Anti-Xa. **Métodos:** O estudo foi do tipo paralelo, randomizado, duplo-cego e amostral sistemático. Após aprovação do Comitê de ética (CEP) e a assinatura do TCLE, 59 pacientes com IRC de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos que realizam tratamento de hemodiálise 3 vezes por semana e que se enquadraram dentro dos critérios de inclusão e exclusão do estudo, foram tratados com os medicamentos Clexane como produto Referência (R) e Enoxalow como produto Teste (T) durante 12 sessões consecutivas de hemodiálise na dose de 1 mg por kg. A atividade dos medicamentos foi verificada pela dosagem dos marcadores TTPa e anti-Xa e a segurança foi observada através das reações adversas e pela avaliação da função dos capilares. Os pacientes do estudo foram acompanhados clinicamente e laboratorialmente em todas as sessões de hemodiálise. **Resultados** Os parâmetros de eficácia, atividade anticoagulante, tolerabilidade da formulação, efeito farmacodinâmico e segurança em uso foram utilizados de fundamento para testes estatísticos de intercambialidade clínica entre as formulações. Os testes de não inferioridade e IC (95%) das medidas T em relação a R das variáveis ASCO-tq, Cmax e Tmax calculadas de RNI pode-se verificar a eficácia terapêutica da formulação teste (T) em relação a formulação referência (R). **Discussão:** Houve intercambialidade do produto teste (Enoxalow® produzido pelo Laboratório Blausiegel) ao produto comparador (Clexane® produzido pelo Laboratório Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.) relativo a segurança e eficácia das mesmas. Apoio Financeiro: Blausiegel Indústria e Comércio Ltda



## 10.009

Estabelecimento de linhagens celulares expressando os alelos CYP2C19\*1B e CYP2C19\*3 para ensaios de transleitura de codon de parada prematura. Fuchshuber-Moraes, M.<sup>1</sup>; Rosskopf, D.<sup>2</sup>; Rimbach, C.<sup>2</sup>; Suarez-Kurtz, G.<sup>1</sup> – <sup>1</sup>INCa - Farmacologia; <sup>2</sup>Universität Greifswald - Farmacologia

**Introdução:** Cerca de 70% dos distúrbios genéticos, tais como fibrose cística, distrofia muscular de Duchenne e alguns cânceres, apresentam mutações *nonsense* como uma de suas freqüentes causas. Estudos demonstram que os aminoglicosídeos têm a capacidade de diminuir a fidelidade do processo traducional, induzindo assim a transleitura de códons de parada prematura trazendo um possível benefício clínico aos pacientes, entretanto, esses compostos apresentam alto grau de toxicidade quando prolongadamente administrados. O objetivo deste trabalho é gerar um modelo de expressão *in vitro* dos alelos CYP2C19\*1B (wild type) e CYP2C19\*3 - cujo fenótipo farmacológico pode ser facilmente avaliado - no sentido de ter uma ferramenta experimental para testar outros compostos possivelmente indutores de transleitura. **Métodos:** O alelo CYP2C19\*3 foi gerado por mutação sítio-dirigida a partir do alelo selvagem CYP2C19\*1B. Ambos os alelos foram clonados em vetor de expressão retroviral. Linhagens celulares Hela e CHO foram transduzidas e posteriormente submetidas à pressão seletiva por antibiótico. Os ensaios de expressão de mRNA foram realizados em triplicata utilizando o sistema SYBRGreen e a expressão calculada pelo método de DDCT. A análise de expressão da proteína foi feita por *Western blotting*, porém o anticorpo utilizado não apresentou boa especificidade de ligação. **RESULTADOS:** Os ensaios de expressão mostram que em ambas as linhagens celulares transduzidas, os níveis de mRNA são significativamente maiores que nas células não-transduzidas, indicando que as transduções foram bem sucedidas. Embora a alta expressão de mRNA seja indicativa de que as células superexpressam os alelos alvo, é fundamental que seja feita uma análise quantitativa e funcional da proteína no sentido de verificar uma possível regulação pós-traducionais em função da superexpressão. **Discussão:** A utilização de alelos de interesse farmacogenético para geração deste modelo experimental é sustentada pelo acesso experimental ser plenamente viável, por apresentar uma clara relação genótipo-fenótipo e pelo fato de o fenótipo farmacológico ser simplesmente medido. Apoio Financeiro: CNPq, FAPERJ, CAPES, Swiss Brige Foundation

## 10.010

Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com carcinoma pulmonar em tratamento quimioterápico antineoplásico. Índio-do-Brasil, V.<sup>1</sup>; Vianna-Jorge, R.<sup>2</sup>; Couto, D. H.<sup>3</sup> - <sup>1</sup>CPQ/INCA - Farmacologia; <sup>2</sup>UFRJ - Farmacologia Básica e Clínica; <sup>3</sup>HCI/INCA - Farmácia

**Introdução:** O câncer de pulmão é a doença neoplásica mais freqüente no mundo e apresenta alta letalidade, em parte por conta do diagnóstico tardio. O tratamento quimioterápico, baseado em combinações de carboplatina ou cisplatina com etoposido, apresenta elevada toxicidade. Além disso, a faixa etária dos pacientes, em torno dos 60 anos, acrescenta dificuldades, relacionadas à co-morbidades e uso de medicamentos de suporte. **Objetivos:** 1) Registrar a ocorrência de reações adversas e o uso de medicamentos prescritos e não-prescritos ao longo do tratamento antineoplásico. 2) Avaliar possíveis interações medicamentosas potencialmente capazes de aumentar a toxicidade antineoplásica. **Métodos:** Foram incluídos 62 pacientes entre novembro de 2006 e dezembro de 2007. O acompanhamento farmacoterapêutico foi feito através de consultas ao prontuário e de entrevistas ao longo dos ciclos de quimioterapia para registro de reações adversas, uso de medicamentos prescritos e não-prescritos e uso de fitoterápicos, chás ou produtos naturais. O software SPSS foi usado para gerenciamento do banco de dados e para análises estatísticas. O teste do qui-quadrado foi usado para comparação de dados de freqüência. **Resultados:** As reações adversas com freqüência maior do que 10% entre os pacientes foram: alopecia (85,5%), anemia (74,2%), neutropenia (74,2%), náusea (67,7%), constipação (67,7%), vômito (50%), trombocitopenia (37,1%) e neutropenia (30,1%). A ocorrência de vômito foi mais freqüente com o uso de cisplatina/etoposido (81,8%) do que com carboplatina/etoposido (43,1%);  $\Delta = 38,7\%$ ;  $IC_{95\%} = 71,2\%$  a  $20,5\%$ . Já a trombocitopenia só foi observada com o uso de carboplatina/etoposido (45,1%). A freqüência das demais reações adversas foi similar para os dois protocolos. Em relação aos medicamentos de suporte, 61,3% dos pacientes usaram analgésicos opióides, o que justifica a alta prevalência de constipação, se comparada com o previsto para protocolos de associação de carboplatina ou cisplatina com etoposido (0-20%). Destacamos também a alta freqüência de uso de laxativos (64,5%), sendo 19,4% por prescrição médica, 14,5% por automedicação e 30,6% por prescrição médica e automedicação. **Discussão:** A alta freqüência de uso de laxativos por automedicação reflete a inadequação do tratamento de suporte, que só é feito quando já instalada a constipação. A implantação de tratamento profilático durante o curso da quimioterapia poderia minimizar esta reação adversa, contribuindo para melhoria da qualidade de vida. Apoio Financeiro: CNPQ, Ministério da Saúde/INCA

## 10.011

Feasibility evaluation of using microdialysis to determine isotretinoin dermis penetration. Bettoni, C. C.; Felippi, C.; Guterres, S.; Dalla Costa, T. UFRGS - Ciências Farmacêuticas

**Introduction:** Topically applied isotretinoin (ISO) is considered part of first-line therapy in mild to moderate acne. The transdermal penetration and the resulting systemic bioavailability of the topical ISO has not been widely considered (Krautheim and Gollnick, *Clin Pharmacokinet*, 42, 1287, 2003). Microdialysis has been successfully applied to assess cutaneous drug delivery of numerous substances. The aim of the present study was to evaluate microdialysis probes recovery *in vitro* and to determine the feasibility of using this technique to study ISO dermis penetration. **Methods:** The influence of perfusion flow rate (1.0-4.0  $\mu\text{L}/\text{min}$ ) and ISO concentration (0.2-1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) on the CMA 30 linear probes (n = 3 probes) relative recovery was determined by dialysis (drug gain by the probe,  $\text{RR}_D$ ) and retrodialysis (drug loss through the probe,  $\text{RR}_{RD}$ ) using a microinfusion Harvard PHD22/2000 pump. For the experiments the probes were placed in Petry's plates containing sterile phosphate buffer 0.05 M (pH 7.4,  $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ ) or drug ISO solution in the same media, depending on the method investigated. After the equilibration period, three consecutive samples (60  $\mu\text{L}$ ) were collected at 30 min intervals and assayed by a validated HPLC/UV method. Experiments were conducted to determine ISO binding to the probes inlet and outlet tubing as previously reported by our group (Araujo, J. Pharm. Biomed. Anal., DOI 10.1016/j.jpba.2008.02.05). **Results and Discussion:** ISO RR was method and flow rate dependent but concentration independent at the conditions investigated.  $\text{RR}_{RD}$  was 3.5 to 2.7 times higher than  $\text{RR}_D$  for perfusion flow rates varying from 1-4  $\mu\text{L}/\text{min}$ . The average apparent recoveries determined by  $\text{RR}_D$  and  $\text{RR}_{RD}$ , at flow rate of 2  $\mu\text{L}/\text{min}$  were  $25.9 \pm 1.7\%$  and  $77.0 \pm 2.2\%$ , respectively. The significant differences between RR determined by dialysis and retrodialysis observed *in vitro* are most likely due to ISO binding to the material of the MD membrane and/or the tubing due to the drug lipophilicity. At 2  $\mu\text{L}/\text{min}$  ISO binding to the inlet and outlet tubing was  $57.3 \pm 1.3\%$  and  $57.9 \pm 0.6\%$ , respectively. Alternatives to overcome this difficulty could be to add albumin to the perfusion fluid in order to bind the drug (Traunmüller *et al.*, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 843, 142, 2006) or mathematically model the binding and then discount it from the recoveries determined (Lindberger *et al.*, *Pharmacol Toxicol*, 91, 158, 2002). **Conclusions:** Due to ISO lipophilicity the drug binds to the microdialysis tubing difficulting the determination of microdialysis RR by dialysis and retrodialysis. Alternatives approaches to overcome this problem are under investigation. Apoio Financeiro: Capes

## 10.012

Alterações histopatológicas no útero de ratas tratadas com isotretinoína associada a anticoncepcional oral. Machado, V. C. C.<sup>1</sup>; Carvalho, L. R.<sup>1</sup>; Cordeiro, M. O.<sup>1</sup>; Martins, M. C. C.<sup>2</sup>; Sousa, K. M. M.<sup>3</sup>; Ibiapina, J. O.<sup>4</sup> - <sup>1</sup>NOVAFAPI - Fisiologia; <sup>2</sup>UFPI - Biofísica e Fisiologia; <sup>3</sup>UFPI - Clínica Geral; <sup>4</sup>NOVAFAPI - Patologia

**Introdução:** Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2008), o câncer do colo do útero, com aproximadamente 500 mil casos novos por ano no mundo, é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres. Fatores como o papilomavírus humano (HPV), promiscuidade, uso de medicamentos e uso prolongado do anticoncepcional oral podem causar displasias nessa região, pois podem expor a endocérvice criando um ambiente propício para fatores neoplásicos (Lima et al *Cad Saúde Pública* 22(10):2151-2156, 2006). O uso ambulatorial da isotretinoína para o tratamento da acne severa vem crescendo bastante. Por se tratar de droga muito teratogênica, seu uso deve ser, portanto, associado a um contraceptivo (Hendrix et al. *Clin Pharmacol Ther* 75(5):464-475, 2004). **OBJETIVO:** Avaliar os efeitos do tratamento combinado de isotretinoína e contraceptivos orais sobre o desenvolvimento de displasias em útero de ratas. **Metodologia:** Ratas Wistar virgens, de ciclo regular, com cerca de 60 dias de idade, foram distribuídas em 7 grupos de 10 animais, os quais foram tratados durante 120 dias com: isotretinoína – E1 (1mg/kg/dia s.c.); isotretinoína mais estradiol (0,25 mcg/kg/dia v.o.) e gestodeno – E2 (1mcg/kg/dia v.o.); isotretinoína mais estradiol (0,6 mcg/kg/dia v.o.) e ciproterona – E3 (30mcg/kg/dia v.o.); estradiol e gestodeno – E4; estradiol e ciproterona –E5; ou veículo nos grupos controle – C1 (água destilada) e C2 (óleo de milho). Ao final do tratamento, os animais foram sacrificados e o útero foi retirado para análise histopatológica. **RESULTADOS:** As análises revelaram presença de: metaplasia escamosa em 44,4% dos animais do grupo C1, 22,2% do C2, 50% do E1, 22,2% do E2, 10% do E3, 37,5% do E4 e 37,5% do E5; endométrio com infiltrado inflamatório rico em eosinófilos em 77,7% dos animais do grupo C1, 100% do C2, 90% do E1, 66,6% do E2, 60% do E3, 75% do E4 e 87,5% do E5; alterações endometriais em 44,4% do grupo E2, 60% do E3, 37,5% do E4 e 25% do E5. Apenas os grupos tratados com anticoncepcionais orais apresentaram alterações caracterizadas por decidualização. **DISCUSSÃO:** A metaplasia escamosa indica a substituição fisiológica do epitélio colunar evertido na ectocérvice por um epitélio escamoso recém-formado de células subcolunares de reserva, constituindo-se na área em que a maioria das manifestações de neoplasias ocorre. Embora tenha sido identificada metaplasia em animais dos diferentes grupos estudados, o uso combinado de isotretinoína e contraceptivos orais, no período e nas doses utilizados, não induziram o aparecimento de alterações displásicas em útero de ratas. Apoio Financeiro: Novafapi

### 10.013

Utilização da farinha de maracujá como adjuvante na manutenção da euglicemia e dos níveis de colesterol em pacientes diabéticos. Braga A.<sup>1</sup>; Brites, L.<sup>1</sup>; Campos, F.<sup>1</sup>; Teixeira, V. S.<sup>2</sup>; Araújo, B. V.<sup>1</sup> – <sup>1</sup>URI - Ciências da Saúde; <sup>2</sup>SMS - Programa de Apoio ao Diabético e ao Hipertenso

**Introdução:** Os estudos sobre os benefícios associados ao consumo de fibras solúveis começaram na década de 1970, com pesquisas demonstrando que, em comunidades nas quais o consumo era elevado, doenças como hipertensão, obesidade e distúrbios gastrintestinais eram menos freqüentes (Gonçalves MCR, Rev Bras Nutr Clin, v. 22, p.167-73, 2007). **Métodos:** O presente estudo piloto avaliou a eficácia de fibras solúveis presentes na farinha de maracujá na manutenção dos níveis glicêmicos, de colesterol e de triglicérides em pacientes diabéticos. Os pacientes foram alocados em dois grupos: Grupo tratado (n=17) e Grupo controle (n=15). O grupo tratado recebeu a 24 g de farinha da casca de maracujá diariamente, divididas em três tomadas, as quais foram administradas com água antes das principais refeições pelo período de 30 dias. Realizou-se coleta venosa nos tempos 0 e 30 dias após o início do tratamento dos grupos tratado e controle e as amostras foram submetidas à análise de parâmetros bioquímicos como glicose sérica, colesterol total, colesterol HDL e LDL, triglicérides e frutossamina e comparadas por teste-T (Sigma Stat<sup>o</sup> v.3.5.1.) Todos os experimentos foram realizados no Laboratório de Bioquímica Clínica da Universidade Regional Integrada e previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da URI (#042-04TCH-08). **Resultados:** Após o tratamento, observou-se redução estatisticamente significativa (p <0,05) apenas nos valores de colesterol total no grupo tratado em relação ao controle, com variação de 174,43 ± 55,75 mg/dL para 156,34 ± 46,81 mg/dL. Para os demais parâmetros bioquímicos não foram observadas alterações significativas. Os efeitos adversos freqüentes relatados pelos pacientes do grupo tratado foram diarreia, náusea e sonolência. **Discussão:** O presente resultado discorda do observado anteriormente em nosso grupo, em experimentos com ratos diabéticos, nos quais foi observado um efeito antihiperglicemiante pronunciado após a administração da farinha de maracujá. Esta discordância entre os efeitos pode estar associada ao baixo potencial de formação de um filme altamente viscoso na luz intestinal, o qual diminuiria a superfície de contato dos alimentos ingeridos com a mucosa gastrintestinal, dificultando a absorção de glicose (Sartorelli, Arq Bras Endocrinol Metab, v.50, p.415, 2006). Já a redução do colesterol, pode ser associada à capacidade da fibra solúvel em diminuir a quantidade de bile reabsorvida nos intestinos, e conseqüente, do colesterol. Os resultados apontam para a necessidade de mais avaliações para uma conclusão a cerca do real papel das fibras de maracujá no controle das dislipidemias em pacientes diabéticos.

#### 10.014

Quantitative determination of piplartine, an alkaloid amide from *Piper species*, in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to pharmacokinetics studies. Bezerra, D. P.<sup>1</sup>; Jabor, V. A. P.<sup>2</sup>; Schaab, E. H.<sup>2</sup>; Lima, M. A. S.<sup>3</sup>; Silveira, E. R.<sup>4</sup>; Lopes, N. P.<sup>2</sup>; Costa-Lotufo, L. V.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFC - Fisiologia e Farmacologia; <sup>2</sup>FCFRP-USP - Física e Química; <sup>3</sup>UFC - Química Orgânica e Inorgânica; <sup>4</sup>UFC - Química

**Introduction:** Piplartine, a known alkaloid amide isolated from *Piper species*, shows several pharmacological activities. A novel and sensitive high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS-MS) method has been developed for the quantitation of piplartine, a pharmacologically active alkaloid amide found in spices, in rat plasma. **Methods:** The plasma samples were performed by liquid-liquid extraction using toluene as extracting solvent and carbamazepine as internal standard. The chromatographic separation of piplartine was achieved using an isocratic mobile phase consisting of acetonitrile:water (70:30, v/v) plus 0.2% of glacial acetic acid flowing through C18 analytical column, at a flow rate of 1.0 mL/min. **Results and discussion:** The quantitation limit of 2.0 ng/mL was achieved using electrospray ionization in the positive ion mode with multiple reaction monitoring (MRM). The ion signals of  $m/z$  317.4>220.9 and 236.4>193.8 were measured for piplartine and internal standard, respectively. The sample preparation method provided a high extraction yield of piplartine and internal standard from rat plasma with absolute recovery values higher than 68 % at concentrations of 20, 625 and 1250 ng/mL with good reproducibility. Good linearity ( $r^2 = 0.9968$ ) was obtained for the entire calibration range of 2.0 to 2500 ng/mL of piplartine. Validation assays of the limit of quantification as well as for the intra-day and inter-day precision and accuracy values, calculated from three different sets of quality control samples were conformed to the international acceptance criteria for bioanalytical method validation. The validated method proved to be suitable for the analysis of piplartine in rat plasma after a single intraperitoneal dose of 50 mg/kg and represents an appropriate tool to further pharmacokinetic studies. Apoio Financeiro: CNPq, CAPES, BNB, FINEP, FUNCAP, and ICB.

## 10.015

Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of levofloxacin and gatifloxacin bactericidal activity against *Streptococcus pneumoniae* recurrent in community-acquired pneumonia. Tasso, L.<sup>1</sup>; de Andrade, C.<sup>2</sup>; Dalla Costa, T.<sup>1</sup> <sup>1</sup>UFRGS - Ciências Farmacêuticas; <sup>2</sup>UFRGS - Farmácia

**Introduction:** Although improvements in antibiotic and supporting treatment have occurred in the past years, community-acquired pneumonia (CAP) is an increasingly common reason for hospital admission and still remains a major cause of both mortality and morbidity worldwide. *Streptococcus pneumoniae* remains the most common etiologic agent.<sup>1,2</sup> Respiratory fluoroquinolones (levofloxacin and gatifloxacin) are effective antimicrobial agents indicated for the treatment of CAP.<sup>3</sup> Different strategies are used to evaluate antimicrobial dosing regimens such as PK/PD indices and PK/PD modeling. The aim of this work was to pharmacologically compare levofloxacin and gatifloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, by PK/PD modeling the time-kill curves obtained using an *in vitro* infection model. **Methods:** An *in vitro* infection model was used to simulate free pulmonary fluctuating concentrations expected after multiple dosing regimens of both drugs to human or constant concentrations multiples of MIC against *Streptococcus pneumoniae*. An  $E_{max}$  model was employed to fit the time-kill curves obtained using Scientist<sup>®</sup>. The PK/PD parameters and the PK/PD indices of the dosing regimens simulated were compared. **Results:** Levofloxacin  $EC_{50}$  ( $3.57 \pm 2.16$  mg/L) was higher than gatifloxacin ( $0.95 \pm 0.56$  mg/L) when multiple dosing regimens were simulated. Using constant concentrations, both drugs showed similar potency ( $EC_{50,levofloxacin} = 2.75 \pm 0.45$  mg/L;  $EC_{50,gatifloxacin} = 1.03 \pm 0.52$  mg/L). The  $k_{max}$  was statistically similar for both drugs independent of whether fluctuating ( $k_{max,levofloxacin} = 0.40 \pm 0.19$  h<sup>-1</sup>;  $k_{max,gatifloxacin} = 0.48 \pm 0.15$  h<sup>-1</sup>) or constant concentrations ( $k_{max,levofloxacin} = 0.34 \pm 0.06$  h<sup>-1</sup>;  $k_{max,gatifloxacin} = 0.39 \pm 0.23$  h<sup>-1</sup>) were simulated. None of the PK/PD indices was capable of predicting the infection outcome for all the situations investigated. **Discussion:** The PK/PD model was able to describe the effect of levofloxacin and gatifloxacin against *Streptococcus pneumoniae in vitro* for all the simulations investigated. Gatifloxacin was more potent than levofloxacin but both presented equivalent efficacy. The PK/PD indices were not able to predict or compare the different regimens outcomes observed. The PK/PD model can be used for simulating alternative regimens and optimizing therapy to treat community-acquired pneumonia. **References:** lochimescu OC *et al.*, *Int J Antimicrob Agents*, 24, 485, 2004. File TM. *Clin Microb Infection*, 12, 31, 2006. File TM *et al.* *Infect Dis Clin North Am*, 18, 993, 2004. Apoio Financeiro: CNPq/Brazil

## 10.016

Avaliação biofarmacêutica de duas formulações de liberação imediata contendo o fármaco classe II (BCS) loratadina. Campos, D. R.; Marchioretto, M. A. M.; Meurer, E. C.; Coelho, E. C.; Pedrazzoli Jr, J. UNIFAG-USF

**Introdução:** O objetivo desse trabalho foi avaliar a disposição cinética *in vitro* e *in vivo* de duas formulações de liberação imediata contendo o fármaco loratadina, um fármaco classe II de acordo com a Classificação Biofarmacêutica (BCS).

**Métodos:** As formulações teste e referência (contendo 10 mg de loratadina) foram avaliadas *in vitro* por meio de perfis de dissolução em 3 meios, cujos valores de pH foram 1.2, 4.5 e 6.8. Os perfis foram comparados considerando o modelo independente com cálculo dos parâmetros  $f_1$  e  $f_2$ . O estudo *in vivo* foi conduzido com 48 voluntários sadios após aprovação do protocolo pelo CEP da USF. Foram administrados 2 comprimidos de loratadina (10 mg) a cada voluntário, em dose única. O estudo foi aberto, randomizado e *cross-over*. As coletas foram realizadas até 48 h. As amostras foram quantificadas por LC-MS/MS. Os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$  foram calculados utilizando-se o software WinNonlin®. A análise estatística foi realizada considerando os limites de confiança de 0.8 – 1.25, estabelecidos pela ANVISA para a determinação da bioequivalência. **Resultados:** As formulações apresentaram perfis de dissolução semelhantes nos 3 meios em que foram avaliadas ( $f_2 \geq 50$ ). No meio de dissolução cujo pH era 1.2 as formulações apresentaram porcentagens dissolvidas acima de 85% em menos de 15 minutos. Desta forma, para tal meio, não foi aplicado o cálculo de  $f_2$ . O estudo de bioequivalência apresentou valores de médias geométricas e intervalos de confiança (I.C 90%) para os parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$  dentro dos limites de 0.8 – 1.25. **Discussão:** Os estudos *in vitro* demonstraram que as duas formulações (teste e referência) possuem a mesma cinética de dissolução nos 3 meios avaliados. A aplicação de tais meios de dissolução teve como objetivo mimetizar os diferentes valores de pH ao longo sistema gastrointestinal. O resultado obtido em pH 1.2, no qual as formulações permitiram a liberação do fármaco das formas farmacêuticas em menos de 15 minutos, pode ser explicado considerando-se as características físico-químicas da loratadina, que é uma base fraca com alta solubilidade (em água) em pH ácido. Além disso, os perfis de dissolução foram semelhantes em pH 6.8, meio utilizado para mimetizar a cinética de dissolução das formulações na primeira porção do intestino delgado (duodeno). Assim, tais dados, referentes a um fármaco classe II (BCS), permitiram inferir que tais formulações apresentariam a mesma cinética de dissolução *in vivo* e, conseqüentemente, seriam bioequivalentes. Tais conclusões foram possíveis por se tratar de um fármaco cuja solubilidade é fator limitante para a sua absorção. Apoio Financeiro: UNIFAG - USF



## 10.017

Avaliação da biodisponibilidade do artepillin C em humanos após o consumo de própolis de *Bacharis dracunculifolia*. Paulino, N.<sup>1</sup>; Scremin Paulino, A.<sup>2</sup>; Abreu, S. R. L.<sup>3</sup>; Pereira, M. R.<sup>4</sup>; Hori, H.<sup>5</sup> <sup>1</sup>UNIBAN/UNIBAVE - Curso de Farmácia; <sup>2</sup>UFSC - Controle de Qualidade; <sup>3</sup>Nectar Pharmaceuticals Ltda. - P&D; <sup>4</sup>Hospital e Maternidade Socimed Ltda. - Cardiologia; <sup>5</sup>University of Tokushima - Biological Science & Technology

A própolis de *Bacharis dracunculifolia* é uma resina natural produzida pelas abelhas, rica em compostos fenólicos. Estudos recentes relacionam o seu consumo à ação antioxidante e a redução do risco de surgimento de doenças cardiovasculares e câncer. Os compostos fenólicos, especialmente o Artepillin C<sup>®</sup>, patenteado pela indústria farmacêutica japonesa (Hayashibara Pharmaceutica Co, Okayama, Japão) demonstrou potente atividades antineoplásicas (KIMOTO, *Anticancer Res.* 21: 221, 2001), antioxidantes (Shimizu, *Arch. Biochem. Biophys.* 424: 181, 2004) e antiinflamatórias (Paulino, *Eur. J. Pharmacol.* 587: 296, 2008), todavia, dados clínicos demonstrando a sua biodisponibilidade ainda não foram investigadas em humanos. No presente estudo, avaliamos a disponibilidade plasmática do Artepillin C através de análise por HPLC, após a ingestão oral de cápsulas de extrato de própolis de *Bacharis dracunculifolia*, em pacientes humanos. Para isso foram utilizados voluntários de ambos os sexos (18-25 anos) saudáveis (n=10), que ingeriram 6 cápsulas gelatinosas contendo 600 mg de extrato seco padronizado de própolis de *B. dracunculifolia* à 45% de resina (equivalente a 28,8 mg de Artepillin C por g de extrato). Todos ficaram em repouso e sem a ingestão concomitante de alimentos nos períodos entre 0-4 horas após a tomada das cápsulas. Foram coletados 3,0 mL de sangue total de cada voluntário nos intervalos de tempo de 0, 1, 2, 4 e 24 horas após a tomada das cápsulas. O plasma (500 mL) foi separado imediatamente, desproteinizado usando metanol/água (5:1) e no filtrado reacional foram avaliados as quantidades do composto em seus respectivos tempos de coleta. Foram utilizados na detecção os equipamentos de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e como análise confirmatória a técnica de cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massa (CG-MS). Após o consumo das cápsulas contendo o extrato padronizado de própolis de *B. dracunculifolia* a concentração plasmática do Artepillin C aumentou de maneira significativa ( $P<0.05$ ) para 290, 220, 150, 20 ng/mL após 1, 2, 4 e 24 h, respectivamente, com um pico de concentração plasmática entre 1-2 h e com biodisponibilidade de 16,8%. Os nossos resultados demonstram pela primeira vez que o Artepillin C pode estar biodisponível após o consumo de extrato padronizado de própolis de *B. dracunculifolia*, em concentrações biologicamente ativas para justificar a atividade antioxidante, antiinflamatória e coadjuvante no tratamento do câncer.

### 10.018

Avaliação, *in vitro*, da absorção intestinal e da taxa de dissolução de ranitidina veiculada em comprimidos. Monteiro, R. F. UNISO - Farmácia - Fármacos e medicamentos

Introdução: A Avaliação da taxa de dissolução de fármacos é usada como um indicativo da biodisponibilidade de fármacos veiculados, principalmente, nas formas farmacêuticas sólidas. Entretanto, a permeabilidade do fármaco através da mucosa intestinal é um fator crítico na biodisponibilidade. A ranitidina, na forma de cloridrato, é facilmente solúvel e não deveria apresentar variações na taxa de dissolução. Excipientes de cápsulas e comprimidos, bem como os procedimentos de fabricação, se não forem adequadamente selecionados podem influenciar na atividade biológica de medicamentos, aumentando ou diminuindo a taxa de dissolução e a absorção do fármaco. O objetivo deste trabalho foi confrontar resultados entre a taxa de dissolução e a permeabilidade intestinal da ranitidina veiculada em comprimidos comercializados com a denominação de Similar (SI), Genérico (GN) e Referência (RF). Métodos: Os comprimidos de ranitidina foram adquiridos no comércio farmacêutico. O critério de escolha garantiu que o prazo de validade dos medicamentos fosse equivalente. O modelo do saco intestinal invertido foi utilizado para avaliar, *in vitro*, a permeação da ranitidina através da mucosa intestinal. A taxa de dissolução foi conduzida seguindo a Farmacopéia Brasileira. Condições "sink" foram mantidas durante o teste. As amostras foram retiradas do meio de dissolução com intervalos de 5, 10, 20, 40 e 60 min. Resultados: As diferenças entre as taxas de dissolução dos medicamentos não foram significativas. Contudo a absorção da ranitidina, através da mucosa do saco intestinal invertido, foram  $0,03 \pm 0,006$ ,  $0,08 \pm 0,0072$  e  $0,12 \pm 0,012$  mg/mL, respectivamente para SI, GN e RF. Conclusões: Enquanto os resultados da taxa de dissolução mostram uma equivalência entre os comprimidos comercializados sob a designação de SI, GN ou RF, a absorção intestinal indica que estes medicamentos não são bioequivalentes. Os excipientes dos comprimidos embora não interfiram na taxa de dissolução podem condicionar a permeação através da membrana intestinal, alteando a biodisponibilidade do fármaco. Apoio Financeiro: Entidade Financiadora: Probic-UNISO, FAPESP

## 10.019

Pharmacokinetic evaluation of a benzopyran from *Hypericum polyanthemum* (HP1) in rats. Azeredo, F. J.<sup>1</sup>; von Poser, G. L.<sup>2</sup>; Rates, S. M. K.<sup>3</sup>; Dalla Costa, T.<sup>3</sup> <sup>1</sup>UFRGS - Farmácia; <sup>2</sup>UFRGS - Matéria-Prima; <sup>3</sup>UFRGS - Ciências Farmacêuticas

**Introduction:** *H. polyanthemum* extract presented monoamine oxidase inhibitory (MAOI) activity *in vitro* and displayed anti-nociceptive effect in the hot-plate test after oral dosing HP1 90 mg/kg (Viana, A.F. *et al.* Braz. J. Med. Biol. Res. 36, 631, 2001). Three new benzopyrans (HP1, HP2 and HP3) identified in *H. polyanthemum* extract (Ferraz, A.B.F. *et al.* *Phytochemistry*. 57, 1227, 2001) are probably related to the anti-nociceptive properties. The aim of this study was to determine HP1 pharmacokinetic (PK) properties after i.v. dosing to rats. **Methods:** Animal experiments were approved by UFRGS Ethics in Research Committee (2006615). An HPLC/UV method was developed and validated to quantify HP1 in rat plasma (FDA *Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation*, 2001). A C18 column (Nova Pack®) was used as stationary phase. The mobile phase, consisting of acetonitrile:water (75:25, v/v), was pumped through the Waters® HPLC system at a flow rate 1.0 mL/min, with detection at 259 nm. Plasma samples (100 µL) were deproteinized with cold acetonitrile (1:2) followed by vortexing and centrifugation (12.000 rpm, 10 min) and 50 µL supernatant aliquots were injected. Calibration curves were prepared in the range of 2-50 µg/mL. PK was investigated after i.v. dosing of HP1 20 mg/kg to male Wistar rats (n = 6). Blood samples were collected from the lateral tail vein up to 6 h. Compartmental (Scientist® v. 2.01) and non-compartmental (Excel® 2003) analysis of the individual profiles were performed for PK parameters determination. **Results and Discussion:** No interference peaks from plasma or metabolites were observed in the chromatograms showing the method's specificity. Concentration–peak area response was linear ( $R^2 > 0.99$ ) over the concentration range investigated, with LLOQ of 2 µg/mL. The within- and between-day precision, expressed as the relative error, were smaller than 15 and 12%, respectively, for all concentrations investigated. The method was considered validated according to FDA criteria. HP1 plasma profiles exhibited a rapid distribution phase followed by a slower elimination phase, compatible with a two compartment model. PK parameters determined by non-compartmental analysis showed  $k$  of  $0.003 \pm 0.001 \text{ h}^{-1}$ ,  $t_{1/2}$  of  $3.2 \pm 1.2 \text{ h}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  of  $4308 \pm 529 \text{ µg}\cdot\text{min/mL}$ ,  $CL_{\text{tot}}$  of  $4.7 \pm 0.6 \text{ mL/min/kg}$ ,  $V_{d_{ss}}$  of  $3.00 \pm 0.49 \text{ L/kg}$  and MRT of  $4.6 \pm 1.4 \text{ h}$ . Compartmental analysis showed similar values ( $\alpha = 0.05$ ). **Conclusions:** The HPLC/UV method developed to quantify HP1 in plasma is specific, precise, and accurate. The absence of significant differences between the PK parameters determined by non-compartmental and compartmental approach confirmed that the drug distribution follows a two compartment model after i.v. dosing. Supported by: IFS/Suécia (F/3425-1), PIBIC CNPq/Brazil. Apoio Financeiro: IFS/Suécia (F/3425-1), PIBIC CNPq/Brazil.

## 10.020

Assessment of nanoencapsulated isotretinoin penetration into human *Stratum corneum* by tape-stripping. Felippi, C.; Bettoni, C. C.; Oliveira, L. K.; de Andrade, C.; Guterres, S. S.; Dalla Costa, T. UFRGS - Ciências Farmacêuticas

**Introduction:** Isotretinoin (13-*cis*-retinoic acid) (ISO) is a retinoid approved for the treatment of severe recalcitrant nodular acne. Topical application of the drug, however, leads to dermal irritation and itching. Nanoparticles present advantages for topical application because they can reduce side effects, increase dermal penetration, and produce sustained release of the drug. Tape-stripping of human stratum corneum (SC) has been used to measure percutaneous penetration of drugs. **Objective:** The objective of this work was to compare, by tape-stripping, the human skin penetration of ISO free and nanoencapsulated formulate as a hydrophilic gel for topical application. **Methodology:** Natrosol<sup>®</sup> gels containing ISO-loaded nanocapsules and free drug suspensions (0.05%) were developed and characterized. ISO nanocapsules suspension was prepared by nanoprecipitation of pre-formed polymers. The organic phase, consisting of acetone solution containing triglycerides, ISO, BHT, sorbitan monostearate and poly( $\epsilon$ -caprolactone) was added into an aqueous solution containing polysorbate 80. Free drug suspension was prepared only with acetone, polysorbate 80, ISO and water. For tape-stripping, four skin sites (16 cm<sup>2</sup>/each) on the ventral forearms of 23 healthy volunteers with no history of dermatological disease, aged 23-33 years were treated for 15 min, 1 h, 3 h or 6 h using both gels. The SC was sequentially stripped 14 times with contact adhesive tape (Scotch<sup>®</sup>, 3M, 45 mm), which was pressed to the skin by rubbing it back and forth 10 times with a spatula. The tapes were extracted with acetonitrile and the ISO content in the gels and in the tapes was quantified using a validated HPLC/UV method. **Results:** Nanocapsules presented particle size around 230 nm, pH 6.33, zeta potential of -9.1 mV, polydispersion index of 0.12 and around 100 % encapsulation efficiency. On average, the first tape strip removed 65.6  $\pm$  7.6 % of the total applied ISO dose independently of the time of exposure or formulation investigated. Nanoencapsulation did not prolong ISO release to the viable skin. Difference in skin retention was seen only at 15 min after application, when the gel containing encapsulated ISO (27.3  $\pm$  1.08%) showed higher SC retention than the gel containing free drug (20.8  $\pm$  2.46%). This result is probably due to the smaller particles sizes in nanocapsule formulation. Further studies will confirm this hypothesis. **Conclusions:** Nanoencapsulated and free ISO showed similar SC retention when applied as Natrosol<sup>®</sup> gels to human skin. Apoio Financeiro: Rede Nanocosméticos/CNPq

## 10.021

Influência do pH e solventes farmacêuticos na estabilidade química do deflazacort. Scremin Paulino, A.; Kuminek, G.; Tagliari, M. P.; Segatto, M. A.; Cardoso, S. G. <sup>1</sup>UFSC - Farmácia - Controle de Qualidade; <sup>2</sup>UFSC- Controle de Qualidade

O deflazacort (DFZ) é um glicocorticoide derivado da prednisolona utilizado para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas. Tem demonstrado menos efeitos adversos quando comparado a prednisolona ou outros corticosteróides. No Brasil são encontradas somente as formas sólidas, incluindo comprimidos e cápsulas manipuladas. Formulações líquidas são mais difíceis de estabilizar devido a maior degradação dos fármacos neste meio. Não foram encontrados estudos de estabilidade do DFZ em literaturas científicas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a degradação do fármaco em condições de estresse, em diferentes pHs e na presença de solventes farmacêuticos, visando subsidiar o desenvolvimento de formulações líquidas. DFZ foi submetido a condições de hidrólise ácida (HCl 0,1N) e hidrólise básica (NaOH 0,1N) à temperatura de 37°C. A hidrólise neutra foi realizada em meio aquoso, sob refluxo, à temperatura de 100°C. As amostras foram avaliadas nos tempos 0, 1, 2, 4 e 24 horas. Para avaliação do pH de melhor estabilidade, o DFZ foi mantido, na temperatura de 37°C, em tampão acetato de sódio (pH 4,1; 4,5; 5,0; 5,4) e tampão fosfato monobásico de potássio (pH 6,8), com e sem adição de sorbitol, e em polietilenoglicol-400 (PEG-400) e glicerina. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência, usando as seguintes condições: coluna RP<sub>18</sub> (250 x 4,6 mm, 4 µm tamanho partícula), água:acetonitrila (60:40, v/v) como fase móvel, fluxo de 1 mLmin<sup>-1</sup> e detecção no comprimento de onda de 244 nm. O DFZ demonstrou ser mais estável em condições de estresse ácido quando comparado ao alcalino. O percentual de degradação foi de 39,31% após 24 horas em meio ácido, e de 99%, já no tempo zero, em meio alcalino, havendo a formação de um único pico adicional ao do DFZ, sugerindo a formação de um único produto de degradação, o qual se degrada em função do tempo de exposição, levando à formação de outros picos adicionais. O pH de melhor estabilidade foi em tampão acetato de sódio pH 5,0. Quando submetido à temperatura de 37°C na presença de sorbitol, PEG-400 ou glicerina, observou-se uma redução significativa da degradação. Em tampão acetato de sódio pH 5,0 o percentual de degradação foi de 22,8% após 24h, enquanto na presença de sorbitol, PEG-400 e glicerina os percentuais obtidos foram, respectivamente, de 11,0%; 6,0% e 10,0%. Os resultados obtidos demonstraram que variações nos solventes farmacêuticos e pH interferem drasticamente na estabilidade química do DFZ. Com base nos resultados obtidos, suspensões contendo DFZ estão sendo desenvolvidas e submetidas a novos estudos de estabilidade para investigar o comportamento do fármaco na formulação.

## 10.022

Disposition of the enantiomers of chloroquine and its main metabolite desethylchloroquine in rats. Magalhães, I. R. S.; Vercesi, J. A.; Jabor, V. A. P.; Bonato, P. S. <sup>1</sup>FCFRP-USP - Física e Química

**Introduction:** Chloroquine (CQ), a chiral drug administered as a racemate, has been used in the treatment of malaria and rheumatic diseases for many years. Despite the lack of enantioselectivity in its action *in vitro*, some studies suggest the ability of the enantiomers to cause certain adverse effects. Furthermore, CQ presents enantioselective pharmacokinetic properties in humans and rabbits. The main metabolite of CQ is desethylchloroquine (DCQ), which is also chiral and pharmacologically active. Therefore, the aim of this study was to verify the disposition of the enantiomers of CQ and DCQ in rats. **Methods:** Aqueous solution of racemic CQ diphosphate was given orally to male Wistar rats ( $n = 3$ ) in a single dose of 20 mg/kg and blood samples were collected over a period of 24 hours. The enantiomers of CQ and DCQ were determined in plasma by a previously validated enantiospecific HPLC assay. **Results:** The disposition of CQ and DCQ in rats was found to be enantioselective. The concentrations of (+)-(S)-CQ were higher than those of the (-)-(R)-CQ while the concentrations of (+)-(S)-DCQ were lower than those of the antipode. **Discussion:** These results could be explained from both a preferential metabolism, yielding greater formation of (-)-(R)-DCQ from (-)-(R)-CQ, and a selective renal excretion seen in rats. Moreover, these findings are in good agreement with a published study about the enantioselective metabolism of CQ in rats. Apoio Financeiro: CNPq, FAPESP

### 10.023

Pharmacokinetics evaluation of nanoencapsulated indomethacin ethyl-ester after intravenous administration to Wistar rats. Cattani, V. B.; Pohlmann, A.; Dalla Costa, T. UFRGS - Ciências Farmacêuticas

**Introduction:** Indomethacin ethyl ester (IndOEt) is an indomethacin (IndOH) derivative with *in vitro* selectivity to COX-2. In the rat paw edema essay, IndOEt, when loaded in nanocapsules (IndOEt-NC), demonstrated anti-inflammatory activity slightly lower than IndOH for same dose after oral administration. When the pharmacokinetics of IndOEt-NC was evaluated after oral dosing, it was shown that IndOEt was not protected by the nanocarriers. **Objectives:** This study aimed to investigate IndOEt-NC pharmacokinetics and the *in vivo* formation of IndOH after intravenous dosing. **Methodology:** Animal experiments were approved by UFRGS Ethics in Research Committee (# 2005478). IndOEt-NC (1.0 mg/mL) was prepared by nanoprecipitation using poly( $\epsilon$ -caprolactone) and Mygliol®. Male Wistar rats received IndOEt-NC 5 mg/kg (n = 5) by i.v. injection. The control group received IndOH 10 mg/kg in aqueous suspension by i.v. route (n = 9). Blood samples were withdrawn from the lateral tail vein up to 24 h. IndOEt and IndOH plasma levels were determined by a validated HPLC/UV method. Non-compartmental and compartmental analysis of the individual plasma profiles were conducted using Excel® 2003 and Scientist® 2.01, respectively. **Results and Discussion:** The nanocapsules presented IndOEt content of 1.04 mg/mL, pH of 5.6 and particle size around 267 nm. After IndOEt-NC i.v. dosing, only IndOH was detected in plasma, probably due to fast ester hydrolysis, as previously observed after oral administration. IndOH plasma levels after IndOEt-NC dosing were lower than those obtained after IndOH administration, already tanking the dose difference into consideration, what could be explained by the significant increase in clearance observed ( $CL_{tot, IndOH}$  after IndOEt-NC dosing =  $0.032 \pm 0.007$  L/h/kg;  $CL_{tot, IndOH} = 0.022 \pm 0.005$  L/h/kg). The increased IndOH clearance is probably related to a fast IndOEt-NC uptake by the mononuclear phagocytic system (MPS). The volume of distribution was also significantly higher after IndOEt-NC than after IndOH dosing ( $0.32 \pm 0.09$  L/kg;  $0.19 \pm 0.03$  L/kg) ( $\alpha = 0.05$ ). The alterations in clearance and volume of distribution after IndOEt-NC dosing lead to an unaffected IndOH half-life ( $6.3 \pm 2.4$  h), similar to that obtained after IndOH dosing ( $6.8 \pm 2.0$  h). **Conclusions:** After i.v. administration, IndOEt-NC was quickly converted into IndOH. The nanocarrier did not protect the ester from hydrolysis but altered IndOH clearance and volume of distribution. Studies in progress indicate that, besides a faster uptake by the MPS, drug targeting to the central nervous system is a plausible explanation for the pharmacokinetic alterations observed. **Acknowledgments:** CAPES/Brazil.

**10.024**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**



## 10.025

Evaluation of the plasma pharmacokinetic profiles of nanocapsules loaded with valproic acid and coated with chitosan or PEG 6000. Freddo, R.; Guterres, S. S.; Dalla Costa, T. UFRGS - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

**Introduction:** Valproic acid (VA), a widely used antiepileptic agent in the pediatric population due to its broad therapeutic spectrum, is limited by a 1/800 incidence of fatal hepatotoxicity in children under two years old. Stealth polymeric nanoparticles coated with chitosan (CHS) or high molecular weight polyethyleneglycol (PEG) can protect the drug from macrophages uptake and alter its pharmacokinetics (PK), increasing the passage through the blood-brain barrier.

**Objective:** Viewing to reduce the dose and increase brain penetration, this study aimed to developed and evaluate the plasma profiles of two suspensions of poly- $\epsilon$ -caprolactone nanocapsules (NC) loaded with VA and coated with CHS or PEG 6000 after dosing to rats.

**Methodology:** NC were prepared by nanoprecipitation and physico-chemically characterized. Animal experiments were approved by UFRGS Ethics in Research Committee (#2005407). PK plasma profiles were investigated in three groups (n = 6/group) of Wistar rats iv dosed with VA 15 mg/kg: G1 received NC coated with CHS, G2 received NC coated with PEG 6000, G3 (control group) received an equivalent dose of VA in solution. Blood samples were collected at pre-determined times and VA was quantified in plasma by a validated HPLC/fluorescence method. PK parameters were compared by ANOVA ( $\alpha = 0.05$ ). **Results:** NC coated with CHS and PEG 6000 showed particle sizes of  $123.20 \pm 1.45$  and  $142.0 \pm 2.0$  nm, dispersion index of  $0.190 \pm 0.025$  and  $0.150 \pm 0.01$ , zeta potential of  $6.85 \pm 1.56$  and  $-9.8 \pm 0.6$  mV, pH of  $4.2 \pm 0.02$  and  $4.8 \pm 0.04$ , and entrapment efficiency of 98 and 90% (v/v) considering a drug content of 4.9 and 4.5 mg/mL, respectively. PK plasma profiles were described by a two compartment model and the following parameters were determined for G1, G2 and G3: distribution rate constant ( $\alpha$ ) of  $0.19 \pm 0.07$ ,  $0.24 \pm 0.05$ ,  $0.059 \pm 0.024$ ,  $0.19 \text{ min}^{-1}$ ; elimination rate constant of ( $\beta$ ) of  $0.024 \pm 0.012$ ,  $0.029 \pm 0.004$ ,  $0.0069 \pm 0.0054 \text{ min}^{-1}$ ; volume of distribution ( $V_{d_{ss}}$ ) of  $109.1 \pm 55.0$ ,  $61.7 \pm 8.2$ ,  $133.9 \pm 98.6 \text{ mL/kg}$ ; total clearance ( $CL_{tot}$ ) of  $4.7 \pm 2.5$ ,  $2.1 \pm 0.1$ ,  $2.6 \pm 1.7 \text{ mL/min/kg}$  and half-life time ( $t_{1/2}$ ) of ;  $28.9 \pm 14.5$ ,  $23.9 \pm 3.3$ ,  $100.4 \pm 78.0 \text{ min}$ , respectively. The statistical analysis of the PK parameters showed that a and b were statistically higher for the formulations than for the VA solution, leading to a faster disappearance of the drug from plasma ( $t_{1/2}$ ) for this two groups. The animals treated with both NC were more lethargic than the control group suggesting higher penetration to the brain. This hypothesis is under investigation. **Conclusions:** NC formulated altered the plasma profiles of VA leading to faster tissue distribution and elimination.

**10.026**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

### 10.027

Aerobic exercise enhances nitric oxide formation in patients with metabolic syndrome. Gomes, V. A.<sup>1</sup>; Casella-Filho, A.<sup>2</sup>; Da Luz, P. L.<sup>2</sup>; Chagas, A. C.<sup>3</sup>; Tanus-Santos, J. E.<sup>3,1</sup>FMC-UNICAMP; <sup>2</sup>InCoR-FMUSP; <sup>3</sup>FMRP-USP - Farmacologia

Metabolic syndrome (MetS) denotes a clustering of risk factors that may affect nitric oxide (NO) bioavailability and predispose to cardiovascular diseases, which are delayed by exercise training. However, no previous study has examined how MetS affects markers of NO formation, and whether exercise training increases NO formation in MetS patients. Here, we tested these two hypotheses. We studied 48 sedentary individuals: 20 healthy controls and 28 MetS patients. Eighteen MetS patients were subjected to a 3-month exercise training (E+group), while the remaining 10 MetS patients remained sedentary (E-group). The study protocol was approved by USP – CAPPesq Ethics Committee (number 547/05). The plasma concentrations of nitrite, cGMP, and ADMA (asymmetrical dimethylarginine; an endogenous nitric oxide synthase inhibitor), and the whole blood nitrite concentrations were determined at baseline and after exercise training using an ozone-based chemiluminescence assay, and commercial enzyme immunoassays. Thiobarbituric acid reactive species (TBA-RS) were measured in the plasma to assess oxidative stress using a fluorometric method. We found that, compared with healthy subjects, patients with MetS have lower concentrations of markers of NO formation, including whole blood nitrite, plasma nitrite, and plasma cGMP, and increased oxidative stress (all  $P < 0.05$ ). Exercise training increased the concentrations of whole blood nitrite (from  $242 \pm 33$  nM to  $465 \pm 64$  nM;  $P < 0.05$ ) and cGMP (from  $10.4 \pm 1.6$  fmol/ $\mu$ L to  $13.9 \pm 1.9$  fmol/ $\mu$ L;  $P < 0.05$ ), and decreased both oxidative stress (from  $8.08 \pm 0.52$  nmol/mL to  $6.60 \pm 0.33$  nmol/mL;  $P < 0.05$ ) and the circulating concentrations of ADMA (from  $1.96 \pm 0.11$   $\mu$ mol/L to  $1.73 \pm 0.09$   $\mu$ mol/L;  $P < 0.05$ ). These findings show clinical evidence for lower endogenous NO formation in patients with MetS, and for improvements in NO formation associated with exercise training in MetS patients. Apoio Financeiro: CNPq

## 10.028

Estudo de associação de polimorfismos do VEGF com Insuficiência Renal Crônica. Ishizawa, M. H.; Metzger, I. F.; Marson, B; Izidoro-Toledo, T. C.; Tanus-Santos, J. E. <sup>1</sup>FMRP-USP - Farmacologia

**Introdução:** A insuficiência renal crônica (IRC) é uma condição complexa, com múltiplos fatores causais e associada a altas taxas de mortalidade. Trata-se de uma condição bastante prevalente, com custo elevado para a saúde pública. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) é um mediador-chave da angiogênese e um importante fator de manutenção da integridade vascular do sistema renal. Nosso estudo busca elucidar o possível papel dos polimorfismos do gene VEGF na predisposição à IRC, pela comparação da distribuição haplotípica envolvendo três polimorfismos relevantes do gene do VEGF: rs2010963: G-634C; rs699947: C-2578A; rs1570360: G-1154A em voluntários saudáveis e pacientes com Insuficiência Renal Crônica. **Materiais e Métodos:** Estudamos 110 voluntários saudáveis (Controle) e 105 pacientes com Insuficiência Renal (IR) com idade entre 18 e 75 anos. O DNA foi extraído de amostras de sangue e os genótipos determinados por Real Time-PCR (Taqman, Applied Biosystems). As frequências haplotípicas foram obtidas com o software PHASE 2.1.

**Resultados:** Foram comparadas as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas entre dois grupos de voluntários: Controle e IR. As frequências haplotípicas associando os polimorfismos C1686G, A793C e A73G do gene do VEGF foram, para os grupos Controle e IR, respectivamente: H1 (CAA)=2,4% e 0,0%; H2(CAG)=0,0% e 0,0%; H3(CCA)=0,0% e 0,0%; H4(CCG)=34,3% e 38,1%; H5(GAA)=35,2 e 40,5 e H6(GAG)=3,2% e 0,0%; H7(GCA)=1,9% e 0,0%; H8(GCG)=22,8% e 21,4%. Ao compararmos os grupos Controle e IR, não observamos diferenças significativas quanto às frequências estudadas (todos com  $p > 0,05$ , teste Qui-quadrado). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que os polimorfismos do gene do VEGF estudados não apresentam associação com Insuficiência renal, visto que as frequências genotípicas e alélicas observadas são semelhantes entre os grupos. (Obs.: Projeto Aprovado pelo CEP - HCRP, nº 10090/2007). Apoio Financeiro: FAPESP, CNPq and Capes

**10.029**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**

### 10.030

Polimorfismos do gene *PTGS2* em brasileiros e risco de desenvolvimento de câncer de mama. Piranda, D. N.<sup>1</sup>; Festa, J. S.<sup>1</sup>; Tomaz, A. A.<sup>1</sup>; Vianna-Jorge, R.<sup>2</sup> <sup>1</sup>INCa - Farmacologia; <sup>2</sup>UFRJ - Farmacologia Básica e Clínica

**Introdução:** A enzima inflamatória ciclooxigenase-2 (COX-2) está presente em diversos tipos de câncer, sendo associada à progressão, potencial de invasão e metástase. A COX-2 é codificada pelo gene *PTGS2* (1q25.2-q25.3), que é polimórfico e apresenta variações na região promotora (RP) e na região 3'-não traduzida (3'-UTR). Tais variantes podem contribuir, respectivamente, para aumentar a transcrição ou a estabilidade do RNAm, aumentando quantidade de COX-2 e o risco de desenvolvimento de câncer. A frequência de polimorfismos *PTGS2* varia entre grupos étnicos e, até o momento, não há informações quanto à distribuição genotípica em brasileiros saudáveis ou com câncer. **Objetivos:** Caracterização de variações no gene *PTGS2* em brasileiros e avaliação quanto ao risco de desenvolvimento de câncer de mama. **Métodos:** 1) Rastreamento, em 67 voluntários sadios, de polimorfismos na RP (1,7Kb) e na região 3'-UTR, usando dHPLC ou PCR-RFLP; 2) Seleção de polimorfismos com frequência maior que 10% e análise da distribuição genotípica em mais 215 voluntários (282 total); 3) Estudo caso-controle, com 131 voluntárias sadias e 216 pacientes com câncer de mama, para avaliação de risco associado aos polimorfismos selecionados. **Resultados:** No rastreamento inicial, foram identificados nove polimorfismos já descritos em outras populações, com as seguintes frequências alélicas: -1290AG (0,22), -1195AG (0,15), -1131GA (0,007), -765GC (0,32), -604TC (0,015), -163CG (0,02) e -62CG (0,007), 8473TC (0,22) e 9850AG (0,01). Todas as distribuições genotípicas estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Os polimorfismos -1290AG, -1195AG, -765GC e 8473TC foram selecionados e suas frequências alélicas confirmadas. O polimorfismo 8473TC foi o único que apresentou diferença de distribuição genotípica em função da cor de pele ( $P = 0,034$ ), sendo menos freqüente em brancos (0,19; IC<sub>95%</sub>: 0,13-0,25) do que em pardos (0,31; IC<sub>95%</sub>: 0,23-0,39) ou pretos (0,33; IC<sub>95%</sub>: 0,25-0,42). No estudo caso-controle, as frequências alélicas dos polimorfismos -1290AG, -1195AG, -765GC e 8473TC foram, respectivamente, 0,16 (IC<sub>95%</sub> 0,11-0,21), 0,13 (IC<sub>95%</sub> 0,09-0,18), 0,31 (IC<sub>95%</sub> 0,25-0,37), 0,24 (IC<sub>95%</sub> 0,18-0,30) em voluntárias sadias e 0,17 (IC<sub>95%</sub> 0,13-0,20), 0,10 (IC<sub>95%</sub> 0,07-0,13), 0,31 (IC<sub>95%</sub> 0,26-0,35) e 0,31 (IC<sub>95%</sub> 0,26-0,35) em pacientes. Encontramos aumento de risco para câncer de mama relacionado ao polimorfismo 8473TC, com *odds ratio* (OR) de 1,73 (IC<sub>95%</sub> 1,08-2,77;  $P = 0,024$ ) para a população total e OR de 2,54 (IC<sub>95%</sub> 1,21-5,32;  $P = 0,017$ ) para mulheres brancas. **Discussão:** Os resultados sugerem que o polimorfismo 8473TC do gene da COX-2 pode estar associado a maior risco de desenvolvimento de câncer de mama em brasileiras. Apoio Financeiro: FAPERJ, CNPq, FAF e CAPES.

### 10.031

ABCB1 polymorphisms have no impact on the concentrations of lopinavir and ritonavir in blood, semen and saliva of HIV-infected men under stable antiretroviral therapy. Estrela, R. C. E.<sup>1</sup>; Ribeiro, F. S.<sup>1</sup>; Barroso P. F.<sup>2</sup>; Tuyama M.<sup>2</sup>; Gregório S. P.<sup>3</sup>; Dias-Neto, E.<sup>3</sup>; Suarez-Kurtz, G.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>INCA - Farmacologia; <sup>2</sup>HUCFF-UFRJ - Medicina Preventiva; <sup>3</sup>USP - Psiquiatria

**Introduction:** Lopinavir and ritonavir are included in several highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens for HIV infection. These drugs are substrates, and may also inhibit and/or induce the P-glycoprotein (ABCB1) transporter, encoded by the highly polymorphic *ABCB1* gene. We investigated the impact of three common exonic *ABCB1* polymorphisms on the concentrations of lopinavir and ritonavir in blood, semen and saliva of HIV-infected men under stable HAART containing ritonavir-boosted lopinavir. **Methods:** Blood, semen and saliva samples were collected from 113 subjects, 30 to 5 min before the scheduled morning dose of lopinavir/ritonavir, and drug concentrations were measured using LC/MS/MS. The 1236C>T, 2677G>T/A and 3435C>T polymorphisms were genotyped using the single base extension/termination method, and *ABCB1* haplotypes were statistically inferred. **Results:** Median (25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup> percentile) trough concentrations (ng/ml) of lopinavir in plasma, semen and saliva were 6,326 (4,070 – 8,617), 286.0 (128.4 – 475.5) and 72.7 (38.0 - 119.6), respectively. The corresponding concentrations (ng/ml) for ritonavir were 261.8 (172.2 – 398.6), 17.7 (9.2 – 27.6) and 5.3 (3.2 – 9.0), respectively. The concentrations of lopinavir or ritonavir in plasma, semen and saliva were not influenced by any of the *ABCB1* polymorphisms evaluated nor by the number of copies of the referent C/G/C haplotype at these loci. Statistically significant, but weak to moderate correlations ( $r^2 = 0.06 - 0.40$ ) were observed between the concentrations of each protease inhibitor in plasma versus semen or saliva, and between semen and saliva. **Conclusions:** The *ABCB1* 1236C>T, 2667G>T/A and 3435C>T genotypes are not predictors of lopinavir and ritonavir concentrations in blood plasma, semen or saliva of HIV-infected men under stable HAART treatment. The concentrations of lopinavir and ritonavir in saliva are not reliable predictors of these drugs' concentration in semen. Apoio Financeiro: CNPq, FAPERJ e Swiss Bridge Foundation

### 10.032

A fadiga de TOF induzida pelo pancurônio, d-tubocurarina e hexametônio em preparações neuromusculares de ratos depende de suas afinidades relativas pelos receptores nicotínicos e muscarínicos pré-sinápticos. Pereira, M. W.<sup>1</sup>; Bornia, E. C. S.<sup>1</sup>; Ambiel, C. R.<sup>2</sup>; Alves-do-Prado, W.<sup>1</sup> UEM - Farmácia e Farmacologia; <sup>2</sup>UEM - Ciências Morfofisiológicas

**Introdução:** A acetilcolina (Ac) além de ativar receptores nicotínicos da placa motora (Nm), levando à contração muscular, é capaz de modular sua própria liberação ao se ligar a receptores nicotínicos facilitatórios (Nn) e muscarínicos facilitatórios (M<sub>1</sub>) ou inibitórios (M<sub>2</sub>) do terminal nervoso motor (TNM). Pancurônio, d-tubocurarina e hexametônio induzem relaxamento muscular ao bloquearem os receptores Nm, mas também podem interferir na liberação neural da Ac, ao interagir com os receptores colinérgicos pré-sinápticos. **Objetivo:** Investigar efeitos do bloqueio dos receptores pré-sinápticos M<sub>1</sub> (pirenzepina) e M<sub>2</sub> (metoctramina) na fadiga de TOF induzida por pancurônio, d-tubocurarina e hexametônio em preparações neuromusculares de ratos submetidas a estímulos TOF (*train-of-four*). **Metodologia:** As preparações nervo frênico-diafragma isolado de ratos foram montadas de acordo com Bülbring (1946). O músculo foi indiretamente estimulado com pulsos de 0,2Hz; porém, estímulos TOF (4 estímulos com frequência de 2 Hz) foram aplicados no nervo a cada 15 segundos, durante 14 minutos. A razão entre a amplitude da quarta contração do TOF (T<sub>4</sub>) e a primeira (T<sub>1</sub>) ( $R_{TOF} = T_4/T_1$ ) foi usada como parâmetro para as análises (ANOVA seguida por Bonferroni,  $P < 0,05$ ) dos efeitos das diferentes drogas. Foram pesquisadas as menores concentrações de pancurônio, d-tubocurarina e hexametônio capazes de produzir, após 4 minutos de administração, uma  $R_{TOF} \sim 0,75$ . A  $R_{TOF}$  obtida 7 min. após a presença do bloqueador neuromuscular foi tomada como porcentagem daquela registrada na ausência de drogas. Nos experimentos com combinações de drogas, pirenzepina e metoctramina foram administradas 29 min. antes dos bloqueadores neuromusculares. Todas as drogas foram administradas diretamente na cuba de contensão. **Resultados:** Pirenzepina (10  $\mu$ M) sozinha não modificou os valores de  $R_{TOF}$ , bem como, não foi capaz de alterar a fadiga induzida por pancurônio (30  $\mu$ M) ( $0,38 \pm 0,22$ ,  $n=8$  e  $0,45 \pm 0,08$ ,  $n=4$ ) ou hexametônio ( $0,38 \pm 0,22$ ,  $n=4$  e  $0,45 \pm 0,08$ ,  $n=5$ ). Por outro lado, pirenzepina (10  $\mu$ M) intensificou a fadiga induzida por d-tubocurarina (1,1  $\mu$ M) ( $0,38 \pm 0,22$ ,  $n=5$  e  $0,45 \pm 0,08$ ,  $n=5$ ). Metoctramina (2,5  $\mu$ M e 5  $\mu$ M) isolada não alterou os valores de  $R_{TOF}$ , mas reduziu a fadiga registrada com d-tubocurarina ( $R = 5.9 \pm 7.1\%$ ,  $n=4$ ), hexametônio ( $R = 14.9 \pm 2.85\%$ ,  $n=5$ ) e pancurônio ( $R = 4.22 \pm 2.7\%$ ,  $n=6$ ). **Conclusão:** a fadiga de TOF induzida por pancurônio, d-tubocurarina e hexametônio é determinada pelo bloqueio dos receptores Nn, e pela ativação, através da Ac, dos receptores M<sub>2</sub> do TNM. Apoio Financeiro: Fundação Araucária, UEM (Fadec)



**10.033**  
**PRÊMIO INOVAÇÃO**