

Setor 03. Psicofarmacologia

03.001

AVALIAÇÃO DA AVERSÃO PROVOCADA POR ESTÍMULO NOCICEPTIVO EM CAMUNDONGOS

Silva, L. L.¹; Nunes-de-Souza, R. L.¹ - ¹UNESP - FCF - Araraquara - Princípios Ativos Naturais e Toxicologia

Introdução: Investigar a ocorrência de aversão condicionada por lugar (ACL) em camundongos que receberam estimulação nociceptiva [ácido acético 0,6% i.p. (AA)] e exposição concomitante a um labirinto em cruz elevado modificado (LCEm). **Métodos e Resultados:** camundongos *Swiss* machos (25g-35g; n=10) foram expostos ao LCEm [2 braços fechados transparentes de tamanhos iguais (30 x 5 x 15 cm) e uma plataforma central (5 x 5 x 15 cm). Um dos braços foi escurecido com ajuda de papelão preso às paredes e cobrindo a superfície] por 15 minutos para habituação. No 2º dia, repetiu-se o procedimento e foi registrado o tempo gasto (em segundos) em cada compartimento. No 3º dia, os animais foram confinados por 40 minutos no braço de menor preferência apresentada no dia 2. Após 24 horas, metade do grupo recebeu injeção i.p. AA (estímulo nociceptivo) e todos os animais foram individualmente confinados no braço de maior preferência apresentada no dia 2. No dia do teste (5º dia), os camundongos exploraram livremente o LCEm por 15 minutos e foi registrado o tempo gasto nos compartimentos. A análise dos resultados (ver tabela abaixo) indicou uma diminuição significativa do tempo gasto no braço anteriormente preferido (2º dia) para o grupo tratado com AA (Teste *t* para amostras independentes $t_{(8)} = 2,72$, $p=0,026$).

Grupos	Varição do Tempo (5º dia – 2º dia)
Sem dor (braços)	+33,00±22,47
Com dor (braços)	-153,00±64,47

Valores: média ± EPM. **Discussão:** Os resultados indicam que a aplicação do estímulo nociceptivo induz aversão condicionada pelo lugar. O presente estudo sugere que a injeção intraperitoneal de ácido acético, além de provocar a resposta nociceptiva de contorções abdominais, elicia reações emocionais aversivas. **Apoio Financeiro:** CNPq, PADCF/Araraquara.

03.002

ANXIOLYTIC-LIKE EFFECT OF CAPSAZEPINE IN THE RAT DORSOLATERAL PERIAQUEDUCTAL GRAY

Terzian, A. L. B.¹; Aguiar, D. C.¹; Moreira, F.¹; Guimarães, F. S.¹ - ¹FMRP - USP - Farmacologia

Introduction: Capsaicin, the pungent principle in hot pepper, has long been used as a neuropharmacological tool to identify sensitive neurons and their contributions to diverse diseases. The so-called capsaicin vanilloid receptor, VR1, is a member of the TRP family of ion channels (TRPV1) and is widely found on small- and medium-sized primary afferent neurons and in diverse areas of the central nervous system (CNS), including the dorsolateral periaqueductal gray (dIPAG). The dIPAG is a midbrain structure that has been closely associated with anxiety disorders. There is evidence that agonists and antagonists of the VR1 evoke physiologic responses within the CNS. However, the effects of vanilloids on behavior have not been extensively investigated. Therefore, the aim of this study was to test the hypothesis that inhibition of the VR1 receptor in the dIPAG would attenuate anxiety-related behaviors. Methods: Male Wistar rats (n=6-8) with cannula aimed at the dIPAG received local injections of the competitive VR1 antagonist, capsazepine (10-60 nmol/0.2µL), and were submitted to the elevated plus maze (EPM), an animal model of anxiety. Results: Capsazepine (60 nmol) significantly increased the percentage of time in the open arms of the EPM as compared to control animals indicating an anxiolytic-like effect (vehicle: 8.74±2.78, capsazepine (60 nmol): 19.58±2.89; F_{3,24}= 2.66, p<0.05). Conclusions: The present study suggests that the dIPAG is a possible neuroanatomical site for anxiolytic-like effects mediated by TRPV1 antagonists. In addition, these results indicate that vanilloids may play a role in anxiety disorders. **Supported by:** FAPESP, CAPES

03.003

EFFECTS OF INHALED LINALOOL IN ANXIETY, AGGRESSIVITY AND SOCIAL INTERACTION IN MICE.

Elisabetsky, E.¹; da Silva, A. L.¹; Linck, V. M.²; Figueiro, M.³; Moreno, P. R. H.⁴ -
¹UFRGS - Farmacologia; ²UFRGS - PPG - Ciências Farmacêuticas; ³UFRGS - PPG -
Neurociências; ⁴USP - Instituto de Química

Introduction: Aromatic species and essential oils have been commonly used in traditional medicine. Linalool, a monoterpene compound, is a major component of the essential oil produced by several species traditionally used in folk medicine, and some in aromatherapy. Psychopharmacological evaluations of linalool (ip and icv) revealed marked sedative and anticonvulsant effects in mice. Neurochemical analysis pointed to an interesting and complex mechanism of action, especially regarding a modulation of the glutamate transmission. There are also reports of sedative and/or relaxing effects of inhaled essential oils in animals and in humans. In this context, the aim of this study was to investigate the effects of inhaled linalool in the anxiety produced by stress, aggressivity and social interaction in mice. **Methods:** Groups of mice were placed in an inhalation apparatus during 60 min, remaining in an atmosphere saturated with tween 1% (control), linalool 1% or 3%. Diazepam (0.5mg/kg, i.p.) was used as positive control. Immediately after inhalation or injection, animals were submitted to the following procedures: immobilization stress followed by light/dark apparatus (SLD), aggression test (AGT) and social interaction test (SIT). Experiments were video recorded and further analyzed with Noldus software. Results were analyzed by ANOVA/Duncan. **Results:** SLD: linalool 1% and diazepam reverted ($p < 0.05$) the anxiety state (increased time spent in the light zone) induced by immobilization stress (compared to no immobilization control); no differences ($p > 0.05$) were found in number of crossing or latency for the first crossing. AGT: The number of attacks and the time spending attacking were significantly ($p < 0.05$) decreased by linalool 3% and diazepam. SIT: Linalool 1% and diazepam increased the time spent in social interaction ($p < 0.05$). **Discussion:** The data suggest that inhaled linalool can reverse the effects of immobilizations stress, decrease aggression and increase social interaction. These results may be related to the already identified anxiolytic effects of linalool, and are compatible with the pharmacodynamic profile of this compound with reference to glutamate and gaba neurotransmission. Nevertheless, the present study point to the relevance of investigating linalool interactions with other neurotransmitters and at brain areas more specifically related to stress and aggression. Interesting enough, this study is in agreement with claims from aromatherapy and European traditions, where linalool rich species and aromatic volatile oils are used for relaxation in massages, baths and scented lounges. **Supported by:** CNPq e FAPESP

03.004

ATIVIDADE SEDATIVA E ANSIOLÍTICA DE α,β -EPÓXI-CARVONA EM CAMUNDONGOS

Claudino, F. de S.¹; Nobrega, F. F. F.¹; Almeida, R. N. de²; De Sousa, D. P.¹ - ¹UFPB - LTF; ²UFPB - Fisiologia e Patologia / LTF

Introdução: A α,β -epóxi-carvona (EC) é um monoterpene monocíclico que pode ser encontrado no óleo essencial de *Carum carvi*, de *kaempferia galanga* e de outras plantas. Para este estudo a EC foi obtida através de síntese a partir da R(-)-carvona. A EC é um análogo de vários monoterpenos e apresenta grupos funcionais e estrutura química semelhante com vários outros monoterpenos que possuem atividade farmacológica no SNC, tais como o limoneno, mentol, mentona, pulegona, citronelol e hidroxidihidrocarvona. O presente estudo foi desenvolvido para avaliar a atividade sedativa e ansiolítica de EC em camundongos. **Métodos e resultados:** Utilizou-se camundongos swiss machos (25-35 g) em grupos de 8 animais e tratados por via i.p. No teste da placa perfurada ("hole-board"), os animais tratados com a EC com a dose de 400 mg/kg apresentaram um aumento significativo ($p < 0,05$) na latência para o início dos mergulhos ($13,8 \pm 2,7$ seg) quando comparados com os do grupo controle tratados com veículo ($4,5 \pm 0,6$ seg). EC nas doses de 200, 300 ou 400 mg/kg promoveram uma redução de maneira significativa ($p < 0,05$) no número de mergulhos ($27,8 \pm 2,4$; $22,2 \pm 4,5$ e $24,5 \pm 1,3$, respectivamente) quando comparados aos do grupo controle. A droga padrão diazepam na dose sedativa de 1 mg/kg também aumentou de modo significativo ($p < 0,05$) a latência ($18,8 \pm 4,2$ seg) e reduzir o número de mergulhos ($30,0 \pm 2,3$) ($p < 0,05$). No teste do labirinto em cruz elevado, EC na dose de 300 mg/kg promoveu aumento no número de entradas ($7,2 \pm 1,1$) ($p < 0,05$) e tempo total de permanência ($161,1 \pm 24,5$ seg) ($p < 0,05$) nos braços abertos quando comparados com o grupo controle ($4,3 \pm 0,6$; $66,2 \pm 11,8$ seg, respectivamente). Além de reduzir o número de entradas ($4,9 \pm 1,4$) e tempo total de permanência ($66,9 \pm 20,7$) nos braços fechados quando comparado com o grupo controle tratado com o veículo ($10,5 \pm 0,8$; $172,8 \pm 15,9$ seg, respectivamente). **Conclusão:** EC apresenta perfil psicofarmacológico de droga que diminui a atividade do Sistema Nervoso Central (psicoléptico), com características de droga sedativa devido ao aumento na latência e redução do número de mergulhos no teste da placa perfurada e características de droga ansiolítica devido ao aumento do número e tempo total de permanência nos braços abertos do labirinto em cruz elevado. **Apoio Financeiro:** CNPq, FAPESQ-PB.

03.005

INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ANSIOLÍTICA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Lavandula angustifolia* POR VIA INALATÓRIA EM CAMUNDONGOS.

Mota, V. G.¹; Silva, M. R.¹; Santos, C. C. M. P.¹; Lima, N. G. P. B.¹; Moraes, L. C. S. L.¹; Almeida, R. N. de¹ - ¹UFPB - Tecnologia Farmacêutica - LTF

Introdução: Os óleos essenciais (O.E.) são produtos naturais, de variável composição química obtidos de plantas aromáticas, muitos deles com reconhecida ação no sistema nervoso central (SNC). Nesse estudo foi avaliada atividade ansiolítica do óleo essencial de *Lavandula angustifolia* (lavanda) no sentido de ampliar os conhecimentos farmacológicos dessa espécie vegetal, principalmente envolvendo a via inalatória.

Métodos: Para investigar a atividade ansiolítica do óleo de lavanda foram utilizados dois modelos experimentais: a) o teste de esconder esferas e b) teste da placa perfurada. Todos os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal –CEPA/LTF/UFPB, sob o parecer nº 0505/05. Foram utilizados camundongos *Swiss* fêmeas, albinos, de 2-3 meses de idade, pesando entre 25-35 g, divididos em grupos controle e experimentais (N= 8). Para cada metodologia foram utilizados, sendo que os animais do grupo “experimental” foram tratados individualmente por via inalatória com o óleo essencial de lavanda nas concentrações de 0,5 %, 1 % e 2,5 % preparados em forma de emulsão, enquanto que os animais do grupo controle foram expostos por via aérea a uma solução de salina a 0,9 %. Os respectivos tratamentos foram feitos em uma caixa de inalação de acrílico específica, durante sete minutos. Imediatamente depois desse procedimento, os animais submetidos ao teste de esconder esferas foram colocados individualmente no aparato experimental que consistia de uma caixa de polietileno, contendo no seu piso cerca de 2 cm de serragem de madeira estéril e 15 esferas de vidro distribuídas de forma aleatória acima da serragem. O parâmetro observado foi o número de esferas encobertas por cada animal dos grupos, durante o tempo de 10 minutos. Para a realização do teste da placa perfurada utilizou-se um aparelho com registro automatizado do número de mergulhos da cabeça do animal nos orifícios do aparato. Os parâmetros avaliados neste teste foram: o número de mergulhos, o número de cruzamentos entre os quadrantes do aparelho, bem como o número de vezes que o animal levantava sobre as patas posteriores, registrados durante cinco minutos.

Resultados: Os dados de cada grupo foram expressos em média \pm erro padrão da média. No teste de esconder esferas, os grupos tratados com o “(O.E.)” nas concentrações de 1 %, e 2,5%, apresentaram uma redução significativa do número de esferas escondidas: $3,0 \pm 0,7$; $2,6 \pm 0,7$; respectivamente, em comparação ao grupo controle: $12 \pm 0,7$ e $9,5 \pm 0,5$. No teste da placa perfurada, o tratamento com o “(O.E.)” na concentração de 1% aumentou o número de cruzamentos ($33,9 \pm 5,0$) em relação ao grupo controle ($21,3 \pm 1,7$), e na concentração de 2,5%, foi registrado um aumento do número de mergulhos ($37,8 \pm 2,3$) em comparação ao controle ($26,8 \pm 3,8$).

Discussão: Diante dos resultados, o tratamento de camundongos pela via inalatória com o óleo de *Lavandula angustifolia* se mostrou eficiente em reduzir o comportamento de esconder esferas e de aumentar alguns parâmetros avaliados no teste da placa perfurada, nas concentrações de 1 % e 2,5%, o que pode ser indicativo de efeito ansiolítico. **Apoio Financeiro:** CNPq, FAPESQ, CAPES

03.006

BEHAVIORAL AND GABAERGIC EFFECTS OF COCAINE IN HYPERACTIVE RATS

Azeredo, L. A.¹; Barros, H. M. T.¹ - ¹FFFCMPA - Farmacologia

Objective: The purpose of the present study was to examine the effects of oral cocaine self-administration on mRNA expression of GAD₆₅ and GAD₆₇ in the hippocampus of hyperactive rats. Furthermore, to assess the predictive validity of the 6-OHDA as a model for hyperactive rats, the effects of cocaine on activity and affect were evaluated using the Forced Swimming Test (FST). **Methods and Results:** Male Wistar rats were randomly distributed into groups (n=10 animals/group) in accordance to 6-OHDA lesion (Hyperactive/Non-hyperactive) and to treatment (cocaine solution or water) using the two-bottle choice technique for 28 days. The hyperactive group received ICV 6-OHDA and oral cocaine self-administration (Hyp/Coc) or water (Hyp/Water). A group with no surgical procedure (Sham/water) and negative control received only water (NonHyp/water). On the last day of cocaine treatment, animals were exposed to FST and brain tissue was collected and frozen. RT-PCR was performed in Mastercycler Personal thermal cycler (Eppendorf, Germany). The -actin was co-amplified within the same reaction in order to evaluate intersample variation in cDNA contents and PCR efficiency. After amplification, PCR products were analyzed on a 1.5% ethidium bromide agarose gel and the intensity of each band was determined by optic densitometry (arbitrary units) (ImageMaster® VDS, Amersham Pharmacia Biotech). DNA band intensity was normalized against the corresponding values of the -actin band intensity. The GAD₆₅/ β -actin and GAD₆₇/ β -actin ratio were used for statistical analysis. Parameters of the forced swimming test were analyzed with a One-Way-ANOVA, and effects of cocaine in the GAD₆₅ and GAD₆₇ mRNA levels were analyzed by Two-Way-ANOVA tests. All data are means \pm standard error of the mean. A *p* value of less than 0.05 was considered significant. When compared to controls, only the hyperactive rats treated with cocaine showed a significant decrease in immobility behavioral in the FST ($F_{(1.39)} = 10.050, p < 0.001$). GAD₆₅ mRNA from the Hyp/Coc group showed an increase of the expression when compared to the control groups ($F_{(1.78)} = 18.908, p < 0.001$), as well as the same group showed a decrease of GAD₆₇ mRNA ($F_{(1.45)} = 14.005, p < 0.001$). **Conclusions:** We found cocaine to produce behavioral effect on hyperactive rats in on the FST, with reduction of hyperactivity and decreased immobility associated to changes in the expression of GAD₆₅ and GAD₆₇, enzymes related to synthesis of GABA. **Supported by:** CNPq

03.007

ROLE OF 5-HT_{1A} RECEPTORS IN THE VENTROLATERAL PERIAQUEDUCTAL GRAY IN THE MODULATION OF DEFENSIVE RESPONSES

De Paula Soares, V.¹; Zangrossi Jr., H.¹ - ¹FMRP - USP - Farmacologia

Aim: The periaqueductal gray is a midbrain area related to behavioral modulation. While the dorsal periaqueductal gray (DPAG) is involved in the emission of defensive responses such as escape, the ventrolateral PAG (VIPAG) exerts control on behavioral inhibition responses such as freezing and avoidance (Behav Brain Res 58:27-47, 1993). Previous results show that 5-HT_{1A} receptors in the VIPAG participate in the modulation of defensive responses. The injection of 5-HT_{1A/7} receptors agonist 8-OH-DPAT modified inhibitory avoidance, but not escape evoked by the Elevated T-maze (ETM). In the ETM, whereas escape has been associated with panic disorder, inhibitory avoidance has been related to generalized anxiety disorder (GAD) (Neurosci Biobeh Rev 23:237-246, 1998). In the present study we investigated the role of 5-HT_{1A/7} receptors in the VIPAG in the regulation of defensive responses generated by the ETM. **Methods:** Male Wistar rats (n=7-10) were tested in the ETM after intra-VIPAG injection of the 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY-100635 (0,04 nmol) or the 5-HT₇ (5 nmoles) receptor antagonist SB269970 previously to intra-VIPAG administration of 8-OH-DPAT (1,6 nmoles). **Results:** In the ETM, intra-VIPAG injection of 8-OH-DPAT impaired inhibitory avoidance acquisition (avoidance 2: sal-sal=157±36.96; sal-8-OH-DPAT=30.25±5.46, p<0.05), without interfering with escape performance. This effect was reversed by WAY-100635 (avoidance 2: sal-8-OH-DPAT=30.25±5.46; WAY-8-OH-DPAT=149.62±28.72, p<0.05), but not by SB269970 pre-treatment. Intra-VIPAG injection of WAY-100635 or SB269970 did not change behavioral responses in the ETM. **Conclusions:** These results show that 8-OH-DPAT anxiolytic-like effect is mediated by 5-HT_{1A}, but not 5-HT₇ receptors. It seems that 5-HT_{1A} receptors in the VIPAG modulate behavioral responses related to GAD, such as inhibitory avoidance. The lack of effect of WAY-100635 and SB269970 suggests that under physiological conditions, activation of these receptors is not required for expression of behaviors in the ETM. **Supported by:** Fapesp/FAEPA, Brazil

03.008

NITRIC OXIDE AND DOPAMINE INTERACTION IN THE MODULATION OF PREPULSE INHIBITION BY THE BASOLATERAL AMYGDALA

Salum, C.¹; Issy Pereira, A. C.²; Brandão, M. L.³; Guimarães, F. S.²; Del Bel, E. A.⁴ -
¹FORP - USP - MEF; ²FMRP - USP - Farmacologia; ³FFCLRP - USP - Psicobiologia;
⁴FORP - USP - Morfologia, Estomatologia e Fisiologia

Introduction: We have shown that systemic injection of the nitric oxide (NO) inhibitor (L-NOARG) prevented the disruptive effect of amphetamine (Amph) on prepulse inhibition (PPI), a relevant model to investigate the neural control exerted by cortical and limbic structures on gating processes and the possible deregulation of these processes in neuropsychiatric disorders. PPI refers to the attenuated amplitude of startle response (ASR) when the startling sound (pulse) is immediately preceded by a weaker acoustic stimulus (prepulse). Both schizophrenic patients and rats treated with DA agonists present deficits in sensorimotor gating measured by PPI. Dopamine (DA) projection to the basolateral amygdala (BLA) is involved in brain processes that control different forms of information processing. Our aim was to investigate the nitrgic modulation of the disruptive effect of intra-BLA dopaminergic agonists in PPI. Methods: Male Wistar rats weighing 200–250g at the time of surgery were anesthetized with intramuscular injection of Ketamine (0.1 ml/100g) and Xilazine (0.07ml/100g) and placed in a stereotaxic apparatus. Animals were each implanted bilaterally with 24³/₄-gauge guide cannulae aimed at a point 2 mm above the injection site within the BLA (AP, -2.8 mm; L, 5.0 mm; DV, 6.5 mm) and 30-gauge stainless steel obturators were inserted to a depth of 2 mm beyond the tip of the guide cannula. Animals were allowed to recover from surgery for 1 week prior to the PPI test. Separate groups of rats received bilateral intra-BLA infusions (0,2 µl/min/side) of saline or L-NOARG (50 nmol), followed after 5 min by another infusion of Amph (30 µg), apomorphine (Apo, 10 µg), quinpirole (QNP, 3 µg) or saline, 5 min prior to testing. PPI test consisted of 64 presentations divided into pulse (100 dB), prepulse (69, 73, 81 dB), prepulse + pulse or no-stimulus. Results: Amph, Apo and QNP strongly disrupted PPI ($F_{[3,46]}=3,912$; $P<0,05$; ANOVA followed by Duncan). The bilateral intra-BLA infusion of L-NOARG did not affect PPI, but prevented the disruptive effect of Apo and not those effects of Amph and QNP ($F_{[3,37]}=4,724$; $P<0,01$; ANOVA followed by Duncan). None of these treatments significantly affected the ASR to pulse alone or to prepulse+pulse, although significant differences between these responses were found within the treatments with saline-saline ($t_{[13]}=2,992$; $P=0,01$), L-NOARG-saline ($t_{[10]}=2,979$; $P=0,014$) and L-NOARG-Apo ($t_{[10]}=2,815$; $P=0,017$). Discussion: These results suggest that NO may modulate the dopaminergic involvement of BLA in PPI. However, the mechanisms underlying the interactions between DA and NO still need elucidation. **Supported by:** FAPESP/Brazil.

03.009

ANXIOLYTIC-LIKE EFFECTS OF CANNABIDIOL INJECTED INTO THE DORSOLATERAL PERIAQUEDUCTAL GREY ARE PROBABLY MEDIATED BY 5HT1A RECEPTORS

Campos, A. C.¹; Guimarães, F. S.¹ - ¹FMRP - USP - Farmacologia

Introduction: Cannabidiol (CBD) is a nonpsychotomimetic constituent of *Cannabis sativa* plant that produces anxiolytic-like effects after systemic administration. However the mechanism of action and the brain structures involved in these effects remain unknown. Several pieces of evidence suggest that CBD does not bind to cannabinoids receptors. It could, however, inhibit the uptake or enzymatic degradation of endocannabinoids. Another proposed mechanism of CBD effects is interaction with 5HT1A receptors. The dorsolateral periaqueductal grey (dlPAG) has been associated with anxiety-like behaviors and express a significant number of cannabinoid and 5HT1A receptors. Therefore the aim of this study was to investigate the effects of CBD injected into the dlPAG of rats submitted to two models of anxiety, the elevated plus maze (EPM) and the Vogel conflict test. Methods: Male Wistar rats (220-230g, n=5-11) with cannulas aimed at the dlPAG received microinjections of CBD (15-60 nmol) or vehicle (V, 0.2uL) and, 10 min later, were submitted to the EPM or the Vogel tests. Also, in the EPM test rats received intra-dlPAG injections of V or AM251 (100 pmol, a CB1 antagonist) followed by V or CBD (30 nmol). In another experiment the animals received microinjections of V or WAY100635 (0.37nmol, an antagonist of 5HT1A receptors) followed by V or CBD (30nmol). Animals receiving the active doses of CBD outside the dlPAG were joined in an OUT group. Results: In the EPM CBD (30 nmol) significantly increased the % of entries and time spent in the open arms (% of entries, V:13.1±3.6; CBD:30.2±5.1, OUT:9.1±3.6; % of time, V: 4.1±1.4; CBD:12.3±2.7; OUT:3.7±1.65). The drug, however, produced an inverted bell-shaped dose response curve, with the doses of 15 and 60 nmol being ineffective. CBD effects were not prevented by AM251 but are antagonized by WAY100635 pre-treatment. In the Vogel test CBD (30 nmol) increased the number of punished licks (number of punished licks, V:116.4±21.9; CBD:269.9±53.3; OUT:95.3±16.8). Discussion: The dlPAG could be involved in the anxiolytic-like effects of CBD observed after systemic injection. These effects are probably being mediated by 5HT1A receptors. **Supported by:** FAPESP, CNPq

03.010

CANNABIDIOL EXHIBITS AN ANXIOLYTIC PROFILE IN THE ELEVATED T-MAZE

Vicente, M. A.¹; Campos, A. C.¹; De Paula Soares, V.¹; Guimarães, F. S.¹ - ¹FMRP - USP - Farmacologia

Introduction: Cannabidiol (CBD) is a nonpsychotomimetic constituent of *Cannabis sativa* plant that produces anxiolytic-like effects after systemic administration in several models of anxiety such as the elevated plus maze and Vogel punished test. The elevated T-maze (ETM) is a model of anxiety that evokes two types of behaviors: inhibitory avoidance, which has been related to generalized anxiety disorder and escape response, related to panic disorder. The aim of this study was to evaluate if CBD systemically injected affects defensive responses evoked by the ETM. **Methods:** Male *Wistar* rats (n=12-14/group) received intraperitoneal injections of CBD. After 30 minutes they were exposed to the ETM where inhibitory avoidance of the open arms and latency to escape from the same arms were recorded. **Results:** Similar to the anxiolytic benzodiazepine diazepam, CBD impaired inhibitory avoidance acquisition (vehicle: 165.6+/-33.95; CBD5mg/Kg: 67.2+/-31.85; CBD10mg/Kg: 75.0+/-33.5 and Diazepam 1.5mg/Kg: 19.3+/-7.1, p<0.05), without interfering with escape performance. **Discussion:** The results suggest that CBD, similar to diazepam, could be effective in the treatment of generalized anxiety in the ETM. **Supported by:** FAPESP, CNPq

03.011

EFEITO DO COMPOSTO ISOLADO XANTONA-1 DA POLYGALA CYPARISSIAS NO TESTE DO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO

Ferreira, C. F.¹; Wolf, F.¹; Mendes, B. G.²; Pizollatti, M. G.²; Barbosa, A. D. E.¹ -
¹UNIVALI - CCS / Medicina; ²UFSC - Química

Introdução: Estudos prévios mostraram que o extrato bruto hidroalcoólico e a fração hexano da *Polygala Cyparissias* (Polygalaceae) teve efeito ansiolítico quando administrado em camundongos. O objetivo do presente estudo é investigar a ação ansiolítica do composto isolado xantona-1 obtido da *Polygala Cyparissias* em camundongos no teste do labirinto em cruz elevado (LCE). **Métodos e Resultados:** Camundongos Swiss Webster machos N=10/(grupo) foram tratados, respectivamente, com a xantona-1 (XA) nas doses de 0,5; 0,75 ou 1,0 mg/kg (i.p.) e o grupo controle com salina (C). Após 30 min, todos os animais foram testados durante 5 min no LCE. Mediu-se a % entradas (EA%) e a % tempo (TA%) de permanência no lado aberto do LCE. O tratamento com a XA aumentou significativamente o número de entradas em 18% e o tempo de permanência em 39% nos braços abertos do LCE na dose de 0,5 mg/Kg (C: EA%= 40,68±2,0; TA%= 31,26±3,8; XA1,0: EA%= 48,0±2,4; TA%= 43,57±3,2) (p< 0,05; ANOVA + Tukey). Nas doses de 0,75 e 1,0 mg/kg não se observou nenhuma alteração significativa na EA% e TA% do LCE. O Em todos os experimentos não houve alteração na atividade locomotora dos animais quando testados no campo aberto. O Diazepam (3mg/kg, i.p.) foi utilizado como controle positivo. **Discussão:** Os resultados sugerem que a xantona-1 da *Polygala Cyparissias* possua uma potencial ação ansiolítica por um mecanismo que possivelmente envolve os sistemas GABAérgicos e serotoninérgicos. Bolsa de Pesquisa do Artigo 170.

03.012

INIBIÇÃO SISTÊMICA CRÔNICA DA SÍNTESE DE ÓXIDO NÍTRICO PREVINE O DESENVOLVIMENTO DO DESAMPARO APRENDIDO EM RATOS.

Joca, S. R. L.¹; Ferreira, F. R.²; Guimarães, F. S.² - ¹FCFRP - USP - Física e Química, Farmacologia; ²FMRP - USP - Farmacologia

Introdução: Evidências recentes têm demonstrado que a administração subaguda de inibidores das enzimas sintase de óxido nítrico (NO) impede o desenvolvimento das conseqüências comportamentais induzidas pelo estresse e induz efeito tipo antidepressivo no modelo do nado forçado. Porém, os estudos que investigaram o potencial efeito antidepressivo dos inibidores da sintase de NO (NOS) foram realizados apenas nesse modelo, utilizando tratamentos subagudos. Assim, há necessidade de confirmar os estudos já descritos no nado forçado utilizando outros modelos preditivos de efeitos antidepressivos, como o desamparo aprendido, bem como estudar os efeitos promovidos pelo tratamento crônico com essas drogas. Assim, o objetivo deste trabalho foi o de estudar os efeitos induzidos pelo tratamento crônico com 7-NI, inibidor preferencial da NOS neuronal, sobre o desenvolvimento do desamparo aprendido em ratos. **Métodos:** ratos Wistar (220g) foram submetidos a um preteste (PT) com choques inescapáveis nas patas (CI: 40 choques, 1 mA, 10s) ou à habituação na caixa (H, 30min) e, seis dias depois, ao teste (T, 30 choques escapáveis 0,8mA, 10s). Imediatamente após PT, os animais receberam uma injeção ip de veículo, imipramina (15 mg/kg) ou 7-NI (30 ou 60 mg/Kg), os quais foram administrados diariamente, sendo a última injeção realizada 1h antes de T. Animais que falharam em fugir/escapar de mais de 10 choques foram considerados desamparados. **Resultados:** a pré-exposição a CI aumentou a % de animais desamparados (CI: 70%, H: 28,6). Os tratamentos com imipramina e com 7-NI (30 mg/Kg) reduziram a % de animais desamparados no grupo CI para 30% e 25%, respectivamente (χ^2 , $p < 0,05$). Não houve diferenças significativas entre os tratamentos no grupo H (χ^2 , $p > 0,05$). **Discussão:** A inibição sistêmica crônica da síntese de NO parece atenuar o desenvolvimento das conseqüências comportamentais do estresse, uma vez que o tratamento crônico com 7-NI reduziu o desenvolvimento do desamparo aprendido em ratos. Esse efeito foi semelhante ao observado no grupo tratado cronicamente com imipramina, sugerindo que a redução crônica da síntese de NO possa induzir efeitos antidepressivos. Os dados reforçam a hipótese de que o NO esteja envolvido na neurobiologia da depressão. **Apoio Financeiro:** FAPESP, CNPq, CAPES

03.013

LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO ABERTO DESENCADEIA ANTINOCICEPÇÃO NÃO-OPIÓIDE.

Cornelio, A. M.¹; Nunes-de-Souza, R. L.² - ¹UNESP - FCF - Araraquara / UFSCar - Princípios Ativos Naturais e Toxicologia; ²UNESP - FCF - Araraquara - Princípios Ativos Naturais e Toxicologia

Introdução: Recentes evidências têm indicado que uma única exposição ao labirinto em cruz elevado aberto (LCEa: 4 braços sem paredes laterais) induz antinocicepção (Mendes-Gomes, Brain Res. 1047:97, 2005). O presente estudo investigou se esta inibição da dor é revertida pelo antagonista de receptores opióides, naltrexona.

Métodos e Resultados: Ratos Wistar machos (240-280g) foram inicialmente tratados subcutaneamente com naltrexona (2,5 mg/Kg) ou salina e, após 15 minutos, receberam injeção de formalina (50 µl, a 2,5%; teste nociceptivo) na superfície plantar da pata traseira direita. Vinte e cinco minutos após a injeção de formalina, os animais foram individualmente expostos ao LCEf (LCEf: 4 braços fechados) ou LCEa para o registro do tempo (em segundos) de lambidas na pata tratada, por um período de 10 minutos. A ANOVA bifatorial revelou efeito significativo para o tipo de labirinto ($F_{1,15} = 14,49$, $p < 0,01$), não acusou efeito para tratamento ($F_{1,15} = 0,08$, $p = 0,78$) e não mostrou interação entre os fatores ($F_{1,15} = 0,000004$, $p = 0,99$). Os resultados estão demonstrados na Tabela abaixo.

Tratamentos (n= 4-5/ grupo)	Tipo de Labirinto	
	Fechado	Aberto
Salina	106,40 ± 21,58	10,60 ± 6,32
Naltrexona	99,20 ± 41,47	3,50 ± 3,50

Conclusões: A antinocicepção induzida pela exposição ao LCEa não é revertida pelo antagonista opióide, naltrexona. Nossos resultados sugerem que o medo desencadeado pela ausência de escape do LCEa ativa mecanismos não opióides inibitórios da nocicepção. **Apoio Financeiro:** CNPq, PADC/FCF/Unesp-Araraquara.

03.014

ANXIOLYTIC-LIKE EFFECTS INDUCED BY INHIBITION OF THE INFRALIMBIC MEDIAL PREFRONTAL CORTEX IN RATS SUBMITTED TO THE VOGEL CONFLICT TEST

Souza, R. F.¹; Resstel, L. B. M.¹; Guimarães, F. S.¹ - ¹FMRP - USP - Farmacologia

Introduction: Conflicting results exist regarding the role of the infralimbic cortex (IL), on anxiety. To address this problem, the present study investigated the effects of acute and reversible bilateral inhibition of the IL on behavioral responses in a classical anxiety model, the Vogel conflict test (VCT). **Methods:** Male Wistar rats were water deprived for 48 h before the test. After the first 24 h of deprivation they were allowed to drink freely for 3 min in the test cage in order to find the drinking bottle spout. Twenty-four hours later bilateral microinjections of lidocaine 2% (n=8), CoCl₂ (1 mM, n=7) or vehicle (V, 200nL, n=5) were made into the IL. After 10 min, the animals were placed into the test box. The test period lasted for 3 min and the animals received a 0.5 mA shock in the bottle spout every 20 licks. The number of licks and shocks delivered were registered. **Results:** Lidocaine increased (p<0.01) the number of punished licks (vehicle: 7±1 vs lidocaine:17±3) and the total number of licks (vehicle: 136±14 vs lidocaine:347±56, t=3, p<0.05). Similar to lidocaine, CoCl₂ also increased (p<0.01) the number of punished licks (vehicle: 136±14 vs CoCl₂:22±2) and the total number of licks (vehicle: 136±14 vs CoCl₂:438±50). No changes were observed when lidocaine (n=5) or CoCl₂ were microinjected into IL surrounding structures such as the cingulate cortex area 1, the corpus callosum and the tenia tecta. The drugs also did not change the number of unpunished licks (p>0.05). **Conclusions:** These results suggest that temporary inactivation of the IL induce anxiolytic effects in the VCT and that the IL controls punished behavior. **Supported by:** FAPESP and CNPq

03.015

EFEITO DO COMPOSTO SINTÉTICO 177 SOBRE MODELOS DE ANSIEDADE: LTE E LCE

Notari, G. D.¹; Pessatti, T. L. P.¹ - ¹UNIVALI - CTTMar

Os aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato) não só estão presentes em grande quantidade na SCP, como também são os neurotransmissores mais densamente encontrados no SNC. Sabidamente, estes aminoácidos têm sido retratados como mediadores importantes para a cognição, além de mediar respostas aversivas como medo e ansiedade. Em particular o glutamato, que é considerado um agonista misto porque é capaz de ativar várias classes de receptores e cada uma delas com um perfil farmacológico e fisiológico distinto. Uma vez que seus receptores ionotrópicos e metabotrópicos conferem uma variedade de respostas de transdução, ainda não bem definidas, há algumas hipóteses sobre mecanismos cerebrais modulados diferentemente por alguns subtipos desses receptores. Estudos isolados de alguns subtipos desses receptores mGluR2 e mGluR3, têm indicado um efeito modulador do tipo inibitório (DUVOISIN R. M.; et al; **Euro. Jour. of Neuroscience**, vol. 22, p.425, 2005). Esses receptores são altamente homólogos e ambos estão acoplados a uma cascata de sinalização inibitória. Recentemente, extensivos estudos farmacológicos têm surgido, indicando que os receptores do glutamato pertencentes ao grupo 2, estão associados a várias desordens psiquiátricas. Em estudos preliminares, foi investigado o efeito do composto sintético 177, que devido suas características moleculares, sugerem uma interação com receptores glutamatérgicos. Estudos com modelos animais, vem mostrando resposta inibitória em alguns testes comportamentais como depressão e ansiedade (GRAEFF, F.G.; et al.; **Lab. of Psicofarmac. FFCLRP.**, vol. 23, p. 237, 1998.). Frente à busca inicial da atividade do composto 177, nos propomos a investigar seu efeito sobre ansiedade e memória no labirinto em T elevado (LTE) e fazendo uma análise comparativa com modelo clássico para ansiedade: Labirinto em Cruz elevado (LCE). Foram avaliados no LTE: 1) A latência de esquiva inibitória, 2) Avaliação do risco; 3) Número médio das sessões de aprendizado e índice do aprendizado 4) Efeito de consolidação da memória aversiva, realizado 48 horas após as sessões de aprendizado. Os resultados obtidos com a avaliação no LTE, indicaram que o tratamento agudo com 177, via intraperitoneal, não prejudicou o desempenho animal, quando comparado com o grupo controle. Porém, o composto 177 mostrou um índice de aprendizado maior, uma vez que animais tratados com 177 tiveram um número menor de exposições ao LTE para adquirirem 100% de aprendizado, indicando uma maior facilidade de aquisição. Além disso, comparação entre as sessões de esquiva inibitória (ANOVA, pos hoc LSD) indicou uma diferença significativa entre as latências obtidas com as primeiras exposições ao labirinto (sessões 1 e 2), mostrando que o composto induziu um efeito ansiolítico. A avaliação no modelo LCE, fortaleceu a hipótese de efeito ansiolítico verificado no LTE, uma vez que a latência de permanência no braço fechado foi menor quando comparado com controle ($p < 0,005$). Em conclusão, o tratamento com 177 vem sugerindo, até o momento, respostas similares a agonistas de subtipos de receptores inibitórios do glutamato, os quais mostram efeito ansiolítico. Tratando-se de estudos preliminares, há uma necessidade de etapas futuras *in vivo* e *in vitro*, como comparação com ligantes específicos destes subtipos de receptores e medidas de RAMAN, ambos já encaminhados.

03.016

PROPRANOLOL PREVENTS THE LACK OF THE ANXIOLYTIC-LIKE EFFECT OF MIDAZOLAM IN THE ELEVATED PLUS-MAZE EXPERIENCED RATS

Stern, C.¹; Bertoglio, L. J.¹; Carobrez, A. P.¹ - ¹UFSC - Farmacologia

Objectives: Naive rats tested in the elevated plus-maze (EPM) Trial 1 display an increase in open-arm exploration after systemic administration of the benzodiazepine midazolam. In EPM-experienced rats (Trial 2), however, the anxiolytic-like effect of this drug is no longer observed. It has been proposed that this phenomenon, referred as to one-trial tolerance, could reflect the acquisition of a learned avoidance, against which midazolam is ineffective. If some kind of learning occurs throughout Trial 1, then an impairment of its acquisition would maintain the drug's anxiolytic-like effect on Trial 2. Taking into account these facts, the present study investigated whether propranolol, a non-selective beta-adrenergic receptor antagonist that impairs learning acquisition, given prior to Trial 1, actually prevents the lack of the anxiolytic-like effect of midazolam on the EPM Trial 2. Methods. Male Wistar rats received saline or propranolol (5.0-20 mg/kg) 30 min prior to Trial 1. Twenty-four hours later, each group was subdivided in two groups according to the treatment, saline or midazolam 0.25 mg/kg, given 30 min before the EPM Trial 2 exposure. Behavioral measures scored in the EPM test were the percentage of open-arm time and entries, as well as enclosed-arm entries. Results. Two-way analysis of variance, followed by Newman-Keuls test, showed that midazolam increased ($p < 0.05$) the percentage of open-arm time [saline = 16 ± 2 , midazolam = 38 ± 4 (mean \pm S.E.M.)] and entries [saline = 34 ± 3 , midazolam 54 ± 3 (mean \pm S.E.M.)] relative to controls on Trial 2, indicating anxiolysis, only in rats that had been treated with 20 mg/kg of propranolol prior to EPM Trial 1. These effects were observed in the absence of changes in enclosed-arm entries, an EPM general exploratory activity index. Discussion. The present findings suggest that propranolol impaired the acquisition of the behavioral strategy to cope with the subsequent EPM exposure, which supposedly underlies the one-trial tolerance phenomenon, thereby revealing the anxiolytic-like effect of midazolam on Trial 2. **Supported by:** CNPq, FAPEU, FAPESP

03.017

análise comparativa da arginina suplementada na dieta versus administração intraperitoneal de arginina na atividade geral de ratos observados no campo aberto.

Pedroso-Mariani, S. R.¹; Gemignani, S.¹; Rotsztajn, P.¹; Espinosa, C. N.¹ - ¹FMJ - Farmacologia

Introdução: A L-arginina é um aminoácido que da origem no sistema nervoso central ao NO (óxido nítrico) liberado após a estimulação de receptores N-metil-D-aspartato. O NO é um neurotransmissor retrógrado e está envolvido, entre outras ações, com o circuito neural da memória. O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos da administração via oral (VO) de arginina (suplementada na dieta) com a administração aguda, intraperitoneal (IP). Comparamos os efeitos comportamentais de ratos após a administração aguda de arginina (IP) aos da ingestão natural de arginina suplementada na dieta devido a variabilidade da dose ingerida. **Método:** Trinta ratos Wistar machos, pesando 250g em média, foram alocados em 4 grupos: 1- ArgVO - com ração (Labina[®]) suplementada com arginina (30g/Kg de ração); 2- ConVO - controle sem suplemento; 3- ArgIP - com arginina administrada IP (120mg/Kg de peso) e 4- ConIP - controle com salina IP. Os animais foram observados no campo aberto, uma arena de 90 cm de diâmetro, subdividida em 19 partes, com parede de 30 cm de altura. Os parâmetros observados foram: frequência de locomoção (LO), levantar (LE) e duração de imobilidade (DI), em segundos. Após 15 dias de tratamento VO e quarenta minutos após a administração parenteral foi registrada atividade geral dos animais no campo aberto, durante 5 minutos (média e erro padrão, teste t-Student). **Resultados:** Em relação aos animais tratados com a dieta observamos: LO: ConVO=6,1±1,1; ArgVO=26,2±3,3; p<0,05; LE: ConVO=2,7±0,3; ArgVO=8,00±1,46; p<0,05; e DI : ConVO=186±5,9; ArgVO=99,2±8,9; p<0,05. Os animais tratados com administração parenteral apresentaram: LO: ConIP=14,4±1,5; ArgIP=32,1±5,9; p<0,05; LE: ConIP=2,7±0,5; ArgIP=9,6±1,4; p< 0,05; e DI: ConIP=88,8±12,7; ArgIP=31,0±3,0; p<0,05. **Discussão:** Nossos resultados sugerem que o uso, tanto VO quanto IP, de arginina, nas doses administradas, aumentam a atividade geral de ratos (aumento da frequência de LO, LE e diminuição de DI) de modo similar. Essas evidências permitem uma abordagem farmacológica em função da possibilidade de potencialização do NO pela atuação na via L-arginina/NO, através da suplementação dietética e a observação comportamental resultante.

03.018

ANXIOLYTIC-LIKE EFFECT AFTER NORADRENALINE MICROINJECTION INTO THE DORSAL PERIAQUEDUCTAL GRAY

Pelosi, G. G.¹; De Paula Soares, V.¹; Zangrossi Jr., H.¹; Correa, F. M. A.¹ - ¹FMRP - USP - Farmacologia

INTRODUCTION: The dorsal periaqueductal gray area (dPAG) is involved in behavioral and cardiovascular modulation. Brain noradrenergic system is activated by acute stress, being implicated in the expression of anxiety-like behavioral responses associated with stress. Although noradrenergic terminals have been reported to be present in rat dPAG, there is no evidence on behavioral effects caused by microinjection of noradrenaline (NA) in the PAG. The aim of the present study was to evaluate the effect of NA microinjection in the dPAG of rats submitted to elevated plus-maze (EPM) model. **METHODS:** Male Wistar rats (220-270g) were implanted with guide cannula aimed at the dPAG. Seven days after the surgery, animals (n= 27) received microinjections of NA (3, 15 or 45 nmol/50nL) or artificial cerebral spinal fluid (ACF, 50nL) in the dPAG immediately before EPM exposure. The number of entries and time spent in open and enclosed arms were recorded during 5 min. Data are presented as mean \pm SEM of the percentage of open arms entries and of time spent on the open arms of the EPM. **RESULTS:** The microinjection of NA (45 nmol/50nL, n=6) in the dPAG of rats significantly increased the percentage of entries (18 ± 2.5 versus 0 ± 0 ; Dunnett, $p < 0.001$) and time spent (6 ± 1.2 versus 0 ± 0 ; Dunnett, $p < 0.001$) in the open arms of the EPM as compared to control animals (n=7). No effect on the number of entries in the enclosed arm was observed. **DISCUSSION:** The microinjection of NA in the dPAG caused an anxiolytic-like effect in the EPM, suggesting that local noradrenergic system in the dPAG participates in the modulation of defensive behaviors that are related to anxiety and fear.

Supported by: FAPESP (05/57227-0); CNPq

03.019

ESTUDO DAS PRESCRIÇÕES E CARACTERÍSTICAS DAS MEDICAÇÕES PSICOATIVAS UTILIZADAS ENTRE OS USUÁRIOS DO CAPS II

Segundo, B. M.¹; Castro-Neto, D. N. O.¹; Alves, T. C.¹; Almeida, J. R. G. S.¹; Mascarenha, M. C. A.¹; Lima, J. T.¹; Claudino, F. de S.²; Quintans-Junior, L. J.³ - ¹UNIVASF - Medicina; ²UFPB - LTF; ³UFS - Farmácia

Introdução: Os medicamentos psicoativos estão entre os mais prescritos na terapêutica dos distúrbios que envolvem o sistema nervoso central. Considerando-se que nenhum estudo epidemiológico sobre o uso de tal classe de medicamentos entre os usuários do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS II) nas unidades de Petrolina-PE e Juazeiro-BA até hoje havia sido realizado, foi feito um levantamento de dados visando avaliar o perfil das prescrições nestes centros. **Objetivos:** Identificar e analisar as principais características das prescrições para pacientes submetidos a tratamentos para distúrbios psíquicos, considerando-se a classe e o número de medicamentos utilizados. **Métodos:** O presente trabalho, de caráter exploratório e descritivo, consistiu no levantamento transversal de dados com observação direta externa. Questionários foram aplicados a 100 pacientes com perguntas sobre medicamentos utilizados, antecedentes fisiopatológicos e episódios psiquiátricos anteriores, acrescidos de dados de seus prontuários. **Resultados:** A média de medicamentos psicoativos por pacientes foi de 2,97. Os mais utilizados foram os neurolépticos - NL (66 pacientes), seguidos de ansiolíticos - AL (55), anticonvulsivantes - AC (43) e antidepressivos - AD (34). A associação mais comum é a de NL e AL (35). Dezesete pacientes utilizaram, além desses dois medicamentos, algum AC e nove deles algum AD. As outras associações mais encontradas são: NL e AC (29), AL e AC (24), NL e AD (21), AL e AD (20), AD e AC (13), esta última combinação foi utilizada em associação com NL em 8 casos. O NL mais utilizado é o haloperidol (44), seguido de prometazina (38) e clorpromazina (28). Nos casos em que somente um NL é utilizado (18), a clorpromazina passa a ser a droga mais utilizada (8), seguida do haloperidol (7). A associação de dois NL (32) é mais comum, sendo a droga mais utilizada a prometazina (29), seguida do haloperidol (25). A utilização de três NL é usada por 13 pacientes, sendo a combinação preferida: haloperidol, prometazina e clorpromazina (10). Dentre os AL, 51, dos 54 pacientes que usam, utilizam somente um fármaco dessa classe. O uso do clonazepam é igual ao do tradicional diazepam (28). Os quatro pacientes que fazem uso de combinação de AL utilizam esses dois medicamentos. Somente sete pacientes utilizam mais de um AC, sendo a combinação mais frequente a de fenobarbital e carbamazepam, presente em quatro dos cinco pacientes que utilizam dois desses fármacos. A carbamazepina é o AC mais usado (32) seguido do fenobarbital (14). Sendo, respectivamente, usados por 27 e 8 pacientes que utilizam somente um AC. Somente 4 pacientes utilizam mais de um AD. O antigo e eficiente lítio e a amitriptilina ainda são os mais utilizados (14 e 13, respectivamente). Entretanto, a fluoxetina já é usada por 6 pacientes desses centros. **Discussão:** Os resultados revelam um elevado número *per capita* de medicamentos utilizados. Em especial, o abuso de drogas da mesma classe utilizadas por paciente pode demonstrar desconhecimento dos mecanismos de ação por parte dos prescritores, podendo ser um fator determinante para uma insatisfatória evolução da terapêutica e surgimento de reações adversas devido ao abuso ou interações medicamentosas.

03.020

EFFECTS OF 3,4 -METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE (MDMA-ECSTASY) ON BEHAVIORAL PARAMETERS AND CORTICOSTERONE LEVELS IN BALB/C MICE.

Stankevicius, D.¹; Rodrigues-Costa, E. C.¹; Ferraz de Paula, V.²; Portela, C. P.²; Pinheiro, M. L.²; Moreau, R. L. M.³; Tavares de Lima, W.¹; Palermo-Neto, J.² - ¹ICB - USP - Farmacologia; ²FMVZ - USP - Patologia; ³FCF - USP - Análises Clínicas e Toxicológicas

MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy is a drug widely abused on nowadays for its behavioral effects. This experiment was performed to analyze some behavioral effects of MDMA in the presence of a predator and corticosterone levels in peripheral blood. **Methods and Results: First experiment:** seventy adult mice were randomly divided into seven groups: one control group (C- NaCl 0,9%) and six experimental (MDMA) groups (E₁ – 10 mg/kg/30 min; E₂ 5 mg/kg/30 min; E₃ 10 mg/kg/60 min; E₄ 5 mg/kg/60 min; E₅ 10 mg/kg/120 min; E₆ 5 mg/kg/120 min). 5 and 10 mg doses of MDMA 30 and 60 minutes increased corticosterone levels in peripheral blood of the mice (E₁ = 592,30±46,28; E₂ = 601,12±141,51; E₃ = 621,49±94,33; E₄ = 609,43±69,56; C = 110,23±44,43 - KW test = 38.064; p £ 0,001, respectively) in relation to mice of the control group. **Second experiment:** sixteen mice were at random divided into one control (C - NaCl 0,9%) and one experimental group (E₁-10,0 mg/kg of MDMA) being analyzed for their response to a predator in a special box. MDMA increased the permanence of the animals in both start box and access tunnel (C = 308,3±141,1 and F₁ = 495,7±87,7 - t test = 3,032; p £ 0,001 and C = 73,3±30,0, and F₁ =17,85±16,3 - U test = 55.000; p £ 0,001 respectively), decreased the number of entrances in the internal and periferal zones of the goal box (C = 8,7±4,2, E₁ = 2,4±2,2 - t test = 3,500; p £ 0,001 and C = 7,6±3,0, E₁ = 1,3±0,8 - U test = 56,000; p £ 0,001 respectively); decreased the time spend in grooming in the goal box (C = 37,8±14,5, E₁ = 9,6±4,6 – U test = 52,500 and p £ 0,001) and the number of risk assessments (C = 8,7±4,2, E₁ = 2,4±2,2 - t test = 2,375 and p £ 0,05) in relation to mice of the control group. Together, these data suggest MDMA induces anxiety in mice. Further experiments now in progress will search for possible MDMA effects on neuroimmune axis, mainly on innate immunity. **Supported by:** FAPESP (04/14128-0) and CNPQ (141292/2005-9)

03.021

REDUCED EXPRESSION OF FREEZING AND ESCAPE BEHAVIORS AFTER CHOLECYSTOKININ TYPE 2 RECEPTOR ANTAGONISM IN THE RAT DORSOLATERAL PERIAQUEDUCTAL GRAY

Bertoglio, L. J.¹; Bortoli, V. C. de²; Zangrossi Jr., H.² - ¹UFSC - Farmacologia; ²FMRP - USP - Farmacologia

Objectives. The midbrain periaqueductal gray (PAG) matter modulates defensive behaviors associated with fear. It was shown that the electrical stimulation of the PAG, particularly its dorsolateral column (dIPAG), produces freezing and escape accompanied by cardiovascular changes in laboratory animals. Given the similarity between these behavioral and autonomic responses and the semiology of panic attacks, it has been suggested that the PAG is involved in the genesis of panic disorder in humans and that the dIPAG stimulation in animals can model panic attacks. The neuropeptide cholecystokinin (CCK) has been implicated in panic disorder because the systemic administration of CCK type 2 (CCK₂) receptor agonists elicits attacks of panic in healthy volunteers and patients with this anxiety disorder. As the dIPAG contains fibers and terminals immunoreactive to CCK, the objective of the present study was to investigate whether the antagonism of the dIPAG CCK₂ receptors would attenuate freezing and escape behaviors elicited after electrical stimulation of this midbrain region in rats. **Methods.** Male Wistar rats were implanted with a chemitrode (guide cannula plus an electrode) into the dIPAG following the stereotaxic coordinates found in the rat brain atlas. One week after surgery, each animal was placed in a bowl shaped cage in which basal thresholds of freezing and escape were measured by electrically stimulating the dIPAG (AC, 60 Hz, 10 s). The current intensity started at 20 μ A and was gradually increased by steps of 4 μ A until the rat displayed freezing (complete immobility except for respiratory movements) or escape (running and/or jumping). Animals were then microinjected (0.2 μ L) into the dIPAG with vehicle or the CCK₂ receptor antagonist LY225910 (0.01-1.0 μ g), and 10 min later both freezing and escape thresholds were reevaluated. **Results.** One-way within subjects (repeated measure) analysis of variance showed that the microinjection of LY225910 (0.01 and 0.1 μ g) into the dIPAG significantly increased the intensity of electrical current that evokes freezing [Δ threshold (mean \pm S.E.M.): vehicle = 16 \pm 4 μ A, LY225910 0.01 μ g = 41 \pm 6 μ A, LY225910 0.1 μ g = 39 \pm 7 μ A] and escape [Δ threshold (mean \pm S.E.M.): vehicle = 14 \pm 4 μ A, LY225910 0.01 μ g = 43 \pm 6 μ A and LY225910 0.1 μ g = 40 \pm 8 μ A] behaviors when applied to this midbrain area [F (3,27) = 5.0, p<0.01 and F (3,27) = 4.6, p<0.01; for freezing and escape, respectively]. **Discussion.** Antagonism of CCK₂ receptors located in the dIPAG attenuated the expression of freezing and escape, two defensive behaviors that have been associated with panic attack, strengthening the view that the CCK system in this midbrain region is implicated in the pathophysiology of panic disorder. **Supported by:** FAPESP, USP and CNPq (Brazil).

03.022

INFLUÊNCIA DO ENRIQUECIMENTO AMBIENTAL NA SENSIBILIZAÇÃO COMPORTAMENTAL E NA EXPRESSÃO DE ZIF/268 INDUZIDA PELO ETANOL EM CAMUNDONGOS

Teixeira, A. M. A.¹; Rueda, A. V. L.¹; Faria, R. R.¹; Alves, A. S.²; Britto, L. R. G.²; Camarini, R.¹ - ¹ICB - USP - Farmacologia; ²ICB - USP - Fisiologia

Introdução: O modelo de enriquecimento ambiental (EA) vem sendo usado para demonstrar mudanças no encéfalo decorrentes da experiência do ambiente, em áreas críticas para o aprendizado. Uma das proteínas envolvidas nesse processo, Zif/268, pode também estar relacionada à sensibilização comportamental (aumento progressivo da locomoção induzida por etanol pela administração repetida) – que pode resultar da associação dos efeitos da droga com pistas ambientais. Neste trabalho, investigamos os efeitos do EA no desenvolvimento da sensibilização comportamental e na expressão de Zif induzidos pelo etanol em camundongos. **Métodos:** Durante 38 dias, camundongos Swiss machos foram submetidos a sessões de enriquecimento ambiental (EA) (série de estímulos cognitivos e sensorio-motores: brinquedos, rodas de exercício, etc) por 3 horas/dia ou permaneceram nas caixas-moradia (NE). A partir do 17º dia, os animais de ambos os grupos foram tratados com salina (-S) ou etanol (-E) – 1.8 g/kg – durante 15 dias, constituindo os grupos: EA-S; NE-S; EA-E; NE-E. Na semana seguinte os animais não receberam injeções. No 38º dia, os animais foram desafiados com salina ou etanol, formando os grupos: EA-S-S; NE-S-S; EA-S-E, NE-S-E, EA-E-E, NE-E-E (15 animais/grupo). Sua atividade locomotora foi medida nos dias 17, 24, 31 e 38 por sistema de vídeo em campo aberto por 5 min., 5 min após as injeções e avaliada pelo programa EthoVision. Os animais foram sacrificados 1h após a última injeção, e retirou-se o córtex pré-frontal (CPF) e núcleo acúmbens (NAc). A imuno-histoquímica foi realizada como em Leonelli et al., 2005 **Resultados:** O estudo comportamental mostrou que houve aumento da atividade locomotora no grupo NE-E-E no decorrer do tratamento (2120,3 cm±209,2 no dia 31, comparado com 1467,9 cm±95,4 no dia 17), indicando sensibilização comportamental aos efeitos estimulantes do etanol [F(2,24) = 5,33; p < 0,05]. Já os animais do grupo EA-E-E mantiveram níveis semelhantes de locomoção ao longo do tratamento (1796,6±204,5 vs 1545±173,9). A análise da expressão de Zif no CPF mostrou que a administração aguda de etanol diminuiu a quantidade de núcleos Zif-positivos (17051,77±2602), comparado aos controles (33556,35±3370), ao passo que na administração crônica (39518,53±2968) os valores de ambos os grupos permaneceram semelhantes, sugerindo um efeito de tolerância [F(2,12) = 21,16; p < 0,01]. No NAc houve diminuição na marcação nos animais do grupo EA (19329±3559) comparados aos controles do grupo NE (27261±3432) [F(1,12) = 18,95; p < 0,01]. Os animais tratados com etanol agudamente (18884,98±2275) e cronicamente (17497,52±4879) apresentaram diminuição da marcação em relação aos controles (33503±2769) [F(2,12) = 31,57; p < 0,01]. **Discussão:** Os dados sugerem que o enriquecimento ambiental protegeu os animais da sensibilização comportamental – fenômeno ligado à dependência a drogas de abuso – e diminuiu a expressão de Zif nas células do NAc. Em ambas as estruturas (NAc e CPF) o etanol provocou diminuição na expressão de Zif. Alterações na expressão de Zif em regiões encefálicas envolvidas com dependência podem representar mudanças adaptativas em resposta a um estado dependente de droga. **Referências:** Leonelli, M. et al. *Dev Brain Res.*; 156(2), p.176 (2005). **Apoio Financeiro:** CNPq

03.023

STRESS-DECREASED OPEN ARM EXPLORATION IN THE ELEVATED PLUS MAZE IS ATTENUATED AFTER INTRACEREBRAL ADMINISTRATION OF NMDA INTO THE MEDIAN RAPHE NUCLEUS.

Scaglioni, S.¹; Padovan, C. M.² - ¹UNAERP - Psicologia; ²FFCLRP - USP - Psicologia e Educação

Introduction Exposure to uncontrollable stressors leads to significant behavioral and neurochemical changes. Mal functioning of the serotonergic pathway from Median Raphe Nucleus (MRN) to Dorsal Hippocampus has been associated to these behavioural deficits, which can be attenuated by intra-hippocampal injections of NMDA antagonists or 5-HT_{1a} agonists. In the MRN, activation of glutamatergic NMDA receptors (NMDAr) increases the release of serotonin in both MRN and the hippocampus. In animal models of depression, the increased serotonergic function is important to re-establish normal behavior after exposure to uncontrollable stressors. Thus the aim of our work was to investigate whether activation of MRN NMDAr would attenuate the stress-induced decrease in the exploration of the open arms in an elevated plus maze (EPM). **Methods** Rats with cannulas aimed to the MRN were restrained for two hours and immediately after received two intracerebral injections, with five minutes interval between, administered as follow: Saline+Saline, Saline+NMDA (1nmol/0.2µl), AP7+Saline (2nmols/0.2µl) or AP7+NMDA (NMDA is an NMDAr agonist and AP7 an NMDAr antagonist). Twenty four hours later the rats were tested in the EPM and the number of entries and time spent into the open and enclosed arms registered during five minutes. Additional groups were performed without restraining the animals. In the latter group, animals only received intracerebral treatment and were tested 24 hours later in the EPM. After test, animals were sacrificed under deep anesthesia, perfused and had their brains removed for histological analysis to confirm site of injection. Only animals who had their sites of injection confirmed were used in the analysis. The results were analyzed by ONEWAY ANOVA followed by Duncan test. Percentage of entries and time spent in the open arms/total were calculated and are represented by mean±SEM (standard error of mean). **Results** In non-stressed groups there were no differences between all treatments for percentage of frequency (Saline+Saline=38.4±7.8; n=6; Saline+NMDA=27.8±14.7; n=3; AP7+Saline=39.6±6.8; n=7; AP7+NMDA=20.1±19; n=2; $F_{3,17}=0.65$; $p>0.05$) and percentage of time spent in the open arms (Saline+Saline=9.6±3.5; Saline+NMDA=10.5±9.1; AP7+Saline=28.0±10.8; AP7+NMDA=1.7±1.7; $F_{3,17}=1.42$; $p>0.05$). Conversely, in restrained animals Saline+NMDA treated rats (40.1±16.5; n=2) tended to increase the percentage of entries into the open arms of the EPM when compared to all other groups (Saline+Saline=22.5±13.1; n=4; AP7+Saline=11.1±11.1; n=3; AP7+NMDA=0±0; n=3; $F_{3,12}=2.57$; $0.10>p>0.05$). Saline+NMDA treatment in restrained rats significantly increased the time spent in the open arms (21.7±2.2) when compared to all other groups (Saline+Saline=2.6±1.7; AP7+Saline=0.4±0.4; AP7+NMDA=0±0; $F_{3,12}=66.1$; $p<0.05$). **Conclusion** Our data suggest that glutamatergic neurotransmission in the NMR is involved in the mechanisms underlying behavioral adaptation after exposure to uncontrollable stressors. **Supported by:** CNPq

03.024

ESTUDO DAS DIFERENÇAS NA AUTO-ADMINISTRAÇÃO DE ETANOL ENTRE CAMUNDONGOS ADOLESCENTES E ADULTOS PRÉ-TRATADOS COM DOSES BAIXAS DE ETANOL

Carrara-Nascimento, P. F.¹; Soares, S. L.¹; Malta, M. B.²; Pastrello, D. M.¹; Camarini, R.¹ - ¹ICB - USP - Farmacologia; ²Instituto de Ciências Biomédicas - Farmacologia

Introdução e Objetivos: Em geral, o uso de drogas de abuso inicia-se na adolescência, um período em que o sistema nervoso central está passando por mudanças maturacionais neuroquímicas e neuroanatômicas. Estudos de nosso e de outros laboratórios mostram existir uma variabilidade, dependente da idade, na resposta aguda e crônica a drogas psicoativas. Portanto, temos como objetivo utilizar o protocolo de livre escolha entre duas garrafas (álcool ou controle), para medir o valor de recompensa do etanol, e obter dados que relacionem possíveis diferenças entre indivíduos adolescentes e adultos. **Métodos:** 47 camundongos swiss adolescentes (PND=26-28 dias) e adultos (PND=56-58 dias) receberam injeções i.p., de salina (sal) 0,9% ou etanol (Et) 1,8 g/kg por 14 dias consecutivos. No 15º dia todos receberam injeção de etanol e a atividade locomotora foi quantificada em campo aberto. Portanto, os grupos formados foram: Et-Et/jovem (n=12); Et-Et/adulto (n=12); sal-Et/jovem (n=12); sal-Et/adulto (n=11). Posteriormente, todos os grupos foram sujeitos ao protocolo de auto-administração de duas garrafas – uma das garrafas continha sacarose+água+etanol e a outra continha apenas sacarose+água. A concentração de etanol foi aumentada a cada 4 dias (2%, 4%, 6%, 8% e 10%) enquanto a concentração de sacarose foi diminuída a cada 4 dias (10%, 8%, 6%, 4% e 2%). O volume consumido (mL) foi quantificado a cada 48h. **Resultados:** são apresentados os valores de média e erro padrão da: concentração de 2% de etanol: jovens pré-tratados com etanol ($18 \pm 1,6$) beberam mais da solução que continha etanol que os adultos pré-tratados com etanol (13 ± 1) e jovens pré-tratados com salina (13 ± 1). Jovens pré-tratados com salina ($13 \pm 1,6$) beberam menos que os adultos pré-tratados com salina ($20 \pm 1,2$). Adultos pré-tratados com etanol ($13 \pm 1,1$) beberam menos etanol em comparação aos adultos pré-tratados com salina ($20 \pm 1,3$). Concentração de 8% de etanol: animais pré-tratados com etanol (adultos: $59,8 \pm 5$ e jovens: 68 ± 11) beberam mais da solução de etanol que animais pré-tratados com salina (adultos: $33 \pm 4,1$ e jovens: $33,6 \pm 2,9$). Concentração de 10% de etanol: animais jovens (pré-tratados com salina: $53 \pm 9,3$; pré-tratados com etanol: $71,7 \pm 8,8$) beberam mais da solução de etanol que animais adultos (pré-tratados com salina: $28,6 \pm 4,4$; pré-tratados com etanol: $54,8 \pm 5,9$). **Discussão:** observamos diversas diferenças estatísticas considerando os fatores idade e tratamento, que mostram existir diferenças entre indivíduos adolescentes e adultos em relação ao mecanismo de recompensa relacionado ao consumo de etanol, portanto esses indivíduos seriam mais vulneráveis ao abuso dessa droga. **Apoio Financeiro:** CNPq, FAPESP

03.025

A RELAÇÃO ENTRE OS EFEITOS COMPORTAMENTAIS INDUZIDOS POR 3,4 METILENODIOXIMETANFETAMINA (MDMA, ECSTASY) E O AUMENTO DA ATIVIDADE NIGROESTRIATAL EM CAMUNDONGOS

Ferraz de Paula, V.¹; Pinheiro, M. L.¹; Ribeiro, A.¹; Moreau, R. L. M.²; Palermo-Neto, J.¹ - ¹FMVZ - USP - Patologia; ²FCF - USP - Análises Clínicas e Toxicológicas

Introdução: O MDMA (*Ecstasy*) é uma anfetamina alucinógena, que tem sido utilizada de forma ilegal desde os anos 80 como droga de abuso por jovens adultos. Por ser uma droga psicoestimulante, seus efeitos sobre parâmetros comportamentais indicativos de níveis de ansiedade podem ser confundidos com outros que produz e ligados, por exemplo, ao aumento da atividade motora. **Métodos:** 20 camundongos Balb/C machos foram divididos em 2 grupos: Controle (C) tratados com salina 0,9% e Experimental (E) tratados com MDMA 10.0mg/kg, diluído em salina 0,9%. Os tratamentos foram realizados via i.p. e após 60 min os animais foram avaliados no campo aberto (CA) e no labirinto em cruz elevado (LCE), com auxílio do software *Ethovision*. Outros 20 animais receberam o mesmo tratamento e após 60 min foram submetidos à eutanásia. Foi retirado o estriato para dosagem de dopamina (DA) e seus metabólitos ácido diidroxifenilacético (DOPAC) e ácido homovanílico (HVA) por meio de HPLC-ED. **Resultados:** As tabelas a seguir ilustram os resultados obtidos.

CA		
Parâmetros ^A	C	E
LT	2205,2±361,4	3774,3±252,5*
LZE	832,4±126,6	2124,9±187,8*
TM	122,8±34,8	244,9±16,8*
TZE	47,5±12,5	138,3±20,5*
NG	4,5±3,4	0,09±0,3*
FL	40,1±16,2	1,5±1,8*
MI	60,3±10,6	38,6±5,6*
VM	7,3±1,2	13,1±1,5*
LCE		
Parâmetros ^A	C	E
%TBA	2,9±4,4	90,9±8,5*
%TBF	96,7±4,4	6,4±4,2*
LT	1316,3±168,07	1805,7±233,1*
LBA	108,9±135,4	1408,3±552,9*
LBF	825,3±184,6	301,3±406,5*
TM	44,5±9,7	84,8±16,04*
VM	4,2±0,6	6,02±0,7*
^A LT locomoção total; LZE locomoção na zona externa; TM tempo total em movimento; TZE tempo na zona externa; NG número de <i>grooming</i> ; FL freqüência de levantar; MI movimentos iniciados; VM velocidade média; %TBA tempo braços abertos; %TBF tempo braços fechados; LBA locomoção nos braços abertos; LBF locomoção nos braços fechados. Valores expressos como média±desvio padrão *p<0,0001 em relação ao grupo controle.		
Estriato		
Parâmetros	C	E
DA	1954,9±210,6	2964,7±964,1#

DOPAC	248,4±134,6	384,6±128,8#
HVA	281,8±53,9	426,7±72,1*
(DOPAC+HVA)/DA^B	0,23±0,02	0,29±0,06#

^B Turnover de DA; Valores expressos como média±desvio padrão em ng/g. * p< 0,0001 em relação ao grupo controle e #p<0,05 em relação ao grupo controle.

Discussão : O aumento observado na atividade geral dos animais sob efeito do MDMA correlaciona-se direta e positivamente com a atividade dopaminérgica nigroestriatal, uma vez que em nossos experimentos observamos aumento da liberação e do *turnover* de dopamina no estriato de animais tratados com MDMA. É possível, pois, que o aumento de atividade dos animais nos aparelhos, reflita aumento da atividade motora e, não, alterações de emocionalidade. **Apoio Financeiro:** FAPESP e CNPq

03.026

CHRONIC DIAZEPAM TREATMENT AND REACTIVITY OF 5-HT_{1A} AND 5-HT_{2A} RECEPTORS IN THE DORSAL PERIAQUEDUCTAL GRAY MATTER

Bortoli, V. C. de¹; Nogueira, R. L.²; Zangrossi Jr., H.¹ - ¹FMRP - USP - Farmacologia; ²Universidade Estácio de Sá - Psicologia

Introduction: A wealth of evidence indicates that the dorsal periaqueductal gray matter (DPAG) play an important role in fear and anxiety. Electrical or chemical stimulation of this midbrain region induces defensive reactions such as escape behavior, that are suggestive that the experimental animal is undergoing a markedly aversive experience. In human patients, electrical stimulation of this structure evokes strong feelings of fear, impending death or nonlocalized pain, and marked autonomic changes, as in a full-blown panic attacks. Give the striking similarities between the autonomic and behavioral effects of the DPAG stimulation and the symptoms of panic attacks, it has been suggested that the DPAG is involved in the genesis of panic disorder in humans and that stimulation of this midbrain area in animals can model panic attacks. It has been shown that serotonin inhibits aversion generated in the DPAG. Intra-DPAG injection of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT or the preferential 5-HT_{2A} receptor agonist DOI inhibits escape induced by the electrical/chemical stimulation of this brainstem area. Long-term treatment with antipanic drugs such as imipramine, fluoxetine and alprazolam enhances the inhibitory effect of intra-DPAG administration 8-OH-DPAT and DOI on escape performance [1, 2]. Therefore, all these compounds sensitize both 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in the DPAG, implicating these changes in the mode of action of antipanic drugs. In the present study we investigated whether sensitization of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in the DPAG is also observed after chronic administration of diazepam, a benzodiazepine receptor agonist clinically effective in generalized anxiety disorder. It has been also shown that high doses of this anxiolytic can be effective in the treatment of panic disorder patients [3]. **Methods:** Male Wistar rats, chronically (14-17 days, n = 6-14) treated with diazepam (4 or 20 mg/kg, i.p.) or vehicle solution, were intra-DPAG injected (0.2 mL) with 8-OH-DPAT (8 nmoles), DOI (16 nmoles), the benzodiazepine receptor agonist midazolam (MDZ; 20 nmoles) or saline. The threshold of aversive electrical stimulation that applied to the DPAG evokes escape behavior was measured before and after the microinjection of these agonists. **Results:** In rats chronically injected with saline, intra-DPAG administration of 8-OH-DPAT, DOI and midazolam significantly [F (3,30) = 11,56; p < 0,001] raised the threshold of aversive electrical stimulation for inducing escape [Δ threshold (mean \pm EPM): saline = 4,00 \pm 1,69 μ A, 8-OH-DPAT = 31,50 \pm 6,74 μ A, DOI = 30,86 \pm 6,22 e midazolam = 26,00 \pm 4,00]. However, these panicolytic-like effects were not different from those observed in animals chronically treated with diazepam. **Discussion:** Differently from the observed with classical antipanic drugs (e.g. imipramine, fluoxetine and alprazolam), long-term treatment with diazepam does not sensitize 5-HT_{1A} or 5-HT_{2A} receptors in the DPAG. **References:** [1] Jacob, C.A., et al. Pharmacol. Biochem. Behav. 72, 761, 2002. [2] de Bortoli, V.C., et al. Psychopharmacology 183, 422, 2006. [3] Noyes, R. Jr et al. J. Clin. Psychiatry. 57, 349, 1996. **Supported by:** Fapesp and CNPq, Brazil.

03.027

INFLUÊNCIA DO EXTRATO BRUTO HIDROALCOÓLICO DA RUBUS IMPERIALIS NA TOLERÂNCIA RÁPIDA DO ETANOL

Carvalho, P. M. R. S.¹; Nascimento, N. P.¹; Rebelatto, T. F.¹; Niero, R.²; Chequinel Filho, V.²; Barbosa, A. D. E.¹ - ¹UNIVALI - CCS / Medicina; ²UNIVALI - CCS / NIQFAR

Introdução: A *Rubus Imperialis* (Rosaceae), conhecida popularmente como amora branca ou amora do mato, é uma erva medicinal utilizada tradicionalmente para processos dolorosos. Foram isolados sete compostos desta planta, dos quais um apresentou capacidade analgésica superior aos medicamentos utilizados no mercado. Além disso, estudos anteriores mostraram que esta planta teve ação antidepressiva. A depressão e o alcoolismo têm algumas similaridades neuroquímicas, tais como o baixo nível de serotonina cerebral. Portanto, o objetivo do presente estudo foi o de inicialmente investigar a influência do extrato bruto hidroalcoólico da *Rubus Imperialis* no desenvolvimento da tolerância rápida (TR) ao efeito ansiolítico induzido pelo etanol no teste do labirinto em cruz elevado (LCE).

Métodos e Resultados: Camundongos Swiss Webster machos (N=10/grupo) foram pré-tratados, respectivamente, com o extrato bruto hidroalcoólico da *Rubus Imperialis* (EH) nas doses de 12,5; 25,0; 50,0 ou 100,0 mg/kg i.p. e o grupo controle com salina (S). Após 30 min, cada grupo foi subdividido em dois, tratados com etanol (1,5 g/kg i.p.; E) ou S, respectivamente, e retornando posteriormente às suas gaiolas-moradia. Após 24 h, todos os animais foram tratados com etanol (1,5 g/kg), sendo testados no LCE. Mediu-se a % entradas (EA%) e a % tempo (TA%) de permanência no lado aberto do LCE. O pré-tratamento com EH 12,5 mg/kg (EA%:EHSE= 52,40 ± 2,6; EHEE= 54,52 ± 2,9; TA%:EHSE= 53,37 ± 2,7; EHEE= 55,30± 2,3) e 25,0 mg/kg (EA%:EHSE= 52,74 ± 2,2; EHEE= 51,47 ± 3,0; TA%:EHSE= 56,86 ± 2,5; EHEE= 58,35 ± 2,7) bloqueou a TR ao efeito ansiolítico do etanol quando comparados ao grupo controle (EA%: SSE= 53,41 ± 1,8; SEE= 41,13 ± 2,1; TA%:SSE= 54,64 ± 1,7; SEE= 33,57± 2,4) (p< 0,05; ANOVA + Tukey). Enquanto, que as doses de 50 e 100 mg/kg não interferiram na tolerância ao efeito ansiolítico do etanol. O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da UNIVALI (CEPU n°. 314/2005).

Discussão: Os resultados sugerem que o extrato bruto hidroalcoólico da *Rubus Imperialis* interferem no desenvolvimento da TR induzida pelo etanol.

03.028

AS EXPRESSÕES DE *C-FOS* E *EGR-1* SÃO DIFERENTEMENTE ALTERADAS EM DISTINTAS REGIÕES CEREBRAIS DE CAMUNDONGOS ADULTOS E ADOLESCENTES TRATADOS COM ETANOL.

Faria, R. R.¹; Rueda, A. V. L.¹; Soares, S. L.¹; Malta, M. B.¹; Carrara-Nascimento, P. F.¹; Alves, A. S.²; Scavone, C.¹; Britto, L. R. G.²; Camarini, R.¹ - ¹ICB - USP - Farmacologia; ²ICB - USP - Fisiologia e Biofísica

Introdução: O uso de drogas de abuso inicia-se na adolescência, um período em que o cérebro ainda está em desenvolvimento, incluindo o sistema de recompensa. É sabido que adolescentes (JV) apresentam diferenças neuroquímicas e neuroanatômicas comparados a adultos (AD). Os fatores de transcrição neuronais *c-Fos* e *Egr-1* estão implicados com processo de formação de memória no hipocampo, integração de informações no núcleo accumbens e até mesmo com a formação de respostas motoras surgidas no córtex motor. Assim, o presente estudo investigou os efeitos da administração aguda e repetida de baixas doses de etanol em camundongos AD e JV, bem como a expressão de *c-Fos* e *Egr-1* induzida pela administração aguda e crônica de etanol em distintas regiões cerebrais: córtex pré-frontal (CPF), córtex motor (CM), núcleo accumbens (NAc) e hipocampo (HIP).

Métodos e Resultados: Camundongos Swiss AD (n=10) (60 dias) e JV (n=10) (28 dias) receberam injeções de salina (SAL) por 2 dias. No 3º dia, metade dos animais AD ou JV receberam SAL e a outra metade, etanol (EtOH) (2g/kg, intraperitoneal) e, 5 min depois, a atividade locomotora (AL) foi quantificada em campo aberto por 5 min. Tanto os animais AD quanto os JV tratados com EtOH apresentaram hiperatividade locomotora [F(3,44)=5,63; p<0,05]. Os animais foram sacrificados 1 h após a última injeção e a expressão de *c-Fos* e *Egr-1* foi avaliada por imuno-histoquímica (ver em: I. Brito. Behav. Neur. 120(2):353;2006). A administração aguda de EtOH aumentou a expressão de *c-Fos* nas diferentes estruturas analisadas dos animais AD e JV quando comparados aos animais SAL: CPF [F(3,16)=19,89; p<0,05]; CM [F(3,16)=349,07; p<0,05]; NAc [F(3,16)=27,26; p<0,05] e HIP [F(3,16)=139,26; p<0,05]. Resultado semelhante foi encontrado para a expressão de *Egr-1*: CPF [F(3,16)=471,3; p<0,05]; CM [F(3,16)=293,06; p<0,05]; NAc [F(3,16)=223,32; p<0,05] e HIP [F(3,16)=54,42; p<0,05]. Outros grupos de animais AD e JV foram tratados com EtOH ou SAL por 15 dias consecutivos. Cinco dias após, todos os animais foram desafiados com uma dose de EtOH. A AL foi quantificada e a expressão de *c-Fos* e *Egr-1* foi avaliada. Os resultados comportamentais revelaram que os animais JV tratados com EtOH desenvolveram tolerância ao EtOH, enquanto que os animais AD desenvolveram sensibilização ao EtOH [F(9,90)=15,82; p<0,05]. Animais AD tratados com EtOH cronicamente apresentaram níveis semelhantes na expressão de *c-Fos* quando comparados aos animais SAL, enquanto que os animais JV tratados com EtOH cronicamente apresentaram diminuição na expressão de *c-Fos* quando comparados aos animais SAL: CPF [F(9,40)=10,31; p<0,05]; CM [F(9,40)=14,21; p<0,05]; NAc [F(9,40)=6,43; p<0,05] e HIP [F(9,40)=7,47; p<0,05]. Resultado semelhante foi encontrado para a expressão de *Egr-1*: CPF [F(9,40)=59,34; p<0,05]; CM [F(9,40)=7,57; p<0,05]; NAc [F(9,40)=32,21; p<0,05] e HIP [F(9,40)=54,95; p<0,05].

Discussão: O aumento na expressão de *c-Fos* e *Egr-1* após à administração aguda de EtOH em animais AD e JV reflete o aumento da excitabilidade neuronal em diferentes regiões encefálicas, sugerindo uma correlação com o aumento da atividade locomotora. Já os resultados com EtOH administrado cronicamente mostraram que a expressão de *c-Fos* e *Egr-1* diminuiu no grupo de animais JV, os quais não se sensibilizaram. Isso sugere uma importante participação desses fatores de transcrição na sensibilização comportamental ao etanol. **Apoio Financeiro:** FAPESP e CNPq.

03.029

ANTAGONISTAS ADENOSINÉRGICOS FACILITAM APRENDIZADO ESPACIAL DE RATOS SHR, UM MODELO ANIMAL DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

Pires, V. A.¹; Pamplona, F. A.¹; Prediger, R. D. S.¹; Takahashi, R.¹ - ¹UFSC - Farmacologia

Introdução: Os ratos espontaneamente hipertensos (SHR) têm sido estudados como modelo animal do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), já que apresentam características comportamentais (hiperatividade, impulsividade e prejuízo atencional) e neuroquímicas semelhantes às observadas neste transtorno. Demonstramos previamente que a cafeína, um antagonista adenosinérgico não seletivo, é capaz de melhorar os prejuízos apresentados por ratos SHR na tarefa de aprendizado espacial (Int. J. Neuropsychopharmacol. 8:1, 2005). O objetivo do presente estudo foi investigar o efeito de antagonistas seletivos dos receptores A1 e A2A para adenosina no aprendizado espacial de ratos SHR testados no labirinto aquático de Morris. **Métodos:** Ratos SHR fêmeas adultos (n=7 a 9) foram injetados intraperitonealmente (i.p.) com antagonistas adenosinérgicos seletivos DPCPX (antagonista A1; 1-3 mg/kg), ZM 241385 (ZM) (antagonista A2A; 0,5-1 mg/kg), ou solução controle 30 min antes das sessões de treino na versão espacial do labirinto aquático. Durante o treino, os animais foram liberados para nadar até encontrarem a plataforma (tempo máximo de 60 s), este procedimento foi realizado 6 vezes durante a sessão de treino. Os animais foram liberados de pontos de partida diferentes e a plataforma submersa permaneceu na mesma posição. A latência (s) para encontrar a plataforma foi registrada a cada tentativa. No teste, 24 h após o treino, os animais foram novamente liberados para nadar na ausência da plataforma. Os parâmetros analisados foram: latência (s) para primeira entrada na zona onde se encontrava a plataforma, número de entradas no quadrante da plataforma e a distância (cm) percorrida neste quadrante. **Resultados:** Os antagonistas adenosinérgicos não alteraram a velocidade de nado no labirinto aquático. O tratamento com DPCPX (3 mg/kg, i.p.) ou ZM (1 mg/kg, i.p.) facilitou o aprendizado espacial dos ratos SHR, promovendo uma redução na latência durante o treino [latência (s): cont: 38,1±8,4; DPCPX: 17,6±5,7; ZM: 25,1±7,7]. No teste, os animais que haviam recebido DPCPX (3 mg/kg, i.p.) ou ZM (1 mg/kg, i.p.) exibiram redução na latência da primeira entrada na zona da plataforma [cont: 29,07±5,15; DPCPX: 7,93±3,04; ZM: 10,76±2,87]. Entretanto, somente os animais tratados com DPCPX (3 mg/kg, i.p.) apresentaram aumento no número de entradas [cont: 5,0±0,37; DPCPX: 8,14±0,70] e na distância percorrida (cm) [cont: 553±53; DPCPX: 723±34] no quadrante onde a plataforma se encontrava durante o treino. **Discussão:** Os presentes resultados demonstram que a administração aguda de antagonistas seletivos dos receptores A1 (DPCPX) ou A2A (ZM) facilita o aprendizado espacial de ratos SHR, embora o DPCPX exerça efeito mais pronunciado que o ZM na retenção deste aprendizado quando analisado após 24 horas, reforçando o potencial do sistema adenosinérgico como alvo terapêutico para o TDAH. **Apoio Financeiro:** CNPq - Brasil

03.030

RESPOSTA DIFERENCIAL NA EXPRESSÃO DE C-FOS NA AMÍGDALA VENTRAL E DORSAL DE CAMUNDONGOS ADOLESCENTES E ADULTOS APÓS ADMINISTRAÇÃO REPETIDA DE ETANOL

Soares, S. L.¹; Faria, R. R.¹; Rueda, A. V. L.¹; Malta, M. B.¹; Rocha, J. B. S.¹; Alves, A. S.²; Scavone, C.¹; Britto, L. R. G.³; Camarini, R.¹ - ¹ICB - USP - Farmacologia; ²ICB - USP - Neurobiologia Celular, Fisiologia e Biofísica; ³ICB - USP - Fisiologia e Biofísica

Respostas diferenciais de comportamento entre adolescentes e adultos em resposta a drogas de abuso são determinadas por diferenças neuroquímicas e neuroanatômicas dependentes da idade. Após administração prolongada de baixas doses de etanol, camundongos adultos apresentam sensibilização comportamental aos efeitos estimulantes locomotores, enquanto adolescentes apresentam tolerância. Regiões envolvidas com o circuito da recompensa, como a amígdala, passam por um período de reorganização durante o período da adolescência e podem sofrer mudanças duradouras pela ação de drogas de abuso, como o etanol. A amígdala ventral é uma região de processamento de informações sensoriais que recebe projeções das regiões do córtex frontal e sensorial e projeta para a amígdala dorsal. Esta por sua vez, importante na participação das respostas antecipatórias, envia projeções para as áreas hipotalâmicas e do tronco encefálico, determinando a resposta motora. Além disso, o protooncogene c-Fos, um marcador de atividade celular, é modulado após administração repetida de etanol. Sendo assim, procuramos examinar potenciais diferenças na imunorreatividade ao c-Fos na amígdala após tratamento agudo e crônico com etanol, através da técnica de imunohistoquímica. Camundongos Swiss adultos, PND = 60 dias (n = 10) e adolescentes, PND = 28 dias (n = 10) receberam injeções i.p. de salina nos 2 primeiros dias. No 3º. dia, metade dos animais adultos ou adolescentes recebeu injeções de salina e a outra metade de etanol, sendo posteriormente sacrificados 1h após a última injeção para a avaliação da expressão de c-Fos. A administração aguda de etanol aumentou a expressão de c-Fos na amígdala dorsal em adultos (39670±948) e adolescentes (39750±367), comparados com os controles salina (37130±563) e (31890±496), respectivamente [F(1,16) = 17.7, p < 0.05]. Resultados semelhantes foram observados para a amígdala ventral: adultos (35530±590) e adolescentes (35900±465) tratados com etanol comparados com os controles: (32030±689) e (28740±921), respectivamente [F(1,16) = 7.1; p < 0.05]. Essas diferenças foram mais proeminentes em adolescentes do que em adultos. Outro grupo de animais adultos ou adolescentes foram tratados com etanol ou salina por 15 dias consecutivos. Cinco dias após esse tratamento, todos os animais receberam uma dose de etanol. Adultos tratados com etanol crônico (32460±555) apresentaram níveis semelhantes de células marcadas para c-Fos na amígdala dorsal comparados com adultos tratados com salina (33090±452). Entretanto, os adolescentes submetidos ao etanol crônico (22650±568) apresentaram uma diminuição na expressão de c-fos comparados ao grupo controle salina (34790±331) [F(1,16) = 115.6; p < 0.05]. Resultados semelhantes foram observados para a amígdala ventral: adultos (32090±827) e adolescentes (25010±724) tratados com etanol comparados com os controles: (32910±456) e (34340±1082), respectivamente [F(1,16) = 28,0; p < 0.05]. Os resultados sugerem uma alteração diferencial, entre adolescentes e adultos, na expressão de c-Fos nas amígdalas (ventral e dorsal) após tratamento crônico com etanol, sugerindo a existência de uma resposta comportamental diferencial ao etanol, dependente da idade. **Apoio Financeiro:** FAPESP e CNPQ

03.031

INFLUÊNCIA DA ADMINISTRAÇÃO PROLONGADA DE ETANOL NA EXPRESSÃO DE EGR-1 NAS AMÍGDALAS DORSAL E VENTRAL EM CAMUNDONGOS ADOLESCENTES E ADULTOS

Malta, M. B.¹; Faria, R. R.¹; Rueda, A. V. L.¹; Soares, S. L.¹; Rocha, J. B. S.¹; Alves, A. S.²; Scavone, C.¹; Britto, L. R. G.²; Camarini, R.¹ - ¹ICB - USP - Farmacologia; ²ICB - USP - Fisiologia e Biofísica

Indivíduos adolescentes apresentam diferenças neuroquímicas e neuroanatômicas quando comparados aos adultos, que podem determinar um comportamento diferencial em resposta às drogas de abuso. Dados de nosso laboratório mostram que camundongos adultos apresentam, após administração de baixas doses de etanol, sensibilização comportamental aos efeitos estimulantes locomotores, enquanto que os adolescentes apresentam tolerância. Um dos fatores de transcrição neuronal que pode estar associado a sensibilização comportamental é o Egr-1, que também está implicado em processos de consolidação de memória. A amígdala ventral é uma região de processamento de informações sensoriais que recebe projeções das regiões do córtex frontal e sensorial e projeta para a amígdala dorsal, que por sua vez, projeta para áreas hipotalâmicas e do tronco encefálico. Essas projeções determinam a resposta motora. A amígdala dorsal participa de respostas emocionais antecipatórias. Nesse trabalho, nós examinamos potenciais diferenças na imunorreatividade ao Egr-1 após tratamento agudo e crônico com etanol. Camundongos machos Swiss adultos (n = 10) (60 dias) e adolescentes (n = 10) (28 dias) receberam injeções de salina durante 2 dias. No 3º. dia, metade dos animais adultos ou adolescentes receberam salina e a outra metade, etanol. Os animais foram sacrificados 1 h após a injeção e a expressão de Egr-1 foi avaliada pela técnica de imunohistoquímica conforme descrito em Leonelli et al., 2005. A administração aguda de etanol aumentou a expressão de Egr-1 na amígdala dorsal dos camundongos adultos (39430±559) e adolescentes (39520±537), comparados com os controles salina (30650±546) e (34510±492), respectivamente [F(1,16) = 12,46; p < 0.05]. Resultados semelhantes foram observados para a amígdala ventral: adultos (40150±447) e adolescentes (42330±514) tratados com etanol comparados com os controles (29430±590) e (36360±805), respectivamente [F(1,16) = 15,45; p < 0.05]. Essas diferenças foram mais proeminentes nos indivíduos adolescentes do que em adultos. Outro grupo de animais adultos ou adolescentes foram tratados com etanol ou salina por 15 dias consecutivos. Cinco dias após esse tratamento, os animais recebiam uma dose de etanol e após 1h foram sacrificados. Adultos tratados com etanol crônico (24400±680) diminuição dos níveis de expressão do Egr-1 na amígdala dorsal comparado aos animais tratados com salina (30780±850). Mesmo resultado foi obtido em camundongos adolescentes tratados com etanol crônico (29210±447) apresentaram uma diminuição na expressão de Egr-1 comparados aos controles salina (33190±537) [F(1,16) = 3,4; p < 0.05]. Resultados semelhantes foram observados para a amígdala ventral nos animais adultos (18400±541) e adolescentes (25720±241) tratados com etanol comparados com os controles (29900±608) e (29330±590), respectivamente [F(1,16) = 58,2; p < 0.05]. Os resultados mostraram uma alteração diferencial, entre adolescentes e adultos, na expressão de Egr-1 nas amígdalas (ventral e dorsal) após tratamento crônico com etanol, sugerindo uma participação desse fator de transcrição na sensibilização comportamental ao etanol. Referência Bibliográfica: Leonelli, M. et al. *Dev Brain Res.*; 156(2), p.176 (2005) **Apoio Financeiro:** FAPESP e CNPq

03.032

INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS NA SENSIBILIZAÇÃO POR METILFENIDATO

Souza, M. F.¹; Glesse, N.¹; Grumann, C.¹; Pereira, N. C.¹; Toniazo, V. M.¹; Barros, H. M. T.¹ - ¹FFFCMPA - PsicoFarmacologia

Introdução: O Metilfenidato (Mf) é um psicoestimulante eficaz no tratamento do déficit de atenção e hiperatividade, provavelmente por bloquear a recaptação de dopamina. O GABA, principal neurotransmissor inibitório no SNC, também é mobilizado pelos psicoestimulantes. Atualmente, ocorrem relatos de abuso do Mf entre jovens. Outros psicoestimulantes, como cocaína, provocam sensibilização, que é maior em fêmeas, por influência dos hormônios sexuais. O objetivo foi verificar a influência dos hormônios sexuais femininos na sensibilização por Mf e a participação do sistema GABAérgico. **Métodos:** Utilizaram-se 9 ratas Wistar por grupo (n total=54), adultas, do Biotério da FFFCMPA, ovariectomizadas (OVX) ou intactas (INT). Duas semanas após a ovariectomia, administrou-se, por 5 dias, salina i.p. nos grupos controle (CTR) e agudo (AGD) e Mf 2,5mg/kg i.p. no repetido (RPT), seguido de 6 dias de pausa. No 12º dia, CTR recebeu salina e AGD e RPT receberam Mf 2,5mg/kg i.p. Lavagem vaginal e 60 min de teste de locomoção foram realizados no 1º e 12º dias. Após a última exposição ao Mf, os animais foram sacrificados e o estriato, hipocampo e córtex pré-frontal dissecados e congelados para posterior análise do RNAm de subunidades GABA, GAD₆₅ e GAD₆₇ por RT-PCR. Os dados foram analisados por ANOVA-2V, Student-Newman-Keuls method (post-hoc comparison). **Resultados:** Os resultados de locomoção foram (média±EP): RPT 302,05±36,0; ACT 196,94±27,54 e CTR 70,27±18,13. Observou-se, portanto, aumento da atividade locomotora nos animais tratados com Mf (AGD e RPT) em relação ao CTR ($F_{(2,48)}=18.345$; $p<0.001$). Nas ratas INT, observou-se aumento da locomoção ($F_{(2,24)}=12.839$; $p<0.001$) no grupo RPT (372,33±60,85) quando comparadas ao grupo ACT (180,44±42,09). Nas ratas tratadas repetidamente com Mf (RPT), as INT (372,33±60,85) tiveram uma maior locomoção ($F_{(1,16)}=4.622$; $p=0.047$) do que as OVX (231,78±23,91). Os dados referentes à biologia molecular estão sendo coletados para análises futuras. **Discussão:** Tratamento com Mf acarreta aumento da atividade locomotora de ratas. O efeito do tratamento RPT com Mf foi mais intenso nas ratas intactas, ou seja, a sensibilização, demonstrada pelo aumento da locomoção após tratamento repetido, foi verificada somente nas ratas intactas, o que comprova a influência dos hormônios sexuais femininos na sensibilização a outros psicoestimulantes além da cocaína.

Apoio Financeiro: FFFCMPA, CNPq, Capes, FAPERGS, VIVAVOZ, AAPeFaTo

03.033

A SCIENTIFIC BASIS FOR AROMATHERAPY? ANXIOLYTIC EFFECTS OF INHALED LINALOOL IN MICE.

Elisabetsky, E.¹; da Silva, A. L.¹; Linck, V. M.²; Figueiro, M.³; Moreno, P. R. H.⁴ -
¹UFRGS - Farmacologia; ²UFRGS - PPG - Ciências Farmacêuticas; ³UFRGS - PPG -
Neurociências; ⁴USP - Instituto de Química

Introduction: Linalool is a monoterpene, and often the major component of several essential oils obtained from aromatic plant species. Several linalool producing species have been used in traditional systems of medicine as hipno-sedatives, in diverse formulations. Psychopharmacological evaluations of linalool administered ip and icv revealed marked sedative and anticonvulsant central effects in diverse mice models. The studies also identified an interesting and complex mechanism of action, especially as a modulator of the glutamate transmission. Considering this psychopharmacological profile, and also that aromatic species rich in linalool (e.g., lavender) are commonly used in aromatherapy, the purpose of this study was to examine the hypno-sedative effects of inhaled linalool in mice. For this purpose anxiolytic, hypnotic, cognitive and motor effects were examined. **Methods:** Groups of mice were placed in an inhalation apparatus during 60 min, in an atmosphere saturated with either tween 1% (control), linalool 1% or 3%. Diazepam (1 mg/kg, i.p.) was used as positive control. Immediately after inhalation or injection, animals were submitted to the following procedures: light/dark apparatus (LD) followed by spontaneous locomotors activity (SL), barbiture-induced sleeping time (ST), or step-down inhibitory avoidance (SD). Results were analyzed by ANOVA (LD, SL, ST) or Kruskal-Wallis/ Mann-Whitney (SD). **Results:** LD: linalool 3% and diazepam significantly ($p < 0.01$) increased the time spent exploring the light zone; no differences ($p > 0.05$) were found in number of crossing or latency for the first crossing. ST: linalool 1% and 3% increased ($p < 0.01$) pentobarbital sleeping time. SL: locomotion was significantly ($p < 0.01$) decrease by linalool 3%. SD: the step down latencies of test sessions were not modified by test drugs. **Discussion:** The results suggest that inhaled linalool 3% (but not 1%) induces anxiolytic and hypnotic activities, without significant effects on memory in an aversive motivated paradigm or marked decrease in locomotion. In fact, given that treated animals do not loose righting reflex after inhaling linalool for a whole hour, it can be concluded that inhaled 3% linalool is anxiolytic in doses that induce little sedation. These findings confirm aromatherapy claims of linalool rich odors used in baths or devices for enclosed spaces (candles, incenses, etc). It also adds to previous studies pointing to an interesting profile for this common component of essential aromatic volatile oils. **Supported by:** CNPq e FAPESP

03.034

8-OH-DPAT ADMINISTERED INTO THE MEDIAN RAPHE NUCLEUS DECREASES TIME SPENT IMMOBILE IN THE FORCED SWIM TEST

Almeida, P. V. G.¹; Padovan, C. M.¹ - ¹FFCLRP - USP - Psicologia e Educação

Introduction Behavioural and neurochemical changes are observed after exposure to uncontrollable stressors. These changes have been related to malfunctioning of the serotonergic pathway from Median Raphe Nucleus (MRN) directed to Dorsal Hippocampus. The behavioural deficits can be attenuated by intra-hippocampal injections of 5-HT_{1a} receptor (5-HT_{1a}R) agonists such as 8-OH-DPAT and also by 5-HT reuptake blockers. Activation of 5-HT_{1a}R in the MRN are thought to be essential for disconnecting aversive memories related to the exposure to uncontrollable stressors, allowing animals to adapt to new subsequent aversive events. Therefore the aim of our work was to investigate whether activation of MRN 5-HT_{1a}R would attenuate the effects of exposure to forced swim stress, an animal model of depression. **Methods** Rats with cannulas aimed to the MRN were forced to swim for 15 minutes in an acrylic tank (55cm diameter, 22cm height, water temperature: 25°C). Immediately after pre-test the animals received two intracerebral injections, with five minutes interval between, administered as follows: Saline+Saline (n=5), Saline+8-OH-DPAT (10nmols/0.2µl; n=3), WAY100635+Saline (30nmol/0.2µl; n=2) or WAY100635+8-OH-DPAT (n=2) (WAY100635 is an 5-HT_{1a}R antagonist). Twenty four hours later the rats were re-exposed to forced swim stress and their latency to display immobility and total time spent immobile were registered. After test, animals were sacrificed under deep anesthesia, perfused and had their brains removed for histological analysis to confirm site of injection. Only animals who had their sites of injection confirmed were used in the analysis. The results were analysed by ONEWAY ANOVA followed by Duncan test. Numbers represent mean±SEM (standard error of mean) in seconds (sec). **Results** Our results show that treatment with Saline+8-OH-DPAT (113.33±52.86 sec) tended to increase latency to immobility when compared to Saline+Saline (28.6±12.94 sec) and to the other groups (WAY100635+Saline: 15.0±7.03 sec; WAY100635+8-OH-DPAT: 15.1±5.01 sec; $F_{3,11} = 0.899$; $0.10 < p < 0.05$). Time spent immobile was significantly lower in Saline+8-OH-DPAT treated rats (40.8±13.38 sec) when compared to all other groups (Saline+Saline: 89.5±8.59 sec; WAY100635+Saline: 127.33±22.81 sec; WAY100635+8-OH-DPAT: 144.5±30.5 sec; $F_{3,11} = 10.48$; $p < 0.05$). **Conclusion** Our data suggest that serotonergic neurotransmission in the NMR is involved in the mechanisms underlying behavioral adaptation after exposure to uncontrollable stressors and that these effects are mediated through 5-HT_{1a}R activation. **Supported by:** CNPq and FAPESP.

03.035

AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL E DO STATUS OXIDATIVO DE RATOS SUBMETIDOS AO NASCER À SEPARAÇÃO MATERNA.

Mattei, R.¹; Leite, J. R.¹; Bernardi, M. M.²; Barros, M. P.³ - ¹UNIFESP - EPM - Psicobiologia; ²ICB - USP - Farmacologia; ³UNICSUL - Centro de ciências biológicas e da saúde

Introdução: Os modelos utilizando ratos prematuramente submetidos à privação do contato materno têm sido utilizados para elucidar as conseqüências funcionais e bioquímicas na idade adulta. O presente estudo teve como objetivo avaliar o grau de emocionalidade em ratos adultos submetidos ao nascer à privação materna, bem como estabelecer uma possível correlação com o status oxidativo. Para tanto, três parâmetros experimentais foram utilizados: peso ponderal, um modelo comportamental de ansiedade e os níveis das enzimas antioxidantes. **Métodos:** Ratos machos da linhagem Wistar (biotério da Psicobiologia – UNIFESP) recém nascidos, foram submetidos à separação materna entre o 1° e o 3° dia de vida durante 6 horas (1). Grupos experimentais contendo 12 ratos cada foram constituídos e avaliados quanto ao peso ponderal até os 90 dias de idade. Os animais antes e após uma ulterior situação de estresse (nado forçado) foram avaliados no campo aberto para a quantificação do tempo de interação social durante 3 minutos (2) e sacrificados para as dosagens bioquímicas no cérebro(3). CEP:n°1011/04-UNIFESP. **Resultados:** Foi observado um ganho significativo de peso nos ratos submetidos ao nascer à privação materna, sendo: C=(329±54,2), E=(425±44)*. Para a interação social observou-se uma tendência de diminuição do tempo de interação ativa nos grupos submetidos à separação materna (E) e quando submetidos ao nado forçado na idade adulta (EE) sendo: C= (15), E=(9,5), CE = (17), EE = (14,5). Nota-se uma diferença significativa entre os grupos após uma ulterior situação de estresse: C(14), E(5,5) * *. Os níveis das enzimas antioxidantes não diferiram entre os grupos, sendo: Catalase: C=(52,6±14,5), E= (36,4±2,6); Glutaciona peroxidase: C=(0,144±0,04), E= (0,153±0,01); Superoxido dismutase total: C=(77,5±5,8), E= (81,12±3,76) ***. (*) ANOVA/Duncan p<0,01; peso em gramas, Média±DP. (**) Wilcoxon / Mann-Whitney p<0,05; tempo em segundos, valores expressos em mediana. (***) NS-Teste t-Student; U/mg/prot. Média±DP. **Discussão:** Nossos resultados sinalizam uma tendência de aumento do grau de emocionalidade dos animais submetidos à separação materna e um aumento do peso ponderal o que pode ser correlacionado a uma resposta fisiológica /comportamental por interrupção do vínculo materno na fase neonatal. Por outro lado, não houve uma alteração dos níveis enzimáticos na fase adulta. **Referências:** (1) Matthews et al, *Physiol. Behav.*59(1):99,1996. (2) File & Hyde, B. *J.Pharmacol.*62:19, 1978. (3) Mattei et al, *Phytother.Res.*15:604, 2001. **Apoio Financeiro:** FAPESP;AFIP.

03.036

INTRACEREBRAL INJECTIONS OF NMDA INTO THE MEDIAN RAPHE NUCLEUS ATTENUATES THE EFFECTS OF EXPOSURE TO FORCED SWIM.

Pereira, D. H. S.¹; Padovan, C. M.¹ - ¹FFCLRP - USP - Psicologia e Educação

Introduction Exposure to uncontrollable stressors leads to significant behavioral and neurochemical changes. Mal functioning of the serotonergic pathway from Median Raphe Nucleus (MRN) to Dorsal Hippocampus has been associated to these behavioural deficits, which can be attenuated by intra-hippocampal injections of NMDA antagonists or 5-HT1a agonists. In the MRN, activation of glutamatergic NMDA receptors (NMDAr) increases the release of serotonin in both MRN and the hippocampus. In animal models of depression, the increased serotonergic function is important to re-establish normal behavior after exposure to uncontrollable stressors. Therefore the aim of our work was to investigate whether activation of MRN NMDAr by its own agonist would attenuate the effects of exposure to forced swim stress, an animal model of depression. **Methods** Rats with cannulas aimed to the MRN were forced to swim for 15 minutes in an acrylic tank (55cm diameter, 22cm height, water temperature: 25°C). Immediately after pre-test the animals received two intracerebral injections, with five minutes interval between them, administered as follows: Saline+Saline (n=4) or Saline+NMDA (1nmol/0.2µl; n=8). Twenty four hours later the rats were re-exposed to forced swim stress and their latency to display immobility and total time spent immobile were registered. After test, animals were sacrificed under deep anesthesia, perfused and had their brains removed for histological analysis to confirm site of injection. Only animals who had their sites of injection confirmed were used in the analysis. The results were analysed by ONEWAY ANOVA followed by Duncan test. Numbers represent mean±SEM (standard error of mean) in seconds (sec). **Results** Our results show that treatment with Saline+NMDA (180.1±39.8 sec) significantly increased latency to immobility when compared to Saline+Saline (33.8±22.1 sec) treated animals ($t_{10}=-2.46$; $p<0.05$). Treatment with Saline+NMDA decreased total time spent immobile (61.3±25.9 sec) when compared to Saline+Saline group (180.3±39.8 sec) ($t_{10}=2.80$; $p<0.05$). **Conclusion** Our data suggest that glutamatergic neurotransmission in the NMR is involved in the mechanisms underlying behavioral adaptation after exposure to uncontrollable stressors. On the other hand, further experiments are necessary to investigate whether the effects seen after treatment with NMDA can be blocked by pre-treatment with an NMDAr antagonist. **Supported by:** CNPq and FAPESP

03.037

ESTUDOS PSICOFARMACOLÓGICOS DE 3-FENIL-5-(4-ETILFENIL)-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA.

Santos, C. C. M. P.¹; Pinho, A. S.¹; Luis, J. A. S.²; Athayde Filho, P. F.²; Morais, L. C. S. L.¹; Almeida, R. N. de¹ - ¹UFPB - Fisiologia e Patologia / LTF; ²UFPB - Química

Introdução: A pesquisa para obtenção de novos medicamentos analgésicos mais eficazes e com reduzidos efeitos colaterais é de interesse para a medicina. Nesse sentido o presente estudo pré-clínico avaliou o efeito antinociceptivo de 3-Fenil-5-(4-etilfenil)-imidazolidina-2,4-diona (HPA-10), um derivado da fenitoína, substância da classe das hidantoínas considerando que muitos desses compostos apresentam comprovada atuação no Sistema Nervoso Central (SNC). **Métodos:** Camundongos *Suíços* machos albinos (30 a 35 g) foram tratados por via intraperitoneal (i.p.) com as doses de 50, 100 e 200 mg/kg de HPA-10, sendo usada a Morfina como substância padrão. Inicialmente, foi realizada a Triagem Farmacológica Comportamental para determinar o perfil do HPA-10 no SNC. O efeito antinociceptivo foi avaliado utilizando: A) o Teste das Contorções Abdominais induzidas por uma solução de ácido acético 0,8% cujo parâmetro mensurado foi o número de contorções apresentado por cada animal durante dez minutos, meia hora após os respectivos tratamentos. B) No Teste da Placa Quente foi medido o tempo da reação do animal ao estímulo térmico de uma superfície plana aquecida ($46 \pm 1^\circ \text{C}$), caracterizado pelos comportamentos de levantar ou lambar uma das patas. **Resultados:** Na análise qualitativa da Triagem Farmacológica, com HPA-10 na dose de 200 mg/kg foram observadas alterações comportamentais indicativas de analgesia (+) aos 120 e 180 min após o tratamento, além de constipação (+) aos 60 min. Nos testes específicos, o HPA-10 reduziu significativamente o número de contorções induzidas pelo ácido acético nas doses de 100 mg/kg ($16,75 \pm 1,8$) e 200 mg/kg ($6,0 \pm 2,3$), quando comparado ao controle ($29,63 \pm 4,3$), de forma semelhante à morfina na dose de 6 mg/kg ($6,25 \pm 2,5$). No Teste da Placa Quente não houve aumento do tempo de resposta significativa nos grupos tratados com HPA-10 nas doses testadas, como por exemplo, com 30 minutos de observação (50: $11,06 \pm 2,3$) (100: $11,33 \pm 1,4$) (200: $10,84 \pm 1,2$), quando comparado ao grupo controle ($7,01 \pm 1,2$), diferentemente da morfina - 10 mg/kg ($21,48 \pm 2,2$). **Discussão:** Com base nos resultados obtidos, sugere-se que o composto HPA-10 apresenta efeito antinociceptivo, no entanto, não envolve mecanismos centrais. **Apoio Financeiro:** CAPES

03.038

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CENTRAL DE (6R,4S)-6-TOSILAMIDAMETILENO-P-MENTA-1,8-DIENO EM CAMUNDONGOS.

Santos, C. C. M. P.¹; Nobrega, F. F. F.¹; Mota, V. G.¹; Silva, M. R.¹; De Sousa, D. P.²; Almeida, R. N. de¹ - ¹UFPB - Fisiologia e Patologia / LTF; ²UFS - Fisiologia

Introdução: Nos últimos anos vários são os relatos de estudos sobre as propriedades psicofarmacológicas de diversos terpenos estruturalmente simples, a exemplo da atividade analgésica dos monoterpenos mentol e (-)-carvona. Alguns compostos sintéticos semelhantes aos terpenos também têm demonstrado serem psicoativos, apresentando efeito sedativo, antidepressivo e analgésico. Neste estudo, investigamos os efeitos da sulfonamida (6R,4S)-6-tosilamidametileno-p-menta-1,8-dieno (TMM), um derivado sintético preparado a partir da (-)-carvona, sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). **Métodos:** Foram utilizados camundongos *Suíços* machos albinos (25-35 g), tratados por via intraperitoneal. Os testes realizados foram: 1) Triagem Farmacológica Comportamental, nas doses de 30 e 60 mg/kg, com a finalidade de observar alterações comportamentais decorrentes do tratamento com a substância citada para investigar sua ação sobre o SNC. 2) Teste da Movimentação Espontânea, na dose de 60 mg/kg, visando confirmar e caracterizar os efeitos observados na Triagem Farmacológica. 3) Teste das Contorções Abdominais induzidas pelo Ácido Acético para investigar uma provável ação antinociceptiva de TMM, administrando-se uma solução de ácido acético a 0,8%, trinta minutos após os respectivos tratamentos dos animais com a substância nas doses de 30, 60 e 90 mg/kg, controle ou morfina (droga padrão); transcorridos 10 minutos, foi observado o número de contorções abdominais apresentado por cada animal. **Resultados:** Na Triagem Farmacológica, foram observadas alterações comportamentais apenas na dose de 60 mg/kg, tais como: sedação e resposta ao toque diminuída (aos 30 minutos de observação) e sedação e ambulação diminuída (com 1 hora de observação). No teste da Movimentação Espontânea, a dose testada foi capaz de reduzir a ambulação significativamente ($p < 0,05$) aos 30 ($53,3 \pm 5,7$) e 60 minutos ($62,5 \pm 11,5$) de leitura em relação ao controle (30 min: $189,0 \pm 29,9$; 60 min: $124,8 \pm 21,3$). No Teste do Ácido Acético, as três doses testadas reduziram significativamente ($p < 0,01$) as contorções abdominais (30 mg/kg: $4,6 \pm 1,1$; 60 mg/kg: $4,1 \pm 1,4$; 90 mg/kg: $1,3 \pm 0,9$), quando comparado com o controle ($16,1 \pm 4,4$). **Discussão:** Os resultados do presente estudo foram sugestivos de que essa sulfonamida (TMM) apresenta um perfil de fármacos depressores do SNC por ter induzido alterações comportamentais indicativas de atividade depressora na Triagem Farmacológica e no Teste da Movimentação Espontânea e, de forma específica, apresenta um efeito antinociceptivo. **Apoio Financeiro:** CAPES

03.039

A EXPRESSÃO DE GAD₆₅ E GAD₆₇ NO ESTRIATO E CÓRTEX É ALTERADA PELO TRATAMENTO COM COCAÍNA EM RATAS: PAPEL DA PROGESTERONA

Toniazio, V. M.¹; Souza, M. F.¹; Frazzon, A. P. G.²; Barros, H. M. T.¹ - ¹FFFCMPA - PsicoFarmacologia; ²FFFCMPA - PPG - Ciências Médicas

INTRODUÇÃO: Fêmeas são mais sensíveis aos efeitos dos psicoestimulantes devido aos efeitos dos hormônios sexuais. Neurônios GABAérgicos podem ser afetados pela cocaína. A progesterona age como modulador positivo dos receptores GABA, diretamente e indiretamente, através do metabólito ativo alopregnanolona e a influência sobre o metabolismo do GABA ainda deve ser esclarecida. **OBJETIVOS:** Investigar a interação entre efeitos da cocaína e da progesterona na expressão de GAD₆₅ e GAD₆₇, isoenzimas envolvidas na síntese de GABA, em regiões cerebrais de ratas. **MATERIAIS E MÉTODOS:** utilizou-se 80 ratas Wistar, mantidas sob condições controladas. Realizou-se tratamento agudo (AGD) ou repetido (RPT) com cocaína 30mg/kg i.p., em ratas ovariectomizadas (OVX), intactas (INT) ou OVX+progesterona (OVX-P) 1mg/kg s.c. Grupos controle sem tratamento com cocaína (CTR), OVX e INT, foram incluídos. Durante 6 dias, CTR e AGD receberam solução salina e cocaína foi usada no RPT, seguido de 5 dias de pausa. No 12º dia, CTR recebeu salina e AGD e RPT cocaína 30 mg/kg. Após 60min, os animais foram sacrificados e as estruturas (estriato e córtex pré-frontal) dissecados e congelados para posterior extração do RNA e análise dos GADs por RT-PCR. Os dados foram analisados através de ANOVA (P<0.05). **RESULTADOS:** A expressão de GAD₆₅ é maior no estriato ($F_{(1,91)}=51.301$, $P<0.001$) e menor no CPF ($F_{(1,104)}=16.058$, $P<0.001$) em relação ao GAD₆₇. No estriato, houve menor expressão de GAD₆₅ ($F_{(2,52)}=7.728$, $P=0.002$) e GAD₆₇ ($F_{(2,39)}=7.119$, $P=0.002$) após cocaína RPT. No CPF, o tratamento RPT reduziu GAD₆₇ no grupo OVX e aumentou no INT ($F_{(2,54)}=10.023$, $P<0.001$). A progesterona induziu aumento da expressão de GAD₆₅ no estriato ($F_{(2,44)}=5.639$, $P=0.007$) e redução da expressão de GAD₆₅ ($F_{(2,36)}=3.925$, $P=0.029$) e GAD₆₇ ($F_{(2,39)}=15.485$, $P<0.001$) no córtex pré-frontal após cocaína ACT. **CONCLUSÃO:** Ambos os tratamentos com cocaína, agudo e repetido, afetam diferentemente as expressões das isoenzimas GAD₆₅ e GAD₆₇ no estriato e córtex pré-frontal de ratas, enquanto o envolvimento do hormônio progesterona demonstra ocorrer principalmente no tratamento agudo. **Apoio Financeiro:** FFFCMPA, CAPES, CNPq, VIVAVOZ, FAPERGS, AAPeFaTo

03.040

OPPOSITE EFFECTS OF AM404, AN INHIBITOR OF ENDOCANNABINOID UPTAKE, INJECTED INTO THE VENTRAL HIPPOCAMPUS OF STRESSED OR NON-STRESSED RATS SUBMITTED TO THE ELEVATED PLUS MAZE.

Carvalho, J. I. L. M.¹; Campos, A. C.¹; Ferreira, F. R.¹; Guimarães, F. S.¹ - ¹FMRP - USP - Farmacologia

Objective The ventral hippocampus (VHC) has been related to anxiety behaviors and has a high expression of cannabinoid-1 receptors. Moreover, endocannabinoid signaling in the hippocampus is proposed to regulate stress adaptation (Neuropsychopharmacology.30:3, 2005). Thus, the aim of this study was to investigate the effects of AM404, an inhibitor of endocannabinoid uptake, microinjected into the VHC of stressed and non-stressed rats. **Methods and Results** Male Wistar rats (240-270g) with cannulae aimed at the VHC were forced restrained for 2 h. Twenty four hours later they received bilateral injections of vehicle (V, 0.5 microL) or AM-404 (AM, 5 or 50 pmoles, N=8–11/ group) and were tested in the elevated plus maze (EPM). Restraint induced a significant decrease in the percent of entries and time spent in the open arms. AM-404 (5 pmol) reduced the percentage of entries (V, 30±8,4; AM5, 6,9±3,8; AM50, 31,1±11,5) and time spent (V, 16,5±5,6; AM5, 0,5±0,2, AM50, 19,7±10,1) in the open arms in non-stressed animals. On the other hand, the same dose of AM404 increased these behaviors in previously stressed animals (% entries: V, 5,5±3,1; AM5, 20,3±5,9; AM50, 18,0±5,3 and % time spent: V, 2,1±1,5; AM5, 8,3±2,6, AM50, 3±1,4 in the open arms). **Conclusions** The results suggest that the endocannabinoid system in the VHC modulates anxiety-like behavior depending on previous stressful experiences of the animal. **Supported by:** FAPESP, CNPq, CAPES

03.041

LESÃO BILATERAL DA MATÉRIA CINZENTA PERIAQUEDUTAL DORSAL (MCPD) NÃO ALTERA A SENSIBILIDADE À DOR EM CAMUNDONGOS SUBMETIDOS AO TESTE DA FORMALINA.

Mendes-Gomes, J.¹; Nunes-de-Souza, R. L.² - ¹FFCLRP - USP - Psicologia e Educação - Psicobiologia; ²UNESP - FCF - Araraquara - PANT - Farmacologia

INTRODUÇÃO: A matéria cinzenta periaquedutal (MCP) tem sido destacada como uma das estruturas modulatórias das reações defensivas (Bandler, Trends Neurosci., 17, 379, 1994; Graeff, Braz. J. Med. Biol. Res., 27, 811, 1994) e como componente chave do sistema inibitório descendente da dor (Fields, Textbook of Pain, 5ed., 125, 2006). Recentemente demonstramos que lesão bilateral da MCP dorsal (MCPd) atenua a ansiedade (aumento da porcentagem de entradas e de tempo nos braços abertos) no labirinto em cruz elevado (LCE) (Mendes-Gomes, IBNS, 2007). Antes de se analisar o papel da MCPd sobre a antinocicepção induzida pelo medo realizou-se o presente estudo cujo objetivo foi verificar se a lesão bilateral desta estrutura *per se* modifica a sensibilidade à dor de animais não expostos a situações aversivas.

MÉTODOS: Camundongos Suíços machos (n=12-15/grupo) tiveram a MCPd bilateralmente lesionada através da injeção de NMDA (ácido N-metil-D-aspartico, 2 µg/0,2 µl). Seis ou sete dias após, os animais receberam injeção de 50 µl de formalina 2,5% na pata direita traseira e foram expostos a uma caixa de vidro onde foi registrado por 5 minutos (fase fásica ou primeira fase do teste) o tempo gasto lambendo a pata que recebeu formalina. Após 25 minutos da aplicação de formalina registrou-se por 10 minutos o tempo de lambidas (segunda fase do teste ou fase tônica). **RESULTADOS:** A lesão da MCPd não alterou tempo de lambidas tanto na primeira fase (Sham-lesionados: 29,8±5,6 ; Lesionados: 30,4±8,0; t = - 0,06 ; p = 0,95) quanto na segunda fase (Sham-lesionados: 120,7±19,2; Lesionados: 105,8±16,8; t = 0,59; p = 0,56) do teste da formalina. **CONCLUSÃO:** Os resultados do presente estudo demonstram que a lesão bilateral da MCPd não altera *per se* a sensibilidade à dor tanto na fase fásica quanto na tônica do teste da formalina. Tais resultados não excluem a ativação da porção ventrolateral da MCP quando os animais estão com dor, já que esta porção não foi lesionada. Além disso, uma vez que estudos demonstram que esta estrutura mesencefálica participa da modulação da antinocicepção induzida pelo medo (Fanselow, The Midbrain Periaqueductal Gray Matter, 1, 1991; Harris, J. Physiol. Paris, 90, 15, 1996) nosso próximo objetivo será verificar o efeito da lesão bilateral da MCPd sobre a antinocicepção induzida pelo medo. **Apoio Financeiro:** FAPESP, CNPq, PADC/FCF/UNESP-Araraquara.

03.042

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DE EXTRATO AQUOSO DA *Plumbago scandens*

Pinho, A. S.¹; Benedito, R. B.²; Santos, C. C. M. P.²; Oliveira, F. S.²; Morais, L. C. S. L.²; Almeida, R. N. de¹ - ¹UFPB - Fisiologia e Patologia / LTF; ²UFPB - LTF

INTRODUÇÃO: A dor, sensação resultante da excitação das terminações livres de função nociceptiva, representa em muitos casos o único sintoma que pode caracterizar uma doença e o seu alívio tem sido uma preocupação constante da humanidade. Entre as alternativas farmacológicas para controle da dor estão as plantas medicinais. Nesse estudo foram avaliados: a Dose Letal 50% (DL₅₀); Triagem Farmacológica Comportamental e o efeito antinociceptivo do extrato aquoso da planta total *Plumbago scandens* (EAPs), conhecida como “louco”, cujos registros na literatura apontam para uma possível atividade depressora do SNC. O extrato foi obtido através de um processo de extração em Soxhlet, e transformado-o em pó através da técnica de “Spray Dryer”. **MÉTODOS:** Foram utilizados grupos de 10 camundongos *Swiss machos* (25-35 g) tratados por via intraperitoneal (i.p.) com doses crescentes de EAPs a fim de avaliar a Dose Letal 50% (DL₅₀), e nas doses de 250, 500 e 1000 mg/kg 30 min antes da realização das seguintes metodologias: 1) Triagem farmacológica, sendo observados alterações comportamentais aos 30, 60, 120, 180 e 240 minutos após administração; 2) Teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético, sendo observado o número de contorções apresentado por cada animal durante 10 min, 30 minutos após os respectivos tratamentos. Os resultados foram analisados estatisticamente empregando-se Análise de variância (ANOVA), seguido do teste de múltiplas comparações de Dunnett, sendo tais resultados considerados significativos quando $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Com relação à DL₅₀, até a dose máxima testada (3000 mg/kg) não se observou mortes. Na triagem farmacológica foram observados, como principais alterações comportamentais, a diminuição da ambulação e da resposta a estímulos externos aos 30 e 60 minutos, com as doses de 500 e 1000 mg/kg. No teste do ácido acético houve redução significativa ($p < 0,01$) do número de contorções nas doses de 250, 500 e 1000 mg/kg ($13,6 \pm 5,2$; $9,1 \pm 2,7$; $0,5 \pm 0,5$) em relação ao controle ($29,9 \pm 2,8$), semelhante à morfina 6 mg/kg i.p. ($0,0 \pm 0,0$). **DISCUSSÃO:** Com base nos resultados obtidos pode-se concluir que o extrato aquoso da *Plumbago scandens* apresenta uma baixa toxicidade aguda quando administrado por via i.p.; tem efeito provavelmente depressor do sistema nervoso central e uma atividade antinociceptiva.

Apoio Financeiro: CNPq

03.043

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DE EXTRATO AQUOSO DA *Cyssampelos sympodialis* Eichl.

Pinho, A. S.¹; Oliveira Jr., W. M.²; Benedito, R. B.³; Santos, C. C. M. P.³; Oliveira, F. S.³; Morais, L. C. S. L.³; Almeida, R. N. de¹ - ¹UFPB - Fisiologia e Patologia / LTF; ²UFPB - Tecnologia Farmacêutica - LTF; ³UFPB - LTF

INTRODUÇÃO: O tratamento da dor tem sido motivo de preocupação e de numerosos estudos para pesquisadores e indústria farmacêutica, pois apesar da variedade de substâncias e do avanço no desenvolvimento das terapias de controle, ainda há necessidade de analgésicos potentes. *Cyssampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) é uma planta encontrada no nordeste e sudeste brasileiro, conhecida popularmente como “Milona”. O decocto de suas raízes tem sido utilizado na medicina popular como analgésico e antiasmático. Estudos com *Cyssampelos sympodialis* Eichl. demonstraram atividade antidepressiva, antiinflamatória e antialérgica. No presente estudo foi avaliado o efeito antinociceptivo do extrato hidroalcoólico das folhas de *Cyssampelos sympodialis* Eichl. (EHCs). **MÉTODOS:** Grupos de 10 camundongos *Suíços* machos (25-40 g) foram tratados por via intraperitoneal (i.p.) com doses de 50, 100 e 200 mg/kg de EHCs 30 min da realização das seguintes metodologias: 1) Teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético, sendo observado o número de contorções apresentado por cada animal durante 10 min. 2) No teste da formalina, foi registrado o tempo de lambida da pata medido em segundos. A 1ª fase ocorre nos 5 primeiros minutos, enquanto a 2ª fase de 15-30 minutos após a administração da formalina. Em cada animal foi administrado 20 µL de formalina 2,5% na pata posterior direita, sendo então avaliado o parâmetro citado. A 1ª fase é sensível a drogas antinociceptivas que atuam em nível central, enquanto que na 2ª fase, atuam drogas tanto centrais quanto periféricas. 3) Teste da Placa Quente, onde foi medido o tempo da reação do animal ao estímulo térmico de uma superfície plana aquecida (55 ± 1° C), caracterizado pelos comportamentos de saltar ou lamber as patas. Esse teste tem sido utilizado para avaliar substâncias que atuam em nível central. Os resultados obtidos foram analisados através de ANOVA, seguido pelo teste de Dunnet (*p<0,05; **p<0,01). **RESULTADOS:** No teste do ácido acético houve redução significativa do número de contorções nas doses de 100 e 200 mg/kg de EHCs (19,9 ± 52,7**; 6,2 ± 2,7**) em relação ao controle (35,2 ± 3,5), semelhante à morfina 6 mg/kg i.p. (7,0 ± 1,9*). No teste da formalina houve uma redução significativa do tempo de lambida da pata na 2ª fase na dose de 200 mg/kg (30,2 ± 12,2**) em relação ao controle (197,4 ± 24,1), semelhante à morfina 10 mg/kg (33,7 ± 13,4**). No teste da placa quente não foi observado efeito significativo nos animais tratados com EHCs, em relação ao controle. **DISCUSSÃO:** Através da análise dos resultados pode-se concluir que o extrato hidroalcoólico de folhas de *Cyssampelos sympodialis* Eichl possui característica de drogas analgésicas e antiinflamatórias sem, entretanto, ter sido confirmada uma ação antinociceptiva central.

Apoio Financeiro: CNPq

03.044

EFEITO ANTINOCICEPTIVO DE HIDROXIDIIDROCARVONA: EVIDÊNCIAS FARMACOLÓGICAS DO NÃO ENVOLVIMENTO COM MECANISMOS MUSCARÍNICOS

Oliveira, F. S.¹; De Sousa, D. P.²; Sena, M. C. P.¹; Nobrega, E. B.¹; Almeida, R. N. de³
- ¹UFPB - LTF; ²UFS - Fisiologia; ³UFPB - Fisiologia e Patologia / LTF

Introdução: Estudos prévios demonstraram que a Hidroxidiidrocarvona (HC), uma substância sintetizada a partir do monoterpene R(-)-carvona, apresenta atividade antinociceptiva. Este trabalho teve como objetivo obter dados sobre o mecanismo de ação de HC, investigando um possível envolvimento do efeito dessa substância com receptores muscarínicos, já que a atividade antinociceptiva de alguns monoterpenos com estrutura química semelhante à HC foi bloqueada por antagonistas muscarínicos, a exemplo do linalol. **Métodos:** Camundongos *suiços* machos (30-35 g) foram tratados por via intraperitoneal. Todos os procedimentos experimentais receberam aprovação do comitê de ética local (CEPA N° 1206/06). Dois antagonistas foram utilizados: atropina (ATR) 5 mg/kg - considerado um antagonista não seletivo de receptores muscarínicos, e a pirenzepina (PIR), 75 mg/kg - um antagonista muscarínico seletivo para receptores M₁ localizados no sistema nervoso central. Os animais foram divididos em nove grupos de 10 animais: Controle (solução salina e 5% de tween 80), HC (100 e 200 mg/kg), ATR + controle, ATR + HC (100 e 200 mg/kg), PIR + controle, PIR + HC (100 e 200 mg/kg). Os pré-tratamentos com os antagonistas ocorreram 15 minutos antes dos tratamentos. Este estudo consistiu de duas metodologias: a) o teste da placa quente - utilizado como modelo de indução física de nocicepção. O parâmetro avaliado foi a latência (o tempo, em segundos, que cada camundongo levava para saltar ou lambear as patas após ser colocado em uma placa a 47±0,5°C). Os animais foram analisados antes (no tempo zero) e após 30, 60 e 120 minutos pós-tratamentos. b) No teste da formalina, utilizado como modelo de indução química de nocicepção, foi registrado o tempo de lambida da pata medido em segundos. Esse teste é um modelo bifásico de nocicepção, a 1ª fase ocorre nos 5 primeiros minutos, enquanto a 2ª fase se dá de 15-30 minutos após a administração da formalina. Cada animal foi administrado com 20 µL de formalina 2,5% na pata posterior direita, sendo então avaliado o parâmetro citado. Na análise estatística dos resultados foi utilizada ANOVA seguido do teste de Dunnett (p<0,05). **Resultados:** No teste da placa quente os animais tratados com HC apresentaram aumento do tempo para lambida da pata estatisticamente significativa, principalmente aos 30 minutos de observação (100: 18,7±1,6; 200: 19,9±4,0) quando comparado ao grupo controle (10,5±1,0). Nos grupos tratados com ATR + HC não houve inibição do efeito (100: 22,7±2,5; 200: 19,3±1,8), o mesmo ocorreu com os grupos que receberam PIR + HC (100: 21,2±2,2; 200: 19,3±3,3) em relação ao controle. No teste da formalina a HC causou diminuição do tempo de lambida da pata de forma significativa, a exemplo da 1ª fase (100: 62,3±6,6; 200: 33,3±9,1) em relação ao controle (96,7±4,2). A ATR não reverteu o efeito de HC nas duas doses testadas (100: 58,6±4,4; 200: 15,4±6,5). A PIR também não antagonizou o efeito de HC (100: 47,1±6,8; 200: 11,0±3,1). Na 2ª fase, os antagonistas também não inibiram o efeito da HC quando comparado ao grupo controle. **Conclusão:** Com base nos resultados, o efeito antinociceptivo de HC possivelmente não envolve, de forma direta, o sistema muscarínico, considerando que a ATR e PIR não reverteram o efeito antinociceptivo de HC em ambos os testes utilizados. **Apoio financeiro:** CNPq

03.045

METHYLPHENIDATE-INDUCED DISRUPTION ON PREPULSE INHIBITION OF THE ACOUSTIC STARTLE IS REVERTED BY NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITORS AND HALOPERIDOL IN SWISS MICE

Issy Pereira, A. C.¹; Del Bel, E. A.² - ¹FMRP - USP - Farmacologia; ²FORP - USP - Morfologia, Estomatologia e Fisiologia

Introduction: The acoustic startle response is a reflexive movement that occurs upon abrupt presentation of a loud acoustic stimulus. Prepulse inhibition (PPI) refers to a decrease in the magnitude of this startle response that is observed when the loud noise is preceded by a weak acoustic stimulus (a "prepulse"). Disruption of PPI involves deficient capacity to "gate" or inhibit attention to incoming sensory information and occurs in certain disorders in humans such as schizophrenia, or can be induced by dopamine (DA) releasers and agonists. It has been suggested that Nitric Oxide (NO) interferes with DA transmission. The present study was undertaken to further investigate the contribution of NO to PPI analyzing the interaction between methylphenidate (DA releaser) and NO synthase (NOS) inhibitors. **Methods and Results:** Swiss mice (30-35g) received two intraperitoneal (ip) injections. The first injection, given one hour before testing, was of 0.9% saline (10ml/kg) or one of the NOS- inhibitors, N^G nitro L-arginine (LNOARG, 10, 40 or 90 mg/kg) and 7-Nitroindazole (7NI, 10, 30 or 60 mg/kg). The second injection, given 30 min before testing, was of methylphenidate (30 or 60 mg/kg, ip) or saline. In another experiment mice received injections of haloperidol (typical antipsychotic, 1 mg/kg, i.p., 1 hour and 30 min before testing) or saline followed by methylphenidate (30mg/kg, i.p., 30 min before testing) or saline. Mice were submitted to PPI test, consisting of 64 trials randomly divided into pulse (P, white noise, 105dB, 20ms), prepulse (pure tone; 7kHz; 80, 85 or 90dB; 10ms), prepulse+pulse (PP) and no-stimuli. Startle responses to each stimuli were registered and the percentage of PPI was calculated by $\%PPI = [100 - (PP/P) * 100]$ and analyzed by repeated measures - MANOVA, post hoc Duncan, $p < 0.05$. Each animal was used twice ($n = 12-15$ animals per treatment). Methylphenidate promoted significant PPI disruption (prepulse 80 and 85dB) at the doses of 30 and 60 mg/kg [$F(5,46) = 6.8$; $P = 0.001$]. Alone, either NOS inhibitors or haloperidol did not affect PPI. However, when tested in combination with methylphenidate (30 mg/kg), LNOARG [40 mg/kg; $F(7,68) = 3.6$; $P = 0.002$] and 7NI [10 mg/kg; $F(7,28) = 4.3$; $P = 0.013$] attenuated the methylphenidate-induced disruption of PPI. The disruptive effect of methylphenidate on PPI was also blocked by haloperidol (1 mg/kg) [$F(7,94) = 3.1$; $P = 0.005$]. **Discussion:** The present results confirm and extend previous findings that the NOS inhibitors blocked disruption of PPI induced by amphetamine (DA releaser). A non-specific (LNOARG) and a selective (7NI) inhibitor of neuronal NOS markedly attenuated methylphenidate-induced disruption of PPI, in a dose-dependent fashion. Haloperidol, a high potency typical antipsychotic, blocked methylphenidate-induced disruption of PPI. These results strongly indicate the involvement of the NO system in the mechanism of action of methylphenidate, encouraging further investigation of this interaction.

Supported by: FAPESP and CNPq

03.046

EFEITO DO COMPOSTO ISOLADO XANTONA-1 DA POLYGALA CYPARISSIAS NO TESTE DO NADO FORÇADO

França, F. G. G.¹; Dias, A. S.¹; Zanella, S. B.¹; Mendes, B. G.²; Pizollatti, M. G.²; Barbosa, A. D. E.¹ - ¹UNIVALI - CCS / Medicina; ²UFSC - Química

Introdução: Estudos prévios mostraram que a *Polygala Cyparissias* (Polygalaceae) teve efeito antidepressivo em camundongos quando testados no modelo do nado forçado. A análise fitoquímica da *P. Cyparissias* revelou a presença significativa do grupo químico xantona. As xantonas exercem um importante papel na atividade antidepressiva envolvendo os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico. Assim, no presente estudo avaliamos a possível atividade antidepressiva do composto isolado xantona-1 da *P. Cyparissias* no teste do nado forçado. **Métodos e Resultados:** Camundongos Swiss Webster machos (N=10/grupo) foram tratados, respectivamente, com XA (0,50 ;0,75 ou 1,0 mg/kg i.p.) e o grupo controle com salina (C). Após 30 min, todos os animais foram observados durante 6 min no teste do nado forçado (TNF) medindo-se o tempo de imobilidade. O tratamento com XA (C: 170,1±10,5; XA0,50: 88,0±9,2) produziu uma diminuição do tempo de imobilidade dos animais somente na dose de 0,50 mg/kg ($p < 0,05$; ANOVA + Tukey) em 48,26%. Nas doses de 0,75 e 1,0 mg/kg não se observou nenhuma alteração significativa do tempo de imobilidade quando comparado ao grupo controle. Em todos os experimentos a Imipramina (15mg/kg i.p.) foi utilizada como controle positivo. Também observamos que não houve alteração na atividade locomotora dos animais quando testados no campo aberto. **Discussão:** Os resultados sugerem que o composto isolado xantona-1 da *Polygala Cyparissias* possui um potencial efeito antidepressivo por um mecanismo que possivelmente envolve os sistemas dopaminérgicos e serotoninérgicos. **Apoio Financeiro:** Bolsa de Pesquisa do Artigo 170

03.047

A POTENCIALIZAÇÃO DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE (ECB) NORMALIZA A ANSIEDADE INDUZIDA PELO ESTRESSE.

Bitencourt, R. M.¹; Pamplona, F. A.¹; Takahashi, R.¹ - ¹UFSC - Farmacologia

Introdução: O sistema endocanabinóide modula a neurotransmissão cerebral, produzindo efeitos comportamentais diversos. Entre eles, há bastante interesse na regulação do sistema eCB sobre os estados emocionais. Estudos recentes têm demonstrado que o estresse agudo é capaz de elevar a síntese de anandamida, o eCB protótipo, no cérebro, sugerindo que os eCBs desempenhem um papel importante na modulação dos estados de ansiedade (Hohmann, A. G.; Nature 435/23: 1108, 2005). Além do mais, acredita-se que o canabidiol (CBD), um fitocanabinóide não-psicotomimético, possa inibir a recaptção e degradação de anandamida, elevando seus níveis endógenos em sítios cerebrais específicos (Bisogno, T.; Br. J. Pharmacol. 134: 845, 2001). Portanto, o objetivo deste trabalho foi verificar os efeitos da administração i.c.v. de AM404, um inibidor da recaptção de anandamida, e CBD no comportamento de ratos submetidos ao labirinto em cruz elevado (LCE) 5 dias após estresse induzido por choque nas patas. O diazepam (DZP), um ansiolítico padrão, foi utilizado como controle positivo. **Metodologia:** Ratos Wistar machos adultos (n=7-11) foram submetidos à cirurgia estereotáxica para implantação de cânula no ventrículo lateral (AP: -0,8; ML: -1,6; DV: -3,6). Após 7 dias de recuperação, foram expostos à uma gaiola de condicionamento por 3 minutos e receberam choque nas patas (1,5 mA, 1s), permanecendo na gaiola por mais 1 minuto. Após 24h os animais foram re-expostos à gaiola de condicionamento. Após 5 dias, os animais foram injetados i.c.v. com AM 404 (1,0µg/1 µl), CBD (2,0 µg/1 µl), DZP (10mM/1µl) ou veículo (DMSO 10% em salina) 5 minutos antes de serem expostos ao LCE. Um grupo adicional, foi apenas submetido ao LCE, sem passar pelo estresse. A porcentagem de tempo nos braços abertos (%TA), bem como a porcentagem de entradas nos mesmos (%EA) foram adotadas como índices de ansiedade. O número de entradas nos braços fechados (EF) foi adotado como parâmetro de locomoção no LCE. **Resultados:** Os animais tratados com veículo, que passaram pelo estresse, mostraram uma %TA menor quando comparados ao respectivo grupo que não passou pelo estresse (%TA=veículo-choque: 2,14±1,73 X veículo-não choque: 17,41±4,08), sugerindo que o estresse provocou uma resposta ansiogênica nos animais. Os tratamentos com AM 404 e CBD reverteram esta resposta, sem interferir no estado de ansiedade dos animais controle (sem estresse) (%TA=AM 404-choque: 14,08±4,04 e CBD-choque: 11,16±3,13 X veículo-choque: 2,14±1,73; AM 404-não choque: 10,77±3,44 e CBD-não choque: 20,33±4,12 X veículo-não choque: 17,41±4,08). Diferentemente do AM 404 e do CBD, o DZP desencadeou efeitos ansiolíticos em ambos os grupos, estressados e não estressados (%TA=DZP-choque:30,42±8,05 X veículo-choque: 2,14±1,73; DZP-não choque: 30,14±4,64 X veículo-não choque: 17,41±4,08). **Discussão:** O presente estudo reforça a idéia de que o sistema eCB modula os estados de emocionalidade, normalizando níveis aumentados de ansiedade sem exercer efeitos hipolocomotores. Além do mais, o uso de fármacos que aumentem os níveis de eCB parece ser uma alternativa interessante em relação aos ansiolíticos clássicos, por possuírem ação específica em indivíduos estressados. **Apoio Financeiro:** CNPq / CAPES

03.048

EFEITO DA IRRADIAÇÃO MICROONDAS NAS FREQUÊNCIAS DE 850 E 2450MHZ SOBRE O PERCENTUAL DE CONVULSÃO E SOBRE AS PROPRIEDADES ANTICONVULSIVANTES DO DIAZEPAM

Barbosa, D. A.¹; Cabral, L. C.¹; Nunes, F. B.¹; Maia, F. A. R.¹; Wanderley, M. C.¹; Couto, M. P.¹; Santos, E. G. V.¹; Alencar, M. S.²; Alencar, J. L. de³ - ¹UFCG - UAM; ²UFCG - DEE; ³UFPB - Medicina Interna

Introdução: O objetivo deste trabalho foi avaliar se as principais freqüências de microondas utilizadas comercialmente podem funcionar como fator precipitante de crises convulsivas ou interferir nos efeitos anticonvulsivantes das drogas utilizadas para este fim. **Métodos:** Ratos foram expostos à radiação microondas nas freqüências de aproximadamente 850 e 2450 MHz, por um período de dez dias. No décimo dia, foram investigados os efeitos da radiação microondas sobre a resposta convulsivante frente a doses crescentes de pentilenotetrazol (PTZ, 20, 40 e 60 mg/kg) e sobre as propriedades anticonvulsivantes de doses crescentes de diazepam (DZP, 2,3 e 4 mg/kg) diante da convulsão induzida por PTZ na dose de 60 mg/kg. **Resultados:** A resposta convulsivante ao PTZ nas doses 20 e 60 mg/kg não foi alterada pela radiação. Na dose de 40 mg/kg observou-se redução do tempo de latência para o aparecimento de convulsões e aumento em quantidade e intensidade da resposta convulsivante nos animais exposto à radiação. No grupo de animais não exposto à radiação, o PTZ (60 mg/kg) induziu convulsão em 85,7% dos animais (n=28), Nos grupos que receberam 2, 3 e 4 mg/kg de DZP seguidos de PTZ (60 mg/kg) observou-se convulsão em 25%, 3,8% e 3,8% dos animais, respectivamente. Nos grupos de animais que foram expostos à radiação microondas na freqüência de 850MHz (n=10) observou-se: convulsão em 100% dos animais não pré-tratados com DZP; convulsão em 50% dos animais que receberam 2 mg/kg de DZP; nenhuma convulsão nos que receberam 3 mg/kg de DZP e convulsão em 20% nos que receberam 4mg/kg de DZP. Nos grupos de animais que foram expostos à radiação na freqüência de 2450MHz (n=30) observou-se que o PTZ induziu convulsão em 90% dos animais não pré-tratados com DZP. Nos grupos que receberam 2, 3 e 4 mg/kg de DZP seguidos de PTZ (60 mg/kg) observou-se convulsão em 36,7%, 10%, 10%, respectivamente. **Discussão:** Estes resultados sugerem que a radiação microondas nas freqüências de 850 e 2450 MHz podem aumentar a probabilidade de convulsão uma vez que reduziram o tempo de latência e aumentaram a intensidade das convulsões. Sugerem também que a radiação microondas, nas freqüências testadas, podem diminuir o efeito anticonvulsivante do diazepam, visto que aumentaram a percentagem de animais que tiveram convulsão comparados com o grupo controle. **Agradecimento:** ao CNPq pela bolsa de Iniciação Científica

Apoio Financeiro: CNPq

03.049

USO DE PSICOFÁRMACOS E OCORRÊNCIA DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS ENTRE ACADÊMICOS DO CURSO MÉDICO DA UFTM

Dib, F. A.¹; Micheli, D. C.¹; Facury, R. A.¹; Mendonça, M. A. O.¹; Tavares-Murta, B. M.¹
- ¹UFTM - Ciências Biológicas

Objetivo: Avaliar o uso de psicofármacos entre estudantes de medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) e relacioná-lo à ocorrência de desordem psíquica e auto-medicação. **Métodos:** Foi realizado estudo prospectivo com alunos do curso de medicina da UFTM durante o 1º semestre de 2006. Utilizou-se um questionário fechado e auto-aplicável investigando características gerais (idade e sexo), história pregressa e atual de desordem psíquica, uso atual de psicofármacos e seguimento médico. As drogas foram agrupadas de acordo com seu mecanismo de ação: (1) inibidores da recaptção de serotonina (ISRS), (2) benzodiazepínicos (BZD), (3) antidepressivos tricíclicos e anfetamínicos (ATC) e (4) fitoterápicos. Os alunos foram agrupados de acordo com o momento de sua formação acadêmica: (1) básico: 1º ao 4º período da graduação; (2) intermediário: 5º ao 8º período e (3) internato: do 9º ao 12º período. **Resultados:** Participaram do estudo 251 alunos (51,1% dos alunos matriculados), com predomínio do sexo masculino (63,7%) e idade (média ± DP) de 22,3 ± 2,0 anos. O uso de psicofármaco foi observado em 42 (16,7%) casos, igualmente distribuídos entre os sexos (50% cada). As drogas mais consumidas por ordem decrescente foram: 35 (97,2%) ISRS, 17 (47,2%) BZD, 9 (21,4%) ATC e 5 (13,9%) fitoterápicos. A maioria dos alunos (n=36, 85,7%) relatou algum tipo de desordem psíquica e apenas metade deles (n=18, 50%) seguia prescrição médica. A distribuição dos alunos de acordo com a etapa de formação básica (n=13, 31%), intermediária (n=14, 33,3%) ou internato (n=15, 35,7%) não apresentou diferença quando comparada dentro do mesmo grupo. Maior frequência de uso dos psicofármacos foi observada entre os alunos do internato (n=15, 35,7%) comparado ao grupo que não utilizava as drogas (n=28, 13,4%) durante o mesmo período acadêmico (p<0,01, teste exato de Fisher). **Conclusões:** O uso de psicofármacos entre os alunos do curso de medicina da UFTM é mais freqüente durante o internato, sendo a auto-medicação uma prática comum. Os resultados demonstram a importância de programas efetivos voltados à orientação, prevenção e atenção continuada aos alunos.