

A dehidroepiandrosterona (DHEA) é o mais abundante produto do córtex adrenal, havendo evidências que ele também seja produzido pelo SNC, sendo classificado como neuroesteróide, agindo sobre receptores sigma (σ) 1, um subtipo de receptores de opióides que modula a mobilização de cálcio intracelular e extracelular, as respostas mediadas por NMDA, o principal receptor ionotrópico do sistema glutamatérgico. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC, participando de vários processos fisiológicos e neuropatológicos, quando em situações de hiperatividade; a despolarização da membrana sináptica leva ao influxo de Na^+ e Ca^{+2} por meio de canais dependentes de voltagem.

Avaliar o efeito da infusão intracerebroventricular do DHEA sobre a liberação e a captação de glutamato em preparações sinaptossomais de ratos adultos.

Foram realizados estudos *ex vivo*, em que os sinaptossomas eram preparados a partir de animais previamente tratados com o neuroesteróide (DHEA icv, 4 ml, 100 mM, em veículo contendo 1% de DMSO) - as preparações foram realizadas de acordo com Dunkley PR, 1988. As injeções foram realizadas através de cânulas, previamente implantadas logo acima do ventrículo lateral dos animais, através de cirurgia estereotáxica. A liberação basal e a liberação induzida por K^+ (40 mM) foram mensuradas conforme Miguez PV, 1999; a captação vesicular foi medida de acordo com Mirna BL, 2000.

Observamos uma redução na liberação de glutamato não vesicular de 20% em relação aos controles (salina, 1% DMSO), e cerca de 30% de redução na liberação vesicular. A captação de glutamato em preparações sinaptossomais foi semelhante em ambos os grupos.

O DHEA protege da liberação do glutamato em condições de despolarização, sugerindo neuromodulação do sistema glutamatérgico em condições de excitotoxicidade.

MEMORY IMPAIRMENT INDUCED BY GUANOSINE IN RATS.

Schmidt, A.P., Vinade, E.R., Izquierdo, I., Souza, D.O.

Departamento de Bioquímica/ICBS/UFRGS.

FAMED/UFRGS.

Extracellular guanine-based purines, mainly the nucleoside guanosine, have recently been shown to exert neuroprotective effects, which seem to be related to antagonism of the glutamatergic system. In this study, based on previously observed with glutamate antagonists, we investigated the effects of oral administration of guanosine on inhibitory avoidance task in rats and mice. We also studied its effects on locomotor activity and anxiety-related behaviors. Guanosine (2.0 and 7.5 mg/Kg, *per os*), administered 75 min pretraining, dose-dependently impaired retention of the inhibitory avoidance task in rats and mice. Guanosine presented no effects on locomotor activity and

anxiety-related behaviors. This amnesic effect of guanosine may be related to the antagonism of glutamatergic system.

DETECÇÃO DE AMINOACIDOPATIAS EM PACIENTES BRASILEIROS DE ALTO RISCO. Vargas, C.R., Wajner, M., Giugliani, R., Coelho, J.C., Burin, M.G., Domingues, G.S., Nicoláo, L.L., Sirtori, L.R., Ferreira, G.C., Chiochetta, M., Deon, M., Sitta, A., Goulart, L.S., Sommer, B., Klein, R. *Serviço de Genética Médica/HCPA/UFRGS.*

As aminoacidopatias são erros inatos do metabolismo ou transporte dos aminoácidos. São caracterizados bioquimicamente pelo acúmulo de aminoácidos em diferentes tecidos e clinicamente por encefalopatia progressiva, retardo mental, convulsões, distúrbios do comportamento e outros sintomas. Foram analisados durante o período de 1992 a julho de 2002 um total de 850 pacientes de alto risco, cujas amostras de plasma e urina foram encaminhadas para triagem de erros inatos do metabolismo. Após detectadas alterações sugestivas de aminoacidopatias nos testes de triagem, as amostras foram encaminhadas para a análise quantitativa de aminoácidos por HPLC. Utilizou-se uma técnica de coluna em fase reversa (ODS) com derivatização pré-coluna (orto-ftaldialdeído + mercaptoetanol) e detector de fluorescência. Dentre os pacientes analisados foram diagnosticados 38 casos de homocistinúria, 22 de cistinúria, 35 de doença da urina do xarope do bordo, 12 de hiperglicemia não-cetótica, 2 de deficiência da ornitina transcarbamilase, 1 de citrulinemia e 1 de deficiência de piridoxina. Os casos de fenilcetonúria e tirosinemia não foram incluídos neste estudo, uma vez que a detecção dessas doenças é feita rotineiramente pelo método da espectrofluorescência. Cento e onze (13.1%) aminoacidopatias foram diagnosticadas pelo método da cromatografia líquida de alto desempenho entre 850 pacientes de alto risco investigados, confirmando a alta frequência de aminoacidopatias entre os erros inatos do metabolismo detectados em grupos de alto risco.

Apoio: CAPES, FAPERGS, CNPq, PROPESQ/UFRGS.

CANCEROLOGIA

ESTUDO CLÍNICO DE FASE II COM FARMACOCINÉTICA PARA O USO DA TALIDOMIDA EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO.

Lago, L.D., Richter, M.F., Fernandes, S., Jung, K.T., Rodrigues, A.C., Cancela, A.I., Mattei, J., Leone, L.P.D., Costa, T.D., Schwartzmann, G. Curso de Pós-Graduação em Medicina, UFRGS, Porto Alegre/RS, e Centro Integrado do Câncer (CINCAN) e Fundação Sul-Americana para o Desenvolvimento de Drogas Anti-Câncer (SOAD), ULBRA, Canoas/RS. HCPA.

Estudo clínico de fase II com farmacocinética para o uso da Talidomida em pacientes com câncer colorretal metastático.

Objetivos: estudo clínico de fase II para verificar a atividade da talidomida em pacientes com adenocarcinoma colorretal metastáticos tratados previamente com pelo menos uma linha de quimioterapia. Caracterizar o perfil de toxicidade e farmacocinética dos pacientes. Materiais e Métodos: foram incluídos 17 pacientes, com idade média de 58 (31-83) e o ECOG médio foi de 1 (0-2). A talidomida foi escalonada em 200, 400 até 800mg/dia. Os ciclos duraram 30 dias e a reavaliação por imagem foi feita a cada 2 ciclos. Quatorze pacientes foram avaliados para resposta, 17 para toxicidade e 4 para farmacocinética. Resultados: não houve respostas objetivas. As principais toxicidades foram constipação, sonolência e tonturas. Foi descrita a farmacocinética em 4 pacientes no nível de dose de 200mg/dia. A concentração média plasmática da talidomida *versus* o tempo para quatro pacientes, revelou uma AUC média (0-24h) de $20,0 \pm 11,5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$. A Cmax média foi $1,67 \mu\text{g/mL}$, 0,8 horas variando de 0,85 - $2,52 \mu\text{g/mL}$ e foi alcançada em aproximadamente 4,4 após a ingestão do medicamento

Conclusão: A talidomida não apresentou atividade nos pacientes com adenocarcinoma colorretal metastático tratados previamente com quimioterapia. Os dados de farmacocinética e o perfil de toxicidade são semelhantes aos descritos na literatura.

LETALIDADE EM DOIS ANOS DE SEGUIMENTO DAS NEOPLASIAS MALIGNAS DIAGNOSTICADAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE NOS ANOS DE 1998 E 1999. Renosto, R., Fabian, A., Madche, C.R., Oliveira, C.T.S., Mattei, J., Ferreira, J. *Registro Hospitalar de Câncer/HCPA.*

O Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) constitui-se num banco de dados que pode ser acessado facilmente, fornecendo dados para diversos estudos oncológicos, tanto de interesse do próprio hospital como da sociedade. O objetivo deste trabalho é verificar a letalidade de dois anos das neoplasias malignas diagnosticadas no HCPA nos anos de 1998 e 1999. Para isso, utilizaram-se os dados do RHC, que rastreia os casos através dos sumários de alta hospitalar e dos exames anátomo-patológicos com diagnóstico de câncer. Os casos tiveram um segmento de 731 dias após o diagnóstico e incluem não apenas o seguimento dos pacientes que foram acompanhados por pelo menos dois anos no HCPA, ou que faleceram dentro deste prazo no hospital, mas também os óbitos ocorridos em outras instituições e que foram rastreados em todo o Rio Grande do Sul por meio do registro nominal de óbitos da Secretaria de Saúde do Estado. Um total de 3606 casos de neoplasia maligna foram diagnosticados em 1998 e 1999 sendo que as vinte topografias mais comuns foram, pela ordem, pele, próstata, mama, brônquios e pulmão, colo do útero, cólon, esôfago, sistema hematopoiético, bexiga, estômago, linfonodos,

laringe, rim, ovário, cabeça/face/pescoço, fígado, glândula tireóide, reto, pâncreas e boca; dessas apresentaram índices de letalidade maiores ou igual a 50%: fígado 71,2%, pâncreas 68,9%, esôfago 62,9%, brônquios e pulmão 62,2%, estômago 53,9% e sistema hematopoiético 50%. Observa-se, portanto, que entre os 20 cânceres mais comuns, alguns apresentam alto índice de letalidade mesmo num seguimento de apenas 2 anos.

NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR IFOSFAMIDA E CISPLATINA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS.

Mattei, J., Loss, J.F., Eick, R.G., Di Leone, L.P., Castro, Jr.C.G., Brunetto, A.L. *Serviço de Oncologia Pediátrica, Serviço de Nefrologia, HCPA, UFRGS. HCPA/UFRGS.*

Nefrotoxicidade Induzida por Ifosfamida e Cisplatina em Pacientes Oncológicos Pediátricos.

Objetivos: determinar a prevalência de toxicidade renal secundária ao uso de Ifosfamida e Cisplatina em pacientes com tumores sólidos.

Material e métodos: foi realizado um estudo prospectivo incluindo crianças e adolescentes menores de 18 anos portadores de tumores sólidos que fizeram uso de Cisplatina (doses maiores ou iguais a 500 mg/m^2) e/ou Ifosfamida (doses entre 42 e 72 g/m^2) no período de maio de 1999 a maio de 2002. Os pacientes deveriam apresentar função renal prévia normal antes de iniciar os ciclos de quimioterapia.

Os exames consistiam na avaliação da taxa de filtração glomerular através da determinação da depuração da creatinina endógena (DCE) e avaliação da função tubular renal pela análise da fração de excreção renal do sódio, fósforo, glicose, potássio, cálcio, creatinina, proteína. A 2ª avaliação era feita após o terceiro ciclo de quimioterapia e a 3ª, imediatamente após o término do tratamento. Para o propósito desta apresentação foi realizada somente a análise dos dados referentes a DCE.

Resultados: foram incluídos 34 pacientes com tumores sólidos pediátricos, dos quais 31 fizeram a 2ª avaliação e 16 a 3ª. O diagnóstico predominante foi osteossarcoma em 16 pacientes (47%); 50% eram do sexo masculino e a idade variou entre 2 a 14 anos (mediana 10 anos). A média da DCE antes do tratamento foi de $113,6 + 47,6 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Ocorreu uma diminuição da DCE para $104,1 + 24,7$ na segunda avaliação e para $88,1 + 24,4$ ao término do tratamento ($p=0,007$). Está programada nova avaliação 1 ano pós-término do tratamento.

Conclusões: os resultados do presente estudo indicam que os pacientes submetidos a tratamento com Ifosfamida e/ou Cisplatina apresentam toxicidade à função glomerular renal. A seqüência deste estudo permitirá identificar o grau de reversibilidade destas alterações assim como as anormalidades na função tubular renal.

Implicações clínicas: pacientes em tratamento com Ifosfamida e/ou Cisplatina necessitam rigoroso controle da