

cultura pura ou em associação. Das bactérias isoladas, a susceptibilidade ao meropenem foi de apenas 3,9%. O principal sítio de infecção foi a corrente sanguínea (35,6%). A unidade de internação mais prevalente foi a CTI (48,3%). 44 pacientes receberam dose padrão e 43 a dose alta. A taxa de mortalidade intra-hospitalar geral foi de 55,2%, e não houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,905$). Também não houve diferença estatística entre o tempo até a ocorrência do óbito nos grupos ($p = 0,649$). 58 casos executaram cultura pós tratamento com TGC e a cura bacteriológica foi atingida em 58,6% ($n = 34$) dos casos, não havendo diferença entre os grupos ($p = 0,531$). Conclusão: Não houve diferença estatística significativa de mortalidade entre os grupos com os diferentes esquemas terapêuticos. Heterogeneidade de sítios de infecção é a nossa principal limitação. Mais estudos são necessários para avaliar a influência da dose alta em cada tipo de infecção.

eP2263

Desenvolvimento de método cromatográfico para determinação da compatibilidade físico-química e estabilidade de misturas de fármacos usados em terapia intensiva

Jéssica Pires; Martin Steppe

UERGS - Universidade Estadual do Rio Grande do Sul

Introdução. No âmbito hospitalar encontram-se pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em uso de múltiplos medicamentos endovenosos para tratamento de patologias e manutenção das funções vitais. Por vezes é necessário uso concomitante de fármacos em infusão contínua e a quantidade de acessos no paciente é limitante na administração. Com isso, as equipes lançam uso de misturas de medicamentos, nem sempre com conhecimento de suas compatibilidades físico-químicas. Reações de degradação também podem ocorrer através da mistura de dois ou mais medicamentos em mesma seringa, bolsa de soro, equipo ou via de cateter. Eventuais incompatibilidades podem colocar em risco o paciente ocasionando falha terapêutica, toxicidade, microembolismo ou oclusão de cateter. Diante disso, é justificável o desenvolvimento e validação de métodos analíticos que permitam avaliar a estabilidade de fármacos utilizados em combinação e eventual formação de produtos de degradação. **Objetivos.** Desenvolver e validar um método cromatográfico para determinação simultânea de norepinefrina, piperacilina, tazobactam e moxifloxacino em misturas de medicamentos injetáveis. **Métodos.** A compatibilidade e estabilidade das misturas foi determinada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector UV, usando coluna C18 e fase móvel composta por acetonitrila, metanol e tampão fosfato pH 3,0. **Resultados.** Testaram-se colunas do tipo octadecilsilano (C18), fenila e amino e diferentes proporções entre acetonitrila, metanol e tampão fosfato pH 3,0. A partir dos ensaios e testes de degradação forçada estabeleceu-se coluna C18 e fase móvel de tampão 50%, acetonitrila 20% e metanol 30% como melhor condição para separação dos fármacos sem interferência dos produtos de degradação numa análise de 10 minutos. Como perspectivas há a validação dessa metodologia e aplicação na análise de misturas. **Conclusões.** Dado que os procedimentos da prática hospitalar envolvem misturas de fármacos, os estudos de compatibilidade físico-química de misturas de medicamentos são relevantes, fornecendo informações para práticas seguras. O método proposto constitui uma contribuição analítica importante para avaliar a estabilidade dessas substâncias e sua efetividade na terapia medicamentosa em UTIs.

eP2283

Avaliação da estabilidade do antibiótico meropenem pós-reconstituição em fluidos de infusão

Fábio de Souza Barbosa; Leonardo Capra Pezzi; Tiago Franco de Oliveira; Elfrides Schapoval; Andreas Sebastian Loureiro Mendez

UERGS - Universidade Estadual do Rio Grande do Sul

Introdução: O meropenem é um antibiótico de uso parenteral indicado para o tratamento de infecções hospitalares de moderadas a graves. A literatura científica relata alguns trabalhos acerca de sua estabilidade, que demonstram uma instabilidade principalmente quando em solução. Reconhecendo que a segurança de formulações estão intimamente relacionadas à sua estabilidade, e também a instabilidade do meropenem em solução. Faz-se necessário estudos que busquem elucidar o comportamento do fármaco, a fim de determinar as melhores condições de uso, manuseio e armazenamento do fármaco. **Objetivo:** O trabalho objetiva avaliar a estabilidade pós-reconstituição do meropenem em fluidos de infusão. E através da técnica de ESI-MS/MS, estabelecer os dados quantitativos e também monitorar e identificar os produtos de degradação formados. **Materiais e Métodos:** As amostras comerciais de meropenem foram preparadas na concentração de 50 mg/mL utilizando água para injetáveis, e 5 mg/mL, concentração de administração em bolsas de infusão. Para o preparo das amostras a 5 mg/mL, as mesmas foram reconstruídas e diluídas em bolsas de infusão contendo NaCl 0,9 % ou glicose 5 %. As amostras foram armazenadas a temperatura ambiente e sob refrigeração, e analisadas por ESI-MS/MS. **Resultados e discussão:** Para as amostras preparadas na concentração de 50 mg/mL, observou-se um decaimento de aproximadamente 7 % de seu teor inicial em 4 horas. Para as amostras reconstituídas e diluídas em bolsas de infusão, observou-se extensa degradação do fármaco quando diluído em glicose 5%, onde em apenas 4 horas à temperatura ambiente foi observada uma queda de aproximadamente 10% de seu teor inicial. Em solução fisiológica, também à temperatura ambiente, o meropenem manteve seu conteúdo acima de 90% por até 12 horas. O mesmo comportamento foi observado para as amostras armazenadas sob refrigeração. As análises por ESI-MS/MS permitiram a identificação de dois produtos de degradação majoritários. Um produto de m/z 402, formado em ambas as condições testadas, que corresponde ao produto de formado pela hidrólise do anel beta-lactâmico. E um produto de m/z 654, formado apenas em amostras diluídas em glicose 5 %, e corresponde a um produto formado pela interação entre o meropenem e uma molécula de glicose. **Conclusão:** Os resultados obtidos permitiu estabelecer dados quantitativos e qualitativos referentes a soluções de infusão do meropenem, e contribuem para melhor conhecimento da estabilidade do fármaco.

eP2367

Ácido graxo-sintase: expressão no câncer de colo de útero e efeitos da sua inibição com orlistate

Camila da Silveira Mariot; Jéssica Nascimento; Débora Renz Barreto Vianna; Lúcia Maria Kliemann; Paula dos Santos Chaves; Andréia Buffon; Ruy Carlos Beck; Diogo André Pilger

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A síntese de novo dos ácidos graxos ocorre no citoplasma das células e é realizada pela enzima ácido graxo-sintase (FASN) a partir de reações de condensação entre acetil-CoA e malonil-CoA, tornando-se um mecanismo importante no fornecimento de lipídios.

Diversos estudos têm demonstrado que a expressão da FASN em tumores está associada ao pior prognóstico e resistência à quimioterapia. O orlistate é um fármaco originalmente desenvolvido para o tratamento da obesidade, pois atua como um inibidor de lipases pancreáticas no trato gastrointestinal; no entanto, tem sido demonstrada sua atividade antitumoral por inibir irreversivelmente a FASN. O câncer de colo de útero representa um grande problema de saúde pública, sendo o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres. Até o momento, nenhum estudo correlacionou a expressão da FASN com o câncer do colo do útero e a possibilidade de utilizá-la como um novo alvo terapêutico. Considerando a relação da FASN com o câncer, foi determinada a expressão da enzima em linhagens de câncer de colo de útero (HeLa, SiHa, C-33A, e ME-180) e em amostras de pacientes com lesões pré-malignas e carcinoma, bem como os efeitos da sua inibição pelo orlistate. Ainda, foram realizados ensaios de proliferação, morte celular e ciclo celular através de citometria de fluxo. Todas as linhagens de câncer de colo de útero e amostras de pacientes com lesões apresentaram expressão da FASN, sendo encontrada expressão mais elevada em estágios mais avançados da carcinogênese cervical. O tratamento das linhagens de câncer de colo de útero com diferentes concentrações de orlistate resultou em diminuição da viabilidade celular de maneira tempo-dependente. As linhagens que apresentaram maior expressão da FASN foram também as que apresentaram o menor número de células viáveis após tratamento com orlistate. Ainda, o orlistate foi capaz de causar parada do ciclo celular e morte por apoptose em todas as linhagens avaliadas. Sendo assim, nossos resultados demonstram que diferentes linhagens celulares de câncer de colo de útero expressam FASN de forma desigual e que podem ser afetadas pela inibição farmacológica com orlistate, indicando que a FASN é importante para a carcinogênese cervical e que sua inibição pode ser uma estratégia terapêutica promissora para o câncer de colo de útero.

eP2472

Processo de validação de metodologia analítica para detecção e quantificação de drogas de abuso em amostras cabelo por LC-MS/MS

Victória Vendramini Müller; Roberta Zilles Hahn; Anelise Schneider; Cristiane Pires; Lilian Lizot; Rafael Linden; Marina Venzon Antunes

FEEVALE - Universidade Feevale

Introdução: Análises toxicológicas na matriz capilar permitem uma investigação retrospectiva do uso de drogas, devido à sua grande janela de detecção. Drogas de abuso e seus metabólitos, quando presentes no cabelo, têm concentrações muito baixas, exigindo métodos de análise com alta sensibilidade e especificidade, conseqüentemente, uma extensa validação metodológica. **Objetivos:** Validação de uma metodologia para a detecção e quantificação de drogas de abuso em cabelo por cromatográfica líquida associada a espectrometria de massas (LC-MS/MS). **Métodos:** Para o procedimento de descontaminação, os cabelos foram lavados com água ultrapura por 2 minutos e depois com metanol por mais 2 minutos, ambos sonicados durante o processo. Posteriormente 20 mg de cabelo, da cabeça, sem substâncias, foram pesados microtubos Sarstedt de 2 mL, fi adicionado 20 µL dos respectivos calibradores, 50 µL da solução padrão interno e 500 µL do solvente de extração metanol, para posterior pulverização. A pulverização foi realizada diretamente no microtubo, adicionando duas microesferas de aço, com 5 mm de diâmetro, utilizando um moinho automático RETSCH, a uma velocidade de 30 Htz, por 5 minutos. Os ensaios foram incubados por 15 horas em ThermoMixer a uma temperatura de 50 °C e rotação de 1000 rpm, então as microesferas foram removidas com um ímã e os tubos foram centrifugados. Por fim, 1,5 µL do extrato foram injetados em LC-MS/MS. O processo de validação incluiu testes de sensibilidade, linearidade, reprodutibilidade, estabilidade do self-sampler, efeito matricial e carry over. **Resultados:** Intervalos de concentração: 100 - 1200 ng/g para: morfina, 6-ACM, codeína, anfetamina, MDA, MDMA, femproporex, amfepramona; 250-3000 ng / g para: cocaína, mazindol; 25 - 300 ng/g para: tetrahydrocannabinol, AEME, norcocaína, cocaetileno, benzoilecgonina. A precisão do método foi de 86,63 a 105,87%, a precisão intra-ensaio variou de 3 a 13,5% e a precisão inter-ensaio variou de 1,65 a 12,02%. A estabilidade do extrato no interior do auto-amostrador variou de - 5,11 a 7,23% entre o tempo zero e 15 horas. O maior efeito de carry over observado após a injeção de um alto controle foi de 15,54%, em relação à concentração do limite de quantificação, foi avaliado para os analitos e seus padrões análogos, individualmente. O efeito de matriz variou de - 15,38 a 24,56%. **Conclusões:** Uma metodologia para detecção de drogas em cabelo por LC-MS/MS foi validada, de acordo com as diretrizes internacionais.

eP2583

Citotoxicidade in vitro de nanocápsulas poliméricas contendo imiquimode em linhagens celulares de câncer cervical

Giovana Ravizzoni Onzi; Luiza Frank; Rafaela Gazzi; Andrey Morawski; Guido Lenz; Sílvia S. Guterres

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: O câncer cervical é majoritariamente causado pela infecção persistente de subtipos oncogênicos do Papilomavírus Humano, e representa o quarto tumor mais frequente na população feminina a nível mundial. Os tratamentos convencionais apresentam limitações relacionadas à toxicidade e à falta de seletividade dos fármacos. O fármaco imiquimode possui grande potencial antitumoral por atuar na ativação da resposta imunológica. Formulações de liberação controlada do imiquimode utilizando a nanotecnologia podem circunvir os problemas relacionados a seus efeitos adversos e alcançar os benefícios terapêuticos ideais. **Objetivo:** Avaliar os efeitos de uma formulação nanotecnológica contendo imiquimode em linhagens celulares de câncer cervical. **Metodologia:** Nanocápsulas contendo imiquimode (NCimiq) a 0.5 mg/mL foram preparadas pelo método de deposição interfacial do polímero pré-formado. NCimiq foi então testada nas células de adenocarcinoma cervical humano HeLa e na linhagem murina de câncer cervical TC1-luc (3µM por 24, 48 e 72h). Como controle, foram utilizadas as condições sem tratamento (CTRL), nanocápsulas sem imiquimode (NC) e solução de imiquimode não encapsulado (Imiq). A citotoxicidade foi avaliada através das técnicas de cumulação population doubling (CPD), ensaio de MTT e ensaio de formação de colônias. **Resultados:** NCimiq mostrou atividade antitumoral de maneira tempo-dependente para ambas as linhagens quando comparada às células do CTRL. Essa atividade foi observada tanto na viabilidade celular por MTT quanto na capacidade de proliferação celular avaliada por CPD. A citotoxicidade aguda causada por NCimiq foi similar à observada para o grupo Imiq, forma livre do fármaco – 60% e 58% de células viáveis, respectivamente (p<0,0001) - para a linhagem HeLa. Para a linhagem TC1-luc, NCimiq e Imiq livre foram citotóxicos, porém NCimiq reduziu de forma mais significativa a viabilidade (NCimiq: 35%, p<0,001; Imiq: 58% p<0.001). Todavia, ao avaliarmos a citotoxicidade a longo prazo foi possível observar que apenas NCimiq continuou apresentando atividade antitumoral (p<0,001), enquanto as células nos demais grupos de tratamento voltaram a proliferar de maneira similar ao CTRL. Por fim, o tratamento com NCimiq também foi