

dos vários nomes comerciais em drogaria ou farmácia, como também;

- Elaborar dados estatísticos da comunidade local sobre o analgésico mais consumido envolvendo efeitos colaterais, custo e facilidade de ingestão para conscientização do seu uso racional.

Pesquisa realizada pelos acadêmicos do curso de graduação em Farmácia do Unesc, semestres 2001/2 - 2002/1, disciplinas de Estágio Supervisionado Curricular Obrigatório em Drogaria / Farmácia Comunitária I e II, Campus I. Rua Fioravante Rossi, 2930- Bairro Martinelli – Colatina (ES) - CEP 29703-810.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBATE, R.; GORI, A. M.; PINTO, S. et al. Cyclooxygenase and lipoxygenase metabolite synthesis by polymorphonuclear neutrophils: in vitro effect of dipyron. Prostaglandin Leukotriene Ess Fatty Acids. v.41, p.89-93, 1990.

AGAR, J. W. Cyclosporine A and mefenamic acid in a renal transplant patient. Aust. N. Z. J. Med., v.21, p.784-785, 1991.

AHMAD, S. Indomethacin-enalapril interaction: an alert (letter). South Med. J. v.84, p.411-412, 1991.

ALTMAN, R.D.; PEREZ G.O.; SFAKIANAKIS, G.N. Interaction of cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. Am. J. Med. v.93, p.396-402, 1992.

ANON. Comparative study of the efficacy of dipyron, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. Eur. J. Clin. Pharmacol., v.40, p.543-546, 1991.

ANON. Dipyron as a cause of drug rashes: an epidemiologic study. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Int. J. Epidemiol. v.2, p.167-170, 1973.

ANON. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA, v.256, p.1749-1757, 1986.

ANTONINI, V.; MARAMA, N.; SERATI, J. C. Anuário Estatístico do Serviço de Farmácia Hospitalar – 1999. Curitiba: Serviço de Farmácia Hospitalar do HC-UFPR, 2000.

BABEJ-DOLLE, R.; FREYTAG, S.; ECKMEYER, J. et al. Parenteral dipyron versus diclofenac and placebo in patients with acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., v.32, p.204-209, 1994.

FURST, D.E.; HERMAN, R.A.; KOEHNKE, R. Et al: Effect of aspirin and sulindac on methotrexate clearance. J. Pharm. Sci. v.79, p.782-786, 1990.

KIATBOONSRI, P.; RICHTER, J. Dipyron trials in Thailand (letter). Lancet, v.2, p.107, 1989.

KIATBOONSRI, P.; RICHTER, J. Unethical trials of dipyron in Thailand (letter). Lancet, v.2, p.491, 1988.

KULKARNI, R.D.; BAKHLE, D.S.; PINTO PEREIRA, L. M. Objective evaluation of antipyretic activity in human volunteers. IRCS Med. Sci., v.13, p.148-149, 1985.

MARTHAK, K.V.; GOKARN, A.M.; RAO, A. V. et al. A multi-centre comparative study of diclofenac sodium and a dipyron/spasmolytic combination, and a single-centre comparative study of diclofenac sodium and pethidine in renal colic patients in India. Curr. Med. Res. Opin., v.12, p.366-373, 1991.

NEIDLE, E.A.; KROEGER, D.C. YAGIELA, J.A. Farmacologia e terapêutica Para dentistas. RJ: Guanabara Koogan, 1983.

OGA, S.; BASILE, A.C. Medicamentos e suas interações. SP: Atheneu, 2001.

PAEILE, C.; GALLARDO, F. Analgesic activity of pentazocine and dipyron in ambulatory oral surgery patients. J. Oral Surg. v.32, p.191-194, 1974.

PAHOR, M.; GURAINIK, J.M.; FURBERG, C.D. et al. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. Lancet, v.347, p.1061-1065, 1996.

SHARPE, C.R.; FRANCO, E. L. Use of dipyron during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Epidemiol. v.7, p.533-535, 1996.

ZUBIOLI, A. Farmácia Clínica na Farmácia Comunitária. Brasília, Ethosfarma: Cidade Gráfica, 2001.

# AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANALGÉSICA E ANTINFLAMATÓRIA DO EXTRATO METANÓLICO DE CALOTROPIS PROCERA, R. BR. (CIÚME)

Francisco Erivaldo Vidal BARROS<sup>1</sup>; Maria da Glória Teixeira de SOUSA<sup>1</sup>; Jociene Lima COSTA<sup>1</sup>; Roberto Sigfrido Gallegos OLEA<sup>2</sup>; Sônia Maria de Farias FREIRE<sup>3</sup>; Antonio Carlos Romão BORGES<sup>3</sup>; Marilene Oliveira da Rocha BORGES<sup>3</sup>

1. Acadêmicos do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão – UFMA.
  2. Docente do Departamento de Química – UFMA.
  3. Docentes do Departamento de Ciências Fisiológicas – UFMA.
- Autor responsável E-mail: [romao@ufma.br](mailto:romao@ufma.br)

## INTRODUÇÃO

A espécie vegetal *Calotropis procera*, R. Br. (Asclepiadaceae), originária da África, Índia e Pérsia, é de ocorrência subspontânea e comum na região Nordeste do Brasil,

onde é conhecida popularmente como “ciúme”, “ciumeira” ou “algodão de seda” (JOLY, 1979).

O látex de *Calotropis procera* apresentou atividade antiinflamatória (KUMAR; BASU, 1994) e analgésica cuja potência é comparada ao ácido acetilsalicílico (DEWAN *et*

al., 2000). Além disso, o látex melhorou significativamente o processo de cura de feridas pelo aumento de colágeno, síntese de DNA, de proteínas e epitelização, reduzindo a área do ferimento (RASIKA *et al.*, 1999; DEWAN *et al.*, 2000).

O extrato etanólico das folhas *Calotropis procera*, R. Br., apresentou significativa atividade antipirética, analgésica e bloqueadora neuromuscular. A análise fitoquímica deste extrato revelou a presença de alcalóides, glicosídeos cardíacos, taninos, flavonóides, esteróides e/ou triterpenos (MOSSA *et al.*, 1991). O emprego de técnicas cromatográficas permitiu o isolamento de uma mistura de compostos identificados como esteróides, estigmasterol e sitosterol do extrato metanólico das folhas de ciúme (OLIVEIRA, 2000).

O presente estudo tem por objetivo avaliar as atividades analgésica e antiinflamatória do extrato metanólico obtidos das folhas de *Calotropis procera*.

## Metodologia

### 1 Coleta e preparo do extrato da planta

As folhas da espécie *Calotropis procera* foram coletadas, em maio de 2001, entre 8:00 e 9:00 horas, no Campus do Bacanga, São Luís (MA). Após a coleta, a planta foi levada para o Herbário Ático Seabra da UFMA, onde foi identificada e catalogada sob o registro de número 1.195.

O material inicialmente foi seco à temperatura ambiente, durante cinco dias. Após esse período, foi posto em estufa a 45°C, por 72 horas, e, posteriormente, triturado em moinho elétrico, obtendo-se 1.559 g de um pó fino de cor esverdeado, que foi acondicionado em frasco de vidro âmbar.

Para obtenção do extrato, foram utilizados 1.200 g de pó, que foi dividido em quantidades iguais em dois frascos de vidro e adicionados em cada frasco 1.500 mL de acetona. A mistura permaneceu em maceração à temperatura ambiente, sendo agitado manualmente, a cada oito horas, durante um período total de 24 horas. Em seguida, o macerado foi filtrado, concentrado em rotaevaporador a 55°C e à pressão reduzida.

Este procedimento foi realizado, por três vezes, fornecendo um volume final de 575 mL. Ao resíduo da extração acetônica foi adicionado 2.500 mL de metanol e, em seguida, foram realizadas extrações, usando-se os mesmos procedimentos anteriormente descritos, obtendo-se um volume de 626 mL do extrato metanólico (EM).

### 2 Animais

Camundongos da espécie *Mus musculus* (25 – 30 g) e ratos da espécie *Rattus norvegicus* (150 – 200 g) de ambos os sexos, com aproximadamente 45 dias provenientes do Biotério Central da UFMA.

### 3 Ensaios farmacológicos

#### 3.1 Testes de atividade analgésica

- a) Medidas de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos

Após jejum de 4 horas, os animais foram separados em grupos e tratados, por via oral (v.o.), com EM (0,5 g/kg), indometacina (10 mg/kg) ou com o veículo (salina). Decorridos 30 minutos, todos os animais foram injetados com ácido acético 0,8% (0,1 mL/10g de peso; via intraperitoneal - i.p), considerado indutor da dor e avaliados durante 20 minutos. A manifestação da dor foi caracterizada por contorções abdominais dos animais seguidas de torções do tronco e extensão dos membros posteriores. Os resultados foram expressos como número de contorções acumuladas a cada 5 minutos em função do tempo de observação (KOSTER *et al.*, 1959; VACHER *et al.*, 1964; FREIRE *et al.*, 1991; FREIRE *et al.*, 1993).

- b) Medidas de reatividade ao estímulo térmico em camundongos

Os camundongos, em jejum de quatro horas, foram tratados com EM (0,5 g/Kg, v.o.), morfina (10 mg/Kg, subcutânea) ou salina (v.o.). O estímulo nociceptivo consistiu na exposição da cauda dos animais a um foco de luz convergente de 50 Watts em um algômetro (UGO BASILE modelo DS-20). A reatividade ao estímulo térmico foi caracterizada por retirada rápida da cauda (*tail-flick*), avaliada aos 60 e 30 minutos antes dos tratamentos (controle basal), imediatamente após os tratamentos (tempo zero) e aos 30, 60, 90 e 120 minutos (D' AMOUR; SMITH, 1941; FREIRE *et al.*, 1991; FREIRE *et al.*, 1993).

#### 3.2 Testes de atividade antiinflamatória

- a) Medida do edema de pata induzido por carragenina em ratos

A atividade anti edematogênica do extrato de *Calotropis procera* foi testada no edema de pata induzido por carragenina 1% em ratos (WINTER *et al.*, 1962; FREIRE *et al.*, 1991; FREIRE *et al.*, 1993).

Os animais, em jejum de quatro horas, foram divididos em grupos e tratados (v.o.) com EM (0,5 g/Kg, n=10), indometacina (10 mg/kg) ou veículo (salina). Após 30 minutos, todos os animais foram injetados, na região subplatar, com 0,1 mL de salina 0,9 % (solução controle) na pata traseira esquerda e igual volume de carragenina 1%, na pata traseira direita.

O volume das patas foi medido em pletismômetro (UGO BASILE), imediatamente após a administração do agente flogístico (tempo zero), após 30 minutos e a cada 60 minutos, durante um período de cinco horas. Após a injeção de carragenina, as medidas foram baseadas nas variações de volume produzidas pela imersão das patas dos animais até o maléolo lateral do calcânhar.

Os resultados foram calculados como aumento percentual do volume das patas referentes à diferença entre as medidas das patas esquerda e direita com relação ao valor inicial (tempo zero) e expressas em função do tempo.

b) Medida da peritonite induzida por carragenina em camundongos

Os animais, em jejum de 4 horas, foram tratados com veículo (salina, v.o.), EM (0,5 g/kg, v.o.) ou dexametasona (1 mg/kg, i.p.) e 30 minutos após, todos os animais foram injetados com carragenina 1% na cavidade peritoneal, para indução do processo inflamatório agudo (VINEGAR *et al.*, 1973).

Após quatro horas, os animais foram sacrificados com éter. A cavidade peritoneal foi posteriormente lavada com 2 mL da solução PBS heparinizada e logo em seguida o lavado foi retirado. Do volume retirado foi pipetada uma alíquota de 0,02 mL adicionada a 0,4 mL da solução TURK, para a contagem do número de leucócitos em câmara de NEUBAUER no microscópio.

Os resultados foram expressos como médias do número de leucócitos totais ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) de cada grupo.

#### 4 Análise estatística

Os resultados foram apresentados como médias  $\pm$  erro padrão das médias. As médias dos grupos tratados foram comparadas com o controle por meio do teste “t” de Student, utilizando o software Graph Pad V3. As diferenças foram considerados significantes quando  $p < 0,05$ .

#### Resultados e discussão

O extrato metanólico (0,5 g/kg) das folhas de *C. procerca* foi avaliado quanto às atividades analgésica e antiinflamatória.

A medida de contorções abdominais em camundongos induzidas por ácido acético 1 % é um teste utilizado para pesquisa de atividade analgésica moderada (KOSTER *et al.*, 1959; VACHER *et al.*, 1964), cuja ação se dá através da sensibilização de nociceptores periféricos. O resultado da Figura 1 mostra redução de 47,7% para EM (0,5 g/Kg, v.o.) e 53,4% para Indo (10 mg/Kg, v.o.) em relação ao controle ( $24,7 \pm 2,9$  contorções abdominais), sugerindo que compostos químicos do EM estejam contribuindo para o alívio de dores leves a moderadas. Este efeito pode estar relacionado à inibição da enzima ciclo-oxigenase, a qual catalisa a conversão do ácido araquidônico em endoperóxidos, os quais fornecem substratos intermediários para a síntese tissular específica de uma variedade de prostaglandinas biologicamente ativas (KATZUNG, 2003).

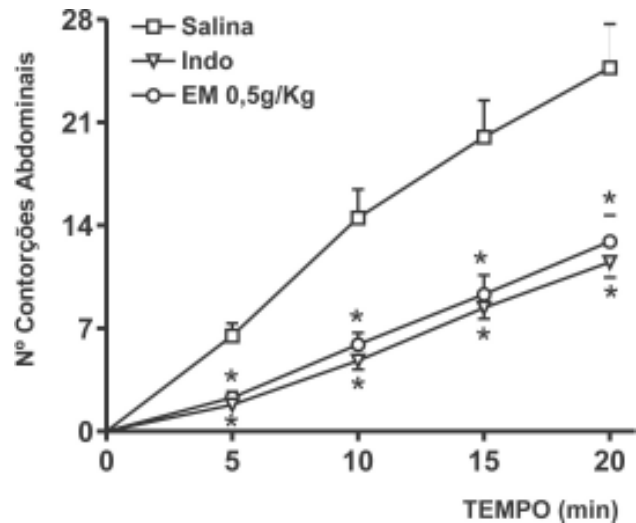


Figura 1. Efeitos da administração do extrato metanólico (EM, 0,5 g/kg, v.o.), da indometacina (Indo, 10 mg/kg, v.o.) ou salina (controle), em camundongos injetados com ácido acético (0,8 %, i.p.). Os símbolos e linhas indicam a progressão cumulativa das médias  $\pm$  erro padrão das médias das contorções abdominais. \* indica diferença significativa em relação ao controle ( $p < 0,05$ ).

O tempo de reatividade ao calor dos animais tratados com salina permaneceu estável, durante as três horas de observação, com resultados similares àqueles determinados no tempo zero ( $3,44 \pm 1,8$  minutos). O tratamento dos animais com EM (0,5 g/Kg, v.o.) não alterou a resposta ao estímulo térmico até duas horas após a administração ( $3,52 \pm 0,21$  minutos). A aplicação de morfina (10 mg/Kg, s.c.) aumentou o tempo de reatividade ao calor em 360 % (Figura 2). Tais resultados demonstram que a planta não possui substâncias com atividade analgésica central, a semelhança dos hipnoanalgésicos (RAMABADRAN *et al.*, 1989).

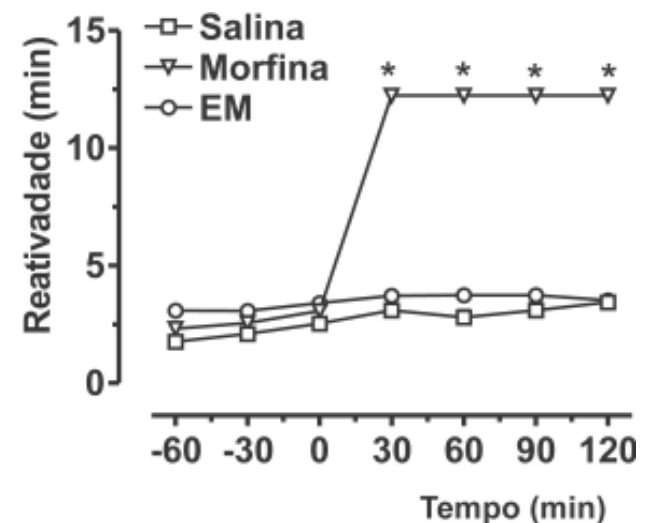
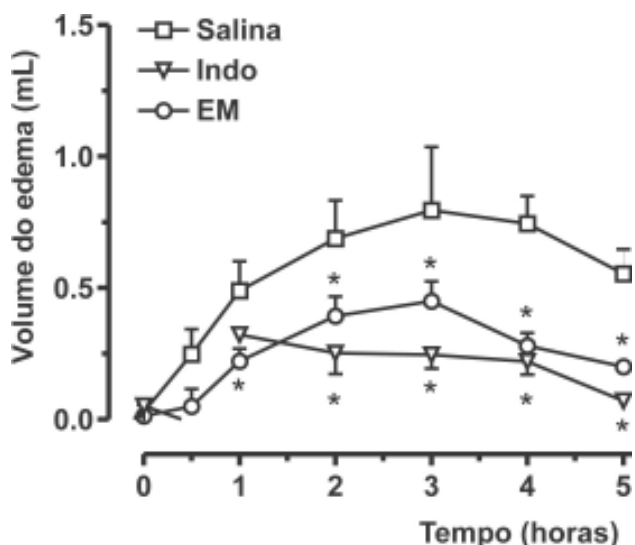


Figura 2. Efeitos da administração do extrato metanólico (EM, 0,5 g/Kg, v.o.), morfina (10 mg/kg, s.c.) ou salina (controle), em camundongos expostos a um foco de luz de 50 Watts. Os símbolos e linhas indicam as médias  $\pm$  erro padrão das médias do tempo (minuto) de reatividade ao estímulo térmico. \* indica diferença significativa em relação ao controle ( $p < 0,05$ ).

A possível atividade antiinflamatória paralela à ação analgésica da *Calotropis procera* foi testada através dos modelos de edema de pata e de peritonite induzido por carragenina em ratos e camundongos, respectivamente.

O edema provocado pela carragenina ocorre em três fases, segundo DI ROSA *et al.*, (1971). Na primeira hora após a injeção de carragenina, o aumento da permeabilidade vascular é mediada por histamina e serotonina. Na segunda hora, o aumento da permeabilidade é mediado por cininas. A fase de maior intensidade do edema ocorre três horas após a injeção de carragenina e caracteriza a ação de prostaglandinas sobre a permeabilidade capilar (DI ROSA; WILLOUGHBY, 1971).

O extrato metanólico (EM, 0,5 g/kg, v.o.) reduziu o edema de pata induzido por carragenina após 1, 2, 3, 4 e 5 horas em 55,1%; 43,5%; 43,7%; 62,2%; 63,6%, respectivamente (Figura 3). A indometacina reduziu o edema após 2, 3, 4 e 5 horas em 75,7%; 68,7%; 70,2% e 87,2%, respectivamente, em relação ao controle ( $3,358 \pm 0,25$  mL). Estes resultados são indicativos de que os componentes do EM estejam inibindo a liberação de mediadores químicos da inflamação via prostaglandinas, indicando assim a presença no extrato de constituintes com ação anti edematogênica.

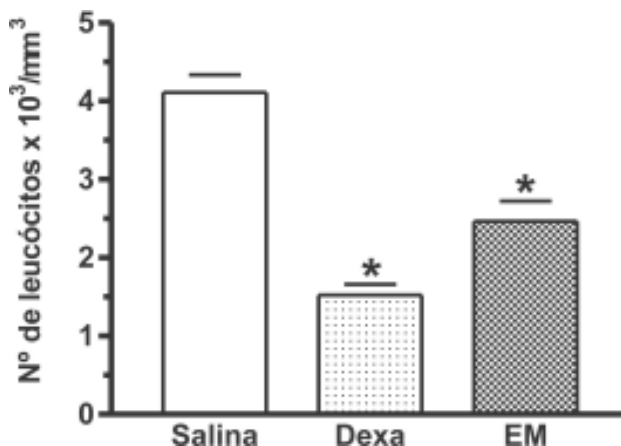


**Figura 3.** Efeitos da administração oral do extrato metanólico (EM, 0,5 g/Kg), indometacina (Indo, 10 mg/kg) ou salina (controle) em ratos injetados com carragenina 1% (s.c.) na pata traseira esquerda e salina na direita. Os símbolos e linhas indicam as médias  $\pm$  erro padrão das diferenças de volumes entre as patas direita e esquerda de cada animal. \* indica diferença significativa em relação ao controle ( $p < 0,05$ ).

A peritonite avalia a migração leucocitária, por meio da contagem de leucócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), presentes no exsudato liberado na cavidade peritoneal, após a administração de carragenina, 4 horas antes da contagem das células.

No experimento de peritonite, o extrato metanólico reduziu o número de leucócitos do exsudato da cavidade peritoneal agredida pela carragenina em 40,1%, em relação ao controle ( $4,1 \pm 0,2$  leucócitos  $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), demonstrando, assim, que a planta possui substâncias que impedem a migração leuco-

citária ou, mais provavelmente, apenas atuem inibindo os mediadores químicos responsáveis pelo processo edematogênico, já que a dexametazona, antiinflamatório esteroi- dal, apresentou redução, em média, de 63,0% (Figura 4).



**Figura 4.** Efeitos da administração do extrato metanólico (EM, 0,5 mg/kg, v.o), dexametazona (Dexa., 1 mg/kg, i.p.) ou salina (controle), em camundongos injetados com carragenina 1% (i.p.). Os símbolos e barras verticais indicam as médias  $\pm$  erro padrão das médias do número de leucócitos. \* indica diferença significativa em relação ao controle ( $p < 0,05$ ).

## Conclusão

Os resultados obtidos demonstraram que o extrato metanólico da espécie vegetal *Calotropis procera* possui constituintes com ações analgésica periférica e antiinflamatória consideráveis. Tais resultados incitam a continuação de trabalhos experimentais para que sejam identificadas as substâncias responsáveis por estas atividades.

## Agradecimentos

Agradecemos o apoio financeiro do Banco da Amazônia - BASA e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

## Referências bibliográficas

- D'AMOUR, F.E.; SMITH, D. L. A method for determining loss of pain sensation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v.72, p.74-9, 1941.
- DEWAN, S.; SAN GRAULA, H.; KUMAR, V.L. Preliminary studies on the analgesics activity of latex *Calotropis procera*. *J. Ethnopharmacol.*, v.73, n.1/2, p.307-11, 2000.
- DI ROSA, M.; WILLOUGHBY, D.A. Screens of anti-inflammatory drugs. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.23, n.4, p.297-8, 1971.
- DI ROSA, M.; WILLOUGHBY, D.A.; GIROUD, J.P. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J. Pathol.*, v.104, n.1, p.15-29, 1971.
- FREIRE, S.M.; TORRES, L.M.; ROQUE, N.F.; SOUCCAR, C.; LAPA, A.J. Analgesic activity of a triterpene isolated from *Scoparia dulcis* L. (Vassourinha). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v.86 (Suppl 2), p.149-51, 1991.

- FREIRE, S.M.; EMIM, J.A.S.; LAPA, A.J.; SOUCCAR, C.; TORRES, L.M.B. Analgesic and antiinflammatory properties of *Scoparia dulcis* L. extracts and glutinol in rodents. *Phytother. Res.*, v. 7, n.6, p.408-14, 1993.
- JOLY, A.B. *Botânica. Introdução à taxonomia vegetal*. 5.ed. São Paulo: Nacional, 1979. 777p.
- KATZUNG, B.G. *Farmacologia básica e clínica*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003. 1054p.
- KOSTER, R.; ANDERSON, M.; BEER, E.J. Acetic for analgesic screening. *Fred. Proc.*, v.18, p.412, 1959.
- KUMAR, V.L.; BASU, N. Anti-inflammatory activity of the latex of *Calotropis procera*. *J. Ethnopharmacol.*, v.44, n. 2, p.123-5, 1994.
- MOSSA, J.S.; TARIQ, M.; MOUSIN, A.; BAGEEL, A.M.; AL-YAHYA, M.A.; AL-SAID, M.S.; RAFATULLANH, S. Pharmacological studies on aerial parts of *Calotropis procera*. *Am. J. Chin. Med.*, v.19, n.3/4, p.223-31, 1991.
- OLIVEIRA, A.V. *Contribuições para o estudo químico da espécie C. Procera R. Br. (Asclepiadaceae)*. 2000. 54f. Monografia (Química Industrial) – Universidade Federal do Maranhão. São Luís, 2001.
- RAMABADRAN, K.; BASINATH, M.; TURNDORF, H.; PUIG, M.M. Tail immersion test for the evaluation of a nociceptive reaction in mice. Methodological considerations. *J. Pharmacol. Methods*, v.21, p.21-31, 1989.
- RASIKA, A.M.; RAGHUBIR, R. GUPTA, A.; SHUKLA, A.; DUBEY, M.P.; SRIVASTAVA, S.; JAIN, H.K.; KULSHRESHTHA, D.K. Healingi potencial of *Calotropis procera* on dermal wounds in guinea pigs. *J. Ethnopharmacol.*, v.68, n.1/3, p.261-6, 1999.
- SOEJARTO, D.D.; FARNSWORTH, N.R. Tropical rain forests: potential source of new drugs? *Persp. Biol. Med.*, v.32, n.2, p.244-56, 1989.
- VACHER, J.; DUCHÊNE-MARULLAZ, P.; BARRAT, P. A propos de quelques produits usuels. Comparaison de deux méthodes d'étude des analgésiques. *Med. Exp.*, v.11, p.51-8, 1964.
- VINEGAR, R.; TRUAX, J.F.; SELPH, J.L. Some quantitative temporal characteristics of carrageenin-induced pleurisy in rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v.143, p.711-4, 1973.
- WINTER, C.A.; RISLEY, E.A.; NUSS, G.W. Carrageenin-induced edema in haind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v.111, p.544-47, 1962.

# AValiação DO MÉTODo DE DOSEAMENTO DE INdINAVIR POR MEIO DE HPLC

Marcio FERRARINI; Irene Satiko KIKUCHI; Rosa Noriko YAMAMOTO; Terezinha de Jesus Andreoli PINTO\*  
 Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.  
 Av. Prof. Lineu Prestes, 580 – bloco 13A - Cidade Universitária. 05508-900 São Paulo – SP, Brasil.  
 Autor responsável E-mail: tjapinto@usp.br

## INTRODUÇÃO

O tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) tem mostrado grande evolução, a partir de 1983-84, quando se deu a identificação da etiologia ser virótica<sup>1,13,19</sup>. No princípio, foi utilizada a droga zidovudine<sup>6</sup> e depois, uma combinação com nucleosídeos análogos<sup>5,12</sup>, que foram desenvolvidos, em função dos nucleosídeos naturais necessários à replicação dos vírus<sup>20</sup>. Recentemente, tem sido aplicada aos pacientes uma combinação de drogas que têm como alvo a protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>8</sup>.

A introdução dos inibidores de protease do HIV foi feita, a partir de 1996, para uso em combinação com os inibidores da transcriptase reversa do vírus<sup>10</sup> e os compostos foram desenvolvidos por meio da técnica de modelagem molecular, baseando-se na estrutura cristalina da protease do vírus. Os inibidores de protease são moléculas grandes e lipofílicas, sendo metabolizados e eliminados do organismo, principalmente pela ação da isoenzima CYP3A4 do citocromo P-450<sup>2</sup>. Porém, esta enzima é responsável pela grande variabilidade entre os indivíduos e, fármacos utilizados em associações podem inibir ou induzir a inativação de uma

das drogas<sup>20</sup>, como é o caso do indinavir, um dos primeiros inibidores da protease. Pertencem também a este grupo o saquinavir, ritonavir e nelfinavir<sup>10</sup>.

Tratamentos que se mostraram promissores continham dois inibidores de proteases<sup>14,17</sup> e quando as enzimas do citocromo P450 eram inibidas, aumentaram os níveis plasmáticos das drogas, produzindo efeito antiviral<sup>5,16,24</sup>.

Indinavir, hidrato de sulfato de N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-(fenilmetil)-4(S)-hidroxi-5-[1-[4-(3-piridimilmetil)-2(S)-(N-terc-butilcarbamoil)piperazinil]]-pentanamida (FIGURA 1)<sup>11</sup> é um inibidor específico e potente da protease do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). Em cultura de células, o composto interferiu na replicação do vírus, resultando na produção de partículas virais imaturas e não infecciosas<sup>4,9</sup>.

Estudos clínicos envolvendo pacientes infectados com HIV<sup>7,8</sup> demonstraram que a combinação de indinavir e nucleosídeos análogos foi eficiente na diminuição do nível de RNA viral no sangue. O indinavir apresentou uma meia vida de cerca de 2 horas e um perfil farmacocinético não linear devido ao seu metabolismo oxidativo dose-dependente<sup>18,26</sup>.