

Neuropsicofarmacologia

02.001

ANÁLISE DO EFEITO DO INIBIDOR DA SINTASE DO ÓXIDÔNITRICO NO GIRO DENTEADO DA FORMAÇÃO HIPOCAMPAL DE RATOS NO LCE. ¹Spolidório, P.C.M., ²Bermúdez, M., ⁴Guimarães, F., ³DelBel, E.A. ¹FCFRP, ²Dept. de Fisiologia, ⁴Dept. de Farmacologia, FMRP, ³Dept. MEF, FORP, USP, Ribeirão Preto, SP.

Introdução: As enzimas Sintase do Óxido Nítrico (NOS) e a NADPH-d estão presentes no SNC (Zou e cols., 1996), em regiões que participam da modulação da resposta de defesa, o que poderia sugerir um possível envolvimento do Óxido Nítrico (NO) na manifestação do comportamento emocional (Guimarães e cols, 1994). Numa tentativa de contribuir com o estudo de eventos aversivos e uma possível correlação com estados emocionais foram realizados estudos preliminares que mostraram que a microinjeção no Giro Denteado (GD) da Formação Hipocampal (FH) de Inibidores NOS, produzem efeito ansiolítico. **Objetivos** Avaliar o efeito do inibidor da NOSn, L-NAME, sobre a ansiedade gerada pelos braços abertos do Labirinto em Cruz Elevado (LCE), durante cinco minutos de exploração livre. Verificar se o efeito obedece a uma curva dose dependente.

Métodos e Resultados: Foram utilizados ratos Wistar machos, com um peso entre 200-220 gramas. A droga injetada, L-w- nitroarginine-methyl-ester hydrochloride (L-NAME) (Sigma), no GD da FH foi aplicada unilateralmente (lado direito). As doses utilizadas foram 15, 50, 150, 300 nmol/0.2µl (dissolvido em solução salina) e o veículo salina (0.2µl) (Guimarães, e cols, 1994). Foi realizado o teste de Kruskal-Wallis que mostrou diferença estatisticamente significativa ($H = 10.417$; $P = 0.034$). O teste de comparação múltipla, teste de Dunn, mostrou diferença significativa para as doses 50 e 150 nmol quando comparadas com o controle ($P < 0.05$). As doses 15 e 300 nmol não foram diferentes do controle ($P > 0.05$).

Conclusão: A inibição da NOSn no GD da FH produz um efeito ansiolítico no LCE e este efeito é dose dependente.

Bibliografia: Zou JY, et al. Alcohol Clin Exp Res 1996, 20:1406-11. Guimarães, F.S, et al. Neuroreport 1994, 5:1929-1932.

Apoio Financeiro: FAPESP, CNPq e FAEPA

02.003

ESTRESSE POR IMOBILIZAÇÃO INDUZ AUMENTO NA EXPRESSÃO DE RNAm PARA RECEPTORES DE CAINATO NO HIPOCAMPO DE RATOS. 1M.L.N.M. Rosa, 1F.T. Moura-de-Carvalho, 2E.S. Guimarães, 1E.A. Del Bel. 1Departamento MEF, FORP-USP. 2Departamento de Farmacologia, FMRP-USP.

INTRODUÇÃO: Receptores glutamatérgicos AMPA/KA codificados por diferentes RNAm estão envolvidos em processos fisiológicos e em situações de estresse para o cérebro, sendo a formação hipocampal particularmente sensível a estas alterações. O estresse por imobilização induz alterações comportamentais e pode levar à atrofia da área CA3 do hipocampo. Receptores AMPA participam da ativação da formação hipocampal induzida pela imobilização forçada. Neste estudo analisamos a expressão de RNAm para receptores de cainato no hipocampo de ratos após estresse por imobilização. **MÉTODOS:** Ratos Wistar ($n = 6/\text{grupo}$) foram submetidos a 6h de imobilização diária por um (agudo), ou 21 (crônico) dias. Dezoito horas após o último episódio de imobilização os animais foram sacrificados e seus cérebros preparados para hibridização in situ. Uma sonda marcada com 35S foi utilizada para localizar e quantificar a expressão de RNAm que codifica o receptor de cainato no hipocampo. **RESULTADOS:** Um único episódio de imobilização aumentou os níveis de RNAm (11%) apenas na área CA4 (ANOVA, $p = 0.0001$). Entretanto, episódios repetidos de imobilização aumentou a expressão de RNAm em todas as regiões do hipocampo, GD 20% (ANOVA, $p = 0.005$), CA4 30% (ANOVA, $p = 0.0001$), CA3 20% (ANOVA, $p < 0.005$) e CA1 25% (ANOVA, $p < 0.005$). **DISCUSSÃO:** Este aumento pode estar relacionado às alterações neuronais induzidas pelo estresse de imobilização agudo e crônico sugerindo o envolvimento dos receptores de cainato na ativação e/ou na neurodegeneração do hipocampo. **Suporte financeiro:** FAPESP and CNPq.

02.004

FORCED SWIM STRESS INCREASE NEURAL ACTIVITY OF THE DORSOMEDIAL PERIAQUEDUCTAL GRAY MATTER. Lino-de-Oliveira C¹, Oliveira RMW², Carobrez AP¹, De Lima TCM¹, Del Bel EA³, Guimarães FS⁴. Depts. de ¹Farmacologia, UFSC (Florianópolis-SC), ²Farmacologia, UEM (Maringá-PR), ³Fisiologia, FORP-USP, ⁴Farmacologia, FMRP-USP (Ribeirão Preto-SP). Brazil.

02.006

INTRODUÇÃO: A resposta de fuga induzida pela estimulação elétrica da SCPD tem sido utilizada como modelo experimental de pânico. A administração de agonistas serotoninérgicos diretamente na SCPD inibe a expressão da resposta de fuga. Neste estudo procuramos verificar se a manipulação de neurônios serotoninérgicos do NDR, através da administração do agonista ou do antagonista 5-HT1A, respectivamente, 8-OH-DPAT e WAY 100635, interfere com a resposta de fuga induzida pela estimulação da SCPD. O NDR constituiu-se na principal fonte de neurônios serotoninérgicos que inervam a SCPD. **MÉTODOS:** Ratos Wistar (220-240 g) machos foram implantados com um eletrodo na SCPD, para a determinação do limiar de fuga, e uma cânula no NDR, para microinjeção de salina, 8-OH-DPAT (8 nmol) ou WAY 100635 (0.37 nmol). O limiar de fuga foi determinado 10 min após a injeção das drogas no NDR. **RESULTADOS:** Os resultados mostram um aumento significativo no limiar de fuga após a administração intra-NDR de WAY 100635, sugestivo de efeito antiaversivo. Já o 8-OH-DPAT foi substituído de efeito. **DISCUSSÃO:** O resultado

INTRODUCTION and Goals: Fos expression is observed in the dorsal periaqueductal gray matter (dPAG) of rats after the forced swimming stress. The aim of this work was to study whether the dPAG participates in the behavioral changes induced by stress in the forced swimming test (FST), an screening test to antidepressants. **Methods:** Male Wistar rats were submitted to 15 min of swimming (pre-test) and 24 h later were submitted to an additional 5 min swimming session (test). Five minutes before the test they received intra-dPAG injection of vehicle (veh, 0.3 ul, $n = 11$), glutamate (glu, 20 nmol/0.3 ul, $n = 8$) or lidocaine (lido, 4%/0.3 ul, $n = 11$). The latency, frequency and time spent in immobility, climbing and swimming were recorded in the test. Afterwards, animals were sacrificed to verify the injection site. **Results:** Injected into the dPAG glutamate increases latency to immobility ($K-W, H_{(2,30)} = 12.5, p = 0.002, veh = 110 \pm 14$ vs $glu = 218 \pm 2, M-W p < 0.01$) whereas lidocaine increases the time spent in immobility ($K-W, H_{(2,30)} = 6.4, p = 0.04, veh = 31 \pm 9$ vs $lido = 49 \pm 7, M-W p < 0.05$) in the FST. **Conclusions:** Neurons in dPAG seems to participate in swimming stress-induced behavioral changes and could account for the antidepressant effects of drugs. **Support:** CNPq.

02.005

PARTICIPATION OF THE DORSAL PERIAQUEDUCTAL GRAY MATTER IN THE BEHAVIORAL RESPONSE OF RATOS EXPOSED TO THE FORCED SWIMMING TEST. Lino-de-Oliveira C, De Lima TCM, Carobrez AP. Dept. de Farmacologia, CCB, UFSC, Florianópolis-SC. Brazil.

INTRODUÇÃO: A resposta de fuga induzida pela estimulação elétrica da SCPD tem sido utilizada como modelo experimental de pânico. A administração de agonistas serotoninérgicos diretamente na SCPD inibe a expressão da resposta de fuga. Neste estudo procuramos verificar se a manipulação de neurônios serotoninérgicos do NDR, através da administração do agonista ou do antagonista 5-HT1A, respectivamente, 8-OH-DPAT e WAY 100635, interfere com a resposta de fuga induzida pela estimulação da SCPD. O NDR constituiu-se na principal fonte de neurônios serotoninérgicos que inervam a SCPD. **MÉTODOS:** Ratos Wistar (220-240 g) machos foram implantados com um eletrodo na SCPD, para a determinação do limiar de fuga, e uma cânula no NDR, para microinjeção de salina, 8-OH-DPAT (8 nmol) ou WAY 100635 (0.37 nmol). O limiar de fuga foi determinado 10 min após a injeção das drogas no NDR. **RESULTADOS:** Os resultados mostram um aumento significativo no limiar de fuga após a administração intra-NDR de WAY 100635, sugestivo de efeito antiaversivo. Já o 8-OH-DPAT foi substituído de efeito. **DISCUSSÃO:** O resultado

02.006

EFEITOS DA MANIPULAÇÃO DE NEURÔNIOS SEROTONÉRGICOS DO NÚCLEO DORSAL DA RAPE (NDR) SOBRE A RESPOSTA DE FUGA INDUZIDA PELA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DA SUBSTÂNCIA CINZENTA PERIAQUEDUTAL DORSAL (SCPD). Camplesi Jr., M1.; Zangrossi Jr., H.2 – 1FFCLRP e 2FMRP, USP, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO: A resposta de fuga induzida pela estimulação elétrica da SCPD tem sido utilizada como modelo experimental de pânico. A administração de agonistas serotoninérgicos diretamente na SCPD inibe a expressão da resposta de fuga. Neste estudo procuramos verificar se a manipulação de neurônios serotoninérgicos do NDR, através da administração do agonista ou do antagonista 5-HT1A, respectivamente, 8-OH-DPAT e WAY 100635, interfere com a resposta de fuga induzida pela estimulação da SCPD. O NDR constituiu-se na principal fonte de neurônios serotoninérgicos que inervam a SCPD. **MÉTODOS:** Ratos Wistar (220-240 g) machos foram implantados com um eletrodo na SCPD, para a determinação do limiar de fuga, e uma cânula no NDR, para microinjeção de salina, 8-OH-DPAT (8 nmol) ou WAY 100635 (0.37 nmol). O limiar de fuga foi determinado 10 min após a injeção das drogas no NDR. **RESULTADOS:** Os resultados mostram um aumento significativo no limiar de fuga após a administração intra-NDR de WAY 100635, sugestivo de efeito antiaversivo. Já o 8-OH-DPAT foi substituído de efeito. **DISCUSSÃO:** O resultado

obtido com o WAY 100635 é consistente com evidências da literatura mostrando que esta droga aplicada no NDR aumenta a liberação de serotonina em áreas de inervação. A ausência de efeito do 8-OH-DPAT pode ser devida à dose utilizada ou a baixa sensibilidade do método empregado para a detecção do efeito de drogas que inibem a liberação de serotonina na SCPD. APOIO: FAPESP, Brasil.

02.007

ANXIOLYTIC EFFECTS OF ETHANOL AND PHENOBARBITAL ARE ABOLISHED IN TEST-EXPERIENCED RATS SUBMITTED TO THE ELEVATED PLUS MAZE. Bertoglio LJ, Carobrez AP. Departamento de Farmacologia, UFSC, Florianópolis, SC.

Introduction. Prior test experience compromises the anxiolytic efficacy of benzodiazepines in rodents, a phenomenon not exclusive to the elevated plus-maze (EPM) animal model of anxiety, which it is referred to as "one trial tolerance" (OTT). However, it remains to be determined whether a similar event occurs when testing other drugs (ethanol and phenobarbital) that also possess binding-sites on the GABAA receptor. **Methods.** Maze-naive and maze-experienced (free exploration of the EPM 48 h earlier) Wistar rats were submitted to the EPM 30 min after the treatment with ethanol (1.0; 1.2 and 1.4 g/kg) or phenobarbital (20; 40 and 60 mg/kg). **Results.** Two-factor (maze experience vs. drug treatment) ANOVA, followed by Newman-Keuls test revealed that ethanol (1.2 and 1.4 g/kg) and phenobarbital (all doses tested) increased ($p < 0.05$) percentage of entries (from 33 ± 3 to 56 ± 8 and 66 ± 4 %, respectively) and percentage of time (from 19 ± 2 to 39 ± 8 and 55 ± 4 %) spent in the open arms, as well as decreased ($p < 0.05$) the number of tries (from 8.3 ± 0.9 to 4.3 ± 1.4 and 3.7 ± 0.7 , respectively) to reach the open arms, suggesting anxiolytic effects, in maze-naive, but not in maze-experienced rats. These effects were observed in the absence of significant changes in locomotor activity, represented by enclosed arm entries. **Discussion.** Prior maze experience compromised either the ethanol or phenobarbital anxiolytic activity, therefore suggesting that the OTT phenomenon might also be extended to other drugs that bind to sites within the GABAA receptor complex. **Financial support:** CNPq; FUNEVEN.

02.008

COMPROMETIMENTO DO EFEITO ANSIOLÍTICO DE AGONISTAS DO RECEPTOR GABAA NA RE-EXPOSIÇÃO DE RATOS AO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO: INFLUÊNCIA DO INTERVALO INTERTESTE. Bertoglio LJ, Hoffmann LP, Carobrez AP. Departamento de Farmacologia, UFSC, Florianópolis, SC.

Introdução. Durante a re-exposição de ratos ao labirinto em cruz elevado (LCE) observa-se o comprometimento do efeito ansiolítico de agonistas que atuam no receptor GABAA. No entanto, ainda não está completamente esclarecido qual é o intervalo interteste mínimo para que ocorra tal fenômeno. **Métodos.** Ratos Wistar machos foram

pré-tratados com midazolam (MDZ: 0.25 mg/kg), fenobarbital (FENO; 40 mg/kg) ou etanol (ETA; 1.2 g/kg) e re-expostos 30 min ou 48 h após a primeira exposição ao LCE. **Resultados.** ANOVA, seguida do teste de Newman-Keuls, demonstrou uma ausência do efeito ansiolítico do MDZ e do ETA durante a re-exposição (30 min ou 48 h) de ratos ao LCE. No entanto, o FENO aumentou ($p < 0.05$) as porcentagens de entradas (de 16 ± 4 para 37 ± 4 %) e de tempo de permanência (de 5 ± 2 para 24 ± 5 %) nos braços abertos em ratos re-expostos 30min (mas não 48 h) após a primeira exposição, sugerindo um efeito ansiolítico. Esses efeitos foram observados na ausência de alterações da atividade locomotora geral e de comportamentos de avaliação de risco, representados pelo número de entradas nos braços fechados e tentativas de entrar nos braços fechados, respectivamente. **Discussão.** O comprometimento do efeito ansiolítico do MDZ e do ETA foi visualizado com um intervalo interteste de 30 min, enquanto que para o FENO tal fenômeno ocorreu somente após 48 h, sugerindo que o intervalo interteste mínimo para a observação do comprometimento do efeito ansiolítico pode variar de acordo com o sítio de ligação do agonista no receptor GABAA. **Suporte financeiro:** CNPq; FUNEVEN.

02.009

ACTIVATION OF NADPH-DIAPHORASE POSITIVE NEURONS AFTER METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR AGONIST INJECTION INTO THE DORSOLATERAL PERIAQUEDUCTAL GRAY. Molchanov M.L.*, Gomes E.L.T. and Guimarães F.S. Department of Pharmacology, FMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Introduction: Nitric oxide (NO) donors or mGluR agonists into the dorsolateral periaqueductal gray (dIPAG) produce flight reactions. NO synthase (NOS) immunoreactive neurons and metabotropic glutamate receptors (mGluR) are present in the dIPAG. NOS immunoreactivity is co-localised with NADPH-diaphorase (NADPH-d). Our objective was to investigate if neurons activated by a non-selective mGluR agonist (t-ACPD) injected into the dIPAG show NADPH-d activity. Neural activation was detected by Fos-like immunoreactivity (FLI). **Methods:** Male Wistar rats (200-250g, $N = 4-5$ /group) received, into the dIPAG, a saline injection (S, 0.2 ul) followed, 5 min later, by a second injection of t-ACPD (30 nmol) or S. Animal behaviour in an open arena was videotaped for 5 min. Two h after the experiment the animals were sacrificed and their brains were removed. Transverse sections (40um) of the dIPAG were processed to detect c-Fos and NADPH-d. A computerised image analysis system (Image-Pro Plus 4.0) helped to count the number of FLI and NADPH-d positive cells. **Results:** t-ACPD induced flight reactions increasing the number of jumps ($S = 0.0$, t-ACPD = 29.75 ± 1.6 ; $P < 0.01$, Mann-Whitney). t-ACPD produced a significant increase in FLI ($P < 0.05$, MANOVA) in the dIPAG planes near to the injection site. There was no difference in NADPH-d cells between treatments ($P > 0.05$, MANOVA). However, t-ACPD produced a significant increase in the number of NADPH-d positive neurons that also showed FLI (double labelled cells/total number of NADPH-d positive cells in 0.1 mm²; $S = 13.42$ % t-ACPD = 41.29 %).

No difference was found on the contralateral injection side. **Discussion:** Flight reactions induced by intra-dIPAG t-ACPD injection are accompanied by an increased activation of NO producing neurons. **Financial support:** FAPESP

02.010

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE TOPIRAMATO SOBRE O COMPORTAMENTO DE CAMUNDONGOS EM UM LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO (LCE). ¹Pereira, R.C.; ¹Gonzalez, C.L.; ^{1,2}Bellot, R.G.; ^{3,4}Araujo, N.P.; ³Fruassa-Filho, R. – ¹Universidade Santo Amaro, ²Universidade Metodista de São Paulo, ³Departamento de Farmacologia e ⁴Departamento de Psicobiologia da UNIFESP, SP

INTRODUÇÃO: Encontram-se atualmente na literatura diversas evidências relacionadas à ação de novas drogas anticonvulsivantes (DAC) sobre o comportamento animal e humano. No presente trabalho, procuramos verificar os efeitos da administração aguda de diferentes doses de topiramato, uma nova droga anticonvulsivante que combina mecanismos de ação de diferentes DAC, sobre o comportamento de camundongos testados em um modelo animal de ansiedade.

MÉTODOS: Camundongos EPM-M1 machos, de 3 meses de idade foram distribuídos em 5 grupos de 8 animais cada: SAL; T1; T3; T10; T30 e tratados agudamente com NaCl 0,9% (SAL), ou com topiramato (T) nas doses de 1,0mg/Kg, 3,0mg/Kg, 10,0mg/Kg ou 30,0mg/Kg, respectivamente, por via intraperitoneal. Dez minutos após a injeção, os animais foram observados no LCE. Para avaliação da ansiedade, verificamos a porcentagem de entrada (PEBA) e tempo de permanência (PTBA) nos braços abertos do LCE. Para avaliação da função motora, verificamos o total de entradas em ambos os braços (TE).

RESULTADOS: Os resultados obtidos mostraram que o topiramato, na dose de 30,0mg/Kg, foi efetivo em aumentar a PEBA em relação ao grupo controle (média \pm erro padrão dos grupos SAL e T30 foram, respectivamente $33,04 \pm 1,34$ e $47,87 \pm 1,89$), sem modificar o TE.

CONCLUSÃO: Esses resultados sugerem que o topiramato apresenta efeitos ansiolíticos no LCE quando administrado agudamente em camundongos.

APOIO FINANCEIRO: FAPESP e CNPq.

02.011

IMOBILIDADE DURANTE A NATAÇÃO: DEPRESSÃO OU ADAPTAÇÃO? Cunha, TS*; Bianchi, FJ; Calil, C; Marcondes, FK. Departamento de Ciências Fisiológicas, FOP- UNICAMP.

Introdução: O teste da natação forçada (TNF) tem sido utilizado como modelo experimental em estudos sobre depressão, no qual a imobilidade é interpretada como desamparo aprendido. Entretanto em modelos de estresse por natação (EN) a imobilidade parece representar uma resposta adaptativa ao estímulo aversivo. Porém, isto não é consenso na literatura científica. Para confirmar estas interpretações, avaliamos o efeito do agente ansiolítico (Diazepam, 1mg/Kg) e antidepressivo (Desipramina, 15mg/Kg) sobre o tempo de imobilidade (TI) nestes modelos. **Métodos:**

Ratos Wistar adultos ($n=5/\text{grupo}$) foram submetidos a TNF (20x20x50 cm, 20 cm de água a 25°C) e EN (50x50x50 cm, 38 cm de água a 30°C) por 15 min. Os experimentos foram filmados e o TI total foi registrado. A análise dos dados foi feita por ANOVA + Teste de Tukey. Resultados: No TNF a desipramina reduziu significativamente o TI ($778 \pm 8s$) em relação aos grupos controle ($843 \pm 7s$) e diazepam ($844 \pm 3s$, $p<0,05$). No EN, o diazepam aumentou de modo significativo o TI ($240 \pm 31s$) em relação ao grupo controle ($127 \pm 7s$, $p<0,05$), sem diferença com relação à desipramina ($170 \pm 23s$, $p>0,05$). Discussão: No TNF observou-se somente efeito significativo da desipramina, demonstrando que o diazepam não atua sobre o estado emocional provocado por este modelo (depressão). No entanto, no EN observou-se somente efeito significativo do diazepam, o que sugere que a diminuição do nível de ansiedade resulta em maior TI, indicando um processo adaptativo. Portanto, estes dados confirmam que as interpretações do TI dependem do modelo experimental utilizado. Apoio Financeiro: FAPESP, FAEP/UNICAMP.

02.012

INIBIÇÃO POR MUSCIMOL DO NÚCLEO DORSAL DA RAFE, MATÉRIA CINZENTA PERIAQUEDUTAL DORSAL E AMÍGDALA BASOLATERAL SOBRE DIFERENTES MEDIDAS DE ANSIEDADE. Bueno, C.H.-1, Zangrossi Jr. H.-2, Viana, M.B.-1, 1-FFCLR, 2-FMRP, USP, Brasil

Introdução: O objetivo do presente trabalho foi estudar os efeitos da microinjeção do agonista gabaérgico muscimol no Núcleo Dorsal da Rafe (NDR), Matéria Cinzenta Periaquedutal Dorsal (MCPD), e Amígdala Basolateral (AmB) sobre o comportamento de ratos em modelos animais de ansiedade: labirinto em T elevado (LTE) e transição claro/escuro (TCE). Métodos: Ratos Wistar machos, implantados com cânulas no NDR, MCPD e AmB (AmB), foram pré-expostos ao braço aberto do labirinto em T elevado (LTE) por 30 minutos. Um dia após, foram microinjetados com salina ou pelo agonista gabaérgico muscimol (8,76 nmol, 0,2 ml) e após 10 minutos, expostos ao LTE para a obtenção das 3 medidas de esquiava inibitória (EI) e 3 de fuga. Imediatamente após eram colocados na arena para medida da atividade locomotora e em seguida no modelo de transição claro escuro (TCE) para obtenção do tempo gasto no compartimento claro (TGCC) e número de transições entre compartimentos (NTC). Resultados: Tanto o muscimol intra-NDR quanto o muscimol intra-AmB apresentaram efeito ansiolítico na EI do LTE e no TGCC do MTCE. Por outro lado, o muscimol apresentou efeito ansiogênico na fuga do LTE. O muscimol intra-MCPD apresentou efeito ansiolítico na fuga do LTE. Em nenhum dos grupos foi observada alteração locomotora. Discussão: Os resultados sugerem que as estruturas estudadas estão envolvidas com diferentes padrões comportamentais de defesa a estímulos aversivos. Apoio Financeiro: CNPq, FAPESP.

02.013

EFFECTS OF THE CRUDE AND SEMIPURIFIED EXTRACTS FROM *Paullinia cupana* VAR. *sorbilis* (MARTIUS) DUCKE ("GUARANÁ") IN FORCED SWIMMING TEST. Otobone F.; Sanches A. C. C.; Yasunaka M. T.; Martins J. V. C.; Trombelli M. A.; Mello J. C. P.; Audi E. A. Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, Paraná, Brazil.

The seeds of "guaraná" are well known as a psychostimulant drug. Previous studies carried out in this laboratory showed a potential antidepressive activity with "guaraná" seed crude extract in forced swimming test (FST). The objective of the present study was to evaluate the role of the crude (EBPC) and semi-purified (EPA and EPB) extracts (requeried patent) obtained of the seeds of "guaraná" in its experimental model.

Male Wistar rats ($n=6-8$) were given daily EBPC (30.0 mg/kg) EPA and EPB (2.0 and 4.0 mg/kg, *p.o.*), saline (*S. p.o.*) and imipramine (IMI, 20.0 mg/kg, *i.p.*) during 30-40 days. The animals were then submitted to the forced swimming test (FST) and to the open-field test (OFT).

When compared to *S*, EBPC (30.0mg/kg) and EPA (4.0 mg/kg) decreased immobility time at 55.65% ($3.7 \pm 1.0.84$, $p<0.01$) and 73.12% (4.0 ± 1.8 , $p<0.05$) respectively, without affecting locomotor activity in OFT. IMI significantly decreased immobility time and increased mobility time, without affecting locomotor activity. The different doses of EPB did not affect any of the parameters analyzed.

These results suggest that the potential antidepressive activity observed with "guaraná" seeds crude in the FST may be present in EPA semi-purified extract.

Acknowledgements: This work was partially supported by CNPq and by UEM.

02.014

EFFECTS OF TOTAL EXTRACT OF *Kielmeyera coriacea* STEMS IN BEHAVIORAL MODELS AND ON SYNAPTOSOMAL MONOAMINES UPTAKE . Goulart, Y.C.F.¹; Cortez, D.A.¹; Santos, A.R.S.²; Calixto, J.B.²; Audi, E.A.¹. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Pr, Brazil¹, Universidade Federal de Santa Catarina, SC, Brazil ².

The stems of *Kielmeyera coriacea* (Kc), a plant of the Guttiferae family, have been used as herbal remedies. In the present study, the hydroethanolic (HE) extract of Kc stems effects in central nervous system were investigated.

Male Wistar rats (180-250g) were treated with different doses of HE extract from Kc and submitted to forced swimming test (FST) to evaluate immobilization time. After that the animals were submitted to open-field test (OFT) to evaluate the locomotor activity. Biochemical investigations utilizing *in vitro* synaptosomal assays were used to determine the effects of extract on endogenous serotonin, dopamine and noradrenaline uptake.

The HE extract from Kc (30.0 and 60.0 mg/kg) showed dose-dependent decrease in immobility time ($F(3,18)=18.62$, $p<0.0001$) in the rat FST without alter spontaneous locomotor activity in the OFT after chronic administration (30 days) when compared to control (saline). The HE extract (10.0-1000.0 $\mu\text{g/ml}$) caused concentration-dependent inhibition of the serotonin, dopamine and noradrenaline uptake with a mean IC_{50} of 36.1 $\mu\text{g/ml}$ (95% confidence interval: 24.2-53.8 $\mu\text{g/ml}$), 49.7 $\mu\text{g/ml}$ (95% confidence interval: 34.7-70.2 $\mu\text{g/ml}$) and 97.9 $\mu\text{g/ml}$ (95% confidence interval: 62.9-152.4 $\mu\text{g/ml}$), respectively.

The results suggest potential antidepressant activity for HE of Kc stems in the pre-clinical psychopharmacological tests employed. The uptake inhibition of serotonin, dopamine and noradrenaline could, at least in part, be involved in these effects.

02.015

AValiação da Atividade Antidepressiva da Fração Acetato de Etila Obtida do Extrato Hidroalcoólico de Caule de *Kielmeyera coriacea*. Martins, J. V. C.; Otobone, F.; Sela V. R.; Trombelli, M. A.; Cortez, D.A.G.; Audi, E. A. Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil.

A *Kielmeyera coriacea* (Kc) é uma planta pertencente à família Guttiferae (Clusiaceae). Resultados obtidos em nosso laboratório mostraram atividade antidepressiva para o extrato hidroalcoólico (EH) do caule de Kc. O objetivo do presente estudo foi verificar se este efeito é reproduzido pela sua fração acetato de etila (F4).

Ratos Wistar machos ($n=5-8$) foram tratados com F4 (2.0, 4.0 e 8.0mg/kg, *po.*) durante 14 dias ou F4 (4.0, 5.0 e 6.0mg/kg, *po.*) durante 40 dias, água + dimetilsulfóxido (DMSO, *po.*), água (*po.*) e nortriptilina (NOR 15.0mg/kg, *ip*) e submetidos ao teste do nado forçado (TNF) para medida de tempo de imobilidade e teste do campo aberto (TCA) para a medida da atividade locomotora. Administrada durante 14 dias, F4 não reduziu significativamente o tempo de imobilidade no TNF em nenhuma das doses. No entanto, após 40 dias de administração, o tempo de imobilidade foi reduzido significativamente pelas doses de 4.0, 5.0 e 6.0 mg/kg de F4 (32.7, 37.8 e 33.4% respectivamente, $p<0.05$), e NOR (42.3%, $p<0.01$). O TCA não mostrou alteração significativa ($p>0.05$) para os tratamentos utilizados. Após 14 dias de administração observamos que F4 (4.0 mg/kg), aumentou em 12.2% o peso dos rins ($p<0.05$), sem alterar o peso do coração, fígado, pulmão e baço. Também não houve alteração no teste de glicemia.

Os resultados mostram que F4 administrado cronicamente reduz o tempo de imobilidade no TNF, reproduzindo resultados encontrados anteriormente com o EH de caule de Kc e sugerindo potencial atividade antidepressiva para os compostos.

Apoio Financeiro: CNPq/UEM

02.016

EFFECTS OF CHRONIC ADMINISTRATION OF MK-801 IN RATS SUBMITTED TO THE LEARNED HELPLESSNESS MODEL OF DEPRESSION. Padovan CM, Joca SRL, Guimarães FS. Dept of Pharmacology, FMRP, USP, Ribeirão Preto, SP, Brazil.

Introduction. Learned helplessness (LH) is an animal model of depression based on impairment of avoidance/escape responses after pre-exposure to inescapable footshocks. Chronic administration of NMDA receptor (NMDAR) antagonists has antidepressant effects in the forced swim test, another animal model of depression. The aim of our work was to investigate the effects of MK-801, a non-competitive NMDAR antagonist, in animals submitted to LH. Methods. Male wistar rats ($n=10-14$) were treated chronically with daily i.p. injections of saline, MK-801 (0.25mg/kg) or imipramine (15mg/kg). On day 21 they were submitted to the pre-test (40 inescapable footshocks, 1mA, 10s) or habituation (exposure to the shuttle box) sessions. Immediately after these sessions they received the last drug or saline injection. Additional groups (acute treatment) received only this single injection. The test session (30 escapable footshocks, 0.8mA, 10s, preceded by a 5s tone) occurred 24 hours later. Helplessness behavior was defined as more than 10 avoidance and/or escape failures. Results. All rats exposed to the pre-test session became helplessness (100% against 25% in non-stressed rats). Chronic treatment with imipramine or MK-801 significantly decreased ($X_{22} = 8.53$, $P<0.05$) the percentage of helplessness rats (respectively, 42.9% and 57.1%), while acute treatment had no effects. Conclusion. The results suggest that, like imipramine, chronic treatment with MK-801 prevents the behavioral deficits induced by exposure to uncontrollable stressors. Financial Support. FAPESP.

02.017

SOCIAL ISOLATION AND RESTRAINT STRESS INCREASE NMDA SUBUNITS IMMUNOREACTIVITY IN THE RAT HIPPOCAMPUS. Padovan CM1, de Oliveira RMW2, Deakin JFW3 and Guimarães FS1. Dept of Pharmacol., FMRP, USP, Brazil, 2Dept of Pharmacol. and Pharmacy, UEM, Brazil, 3University of Manchester, UK.

Introduction. The hippocampus is involved in neurochemical, hormonal and behavioural changes induced by uncontrollable stress, which are also accompanied by modifications in mRNA expression of NMDA glutamate receptor (NMDAR) subunits. In this study we investigated if these changes are translated into changes of protein levels, using immunohistochemistry to detect different NMDAR subunits (NR1, NR2A and NR2B) under different stressful conditions. Methods. Male Wistar rats ($n=6$) were restrained for two hours once or once a day during seven consecutive days in a wire chamber with an adjustable roof that allowed for small body movements. Additional group ($n=6$) was submitted to post-weaning social isolation for 30 days. Control groups ($n=6$) remained in their home cages. Twenty-four hours after the last episode of stress, the animals were sacrificed under deep anaesthesia, their brains

removed and processed for immunohistochemistry. Results were analysed by a computerised analysis system. Results. Compared to controls social isolation increased NR1-positive cells in CA3 (16%, $F_{3,18} = 2.66$, $p<0.05$) and NR2B-positive cells in the CA1 (56%, $F_{3,18} = 4.42$, $p<0.05$) and CA3 (87%, $F_{3,18} = 2.40$, $p<0.05$) areas. Acute restraint increased the number of NR2A-positive (29%, $F_{3,17} = 2.28$, $p<0.05$) and NR2B-positive (46%, $F_{3,18} = 4.42$, $p<0.05$) cells in the CA1 area. Conclusion. Exposure to uncontrollable stress changes NMDAR subunits expression and these changes depend on the nature of stress. Financial Support. FAPESP.

02.018

REVERSÃO DO EFEITO ANSIOGÊNICO DO PENTILENOTETRAZOL (PTZ) ATRAVÉS DA INATIVAÇÃO TEMPORÁRIA DA SUBSTÂNCIA CINZENTA PERIQUEADUTAL DORSAL (SCPd) DE RATOS. Anzini C, Carobrez AP. Departamento de Farmacologia, UFSC, Florianópolis, SC.

Introdução. A redução da exploração dos braços abertos do labirinto em cruz elevado (LCE) observada em ratos pré-tratados com PTZ é interpretada como um efeito ansiogênico. Um perfil semelhante de comportamento é observado em ratos submetidos ao LCE após a estimulação química da SCPd. Baseado nesses fatos, o objetivo do presente trabalho foi investigar se a SCPd participa da modulação do efeito ansiogênico do PTZ. Métodos. Ratos Wistar machos, previamente implantados com cânulas dirigidas à SCPd (coordenada AP = -7,6 mm), foram submetidos ao LCE 30 min após a injeção intraperitoneal de PTZ 30 mg/kg ou salina e 10 min após a microinjeção de lidocaína 4% ou líqüor. Resultados: ANOVA de 2 vias, seguida do teste LSD, confirmou o efeito ansiogênico no grupo líqüor/PTZ, ao reduzir a porcentagem de entradas (%EA; de 39 ± 4 para 15 ± 4) e do tempo de permanência (%TA; de 15 ± 2 para 5 ± 1) nos braços abertos. Essa redução da exploração dos braços abertos não foi observada no grupo lidocaína/PTZ (%EA: 27 ± 6 ; %TA: 15 ± 4). Esses resultados foram observados na ausência de efeitos sobre a atividade locomotora geral e sobre os comportamentos de avaliação de risco, representados pelo número de entradas nos braços fechados e pelas tentativas de entradas nos braços abertos, respectivamente. Discussão: Os resultados obtidos sugerem que a SCPd participa da modulação do efeito ansiogênico do PTZ, uma vez que a inativação temporária dessa estrutura cerebral com lidocaína foi capaz de abolir este efeito visualizado em ratos no teste do LCE. Auxílio Financeiro: CNPq e FAPESP

02.019

ESTUDO DA ATIVIDADE DO TIPO ANTIDEPRESSIVA DO COMPOSTO SINTÉTICO 4-AMINO (3-N,N-DIMETHYLPROPILAMINA)-10,11-DIHI-DRO-5H-DIBENZO (a,d)CICLOPTANO-5-ONE(DCH). 1Duarte.F.S., 2Martins.P.R.C., 2Romeiro, G.A., 1De Lima, T.C.M; 1Depto de Farmacologia, UFSC; 2Departamento de Química Orgânica, UFF.

Introdução: O composto DCH foi obtido de uma

série dibenzocicloptano substituído em sua posição 4 por diferentes agentes nucleofílicos (rendimento de 55%). Devido à semelhança estrutural deste composto com drogas antidepressivas clássicas, como a amitriptilina, avaliamos sua possível atividade do tipo antidepressiva em camundongos. Métodos: Camundongos Swiss, fêmeas (25-35g) foram divididos nos grupos: (1) salina 0,9% i.p. (2) DCH (5, 15, 30, 50 ou 100 mg/Kg, i.p.) e (3) imipramina (IMI 15 mg/Kg, i.p.). A atividade do tipo antidepressiva foi avaliada no teste da natação forçada (NF; Porsolt et al., 1977), após tratamento sub-agudo (3 doses em 24h) e repetido (14 dias). Resultados: O DCH sub-agudo (30 e 50 mg/Kg) reduziu de modo significativo o tempo de imobilidade (TI), efeito similar ao apresentado pelo antidepressivo padrão utilizado IMI ($C = 200,4 \pm 5,8$; $DCH(30) = 166,2 \pm 15,2$; $DCH(50) = 132,0 \pm 21,0$; $IMI = 138,3 \pm 12,8$). No tratamento de 14 dias o DCH 50mg/Kg também reduziu o TI no teste da NF ($C = 232,6 \pm 4,1$; $DCH(50) = 211,7 \pm 2,8$; $IMI = 211,3 \pm 6,8$), sendo que os animais não apresentaram alterações de atividade e coordenação motora quando avaliados nos testes do campo aberto e rota-rod, respectivamente. Conclusão: Nossos resultados indicam que o DCH exibe uma atividade do tipo antidepressiva similar a drogas antidepressivas clássicas quando avaliados no teste da NF, em camundongos.

02.020

EFEITO DA LIDOCAÍNA MICROINJETADA NA SUBSTÂNCIA CINZENTA PERIAQUEDUTAL DORSAL (SCPd) SOBRE A RESPOSTA DE EQUIVA DE RATOS SUBMETIDOS AO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO (LCE). Teixeira, K.V.; Oliveira, I.A.; Carobrez, A.P. Departamento de Farmacologia, CCB, UFSC, Florianópolis, SC.

Introdução. A SCPd é uma das estruturas cerebrais cujos neurônios são ativados após exposição ao LCE. Dados da literatura indicam que o re-teste no LCE pode ser um modelo útil para estudar respostas aprendidas de medo. O presente trabalho tem como objetivo verificar a participação da SCPd na modulação das respostas de ratos submetidos ao teste (T1)/re-teste (T2) no LCE, após inativação reversível e temporária desta estrutura com lidocaína. Métodos. Ratos Wistar machos, 4 meses de idade, com cânulas direcionadas para áreas rostrais (AP = -5,8) ou caudais (AP = -7,6) da SCPd, foram microinjetados com lidocaína (4%) 15 min antes de T1. Vinte e quatro h após, os animais foram re-submetidos, sem droga, ao LCE (T2). Resultados. A ANOVA da % tempo nos braços abertos (%TA) mostrou efeito significativo do tratamento e das sessões (T1/T2) nas duas áreas estudadas. O grupo controle mostrou redução significativa ($p<0,05$) nas médias dos valores obtidos para %TA (SCPd rostral: $T1 = 15.1 \pm 1.8$ e $T2 = 5.2 \pm 1.4$; e SCPd caudal: $T1 = 15.2 \pm 2.3$ e $T2 = 6.2 \pm 3.3$). Para os ratos tratados com lidocaína, não houve diferença entre os valores de %TA obtidos em T1 e T2 (SCPd rostral: $T1 = 24.4 \pm 5.3$ e $T2 = 11.4 \pm 3.7$; SCPd caudal: $T1 = 21.3 \pm 7.2$ e $T2 = 17.1 \pm 4.5$). O teste post hoc mostrou ainda que em T2 o grupo lidocaína produziu aumento na %TA quando comparado com o grupo controle, sugerindo ausência de retenção da resposta de equiva aos braços abertos. Conclusão. Estes resulta-

dos sugerem que a SCPd pode participar do aprendizado da resposta de esquia que ocorre durante o T1 no LCE, isto porque a inativação da SCPd pré-T1 abole a retenção desta resposta de esquia observada em T2. Apoio Financeiro: CAPES, CNPq, FAPESP, FUNEVEN-UFSC.

02.021

ESTUDO DA PROPRIEDADE ANTIDEPRESSIVA DE IMIDAS CÍCLICAS. Amanda Ferreira Furlani¹; Leonor Mazzambani¹; Débora C. Goulart¹; Vânia Floriani¹; Valdir Cechinel Filho¹ e De-Souza¹, M.M. 1- Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI/FAQFAR/ NIQFAR- Itajaí -Sc

Introdução: Compostos imídicos como a buspirona exibem propriedades antidepressiva, nosso objetivo foi o de estudar tal propriedade em compostos inéditos. Métodos: camundongos Swiss Webster (25-35 g, N=8-10) foram submetidos ao teste de natação forçada (TNF) e teste do *Open Field* (TOP). No TNF, os animais receberam os compostos imídicos NFM, NO₂FM e MeNFM (10mg/Kg, i.p.), imipramina (30mg/Kg, i.p.) (IMI) e/ou veículo e 60min após foi registrado o tempo de imobilidade (TIM) por 6 min. Para descartar possíveis efeitos sobre a atividade motora, os animais foram submetidos ao TOP sendo registrado o número de rearings (RE) e cruzamentos (CR). Resultados: e discussão: No TNF os compostos MeNFM e NO₂FM proveram respectivamente diminuição do TIM (46.62±6.48; 40.68±5.37) comparados aos controles (127±10,45) e IMI (112±3,2). Já o composto NFM aumentou o TIM (188.57±11.2). No TOP todas as imidas diminuíram as atividades exploratórias: sendo os REs de: (NFM: 1.0±0.2); (MeNFM 1.2±4.1); (NO₂NFM: 9.6±2.9) e os CRs: (NFM: 17.1±3.8); (MeNFM: 36.5±6.0); (NO₂NFM: 39.1±5.0) comparados aos controles RE = (40.88±7.6) e CRs = 62.6±12.4). Os resultados nos permitem sugerir que os compostos MeNFM e NO₂FM exibem propriedade antidepressiva superior ao antidepressivo IMI, sendo descartado a influência do sistema motor nesse efeito. Todavia, o composto NFM é desprovido dessa propriedade. Experimentos estão sendo conduzidos para determinar o mecanismo da ação antidepressiva de tais compostos. Agradecimentos: Programa PIPG da UNIVALI

02.022

EFEITO ANTIPÂNICO DA FLUOXETINA NA TAREFA DE FUGA DO LABIRINTO EM T ELEVADO. Poltronieri, S.C.; Zangrossi Jr., H.**; Viana, M. B.** - FFCLRP, FMRP, USP, Brasil.

INTRODUÇÃO: Efeito ansiolítico do tratamento crônico com a imipramina na fuga dos braços abertos do labirinto em T elevado (LTE) tem sido demonstrado em animais pré-expostos a um dos braços abertos do modelo (Custódio Teixeira e cols., 2000). O presente trabalho objetiva estender a validação farmacológica da tarefa de fuga do LTE, avaliando os efeitos do tratamento agudo e crônico com clomipramina (CMI), fluoxeti-

na (FLX) e buspirona (BUS), utilizando o procedimento de pré-exposição.

MÉTODOS: Ratos Wistar machos foram pré-expostos por 30 min a um dos braços abertos do LTE. Um dia depois, foram injetados IP com salina, CMI (3, 10 e 30 mg/kg), FLX (5, 10 e 15 mg/kg) ou BUS (0,3, 1,0 e 3,0 mg/kg) e submetidos ao LTE para 3 medidas de esquia inibitória e 3 de fuga. Logo após, foram expostos a uma arena, para medidas de atividade locomotora. Para o tratamento crônico, foram injetados por 21 dias, pré-expostos no 20º dia, e testados no 21º dia. RESULTADOS: Tanto a CMI quanto a FLX apresentaram efeito ansiolítico na tarefa de fuga do braço aberto do LTE, após regime de administração crônico. Entretanto, a CMI acarretou comprometimento motor. A BUS mostrou efeito ansiolítico na esquia inibitória do LTE, em animais tratados agudamente.

DISCUSSÃO: O efeito ansiolítico da FLX fortalece o pressuposto de que a tarefa de fuga do braço aberto do LTE pode ser utilizada como modelo experimental de pânico.

APOIO: CAPES, FAPESP, CNPQ, Brasil.

02.023

ESTUDO DA REGULAÇÃO NEUROENDÓCRINA DOS EFEITOS COMPORTAMENTAIS E IMUNOLÓGICOS DA SUBSTÂNCIA P (SP) E DO ESTRESSE DE NATAÇÃO (STX). Teixeira, R.M.; 2Duar-te, F.S. 2De Lima, T.C.M. 1CCS/ACL/UFSC, 2Dep-pto de Farmacologia, UFSC

Introdução: Situações de estresse ativam o eixo Hipotálamo-hipófise adrenal (HPA), resultando em alterações comportamentais e imunológicas (Yang&Glaser, Immunopharmacol, 2:315,2002). O HPA é regulado, também pelas taquicinas (Nussdorfer, Peptides, 19:949, 1998). No presente trabalho verificamos o papel dos glicocorticóides, opióides e receptores β adrenérgicos na modulação dos efeitos comportamentais e imunológicos promovidos pelo STX e pela SP. Métodos: Camundongos, pré-tratados i.p. (30 min) com NaCl 0.9 % (S), naloxona (NL 3 mg/kg); propranolol (PR 10 mg/kg) ou aminoglutetimida (AM 10 mg/kg) foram submetidos ao STX 6 min, à injeção SP 10 pmol, ou não (nSTX) e avaliados no labirinto em cruz elevado (LCE) por 5 min. Uma hora após os pré-tratamentos coletou-se sangue para a contagem dos leucócitos. Resultados: O pré-tratamento com AM (31 ± 7, 33 ± 7; 11 ± 3, 6 ± 3) ou PR (28 ± 3, 37 ± 11; 5 ± 2, 8 ± 5) não alterou a frequência de entradas ou tempo despendido nos braços abertos do LCE (16,9 ± 6, 14,8 ± 7,7; 10 ± 5, 0,8 ± 0,5) no grupo nSTX e STX, respectivamente. No grupo submetido à SP os pré-tratamentos com AM ou PR aumentaram as entradas (AM 57 ± 6, PR 64 ± 7) e o tempo nos braços abertos (AM 54 ± 10, PR 47 ± 10). A NL não alterou nenhum parâmetro. Os leucócitos não foram alterados pelos pré-tratamentos. Conclusão: Nossos resultados mostram a influência dos sistemas adrenérgico e glucocorticóide na modulação da resposta comportamental à SP, mas não ao estresse, ampliando a possibilidade do uso terapêutico das taquicinas nos distúrbios relacionados ao estresse, como a ansiedade e a depressão.

02.024

EFEITO TARDIO DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE HALOPERIDOL OU OLANZAPINA EM RATOS JOVENS OBSERVADOS NO CAMPO ABERTO. Gemignani, S. Alvarenga, R.R.; Andreo, A.B.O.P.; Collao, R.S.A.; Ferreira, E.F.; Gumieiro, L.N.; Kanno, R.M.; Martins, D.M.S.; Milano, D.B.; Moretti, A.B.; Robertoni, D.B.D. & Venturilli, T.R. Disciplina de Farmacologia – Faculdade de Medicina de Jundiaí - SP/ Brasil.

Conseqüências do tratamento crônico com neurolépticos em crianças já são conhecidas com relação a medicamentos clássicos (GUALTIERI, Am J Psychiatry, 141: 20, 1984). No entanto, novos fármacos inauguram ações sobre receptores centrais diversos. O objetivo do nosso estudo foi avaliar os efeitos tardios da administração de um neuroléptico clássico e outro atípico em ratos jovens observados no campo aberto. Ratos Wistar machos pesando 170 g, em média, foram alocados em três grupos (N=16): Experimental I, Experimental II e Controle. Os animais Exp. I e II receberam diariamente haloperidol (2 mg/kg, VO) e olanzapina (3 mg/kg, VO), respectivamente, por 21 dias. As observações nos dias 0 e 21 ocorreram 40 minutos após a administração dos fármacos. A atividade geral no campo aberto foi registrada por 6 minutos, (frequências de Locomoção (LO), Levantar (LE) e duração de Imobilidade (DI), em minutos). No dia 0 houve significativa redução da LO e aumento de DI em Exp. I quando comparado com o Controle (ANOVA, f=3,90, p<0,05). No dia 21 houve significativa redução da LO e LE (f=8,59 e f=3,25) e aumento da DI (f=4,79) em Exp. I quando comparados com o Controle. No dia 60 houve significativo aumento da LE em Exp. II quando comparado com Exp. I (f=4,40). Sessenta dias após o início do tratamento o efeito tardio não se faz marcante, mas há uma discrepância em relação a exploração do ambiente (LE) entre os animais tratados com antipsicóticos clássicos e atípicos, e nossas observações devem se prolongar.

02.025

EFEITOS DA VITAMINA E SOBRE UM MODELO ANIMAL DA DOENÇA De HUNTINGTON. Rosenstock, T.R.¹, Frussa-Filho, R.¹, Bertoncini, C.² Smaili, S.S.¹ - ¹Departamento de Farmacologia, UNIFESP/EPM, SP, ²CEDEME, UNIFESP/EPM, SP

Introdução: A Doença de Huntington (DH) é caracterizada por declínio cognitivo, distúrbio psíquico e movimentos motores involuntários incluindo os orofaciais. Evidências recentes têm relacionado a fisiopatologia da DH a déficits mitocondriais e ao estresse oxidativo. Este trabalho tem como objetivo verificar os efeitos do tratamento repetido com o agente antioxidante Vitamina E (Vit.E) em um modelo animal da DH: camundongos tratados com 3NP, inibidor da enzima do complexo II mitocondrial.

Métodos: Camundongos machos B6CBA/F1 foram divididos em 3 grupos: SAL+SAL, SAL+3NP e Vit.E+3NP. Os animais foram tratados por 9 dias com NaCl 0,9% (SAL) ou 20mg/kg de Vit.E.

Do 5º ao 9º dia de tratamento, os camundongos receberam injeções concomitantes de SAL ou 20mg/kg de 3NP. Após 24h os animais tiveram sua frequência de movimentos mandibulares (MM) quantificados por 10 minutos.

Resultados: Os resultados mostraram que a frequência dos MM dos animais tratados com 3NP (SAL+3NP) ($22,8 \pm 5,9$) foi significativamente maior que a do grupo controle (SAL+SAL) ($10,3 \pm 4,4$) e do grupo tratado previamente com Vit.E (Vit.E+3NP) ($13,6 \pm 4,7$).

Conclusão: Nossos resultados experimentais demonstram que a Vit.E apresenta efeitos benéficos em um modelo animal da DH.

Apoio Financeiro: FAPESP e CNPq

02.026

PARTICIPAÇÃO DA SUBSTÂNCIA P NA ANALGESIA INDUZIDA PELO ETANOL. Costa AMR, Bispo CI, Cavalcante FLM, Noro dos Santos S, Costa JC, Ferreira VMM. Dept. de Fisiologia, Laboratório de Farmacologia, CCB, Universidade Federal do Pará, Belém-PA.

Introdução: É bem sabido que a substância P (SP) parece mediar vários efeitos de drogas, entre elas o etanol (EtOH). Apesar de, até então, não se saber ao certo o principal mecanismo de ação responsável por tantos efeitos produzidos por essa droga, neste trabalho procurou-se avaliar suas propriedades do tipo analgésica, sob interferência da SP. MÉTODOS: Camundongos albinos machos, Suíços, 25-30g, divididos em 2 grupos de 20 animais, foram analisados no teste da placa quente. Neste modelo experimental, para avaliar o limiar de dor, o basal dos animais foi registrado e os mesmos foram pré-tratados intraperitonealmente (i.p.) com salina 0,9% ou SP (100 mM). Trinta minutos depois, cada grupo de animais foi subdividido em dois outros (cada um com $n = 10$) que foram injetados com salina ou 3 g/kg de EtOH (i.p.) e testados, inicialmente, aos 15 e 30 min e, posteriormente, a cada 30 min durante 4 horas. RESULTADOS: Os animais injetados com EtOH permaneceram o tempo máximo (30 sec) na placa quente no período de até 30 min e, a partir daí, a resposta foi reduzida gradativamente ao longo do tempo, atingindo os níveis basais por volta de 4 horas de avaliação. Por outro lado, o pré-tratamento com a SP fez com que essa resposta fosse inibida, de tal forma que os animais ficaram mais sensíveis à dor. CONCLUSÕES: A exemplo dos prévios resultados obtidos por nosso laboratório, mostrando que a SP reduz os efeitos narcóticos induzidos pelo EtOH, esses dados também sugerem a participação da SP nos efeitos do tipo analgésico induzidos por aquela droga.

02.027

EFEITOS DA INJEÇÃO INTRAHIPOCAMPAL DA TOXINA TSTX-I ISOLADA DO VENENO DO ESCORPIÃO TITYUS SERRULATUS EM RATOS. Teixeira, V.F.1;2; Conceição, I.M.1; Dorce, V.A.C.2 1Laboratório de Farmacologia, Instituto Butantan – São Paulo, Brasil. 2Departamento de Patologia FMVZ-USP– São Paulo, Brasil

Introdução: A toxina TstX-I isolada do veneno do escorpião *Tityus serrulatus*, é capaz de induzir a

liberação de neurotransmissores em neurônios centrais e periféricos, mas pouco se sabe sobre os efeitos comportamentais e histopatológicos induzidos por esta toxina. O objetivo deste trabalho é verificar os efeitos comportamentais e histopatológicos da toxina TstX-I. Materiais e Métodos: 4 grupos de 6 ratos (230-250g) foram anestesiados e tiveram cânula para injeção e eletrodo para registro da atividade elétrica cerebral (AEC) implantados no hipocampo dorsal l/animal, por via intrahipocampal (IHC). Os grupos foram tratados com Ringer 1 (IHC) ou com TstX-I com doses entre 0,01e 0,0025 microgramas/microlitro/animal. Cada animal foi submetido ao registro da AEC por 4 horas após a injeção. Após 7 dias da injeção, os ratos foram sacrificados e seus cérebros retirados para histologia. Procedeu-se à contagem de neurônios das regiões CA1, CA3 e CA4 ipsi e contralateral do HPC. Resultados: A toxina causou descargas epileptiformes em 100% dos animais, durante as 4 horas de registro. A toxina TstX-I não apresentou citotoxicidade. Discussão: Os dados obtidos levam a concluir que a toxina TstX-I quando injetada IHC possui atividade convulsivante, detectada tanto eletrográfica como comportamentalmente, o que parece ser reflexo da liberação de neurotransmissores induzida pela toxina a partir de neurônios hipocâmpais. Apoio Financeiro: FAPESP e Fundação Butantan.

02.028

MAZINDOL POTENCIALIZA A ANALGESIA INDUZIDA PELO ESTRESSE NO TESTE DA FORMALINA. EVIDÊNCIA PARA O ENVOLVIMENTO DE RECEPTORES NMDA. Vendruscolo, L.F.; Takahashi, R.N. Dept. de Farmacologia, CCB, UFSC, Florianópolis-SC, Brasil.

INTRODUÇÃO: Diferentes formas de estresse podem ativar mecanismos analgésicos endógenos, este fenômeno é chamado de analgesia induzida pelo estresse (AIE). Além disso, sabe-se que 3-min de natação em água mantida a 20°C produz AIE insensível a naloxona e 3-min de natação em água mantida à 32°C produz analgesia mista com um componente sensível a naloxona (1). Estudos prévios em nosso laboratório demonstraram que o mazindol (MZ), uma droga anorexígena catecolaminérgica, pode produzir analgesia dose-dependente em camundongos (2). O presente estudo examinou a interação entre MZ e os sistemas analgésicos endógenos opióide/não-opióide. Avaliamos também o envolvimento de receptores opióides, dopaminérgicos e NMDA em mediar estas respostas analgésicas. MÉTODOS: A AIE de 3-min de natação (23°C e 32°C) foi investigada através do teste da formalina. Camundongos machos foram pré-tratados i.p. com naloxona (1 mg/kg), sulpirida (3 mg/kg), MK-801 (0,075 mg/kg) ou salina 15min, e o MZ (0,5 mg/kg) foi injetado 5 min antes da natação. Em seguida, os animais receberam a injeção intraplantar de 20ul de formalina (2,5%) na pata traseira e o tempo de lambida da pata foi monitorado dos 15-30 min após a injeção. RESULTADOS: MZ potencializou a AIE da natação à 23°C, $F(1,22) = 33,7$, $p = 0,0001$ e 32°C, $F(1,16) = 20,2$, $p = 0,0004$. A naloxona e a sulpirida antagonizaram parcialmente a AIE+MZ (32°C). O MK-801 reverteu completamente a analgesia produzida por MZ + AIE da natação à 23°C e 32°C. DIS-

CUSSÃO: Estes resultados sugerem que MZ potencializa o componente não-opióide de AIE e que esta interação é mediada predominantemente via receptores NMDA. (1) Vaccarino et al. Pain, 50:119-123, 1992. (2) Bittencourt AL & Takahashi RN. Eur. J. Pharmacol. 330:109-113, 1997. Apoio Financeiro: CAPES/CNPq

02.029

CAFÉINA REVERTE O DÉFICIT COGNITIVO INDUZIDO PELA ADMINISTRAÇÃO INTRA-NIGRAL DE MPTP. Gevaerd, M.S.1; Miyoshi, E.1; Silveira, R.2; Da Cunha, C.3 e Takahashi, R.N.1. 1Dep. de Farmacologia, CCB, UFSC, Florianópolis, SC. 2Dep. de Psicobiologia, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras, USP, Ribeirão Preto. 3 Dep. Farmacologia, SCB, UFPR, Curitiba, PR.

Introdução: Este trabalho tem como objetivo estudar o efeito de diferentes doses de cafeína em um modelo animal de amnésia associada à doença de Parkinson (DP). Foram usados ratos com lesão na substância negra parte compacta (SNc), induzida pela administração de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) avaliados em uma tarefa de esquiava ativa. Métodos: 46 ratos foram lesados com administração bilateral de MPTP (1 umol/2.1 ul) na SNc. Outros 49 animais foram usados como controle. Após 3 semanas, estes animais foram submetidos à tarefa de esquiava ativa de 2-vias (30 pareamentos de tons e choque de 0.4 mA, 5 s, intervalo inter-pareamento: 20-50 s), 45min antes do treino na esquiava, os animais foram tratados (i.p.) com veículo ou cafeína nas doses de 0.1, 0.3 ou 1.0 mg/kg. O teste foi realizado 24 h depois sem tratamento. Resultados: Os resultados demonstraram que o tratamento com cafeína 0.1 e 0.3 mg/kg reverteu o prejuízo cognitivo induzido pela lesão com MPTP, avaliado através dos escores de esquiava nas sessões treino e teste. Este efeito da cafeína foi independente de alterações motoras ou de sensibilidade ao som ou ao choque. Discussão: Estes dados confirmam a ocorrência da interação entre os sistemas dopaminérgico e adenosinérgico no estriado, sugerindo que a cafeína assim como outros antagonistas da adenosina representam uma classe de drogas com potencial para o tratamento dos problemas cognitivos observados na DP. Apoio Financeiro: CAPES, CNPq.

02.030

EFEITO AGUDO E SUBAGUDO DO HALOPERIDOL E DO BIPERIDENO SOBRE A SALIVAÇÃO DE RATOS. Hartmann IB*, Fernandes SF*, Costa B**, Gomez R*, Bueno R**, Barros HMT*. Disciplina de Farmacologia - Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre* e Instituto de Psiquiatria - Universidade Federal do Rio de Janeiro**.

O emprego de substâncias psicoativas como haloperidol (HAL) ou biperideno (BIP), estão frequentemente associadas a alteração no volume salivar. Este estudo tem como objetivo avaliar o efeito agudo e subagudo do HAL, BIP ou sua associação, sobre a salivação de ratos. Ratos Wistar, adultos ($n = 100$), foram tratados com salina, ip, HAL em 3 diferentes doses: 0,05; 0,1 ou 0,5 mg/kg, BIP: 0,1; 0,5 ou 1,0 mg/kg, HAL + BIP com

dose fixa de HAL de 0,5 mg/kg mais as 3 diferentes doses de BIP. Após 1 hora da administração, os ratos foram anestesiados e colocou-se um chumaço de algodão previamente pesado, sob a língua, durante 5 min. Os ratos foram tratados diariamente por 15 dias, quando repetiu-se a coleta da saliva. As maiores doses de HAL, tanto no tratamento agudo quanto subagudo, reduziram significativamente a produção de saliva dos ratos ($F(3,32) = 5,990$; $p=0,002$). O BIP, ao contrário não mostrou efeito xerostômico nesses animais, sendo apenas que a associação HAL + BIP contribuiu para a redução significativa da saliva no tratamento subagudo 0,001). A queixa de sialorréia associada ao uso de HAL em \pm ($F(1,32) = 18,349$; p pacientes esquizofrênicos pode não resultar de um efeito direto do fármaco, como ficou demonstrado neste experimento, mas ser indicio precoce do aparecimento da discinesia oral, seqüência da síndrome neuroleptica. O BIP parece não ser efetivo no tratamento da sialorréia nesses pacientes. (CAPES, CNPq, AAPeFaTo)

02.031

EFEITO DO BIPERIDENO SOBRE A CATALEPSIA INDUZIDA PELO HALOPERIDOL EM RATOS: TESTE DA BARRA E TESTE DA SUSPENSÃO VENTRAL. Fernandes SF*, Hartmann IB*, Costa B**, Gomez R*, Bueno R**, Barros HMT*. Disc. de Farmacologia - Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre* e Inst. Psiquiatria - Universidade Federal do Rio de Janeiro**.

Antipsicóticos como o haloperidol (HAL) produzem catalepsia em animais, sendo controversa a eficácia de anticolinérgicos como o biperideno (BIP). É nosso objetivo avaliar o efeito do tratamento agudo e subagudo do BIP sobre a catalepsia de ratos, induzida pelo HAL, no teste da barra (TB) e no teste da suspensão ventral (TSV). Ratos Wistar, adultos, $n=10$ por grupo, tratados com salina, ou HAL 0,05; 0,1 e 0,5 mg/kg, ou BIP 0,1; 0,5 e 1,0 mg/kg ou a associação de 0,5 mg/kg de HAL + BIP nas diferentes doses, via ip. Após 1 h da administração foram colocados no TB, e após 1 min, no TSV, mensurando-se o tempo de latência para a retirada das patas em ambos os testes. Repetiu-se o procedimento após 15 dias de administração diária. A barra mostrou-se mais sensível ao efeito cataleptico pois a dose de 0,5 mg/kg de HAL produziu catalepsia no uso agudo, sendo que todas foram efetivas no subagudo. O BIP reverteu a catalepsia, no agudo, com qualquer dose e no subagudo, nas 2 maiores doses ($F(9,152) = 5,729$; $p < 0$; $F(1,152) = 19,268$; $p < 0,001$). No TSV apenas o tratamento subagudo com HAL aumentou o tempo de latência para a retirada das patas posteriores e este foi revertido pela dose de 1,0 mg/kg de BIP ($F(9,152) = 4,876$; $p = 0,029$; $F(9,152) = 3,568$; $p < 0,001$). O BIP mostrou eficácia para a reversão dos efeitos catalepticos do HAL, principalmente após uso subagudo, tanto para o teste da barra quanto para o teste da suspensão ventral. (Apoio: AAPeFaTo, CAPES, CNPq)

02.032

BIPERIDENO E HALOPERIDOL NA DISCINESIA ORAL: UM ESTUDO ETOLÓGICO. Fernandes SF*, Hartmann IB*, Costa B**, Gomez R*, Bueno R**, Barros HMT*. Disc. de Farmacologia - Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre* e Inst. Psiquiatria - Universidade Federal do Rio de Janeiro**.

Existem controvérsias sobre o efeito anticolinérgico do biperideno (BIP) na síndrome extrapiramidal produzida pelo haloperidol (HAL). Portanto, este estudo avalia, em animais, o efeito do uso concomitante do BIP sobre o aparecimento da discinesia oral induzida pelo uso crônico do HAL, após 6 dias da suspensão do tratamento. Ratos Wistar, adultos, ($n=10$) tratados por 15 dias com HAL 0,05; 0,1 e 0,5 mg/kg/dia, BIP 0,1; 0,5 e 1,0 mg/kg/dia ou a associação de 0,5 mg/kg de HAL + BIP nas diferentes doses, via ip, foram avaliados, após 6 dias de suspensão do tratamento. Numa gaiola de arame o rato foi contido pela cauda, colocando-se em local de acesso ao rato, um prendedor de madeira para quantificação do peso do material roído, do tempo despendido em roer, frequência de investidas, eficácia de roer e eficácia e duração de investidas. O HAL, mesmo após a suspensão do tratamento, produziu aumento do peso roído e do tempo de roer ($F(1,79) = 9,965$; $p = 0,002$; $F(1,79) = 15,780$; $p = 0,001$), não revertido pelo BIP. A redução da frequência de investidas pelo HAL foi revertida pelo BIP que tornou-as semelhante ao controle ($F(1,79) = 5,644$; $p = 0,020$). A frequência, a duração e a eficácia de investidas foi revertida pela associação com BIP ($F(1,79) = 9,148$; $p = 0,001$). É possível reproduzir sinais irreversíveis da discinesia oral, pelo emprego do HAL, em um tempo bastante curto. O BIP mostrou eficácia para reverter esse efeito adverso do HAL apenas sobre alguns atos. (Apoio: AAPeFaTo, CAPES, CNPq)

02.033

NEURONAL NICOTINIC RECEPTORS AND GABAA RECEPTORS ARE TARGETS FOR ACETYL-L-CARNITINE IN HIPPOCAMPAL NEURONS. Pereira, E.F.R., Moon, E.K., and Albuquerque, E.X. Dept. Pharmacol. Exp. Ther. (EFRP, EKM, EXA), Univ. Maryland Sch. Med., Baltimore, MD 21201, U.S.A.; Depto. Farmacol. Bás. Clín., ICB, CCS, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ 21941, Brazil.

Introduction: Clinical studies have indicated that acetyl-L-carnitine (ALCAR) can slow down the progress of Alzheimer's disease (AD). Based on analyses of structure-activity relationship, it has been proposed that nicotinic and muscarinic receptors are potential targets for ALCAR. This study was designed to investigate the effects of ALCAR on nicotinic receptors (nAChRs) and other ligand-gated channels in hippocampal neurons. Methods: Whole-cell currents and postsynaptic currents (PSCs) were recorded by means of the patch-clamp technique from cultured hippocampal neurons. Drugs were applied to the neurons via a U-tube. Results: ALCAR (0.1-10 mM, 1 s) did not activate alpha7 nAChRs. However, at concentra-

tions > 1 mM, it potentiated alpha7 nAChR activation by subsaturating concentrations of acetylcholine (ACh). ALCAR (> 0.1 mM, 6 s) also blocked phasic GABAergic activity as evidenced by the reduction of the amplitude and frequency of GABAergic PSCs recorded from hippocampal neurons in the presence of the glutamate receptor antagonists CNQX and APV. This effect was in part due to block of postsynaptic GABA receptors, because ALCAR (> 0.1 mM) reduced the amplitude of whole-cell currents evoked by U-tube application of GABA (30 microM) to the neurons. In recordings obtained in the continuous presence of tetrodotoxin (200 nM), ALCAR (> 0.1 mM, 6 s) caused a baseline current shift whose amplitude changed with the membrane potential; the reversal potential was close to that expected for chloride. Conclusion: ALCAR facilitates alpha7 nAChR activation by ACh, and inhibits phasic as well as tonic GABAergic activities in hippocampal neurons. These actions may be critical determinants of the therapeutic effectiveness of ALCAR in AD. Support: USPHS grants NS25296, NS41671.

02.034

THE ACTIONS OF PSYCHOTOMIMETIC DRUGS ON ALPHA7 NICOTINIC RECEPTORS IN HIPPOCAMPAL NEURONS. Hilmas, C., Pereira, E.F.R., and Albuquerque, E.X. Dept. Pharmacol. Exp. Ther. (CH, EFRP, EXA), Univ. Maryland Sch. Med., Baltimore, MD 21201, U.S.A.; Depto. Farmacol. Bás. Clín. (EXA), ICB, CCS, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ 21941, Brazil.

Introduction: Expression of alpha7 nicotinic receptors (nAChRs) is altered in schizophrenics. Also, kynurenic acid, a tryptophan metabolite whose levels are elevated in the brain of these patients, acts as an alpha7 nAChR antagonist (J. Neurosci. 21:7463, 2001). Thus, this study was designed to determine whether the psychotomimetic drugs phencyclidine (PCP) and ketamine alter responses mediated by alpha7 nAChRs in hippocampal neurons. Methods: Whole-cell currents were recorded from cultured hippocampal neurons by means of the patch-clamp technique. Agonists were delivered via a U-tube and the test drugs were applied both via the bath perfusion and in admixture with agonists. Results: In hippocampal neurons, the alpha7 nAChR agonist choline (10 mM, 1 s) evoked whole-cell currents that decayed to the baseline within the agonist pulse and were reversibly blocked by methyllycaconitine (2 nM). PCP and ketamine inhibited these currents with IC50s of 18 microM and 40 microM, respectively. The inhibitory effect of PCP and ketamine on alpha7 nAChRs, like that of kynurenic acid, were voltage independent. The behaviorally inactive PCP analog, 1-piperidinocyclohexanecarbonitrile (PCC), had no effect on alpha7 nAChRs. Conclusion: The present results lend support to a unifying hypothesis that schizophrenia is a multifactorial disorder that involves changes in the dopaminergic, glutamatergic and nicotinic cholinergic systems in the brain. Support: USPHS grant NS25296; Janssen Pharmaceutics Research Foundation.

02.035

MODULATION OF ALPHA-7 NICOTINIC RECEPTOR CURRENTS BY SYNAPTIC ACTIVITY IN HIPPOCAMPAL NEURONS. H. R. Santos 1*, H. S. Ribeiro 1, E. X. Albuquerque 1-2, N. G. Castro 1. 1 Depto. de Farmacologia Básica e Clínica, ICB-UFRJ, Rio de Janeiro, RJ; 2 Dept. of Pharmacol., Univ. of Maryland Sch. of Medicine, Baltimore, MD, USA.

Introduction: Neuronal nicotinic receptors of the alpha-7 type are ion channels highly permeable to Ca²⁺ located both pre- and postsynaptically in the hippocampus. They modulate the release of both glutamate and GABA, suggesting a role in the control of excitability, and their dysfunction has been linked to Alzheimer's and other neurological diseases. We investigated the feedback regulation of the receptor by synaptic activity. **Methods:** Alpha-7 whole-cell currents were evoked by fast pulses of acetylcholine 1mM in cultured rat hippocampal neurons under patch clamp. Drugs were pre-incubated in the culture medium for 24h. Over 25 neurons were tested in each treatment group and in paired controls. **Results:** Mean current amplitude increased 2.2 to 5.5 times after a 24-h exposure to high extracellular K⁺ (40mM), and was reduced by 37% after blockade of Na⁺ channels with tetrodotoxin 0.9uM (P<0.01). The GABA_A antagonist picrotoxin 100uM caused marked epileptiform circuit excitation but, unlike high K⁺, led to a reduction of alpha-7 currents by 44% (P<0.05). The AMPA/KA antagonist DNQX 10uM suppressed excitatory currents but had no significant effect on alpha-7 responses. **Discussion:** The mechanisms underlying the opposing effects of high K⁺ and TTX may be other than unespecific changes in membrane potential and Ca²⁺ entry. The data suggest that alpha-7 receptor function could be under selective trophic control by GABAergic synaptic activity. (PRONEX 420/96, CNPq)

02.036

ROLE OF PHOSPHODIESTERASES (PDE) IN NEURONAL DEATH INDUCED BY GLUTAMATE. S. O. Alves*, L. Brazil-Más, N. G. Castro. Depto. de Farmacologia Básica e Clínica, ICB-UFRJ. CCS bloco J Ilha do Fundão 21941-590 Rio de Janeiro, RJ.

Introduction: Cyclic AMP and cGMP have been shown to affect glutamate-induced damage (GID) in central neurons, but whether they contribute to toxicity or protection is not clear. We have investigated the role of several PDE isoforms and of the complex interactions between cAMP and cGMP in GID, in an attempt to identify useful drug targets for neuroprotection in cerebral ischemia and neurodegenerative diseases. **Methods:** Cultured rat cortical neurons (14-17d) were exposed to Glu 200uM + Gly 10uM for 5min, and GID was evaluated by an assay of lactate dehydrogenase released 4h later. **Results:** The NO donor SNAP, which is known to stimulate cGMP production, had a dual effect, potentiating GID to 157.8 +/- 16.8% at 30uM, while reducing GID to 76.8 +/- 15.0% at 300uM (n=3). The PDE2 antagonist EHNA 30uM reduced GID to 65.5 +/- 4.5% by itself, and to 37.1 +/- 13.4% when combined with forskolin (FK, 10uM, n=4). In the

presence of EHNA 30uM, SNAP no longer potentiated GID at 30uM, and actually showed synergism with EHNA, reducing GID to 20.2 +/- 3.5% at 300uM (n=3). The PDE4 antagonist rolipram 2uM was not consistently effective alone, and rolipram + FK only reduced GID to 78.3 +/- 5.6%. The PDE antagonists vinpocetine, milrinone, and zaprinast were not significantly effective against GID. **Discussion:** The data suggest that the activity of cGMP-stimulated PDE (type 2) modulates GID, most likely by affecting cAMP levels. The complex effects of cGMP on PDE2 may help explaining the controversy on the role of the NO-cGMP pathway in GID. (PRONEX 420/96, CNPq)

02.037

NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF NOVEL CONFORMATIONALLY RESTRICTED AMINO ACIDS. R. R. B. Caruso 1*, S. O. Alves 1, E. C. A. Nunes 3, A. G. Dias 3, P. R. R. Costa 2, N. G. Castro 1. 1 Depto. de Farmacologia Básica e Clínica ICB, UFRJ, CCS bloco J Ilha do Fundão 21941-590 Rio de Janeiro, RJ; 2 NPPN, UFRJ; 3 Instituto de Química, UERJ.

Introduction: Four heterocyclic amino acids (AAs, 2 piperidinic and 2 morpholinic) were designed, synthesized, and tested aiming at an activity against glutamate-induced damage (GID). **Methods:** Cultured rat cortical neurons were exposed to Glu 200uM + Gly 10uM for 5min, and GID was evaluated by an assay of lactate dehydrogenase released 4h later. Whole-cell currents were evoked by fast-switching perfusion of cultured rat hippocampal neurons under patch clamp. **Results:** None of the 4 AAs was toxic to cortical neurons when applied alone for 4h (50-500uM). When co-applied with Glu, the two piperidinic AAs and one morpholinic AA inhibited GID, but with IC50 above 100uM. The morpholinic AA EC08 was more active, with an IC50 of 12.1 +/- 5.1uM (n=2). The NMDAR antagonist MK-801 completely prevented GID, but the AMPA/kainate antagonist DNQX had no effect. EC06 and EC08 were tested by patch-clamp in hippocampal neurons. Currents evoked by Glu 10uM + Gly 10uM at -60mV were not altered by EC06 10uM, and EC08 10uM showed only a barely detectable inhibition (n=6). EC08 10-50uM did not inhibit currents evoked by NMDA 10uM + Gly 10uM (n=6) or by kainate 50 uM (n=6). **Discussion:** EC08 protected cortical neurons against damage mediated by NMDAR activation, but did not inhibit NMDA-evoked currents in hippocampal neurons. This AA may either target cortical Glu receptors selectively or have a neuroprotective mechanism unrelated to Glu receptors. (PRONEX 420/96, CNPq)

02.039

TOLERÂNCIA À NICOTINA NO TREMOR INDUZIDO PELA OXOTREMORINA. Fonseca, A. S., Santos, R., Depto de Farmacologia, UERJ, RJ.

Introdução: receptores nicotínicos apresentam tolerância após exposição à nicotina (NICO). A oxotremorina (OXO) induz tremor em animais de laboratório e é utilizada como modelo de tremor parkinsoniano. O objetivo deste trabalho foi avaliar

liar a tolerância à nicotina no tremor induzido pela OXO. **Métodos:** ratos Wistar (n=18), pré-tratados com 1,0mg/kg de NICO, após 1h, receberam diferentes doses de NICO (0,1; 0,5 ou 1,0mg/kg). Outro grupo (n=18), pré-tratado com 1,0mg/kg de NICO por 8 dias, 24h após recebeu NICO (0,1; 0,5 ou 1,0mg/kg). Após 10 minutos dos últimos tratamentos foi administrada a OXO (0,50mg/kg), sendo o tremor induzido registrado em sistema computadorizado por 10 minutos e feita a análise das amplitudes e frequências. Como grupos controles (n=24), animais pré-tratados com veículo (V) ou pré-tratados com NICO (N) nos seguintes esquemas: V+V, V+N e N+V, nas condições aguda e crônica descritas. **Resultados:** amplitudes de tremor induzido pela OXO com pré-tratamento agudo (NICO 1,0mg/kg) foram: 0,008 ± 0,003N (0,1 mg/kg), 0,011 ± 0,001N (0,5mg/kg), 0,012 ± 0,003N (1,0mg/kg), 0,004 ± 0,002N (N+V) e 0,010 ± 0,001N (V+V); com pré-tratamento crônico (NICO 1,0mg/kg) foram: 0,006 ± 0,001N (0,1 mg/kg), 0,008 ± 0,001N (0,5mg/kg), 0,011 ± 0,001N (1,0mg/kg), 0,006 ± 0,001 (N+V) e 0,010 ± 0,001N (V+V). O pré-tratamento com 1,0mg/kg de NICO aboliu o efeito redutor das diferentes doses de NICO sobre o tremor induzido pela OXO. As frequências de tremor não apresentaram alterações. **Discussão:** Ocorreu tolerância aos efeitos da nicotina no tremor induzido pela OXO após o pré-tratamento agudo ou crônico com NICO.

02.040

EFFECT OF NANDROLONE DECANOATE ON THE NEUROMUSCULAR JUNCTION OF RATS SUBMITTED TO SWIMMING. ¹Cavalcante*, W.L.G.; ²Dal Pai-Silva, M.; ³Gallacci, M. Departamentos de ¹Farmacologia e ²Morfologia, IB, UNESP, Botucatu.

Introduction: This study evaluated the influence of the nandrolone decanoate (Nand) on functional and morphological aspects of the neuromuscular junction of rats submitted to swimming. **Methods:** Male Wistar rats were grouped in sedentary (S), sedentary + Nand (SN), trained (T) and trained + Nand (TN). Physical training was swimming sessions (load 2%), 5 days/week, 60 minutes/sessions/4 weeks. Both SN and TN rats received 3 mg/kg/day (sc), 5 days/week. After 4 weeks rats were killed and the complex sciatic nerve-extensor digitorum longus (EDL) muscle was isolated. Indirect twitches were evoked by supramaximal strength pulses (0.5 msec and 0.5 Hz) and recorded by a polygraph. The safety margin of neuromuscular transmission was determined from the resistance to the blockade induced by pancuronium (Panc). EDL muscles were submitted to a preliminary histological analysis (hematoxylin-eosin; NADH-TR). **Results**

Rats	S	SN	T	TN
Parameters				
Body weight (g)	366 ± 5 a	348 ± 8 b	323 ± 6 c	315 ± 8 d
Twitches (g/g)	15.8 ± 1.3 a	19.8 ± 1.9 b	18.8 ± 1.6 a	22.1 ± 2.1 b
Resistance to Panc (7x10 ⁻⁷ M) (%)	72.7 ± 2.8 bc	58.2 ± 4.0 a	80.5 ± 4.0 bc	84.0 ± 4.0 c

Different letters indicate significant differences. ANOVA Two Ways, p<0.05.

Histological analysis did not reveal apparent changes in EDL muscles.

Discussion: Although Nand decreased the body weight of both sedentary and trained rats, it increased the muscle force of these animals. In addition, Nand decreased the safety margin of neuromuscular transmission of sedentary rats, but

did not affect that of trained rats.
Supported: FAPESP.

02.041

INHIBITION OF GABA AND DOPAMINE UPTAKE BY *Tityus serrulatus* VENOM AND ITS NEUROTOXINS T_sTX-I and T_sTX-V. Cecchini, A.L.^{a,b,c}; Vasconcelos, E.^a; Giglio, J.R.^b; Amara, S.G.^c; Arantes, E.C.^a - ^aDepto. Física e Química, FCFRP-USP, ^bDepto. Bioquímica e Imunologia, FMRP-USP/Ribeirão Preto-SP, Brazil and ^cVollum Institute, HHMI, Oregon Health & Science University, Portland-Oregon, USA

INTRODUCTION: Scorpion venoms contains toxins that have well-established actions on the function of ionic channels in excitable cells. However, the effects of these toxins on neurotransmitter transport have not yet been examined. This study evaluates the effects of *Tityus serrulatus* scorpion venom (TsV), T_sTX-I (β-toxin) and T_sTX-V (α-toxin), on GABA and dopamine (DA) uptake in isolated rat brain synaptosomes.

METHODS AND RESULTS: T_sTX-V and T_sTX-I were purified from TsV by ion exchange chromatography (T_sTX-I) plus reverse phase HPLC (T_sTX-V). TsV and its toxins were assayed on cortical and striatal synaptosomes for ³H-GABA and ³H-DA uptakes. TsV (0.43 ng/mL) inhibited both GABA and DA uptake (~50%). T_sTX-V showed IC₅₀s = 9.37 nM and 22.2 nM for GABA and DA uptake, respectively. T_sTX-I inhibited only ³H-DA uptake IC₅₀ = 28.41 nM. The inhibitory effects of TsV and its toxins were still observed when external Ca²⁺ was replaced by Sr²⁺-EGTA, but not when synaptosomes were pre-treated with TTX. T_sTX-V did not inhibit ³H-GABA uptake in COS-7 cells expressing GAT-1 or GAT-3 transporters.

DISCUSSION AND CONCLUSION: TsV and its toxins appear not to affect directly transporters expressed in heterologous expression systems, including COS-7 cells, but can inhibit GABA and DA transport activity in a Ca²⁺-independent manner in native systems such as synaptosomes.

SUPPORT: FAPESP, CAPES

02.042

ESTUDO DA ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE DE IMIDAS CÍCLICAS. Leonor Mazzambani¹, Amanda F. Furlani¹, Débora C. Goulart¹, Vânia Floriani¹, Valdir Cechinel Filho¹ e De-Souza, M.M.¹. 1- Universidade do Vale do Itajaí- UNIVALI/FAQFAR/NIQFAR- Itajaí/SC

Introdução: Dando continuidade ao *screening* farmacológico de compostos imídicos sobre o SNC, nós investigamos o efeito das imidas em dois modelos de convulsão. Métodos: camundongos Swiss Webster (25-35 g, N=8-10) foram submetidos ao modelo da convulsão induzida por pentilenotetrazol (CPTZ) e por estricnina (MCE). Os animais foram pré-tratados com as imidas NFM, NO₂NFM e MeNFM (60 mg/kg, i.p) e Fenobarbital (FEN, 50mg/Kg) antes da indução da crise com PTZ (75 mg/kg, i.p.) e estricnina (4 mg/kg, i.p.). Imediatamente após a administração do PTZ ou ST foi cronometrado a latência para crise convulsiva até 60 min. Resultados e Discussão: No CPTZ todos os composto aumentaram o limiar para a crise convulsiva (NO₂NFM= 286± 37 ;

MeNFM = 246±20; NFM= 1101 ±28) comparado ao controle (70±2.8) mas, nenhum com efeito semelhante ao FEN = 1128±12.4. Já no MCE o composto mais eficaz em aumentar a latência foi MeNFM = 256±26 seguido de NO₂NFM=226±27 e NFM= 203±28. Os dados nos permitem sugerir que em ambos os testes de convulsão os compostos são eficazes, porém com eficácias modelo seletiva. No CPTZ NFM>, NO₂NFM > MeNFM em aumentar a latência para a crise. Entretanto, no MCE NO₂NFM > MeNFM>NFM em termos de eficácia. Experimentos estão sendo conduzidos para determinar o mecanismo da ação anticonvulsivante de tais compostos nos dois modelos estudados.

Agradecimentos: Programa de bolsas PIGP da UNIVALI

02.043

PARTICIPAÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES NOS EFEITOS PRODUZIDOS PELA TOXINA T_sTX ISOLADA DO VENENO DO ESCORPIÃO *Tityus serrulatus*. Nencioni, A.L.A.¹; Lebrun, I.²; Dorce, V.A.C.¹ - Laboratórios de ¹Farmacologia, e ²Bioquímica e Biofísica, Instituto Butantan, São Paulo, Brasil

Introdução: Os venenos escorpiônicos são compostos, entre outras substâncias, por toxinas que atuam em canais iônicos podendo causar uma liberação anormal de neurotransmissores. A T_sTX é uma toxina isolada do veneno do escorpião *Tityus serrulatus* e trabalhos anteriores mostraram que a injeção intra-hipocampal desta em ratos causou alterações eletrográficas e histopatológicas semelhantes ao que se observa após injeção de agonistas de aminoácidos excitatórios sugerindo o envolvimento destes nos efeitos da toxina. Metodologia: Os animais foram submetidos à cirurgia estereotáxica para implante de cânulas para microdialise ou para injeção e eletrodos para registro da atividade elétrica cerebral. Resultados: As dosagens neuroquímicas mostraram um aumento significativo nos níveis de glutamato e variações nos níveis de glicina após a administração intracerebral da toxina. Os níveis extracelulares de DOPAC, 5-HIAA e GABA também foram determinados mas nenhum deles se alterou. Utilizando-se os antagonistas de receptores glutamatérgicos ionotrópicos MK-801, AP-5 e CNQX obteve-se um bloqueio parcial ou total dos efeitos eletrográficos e neurodegenerativos da toxina. Da mesma forma os antagonistas de receptores glutamatérgicos metabotrópicos AP-3 e MCPG foram efetivos na prevenção da morte neuronal hipocampal e no bloqueio das descargas, respectivamente. Conclusão: Estes resultados indicam, portanto, a participação dos aminoácidos excitatórios nos efeitos da toxina.

Apoio Financeiro: FAPESP, CNPq, Fundação Butantan

02.044

EFEITO SEDATIVO DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DE *Equisetum arvense*. Do Monte, F.H.M.¹; Russi, M.A.¹; Lanziotti, V.M.N.B.¹; Santos Jr., J.G.². 1- Dep. de Morfofisiologia, Lab. de Farmacologia, Universidade do Estado de Santa Catarina. 2- Dep. de Psicobiologia, Lab. de Neurofisiologia, Universidade Federal de São Paulo.

Introdução-Relatos na literatura indicam uma sintomatologia central em equinos e ruminantes intoxicados naturalmente por *E. arvense*, desta forma seria interessante estudar os efeitos da administração do extrato hidroalcolico (EHA) da planta em modelos animais. Materiais e Métodos-ratos (n=8) wistar machos (250-350 g) foram tratados com salina ou EHA nas doses de 50,100,200 e 400 mg/kg I.P. Após 30 min. foram submetidos aos testes do campo aberto, rotarod e potencialização do tempo de sono induzido pelo pentobarbital, conforme metodologia padrão. Resultados-O EHA nas doses de 200 e 400 mg/kg diminui o comportamento de auto-limpeza e atividade exploratória no campo aberto, assim como o tempo de permanência e número de quedas na barra giratória do rota-rod. Constatou-se ainda um prolongamento no tempo de sono.

Grupos	Campo aberto		Rotarod		Tem. de sono	
	Quedas	Tempo (s)	Tempo (s)	Tempo (s)	Lat. Sono (s)	Tempo (min)
Salina	59.2±4.4	6.2±0.8	410.7	0 (1-0)	169.2±5.4	133.2±5.9
EHA 50	49.8±9.4	8.1±0.7*	350.4*	1 (0-0)	161.3±7.7	158.2±14.6
EHA 100	43.2±3.4	10.9±0.3**	309.0.2**	1 (0-0)	157.2±15.7	157.6±8.5
EHA 200	27.4±6.8**	10.2±0.2**	318.0.4**	3 (0-3)	51.5±14.3*	101.4±27.9
EHA 400	11.1±3.2**	10.1±1.1**	440.2**	3 (0-3)	21.5±7.2*	202.2±10.2*

* p<0.005 ** p<0.0001 (ANOVA teste e Bonferroni/Dunn post-hoc)

Conclusão-O *E. arvense* promove uma depressão do SNC caracterizada por sedação, hipnose e relaxamento muscular.

02.045

PROPRIEDADES ANTICONVULSIVAS DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DE *Equisetum arvense*. Russi, M.A.¹; Do Monte, F.H.M.¹; Lanziotti, V.M.N.B.¹; Santos Jr., J.G.², Augustine, P.E.³ 1- Dep. de Morfofisiologia, Lab. de Farmacologia, Universidade do Estado de Santa Catarina. 2- Dep. de Psicobiologia, Lab. de Neurofisiologia, Universidade Federal de São Paulo. 3- Médico Psiquiatra.

Introdução –a observação em nosso laboratório de um efeito depressor central do Extrato Hidroalcolico (EHA) de *Equisetum arvense* abriu a hipótese para avaliação dos efeitos anticonvulsivantes do EHA em ratos submetidos ao modelo de convulsão induzida pelo pentilenotetrazol. Materiais e Métodos -ratos (n=8) wistar machos (250-350 g) foram tratados com salina ou EHA nas doses de 25,50,100,200 e 400 mg/Kg I.P. Após 30 min. foi administrado pentilenotetrazol (60mg/Kg, IP), e avaliou-se por 30 min. os seguintes parâmetros: Latência de convulsão, Lat. de morte, % de animais que apresentaram crises, severidade da crise e % de sobrevivência. Resultados e Discussão –o EHA em todas as doses utilizadas aumentou a latência de convulsão. Exceto a dose de 25 mg/kg, as demais diminuíram a severidade da convulsão. Em doses elevadas (200 e 400 mg/kg) verificou-se uma diminuição na % de animais que apresentaram crises.

Grupos	Severidade	Morte (%)	Convulsão (%)	Lat. de Morte (s)	Lat. 1. ^a Convulsão (s)
Salina	3.5 (4.3)	12	100	165±14.9	87±11
EHA(25 mg/kg)	3 (3-0)	12	75	1698±102	704±290 *
EHA(50 mg/kg)	2 (3-0) *	0	88	1800±0	349±208 *
EHA(100 mg/kg)	2 (2-0) **	0	88	1800±0	378±205 *
EHA(200 mg/kg)	1 (2-0) **	0	50 *	1800±0	1105±263 **
EHA(400 mg/kg)	0 (2-0) **	0	25 **	1800±0	1446±231 **

*P<0.05 ** P<0.01 Kruskal-Wallis test / Mann-Whitney post-hoc
*P<0.05 ** P<0.01 chi-square test

Conclusão – Estes resultados demonstram uma marcante ação anticonvulsivante do *E. Arvense*.

02.046

FACILITATION OF SOCIAL OLFACTORY MEMORY BY ETHANOL IN RATS. INVOLVEMENT OF OPIOID SYSTEM. Prediger, RDS and Takahashi, RN. Departamento de Farmacologia, UFSC, Florianópolis, SC.

Introduction: There is evidence that ethanol (EtOH) impair performance on spatial memory tasks while sparing or even facilitating performance on nonspatial tasks. EtOH interferes with many neurotransmitter systems in the CNS, among others, the opioid system. The social recognition test, based on the recognition of a juvenile rat by an adult conspecific after two successive presentations (5min each) separated for a delay period, was used to investigate the effect of EtOH on the short-term olfactory memory and if this action is related to the opioid system. **Methods:** Adult male rats were treated with saline or EtOH (0.5, 1.0 or 2.0g/Kg, IP or oral) immediately after the 1st pres and were exposed to the same or a different juvenile rat after different intervals. To evaluate the influence of temporal factor, the EtOH (1.0g/Kg, IP) was administered 0, 15, 30 or 60min after the 1st pres. The participation of the opioid system was investigated through the coadministration of EtOH (1.0g/Kg, IP) with naloxone (1.0mg/Kg, IP). **Results:** EtOH via IP or oral promoted a dose dependent reduction of investigation time during the reexposure to the same juvenile at a 120min. Only at the highest dose (2.0g/Kg), EtOH acted in a nonspecific way, i.e. reducing the investigation time of a same juvenile to the same extent as that of a different juvenile. EtOH (1.0g/Kg, IP) extended the recognition ability of the adult rat for a period of 4 to 6h when administered 0, 15 or 30min, but not 60min after the end of the 1st pres. The coadministration of naloxone reversed the memory-enhancing effect of EtOH, while it was devoid of effect when administered alone. **Conclusions:** Acute low doses of EtOH improve the olfactory memory in rats, and this action is, at least in part, related to opioid system. Apoio financeiro: CNPq

02.047

EFEITO DA FINASTERIDA E DA INDOMETACINA NA TOLERÂNCIA RÁPIDA AO ETANOL. ¹Barbosa, A.D.E., ²Morato, G.S., ¹Depto de Ciências Naturais, FURB; ²Depto de Farmacologia, UFSC, SC, Brasil.

Introdução: Estudos prévios de nosso laboratório mostraram a participação de neuroesteróides na tolerância rápida (TR) ao etanol. Pesquisas recentes demonstram um papel significativo para os neuroesteróides nos efeitos do etanol utilizando-se inibidores de enzima da formação de neuroesteróides. No presente estudo investigamos os efeitos da inibição da síntese de neuroesteróides na TR ao etanol. **Métodos:** camundongos Suíços machos receberam salina, finasterida (12,5, 25,0 ou 50,0 mg/kg i.p.) ou indometacina (0,1 ou 0,3 mg/kg i.p.), respectivamente. Após 1,5 hr ou 20 min, cada grupo recebeu etanol (2,25 g/kg i.p.) ou salina e o prejuízo motor foi avaliado aos 30, 60 and 90 min, no rota-rod. Após 24 h todos os camundongos foram tratados com etanol (2,25 g/kg i.p.) e foram testados no rota-rod. **Resultados:** O tratamento prévio com finasterida blo-

queou, enquanto que a indometacina não bloqueou a TR ao etanol (29%) ($p < 0,05$; ANOVA + Tukey). **Discussão:** A inibição da enzima 5 α -redutase pela finasterida resultou no bloqueio da TR ao etanol. Esse efeito da finasterida na TR pode estar relacionado com uma redução dos níveis de alopregnanolona (um modulador positivo do receptor GABA-A). Nossos resultados sugerem que o bloqueio da síntese de neuroesteróide pela finasterida bloqueia a TR ao etanol. Apoio parcial CNPq

02.048

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE NEUROESTERÓIDES ANTES E APÓS O TESTE SOBRE A TOLERÂNCIA AO ETANOL. ¹Barbosa, A.D.E., ²Morato, G.S., ¹Depto de Ciências Naturais, FURB; ²Depto de Farmacologia, UFSC, SC, Brasil.

Introdução: Estudos obtidos em nosso e em outros laboratórios sugerem que a tolerância rápida (TR) aos efeitos do etanol é inibida por drogas que prejudicam a memória e estimulada por drogas que melhoram a memória. Além disso, trabalhos mencionam que os neuroesteróides moduladores positivos do receptor GABA-A prejudicam a memória, enquanto aqueles com influência negativa neste receptor, melhoram a aprendizagem e memória. No presente estudo investigamos a importância do fator cognitivo na modulação da TR por neuroesteróides. **Métodos:** Experimento 1: camundongos Suíços machos receberam salina, sulfato de pregnenolona (PS; 0,08 mg/kg i.p.) ou epipregnanolona (EPI; 0,15 mg/kg i.p.), respectivamente. Após 30 min, cada grupo recebeu etanol (1,9 ou 2,25 g/kg i.p.) ou salina e a incoordenação motora foi avaliada aos 30, 60 and 90 min no rota-rod. Após 24 h todos os animais receberam etanol (1,9 ou 2,25 g/kg i.p.) e foram testados. Experimento 2: foi seguido um procedimento similar àquele usado no experimento 1, exceto que no Dia 1, grupos de animais foram previamente tratados com PS na dose de 0,15 mg/kg, EPI na dose de 0,30 mg/kg e etanol na dose de 4,0 g/kg e a resposta hipotérmica foi medida aos 30, 60 e 90 min. Após 24 h, todos os animais receberam etanol nas doses de 2,0 ou 2,5 g/kg. **Resultados:** O PS (27%) facilitou e a EPI (28%) bloqueou a TR ao etanol quando administrados antes do teste, mas não quando administrados após o teste ($p < 0,05$; ANOVA + Tukey). **Discussão:** Nossos resultados sugerem que o PS e a EPI, respectivamente, só são capazes de facilitar ou bloquear a TR ao etanol se forem administradas no animal antes da prática enquanto intoxicados, no primeiro dia do experimento. Apoio parcial CNPq

02.049

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE ANTAGONISTAS DO RECEPTOR NMDA NA FACILITAÇÃO DA TOLERÂNCIA RÁPIDA AO ETANOL INDUZIDA POR D-CICLOSERINA (DCS). Wazlawik, E.; Morato, G.S., Farmacologia, UFSC-SC.

INTRODUÇÃO: Em trabalhos anteriores demonstramos que a administração intracerebroventricular (icv) do co-agonista do receptor NMDA, DCS, facilitou e que o antagonista dizocilpina (MK-801) bloqueou a tolerância rápida à incoor-

denação motora induzida pelo etanol (E). No presente estudo foi avaliada a interferência da administração icv de ácido 7 cloro quinurênico (7 Clk) ou de MK-801 antes das injeções icv com DCS. **MÉTODOS:** Ratos machos Wistar (2,5-3m; N=8-10 por grupo) foram implantados com cânulas icv (AP= -0,8; ML= \pm 1,5; DV= -3,5mm), 5 a 7 dias antes dos experimentos. No dia 1 do teste, receberam E (2,7 g/Kg, 20% p/v., i.p.) ou salina (S), e após 25 min um dos tratamentos: S, DCS (20 nmol); 7 Clk (40 nmol); 7 Clk (40 nmol) + DCS (20 nmol); MK-801 (1 ou 4 nmol) + DCS (20 nmol). Antes e após 30, 60 e 90 min das primeiras injeções por via i.p., foi avaliada a coordenação motora dos animais no teste do plano inclinado (tilt plane). No dia 2 todos receberam E e foram avaliados como no dia anterior. **RESULTADOS:** O 7 Clk bloqueou totalmente a tolerância rápida à incoordenação motora ao etanol, bem como a facilitação da tolerância induzida pela DCS (S-S: 84,81 \pm 3,95; S-7Clk: 85,18 \pm 2,6; S-DCS: 76,44 \pm 3,74; S-7Clk-DCS: 82,57 \pm 7,6; E-S: 61 \pm 4,41; E-7Clk: 77 \pm 6,31; E-DCS: 37,56 \pm 5; E-7Clk-DCS: 67,88 \pm 6,79). O MK-801 na dose de 4 nmol associado com DCS igualmente bloqueou a tolerância rápida ao etanol (S-S: 82,76 \pm 4,08; S-MK-DCS: 90,43 \pm 1,49; E-S: 43,7 \pm 5,48; E-MK-DCS: 84,62 \pm 4,49) ($p < 5\%$; ANOVA + Tukey). **DISCUSSÃO:** Além de demonstrar que o sítio da glicina insensível à estricnina do receptor NMDA está envolvido na tolerância rápida ao etanol, os dados apresentados reforçam a possibilidade da participação deste receptor em processos envolvidos no abuso do etanol. Apoio parcial: CNPq.

02.050

THE ROLE OF NITRIC OXIDE-CYCLIC GMP AND SODIUM, POTASSIUM-ATPASE IN BEHAVIORAL SENSITIZATION BY FENCAMFAMINE. ¹Carolina Demarchi Munhoz, ¹Isaias Glezer, ²Ana Paula Natalini Araújo, ¹Elisa Mitiko Kawamoto, ²Cleopatra da Silva Planetta, ¹Roberto De Lucia, ¹Cristoforo Scavone. ¹Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo, São Paulo, SP, Brazil ²Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, UNESP, Araraquara-SP

Fencamfamine (FCF) is a Central Nervous System (CNS) stimulant that facilitates dopaminergic transmission through blockade of dopamine (DA) uptake and in part by increasing DA release from nerve terminals. The repeated administration of FCF and other amphetamine (AMPH)-like stimulants result in an altered behavioral response to the subsequent administration of the drug. Although the exact neural mechanisms involved in the behavioral sensitization have not been identified, several authors point to a function of GLU in the development of sensitization to AMPH and cocaine. The GLU-nitric oxide (NO) modulatory action on cyclic GMP and Na,K-ATPase activity were evaluated in the nucleus accumbens (NAc) of animals acutely or repeatedly treated with fencamfamine (FCF - 3.5 mg/kg). Behavioral sensitization occurs in long-term treated animals which was linked to an increase in NO-synthase activity (16.3 \pm 0.6 pmol/mg protein.min) when compared to acute (12.3 \pm 0.3) and control groups (11.3 \pm 0.8). On sensitized animals there was also an increase in cyclic GMP levels (6.7 \pm 0.8

pmol/mg protein) comparing to the acute (4.7 ± 0.7) and control (4.5 ± 0.8) groups. Na,K-ATPase showed a similar activity in control (138.3 ± 19.4 nmol of Pi/mg protein.min) and sensitized animals (132.5 ± 18.3), but was reduced in acute treated rats (51.2 ± 13.4). These results led us to suggest that sensitization induced by FCF is probably linked to a modification in Na,K-ATPase activity through NO-cyclic GMP, leading to changes in neuronal excitability related to pharmacological stimulation on the NAc. FAPESP CNPq and *Bunka grant/Sumitomo Bank

02.051

INTERFERÊNCIA DA CAFEÍNA NO INÍCIO E DURAÇÃO DO TEMPO DE SONO INDUZIDOS PELO ETANOL. Bispo Cl¹, Costa AMR¹, Carvalho RA^c, Cavalcante FLM¹, Noro dos Santos S¹, Ferreira VMM^{1*}. ¹Dept. de Fisiologia, Laboratório de Farmacologia, CCB, Universidade Federal do Pará. ²Instituto Evandro Chagas, Belém-PA.

Introdução: A cafeína é popularmente conhecida por interferir com o tempo de sono de algumas pessoas, provavelmente devido a maior estimulação central. Neste estudo, procurou-se verificar mais detalhadamente de que forma esse importante membro das metilxantinas, presente no café, pode alterar o início e a duração do tempo de sono induzidos pelo etanol.

Métodos: Camundongos albinos machos, Suíços, com 3 meses de idade, provenientes do Instituto Evandro Chagas, foram divididos em grupos de 10 animais e injetados com salina ou cafeína (5, 10, 20-100 mg/kg, i.p.). Trinta minutos após o pré-tratamento, todos os animais foram administrados com 4 g/kg i.p. de etanol (20% p/v) e observados quanto a perda dos reflexos posturais e motores (início) e efeito narcótico (tempo de sono).

Resultados: Os animais com etanol começaram a dormir em um tempo de aproximadamente 2 min. e permaneceram dormindo cerca de 87 min. O início do tempo de sono não foi afetado, entretanto, a associação do etanol com a cafeína (20 mg/kg) reduziu em 50% a duração do tempo de sono, enquanto que 100 mg/kg a inibição foi de 65%.

Conclusões: A cafeína mostrou interferir com a duração do tempo de sono induzido pelo etanol de uma maneira dependente da dose. Um dos prováveis mecanismos de ação parece envolver a inibição da atividade Gabaérgica. Entretanto, análises bioquímicas envolvendo algumas estruturas centrais implicadas com esses efeitos, entre elas o hipocampo, estão sendo analisadas.

02.052

EFEITOS DA NALTREXONA MICROINJETADA NO NÚCLEO ACCUMBENS SOBRE A TOLERÂNCIA RÁPIDA AO ETANOL. Rafael Koerich Varaschin e Gina Struffaldi Morato. Coordenadoria Especial de Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis - SC.

Introdução: A Naltrexona (NL) é um antagonista opioide não-seletivo que vem sendo empregado no tratamento do alcoolismo. Estudos mostram que a NL bloqueia a tolerância aguda ao etanol

(ET) e, quando injetada no núcleo accumbens (NAc), diminui o consumo de ET. Por estar o fenômeno da tolerância envolvido com o consumo excessivo de álcool e, pelo mecanismo da NL dever-se em grande parte a suas ações sobre o NAc, este estudo objetivou demonstrar o efeito da NL microinjetada no NAc sobre a tolerância rápida ao ET em ratos. **Métodos:** 44 Ratos Wistar, machos, de 3 – 3,5 meses foram submetidos a cirurgia estereotáxica para o implante de uma cânula no NAc. Depois de 7 dias recuperando-se, foram pré-tratados com NL (10 mcg/0,5 mL) ou salina (S) microinjetada no NAc. Após 5 min cada grupo foi subdividido e tratado com ET (2,7 g/kg i.p. 20% p/v) ou S. Os animais foram testados no plano inclinado em 15, 30, 45, 60 e 75 min após a injeção de álcool. Depois de 24hs todos os animais receberam apenas ET (2,7 g/kg) e foram retestados. **Resultados:** Em 30 min observou-se mais claramente os resultados: No dia 1, apenas ratos tratados com ET demonstraram prejuízo motor ($60,7 \pm 11,2$ e $72,1 \pm 10,6$; média \pm SEM grupos S+ET e NL+ET respectivamente). No dia 2, ratos tratados com S+ET demonstraram redução no prejuízo motor (ANOVA+LSD $P=0,024$), sugerindo tolerância. Os animais tratados com NL+ET não tiveram redução significativa no prejuízo motor ($65,0 \pm 9,8$ média \pm SEM). **Discussão:** O resultado sugere que a NL injetada no NAc bloqueia o desenvolvimento de tolerância ao ET neste modelo, porém, o mecanismo não é claro. Estudos envolvendo antagonistas opióides mais seletivos ou drogas que atuem em outros sistemas ainda são necessários. Apoio: CNPq

02.053

ESTUDO DO EFEITO DA TACRINA SOBRE A MEMÓRIA DE RATOS NO "TESTE DE RECONHECIMENTO ESPONTÂNEO DE OBJETOS" (SORT). Hornos AP, Murliki A, Pithan CH, Bernardi RB, Boff AL. Divisão de Farmacologia Básica e Clínica Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre

INTRODUÇÃO: Tacrina é inibidor reversível da acetilcolinesterase. Administrada a ratos jovens e velhos, aumentou significativamente os níveis extracelulares de ACh em ambos e melhorou a memória de curta duração dos ratos velhos no teste de reconhecimento espontâneo de objetos (SORT). Objetivamos estudar o efeito da tacrina sobre a memória declarativa (reconhecimento de objetos) e procedural (habituação) de curta e longa duração de ratos jovens, através do SORT. **MÉTODOS:** ratas Wistar (170 a 200 g) tratadas, por via oral, com 1ml/kg de solução fisiológica (SF, n=20) ou 3mg/kg de solução de tacrina (n=20) e submetidas ao treino do SORT após 30 minutos. Metade dos animais tratados com SF e tacrina foi testada após 1 minuto e o restante, após 24 horas. Registrou-se a duração do "cheirar os objetos", para cálculo da exploração, habituação e discriminação, e a duração do comportamento de auto-limpeza. A análise estatística utilizou testes de ANOVA-1 e 2 vias; $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Índices de exploração, no treino, e de habituação e discriminação de objetos, nos testes após 1 minuto e 24 horas não diferiram significativamente entre animais tratados com SF ou tacrina. A duração (seg.) do comportamento de auto-limpeza foi significativamente maior ape-

nas na sessão de teste após 1 minuto. **DISCUSSÃO:** A tacrina não modificou os comportamentos de ratos jovens durante o SORT, corroborando achados de outros autores. Por outro lado, a capacidade de discriminar objetos manteve-se após intervalos tão longos quanto 24 horas.

02.054

PREJUÍZO DO APRENDIZADO E MEMÓRIA INDUZIDO PELA RESERPINA EM RATOS AVALIADOS NO LABIRINTO AQUÁTICO. Miyoshi, E. e Takahashi, R.N. Departamento de Farmacologia, UFSC, Florianópolis, SC.

Introdução: A integridade do sistema dopaminérgico é de grande importância nos processos de aprendizado e memória. Trabalhos anteriores mostram que a lesão dos neurônios dopaminérgicos da substância negra com MPTP, modelo animal de parkinsonismo, produz prejuízos no aprendizado e memória de animais. Assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar se a depleção dopaminérgica induzida pela reserpina produziria alterações semelhantes no aprendizado e memória. **Métodos:** Ratos machos Wistar adultos foram tratados com reserpina (1,5 mg/Kg; s.c.) ou veículo. Depois de 24 horas, foi avaliado o desempenho desses animais em um labirinto aquático, versão com pista visual. Foram realizados 4 treinos por dia, durante 3 dias consecutivos, e a posição da plataforma visível foi alterada entre os treinos. Foram registradas as latências para o animal encontrar a plataforma. **Resultados:** Todos os grupos aprenderam a desempenhar a tarefa do labirinto aquático, pois houve uma redução na latência para encontrar a plataforma entre os dias ($F(2,24) = 19,48$; $p < 0,001$, ANOVA de 2 vias). Entretanto, os animais que receberam reserpina apresentaram uma latência maior para encontrar a plataforma ($F(1,12) = 7,16$; $p < 0,05$). **Discussão:** A administração de reserpina produz um prejuízo na tarefa do labirinto aquático, mostrando a importância do sistema monoaminérgico nos processos de aprendizado e memória. Estes resultados sugerem que uma metodologia menos invasiva, como a administração de reserpina, pode ser utilizada como um modelo animal de amnésia associada à doença de Parkinson. Entidades financiadoras: CAPES/CNPq.

02.055

MAZINDOL FACILITA O APRENDIZADO E MEMÓRIA NO LABIRINTO EM T ELEVADO EM CAMUNDONGOS. Batista, LC e Takahashi, RN. Departamento de Farmacologia, UFSC, Florianópolis, SC.

Introdução: Psicostimulantes como anfetamina, cocaína e mazindol (MZ), aumentam os níveis de dopamina na fenda sináptica e podem afetar processos de memória. Neste trabalho, verificou-se a ação do MZ, uma droga anorexígena amplamente consumida no Brasil, sobre a modulação da memória em camundongos submetidos ao labirinto em T elevado (LTE). **Métodos:** Foram realizados 2 experimentos no LTE, modelo que avalia a capacidade do animal em evocar uma situação aversiva (braços abertos), registrando-se 3 parâmetros: 1) Tempo de latência (TL) para

o animal deixar o braço fechado; 2) Comportamento de risco (CR), onde o animal perscruta os braços abertos mantendo o corpo no fechado; 3) Tempo de escape para o animal entrar no braço fechado. No Exp. 1, camundongos fêmeas (25-35g) foram pré-tratados com salina ou MZ (2,5, 5,0 ou 10,0 mg/Kg, IP), 5 min antes do treino, exposições sucessivas até a permanência no braço fechado por 300s, e 24h após, o teste sem tratamento. No Exp. 2, a injeção da salina ou MZ, ocorre logo após o treino, e o teste 24h depois, observando-se os mesmos parâmetros. Resultados: Exp. 1, no treino não houve diferença entre os animais controle e tratados. No teste, MZ (5mg/Kg), causou um aumento significativo do TL [F(3,28)=5.04;p=0.006], sem afetar os demais parâmetros, indicando que o MZ não influencia na aquisição da memória. Exp. 2, no teste ocorreu um aumento significativo do TL, MZ (5mg/Kg) [F(3,30)=8.69;p=0.0003], e no CR, MZ (2.5 e 10.0mg/Kg) [F(3,30)=5.07;p=0.006], indicando um efeito facilitatório da droga na consolidação da memória. Conclusão: O MZ facilita a consolidação da memória no LTE em camundongos, apresentando uma curva dose-resposta em "U" invertido, típica de substâncias que atuam em processos de memória. Apoio financeiro: CNPq.

02.056

TOLERÂNCIA AO EFEITO INIBITÓRIO DA ANFETAMINA SOBRE O COMPORTAMENTO MATERNAL: RELAÇÃO COM PARÂMETROS ENDÓCRINOS. ¹Valera, A.G.**; ²Oliveira, C.A.; ³Nasello, A.G. & ¹Felício, L.F. ¹Dep. de Patologia e ²Dep. de Reprodução Animal, FMVZ, USP e ³Dep. de Ciências Fisiológicas, FMSC, SP, Brasil.

Introdução: Já foi descrito que a anfetamina (AMPH) é capaz de inibir o comportamento maternal (CM) em ratos no 5º dia de lactação, mesmo em doses baixas (0,25 mg/kg) (FESBE 2001, p.42). O presente trabalho tem como objetivo verificar se uma segunda administração de AMPH, no 12º dia pós-parto, é capaz de produzir o mesmo efeito sobre o CM.

Métodos e Resultados: Ratas Wistar de 3 meses de idade receberam 2 injeções (s.c.) de AMPH (0,25 mg/kg) ou de salina, uma no 5º dia de lactação e a outra no 12º. Trinta minutos após a injeção, as ratas foram testadas para o CM, onde foram medidas as latências para a busca dos filhotes, agrupamento, ficar em posição de amamentação sobre os filhotes e comportamento materno total (CMT). Foram medidas também a distância total percorrida (DTP) no campo aberto, ao longo de 1 hora e as concentrações séricas de corticosterona (Cort), no 5º e no 12º dia de lactação, como mostram os resultados abaixo:

Parâmetro	Sal(5º dia)	AMPH(5º dia)	Sal(12º dia)	AMPH(12º dia)
CMT(s)	1342±82(36)	3106±265*(13)	1744±260(10)	2459±428(8)
DTP(m)	188±15(13)	197±11(11)	192±12(11)	203±14(11)
Cort(ng/ml)	380±22(9)	497±18*(9)	310±36(8)	364±33(8)

*p<0,05 (Teste t não pareado) em relação ao grupo sal (5º dia). Os números em parênteses representam o número de animais usados.

Conclusões: A AMPH, em uma dose baixa, só é capaz de inibir o CM e aumentar a concentração de corticosterona quando é administrada pela 1ª vez. Os dados sugerem que este efeito da AMPH pode ter relação com as concentrações séricas de corticosterona. Assim, a participação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal parece ser importante neste processo.

Apoio Financeiro: FAPESP; CNPq

02.057

A DIETA INFLUENCIA EFEITOS DO USO AGUDO E PROLONGADO DA COCAÍNA NO CAMPO ABERTO. M. Loebens, H.M.T. Barros, Farmacologia - FFFCMPA

Introdução: O efeito das substâncias psicoativas, e da maioria das drogas de abuso, dependem da dose, da apresentação, da via de administração e da frequência de uso, bem como, de fatores ambientais dentre os quais é importante considerar a alimentação dos indivíduos. Neste trabalho, estudamos a influência da dieta nas manifestações comportamentais agudas e de uso prolongado da cocaína no Campo Aberto. Métodos: Os animais (n=151) foram alimentados a partir do dia do desmame com dietas: normocalórica, hiperproteica (40%kcal proteínas), hiperglicídica (70%kcal carboidratos) ou hiperlipídica (50%kcal lipídios). Aos 60 dias de vida foram tratados com cocaína 15mg/kg ou salina 1ml/kg, intraperitoneal, por 14 dias. Foram submetidos ao campo aberto 30 minutos após, nos dias 1, 7 e 14 de tratamento, com filmagem dos testes para análise posterior. Resultados: Agudamente a cocaína aumentou a locomoção (F=84,35 p<0,05) e o levantar (F=27,60 p<0,05) e diminuiu a defecação (F=5,23 p<0,05), no campo aberto, sem haver interação com qualquer dieta. No dia 7, a cocaína aumentou a locomoção (F=69,50 p<0,05) e diminuiu a defecação (F=13,70 p<0,05), havendo interação com a dieta rica em carboidratos, para a qual a cocaína tem mais efeito hiperlocomotor na periferia (F=2,94 p<0,05). No dia 14, a cocaína aumentou a locomoção (F=53,10 p<0,05), havendo interação com as dietas ricas em carboidratos ou proteínas, com as quais a cocaína tem mais efeito hiperlocomotor na periferia (F=3,94 p<0,05). Discussão: Pela diferença de efeitos agudos e após uso prolongado de cocaína quando os indivíduos são alimentados com diferentes dietas pode-se propor que haja diferenciação no desenvolvimento de tolerância ou de sensibilização pela cocaína conforme os macronutrientes da dieta. (Apoio: CNPQ)

02.058

EFEITOS AGUDOS E DA ABSTINÊNCIA DA COCAÍNA NA ANSIEDADE: INFLUÊNCIA DA DIETA. M. Loebens, H.M.T. Barros Farmacologia - FFFCMPA

Introdução: A cocaína pode induzir ansiedade, quando do seu uso agudo ou prolongado e há diferenças entre os indivíduos na abstinência. Os efeitos das drogas de abuso dependem de fatores farmacológicos e ambientais, sendo importante considerar a alimentação. Estudamos a influência da dieta nos efeitos comportamentais agudos e na abstinência à cocaína no Labirinto em Cruz Elevado (LCE), um modelo de ansiedade. Métodos: Dois grupos de ratos foram alimentados desde o desmame com dieta normocalórica, hiperproteica (40%kcal), hiperglicídica (70%kcal) ou hiperlipídica (50%kcal). Aos 60 dias de vida foram tratados com cocaína 15mg/kg ou salina 1ml/kg, intraperitoneal, agudamente (n=80) ou por 15 dias (n=79). Para avaliação do efeito agudo da cocaína os ratos foram filmados no LCE, 30 min. após a administração. A ava-

liação de abstinência foi feita nos dias 1 a 5 após a suspensão do tratamento. Resultados: Houve aumento das antradas nos braços abertos (BA) e fechados (BF) pelos animais tratados com cocaína aguda (F=11,60 p<0,05), independente da dieta, sem alteração na %BA e do esticar. Na abstinência houve diminuição das entradas nos BA e BF pelos animais cocaína (F=45,07 p<0,05), havendo interação com as dietas (F=5,25 p<0,05). O efeito hipolocomotor da abstinência não ocorreu com a dieta glicídica e foi menor quando a dieta era lipídica. Os animais tratados com cocaína aumentaram a %BA (F=4,57 p<0,05) e fizeram menos esticar (F=10,96 p<0,05). Discussão: Agudamente a cocaína aumenta a locomoção, sem haver indução de ansiedade ou efeito ansiolítico. Na abstinência a cocaína diminui a locomoção, havendo diferenças quanto às dietas para este comportamento e há aumento da entrada nos BA, podendo refletir menor ansiedade na fase aguda da abstinência à cocaína. (Apoio: CNPQ)

02.059

A EXPOSIÇÃO DE RATOS NA FASE PRÉ-NATAL À ANFETAMINA DIMINUI A LOCOMOÇÃO, EM CAMPO ABERTO, APENAS DOS MACHOS. Valera, A.G.**; Silva, E.J.** & Felício, L.F. Dep. de Patologia, FMVZ, USP, SP, Brasil.

Introdução: Sabe-se que a exposição à cocaína durante o período pré-natal é capaz de modificar o comportamento estereotipado em ratos adultos (Neuropharmacology, 39: 599-610, 2000). O objetivo deste trabalho é verificar se o tratamento materno durante a prenhez com anfetamina (AMPH) é capaz de alterar a locomoção em ratos adultos, machos e fêmeas, quando estes são desafiados com AMPH. Métodos e Resultados: Ratas Wistar de 3 meses de idade foram tratadas com AMPH (1,0 mg/kg/dia) ou com salina, do 13º ao 20º dia da prenhez. Após o parto, a ninhada foi padronizada em 4 fêmeas e 4 machos por rata e os filhotes foram mantidos com a mãe até o dia do desmame. Ao completaram 100 dias de idade, os animais foram desafiados com 1,0 mg/kg de AMPH (s.c.), e trinta minutos após o tratamento foram colocados em uma arena de campo aberto, por 5 minutos, onde foi medida a distância total percorrida (DTP), o número e o tempo que o animal permaneceu levantado e fazendo grooming. O grupo de animais de mães tratadas com AMPH e desafiados com AMPH foi denominado AA e o grupo de animais de mães tratadas com salina e desafiados com AMPH foi denominado SA. A locomoção dos machos do grupo AA foi menor em relação ao grupo de machos SA (grupo AA vs. AS – 2788 cm x 4101 cm; P<0,05; teste t não-pareado), mas nenhuma alteração foi notada entre as fêmeas. Não houve, ainda, diferenças em relação ao comportamento estereotipado em nenhum dos grupos testados. Conclusões: Os dados sugerem que a AMPH, quando administrada no período pré-natal, pode alterar a neurotransmissão dopaminérgica, resultando em uma diminuição da locomoção. Entretanto, essas alterações parecem depender do sexo do animal, indicando uma provável diferença na plasticidade neuronal entre machos e fêmeas. Apoio Financeiro: FAPESP; CNPq; CAPES

02.060

ANÁLISE DA PRESCRIÇÃO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM UM HOSPITAL ESCOLA DE PORTO ALEGRE: ESTUDO PILOTO. Mazzotto AFT, Vieira EG, Ressler F, Antunes IVR, Marquardt AR, Kopittke L, Barros HMT (Farmacologia-FFCCMPA)

Introdução: Os benzodiazepínicos (BZD) estão entre os fármacos mais prescritos, sendo incomum a consideração de suas indicações, contra-indicações e interações medicamentosas. O objetivo do trabalho é avaliar o quanto esses parâmetros são levados em conta em enfermarias clínicas de hospital geral. **Materiais e Método:** Os dados foram levantados dos prontuários de pacientes internados nas enfermarias da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre através de protocolo aplicado por estudantes de medicina previamente treinados. **Resultados:** Das prescrições pesquisadas 23,8% incluíam BZD. Risco de interação medicamentosa foi observado em 30% das prescrições e indicação do uso de BZD em 18,75%. Em relação aos pacientes, 62,5% estavam internados por cardiopatias, 10% câncer, 10% miosite, 10% SIDA e 7,5% infecção. **Discussão:** Uma das indicações de uso de BZD é como adjuvante no tratamento de patologias clínicas acompanhadas de ansiedade, justificando as prescrições observadas. O não relato em prontuário de efeitos adversos e possíveis contra-indicações do uso dos BZD levantariam a dúvida se essas questões teriam sido consideradas. **Conclusão:** Podemos concluir que os BZD são bastante prescritos na prática clínica, supostamente com o objetivo de aliviar a ansiedade e diminuir a insônia em pacientes com patologias clínicas. Concluímos que a metodologia utilizada deve se adequar para avaliar o quanto as questões de interações medicamentosas e contra-indicações são observadas no momento da prescrição. **Apoio parcial:** CAPES/CNPq

02.061

PILOCARPINA MELHORA O DESEMPENHO DE ANIMAIS IDOSOS NO LABIRINTO AQUÁTICO. De Mello, N.; Carobrez, A. P. Departamento de Farmacologia, CCB, UFSC, Florianópolis, SC.

Introdução. Existem fortes evidências da participação dos receptores muscarínicos no aprendizado e memória e que também, prejuízos nessas funções estão muitas vezes relacionados com uma disfunção na transmissão colinérgica, principalmente em sujeitos idosos. Esse trabalho teve por objetivo verificar o efeito da estimulação dos receptores colinérgicos do tipo muscarínicos, pela pilocarpina (PILO), no desempenho de animais de diferentes idades, em uma tarefa no labirinto aquático (LA). **Métodos e Resultados.** Ratos Wistar machos, foram tratados com PILO em dose única de 300 mg/Kg com 3, 5, ou 11, meses de idade e treinados 30 dias após. A tarefa no LA consistia em encontrar uma plataforma fixa e submersa em uma piscina circular, partindo de 5 posições diferentes. 24 h após esse treino, os animais foram colocados no LA sem a plataforma. O tempo gasto para encontrar a plataforma no treino, e no quadrante correto onde estava a plataforma, foram tomados como índices de aprendizado e memória, respectivamente. A análise dos

grupos mostrou que os animais tratados com PILO aos 11 meses e testado aos 12, encontraram a plataforma, no treino, em menor tempo (186 ± 13 s) que o grupo controle (233 ± 14), e gastaram mais tempo no quadrante correto, no teste $24 \pm 1,3$ s que o controle $17 \pm 2,0$ s. Nos demais grupos não foram encontradas diferenças significativas. **Conclusões.** Nossos resultados preliminares indicam que a PILO é capaz de reduzir o prejuízo de aprendizado e memória relacionados com a idade em uma tarefa espacial no LA. **Apoio Financeiro:** CNPq, CAPES, FAPESP

02.062

MORFOLOGIA E CITOARQUITETURA DO NÚCLEO PARATRIGEMINAL DE RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS. K.P. De Brito, R.L. Smith and C.J. Lindsey. Dept. de Biofísica e Dep. de Anatomia, Universidade Federal de São Paulo, Brasil.

Introdução: Os conhecimentos neuroanatômicos acumulados até o momento prestam sustentação à possibilidade do núcleo paratrígemin (Pa5) desempenhar um importante papel nos processos vegetativos regulatórios, no controle funcional de reflexos cardiovasculares e na termorregulação corpórea. A presente investigação é para detalhar as características morfológicas e parâmetros de citoarquitetura do Pa5 de duas diferentes cepas de ratos. **Métodos:** Dez animais, sendo seis Wistar-Normotensos (NWR) e quatro Hipertensos (SHR), foram anestesiados e fixados com Paraformaldeído 4% para a realização de cortes em seções transversais ($30\mu\text{m}$), montagem em lâminas de vidro e coloração de acordo com o protocolo de Klüver Barrera. Imagens de microscopia de luz foram digitalizadas e analisadas com um sistema de aquisição de imagem integrado com software de análises de morfometria (MetaMorph). **Resultados:** O Pa5 de ratos NWR tem um comprimento comum de $1300\mu\text{V}$ $35\mu\text{m}$ e está composto de aproximadamente 200 neurônios multipolares e de células de glia em cada lateral do bulbo. O Pa5 de ratos SHR tem um comprimento comum de $1200\mu\text{V}$ $35\mu\text{m}$ e está composto de aproximadamente 300 neurônios multipolares e de células de glia em cada lateral do bulbo. Este núcleo é inserido em uma área de intensa neuropila composta de um entrelaçado de dendritos e axônios. Em sua porção caudal, o Pa5 de ratos NWR se apresenta como uma estrutura circular que muda de unilaminar a bilaminar (estrutura de aproximadamente $200\mu\text{m}$) em direção a porção rostral, já em ratos SHR, o Pa5 se apresenta como uma estrutura afilada e muito ramificada em direção ao núcleo espinhal trigeminal (Sp5), mudando de unilaminar a bilaminar em direção a porção rostral. **Suporte Financeiro:** FAPESP.

02.063

THE ROLE OF VANILLOID-SENSITIVE PRIMARY AFFERENT NEURONS IN THE RAT ILEUM. ¹Bricola, A.A.O., ¹Penteado, C.F., ¹Hyslop, S., ²Zanesco, A., ¹Antunes, E. & ¹De Nucci, G. ¹Dept. of Pharmacology, UNICAMP, Campinas, SP, ²Dept. of Physical Education, UNESP, Rio Claro, SP, Brasil.

Introduction and Goals: Neuropeptides from sensory fibers exert both excitatory and inhibitory effects on the rat gastrointestinal motility. The aim of this work was to investigate the effect of sensory fibers degeneration on the sensitivity of isolated rat ileum to CGRP, sodium nitroprusside (SNP), ATP and substance P (SP) and the content of ileal CGRP. **Methods:** Newborn Wistar rats were pretreated on the second day of life with capsaicin (25 mg/kg s.c.) or vehicle solution and after 60 days the animals were sacrificed. The responses for SNP (10 mM) and CGRP (0.1 μM) were obtained under pre-contracted with methacholine (1 μM) in the isolated rat ileum. The potency of ATP and SP was calculated by nonlinear regression. **Results:** ELISA assay demonstrated that neonatal capsaicin-treatment caused 84% of CGRP depletion in the rat ileum. The inhibitory response of SNP and CGRP in capsaicin group (37% and 15%, respectively) did not differ from the control group (39% and 12%, respectively). No changes in the potency (CTL: 6.34 ± 0.11 vs treated: 6.48 ± 0.09) and maximal responses (CTL: 63.3 ± 6.4 vs treated: 61.6 ± 4.4 mm) were found for SP. In contrast, capsaicin pre-treatment significantly reduced the potency (CTL: 2.57 ± 0.05 vs treated: 2.19 ± 0.06) and maximal responses for ATP (CTL: 89.3 ± 2.7 vs and treated: 65.6 ± 3.9 mm). **Conclusion:** Sensory fibers do not modulate the responsiveness of rat isolated ileum to CGRP, SNP and SP, but may regulate the NANC inhibitory response to ATP. **Financial Support:** FAPESP

02.064

PILOCARPINA PREVINE PREJUÍZOS DE APRENDIZADO RELACIONADOS COM A IDADE. De Mello, N.; Carobrez, A. P. Departamento de Farmacologia, CCB, UFSC, Florianópolis, SC.

Introdução. Muitos trabalhos têm mostrado que a dificuldade de aprendizado em animais idosos é resultado de um desequilíbrio de neurotransmissores, principalmente da acetilcolina. O objetivo desse trabalho foi verificar, se uma estimulação aguda dos receptores colinérgicos do tipo muscarínicos, pela pilocarpina (PILO), poderia provocar mudanças de longo prazo que influenciam no aprendizado e/ou memória de ratos testados no labirinto aquático (LA). **Métodos e Resultados.** Ratos Wistar machos, com três meses de idade, foram tratados com dose única de PILO (300 mg/Kg ip) e foram testados no LA 1, 3, 11, 15, ou 18 meses após. A tarefa consistia em encontrar uma plataforma fixa e submersa em uma piscina circular, partindo de 5 posições diferentes e, 24h após esse treino, os animais foram colocados no LA sem a plataforma. O tempo gasto para encontrar a plataforma e de permanência no quadrante correto, foram tomados como índices de aprendizado e memória, respectivamente. Os animais tratados com PILO e testados 1 ou 3 meses após, não apresentaram diferenças em relação ao controle porém, os animais que foram tratados com PILO aos 3 meses e testado aos 12, 18 ou 24 meses, encontraram a plataforma em menor tempo (181 ± 20 s) que os grupos controle (249 ± 16), e gastaram mais tempo no quadrante correto ($24 \pm 0,7$ s) que os controles ($15 \pm 1,1$ s). **Conclusões.** Nossos resultados preliminares indicam que, dose única de

pilocarpina provoca mudanças de longo prazo as quais, podem prevenir prejuízos no desempenho de ratos em um LA, a partir da idade em que esses começam a aparecer. Apoio Financeiro: CNPq, FAPESP, CAPES

02.065

EFEITO ANTINOCICEPTIVO DA PENTOXIFILINA (PTX) EM MODELOS EXPERIMENTAIS.

¹Vale M.L., ¹Benevides V.M., ²Sachs D., ²Ferreira S.H., ¹Rocha, F.A.C. ²Cunha F.Q. e ¹Ribeiro R.A. 1. Depto. de Fisiologia e Farmacologia, FM-UFC. 2. Depto. de Farmacologia FMRP-USP.

Introdução: Há evidências de que a PTX, uma metilxantina inibidora de fosfodiesterase usada no tratamento de doenças vasculares, tem ação terapêutica na redução do processo inflamatório por inibir a produção de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e óxido nítrico(NO). Sabendo-se que PTX modula a produção desses mediadores, o objetivo do trabalho foi avaliar o efeito da PTX em modelos de dor: contorções abdominais (CAs) induzidas por ácido acético (AAc), zymosan (Zy) ou iloprost (ILO), incapacitação articular em joelho de rato (IA) e teste da placa quente (TPq); e seu efeito sobre a produção de citocinas e NO por macrófagos (MO) estimulados *in vivo* com Zy.

Métodos e resultados: O pré-tratamento com PTX (0.1-45 mg/kg) inibiu as CAs induzidas por AAc (92%; $p < 0.01$) ou Zy (90%, $p < 0.01$) mas não as por ILO. O efeito antinociceptivo não é rever-

tido por naloxona (NX). A IA foi inibida pelo pré-tratamento com PTX (0.5-15 mg/kg; 60%; $p < 0.01$). No entanto não modificou o tempo de reação no TPq. O tratamento prévio com PTX (1.6 e 45 mg/kg) também inibiu a liberação de TNF- α , IL-1 β e NO no sobrenadante de cultura de MO *in vivo* (95%, $p < 0.01$; 95%, $p < 0.01$ e 100%, $p < 0.01$, respectivamente).

Conclusão: A PTX possui atividade antinociceptiva nos modelos de CAs e IA. Este efeito parece ser periférico, visto que não obteve efeito no TPq, e nem nas CAs induzidas por ILO. A antinocicepção parece não ter a participação de opioides endógenos, pois não é revertido por NX, mas é possivelmente resultado da inibição da produção de TNF- α e IL-1 β por MO residentes.

02.066

INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE INDUZIDA PELO FUKUGETIN, UM BIFLAVONÓIDE ISOLADO DAS FOLHAS DE *Rheedia gardneriana*. Araújo, R.¹; Fisher, T.¹; Guimarães, C.L.²; Cechinel-Filho, V.³; Vieira, R.A.¹; De Lima, T.C.M.⁴; 1. Depto. Farmácia, UNIVILLE; 2. DCF, FURB; 3. NIQFAR/CCS, UNIVALI; 4. FMC-CCB, UFSC.

Introdução: Em estudos prévios demonstramos que o extrato hidroalcoólico de *R. gardneriana* apresenta uma atividade tipo depressora do sistema nervoso central em camundongos, o que pode justificar a atividade anticonvulsivante atri-

buida pela medicina popular (Vieira *et al.*, *Anais da XVI ALF*, PT 10.180, 2000). No presente estudo investigou-se a ação anticonvulsivante e outras ações centrais do fukugetin, um biflavonóide isolado da *R. gardneriana*. Métodos: Camundongos suíços machos, previamente tratados (30 min, i.p.) com fukugetin (F) ou solução salina (C), foram submetidos aos testes de convulsão induzida por pentilenotetrazol 100 mg/kg s.c. (PTZ), comportamento estereotipado induzido por 10 mg/kg i.p. de apomorfina (CE), sono barbitúrico induzido por pentobarbital sódico 50 mg/kg i.p. (SB) e temperatura retal (TR). Resultados: O pré-tratamento com F 1 mg/kg aumentou tempo de hipótese dos animais no SB (C = 52,1 \pm 3,01; F = 126,2 \pm 12,39) e reduziu o tempo de duração no PTZ (C = 13,0 \pm 0,68; F = 7,0 \pm 0,72). A dose de 5 mg/kg aumentou a latência (C = 375,5 \pm 42,09; F = 556,3 \pm 59,91) e reduziu a duração das convulsões no PTZ (C = 13,0 \pm 0,68; F = 8,44 \pm 0,70). A dose de 10 mg/kg aumentou o tempo de duração (C = 13,0 \pm 0,68; F = 17,6 \pm 2,01) e o número de convulsões (C = 2,35 \pm 0,28; F = 4,3 \pm 0,83) no PTZ, reduziu o índice de estereotipia no CE (C = 14 \pm 1,51; F = 7,7 \pm 0,74) e a TR dos animais ($\Delta?$ = - 0,8). Conclusão: Os resultados sugerem uma atividade anticonvulsivante dependente da dose para o fukugetin, pois em doses maiores há um aumento da severidade das convulsões, além de efeitos que parecem envolver o sistema dopaminérgico. Estudos complementares estão sendo desenvolvidos para investigar a possível participação de vias dopaminérgicas nesses efeitos. Apoio Financeiro: UNIVILLE

Farmacologia Endócrina

03.001

CICLO CLARO-ESCURO AMBIENTAL E MELANONINA MODULAM A LIBERAÇÃO DE [3H]-GLUTAMATO ([3H]-GLU) INDUZIDA POR NICOTINA EM FATIAS DE CEREBELO DE RATO. Jussara M D Santos, Livia A Renó, Regina Pekelmann Markus. Departamento de Fisiologia, Universidade de São Paulo, Brasil.

Introdução: A liberação de [3H]-GLU induzida por nicotina (NIC) ou epibatidina é bloqueada por metililcaconitina, mas não por dihidro-beta-eritroidina (Santos et al., Anais da FESBE 2001, 322). Em outros tecidos a melatonina, hormônio que marca o escuro, é capaz de modular a capacidade de liberar neurotransmissores via estimulação nicotínica (Carneiro et al., JPET 259:614-619, 1991). **Objetivo:** Investigar a participação da melatonina na modulação da liberação de [3H]-GLU induzida por estimulação de receptores nicotínicos. **Métodos:** Ratos Wistar machos adultos (12h claro/12h escuro) tratados com propranolol (20 mg/Kg, ip.) ou salina (0,9%) 1h antes das luzes apagam, ou mantidos em luz constante por 48 h foram mortos 6 h após o apagar das luzes. Fatias de cerebelo (300 microM) foram incubadas com [3H]-GLU (8 nM, 5 min), perfundidas com solução nutritiva (0,6 ml/min, 10 min) e estimuladas com NIC 10 nM (2 min). Os resultados foram expressos como porcentagem do conteúdo de [3H]-GLU imediatamente antes da adição de NIC. **Resultados e Conclusão:** NIC aumentou a liberação de [3H]-GLU em $55.6 \pm 10.5\%$, $n = 7$ acima do basal. Este aumento foi reduzido em 50% quer pelo tratamento com propranolol, quer mantendo os animais em claro constante. Os dados sugerem que a redução da produção de melatonina pela glândula pineal, através do bloqueio dos adrenoreceptores beta ou da liberação de noradrenalina pelo nervo conário, resultam em redução da capacidade de colinoceptores nicotínicos induzirem a liberação [3H]-GLU. **Suporte financeiro:** FAPESP, CNPq, JMS e LAR – bolsistas FAPESP

03.002

ALTERAÇÕES REPRODUTIVAS EM RATOS MACHOS EXPOSTOS PERINATALMENTE À PICROTOXINA. ¹Yasuhara, F.; ²Silva, A. A. M. R.; ¹Pereira, O. C. M.; ¹Farmacologia, UNESP-Botucatu, ²Fisiologia, FM-RP – USP.

Introdução: Estudos indicam que o uso de agonistas e antagonistas GABAérgicos pode interferir no processo de diferenciação sexual do hipotálamo que ocorre durante o período perinatal. Assim, o objetivo do presente trabalho foi estudar a possível interferência da picrotoxina (drga antagonista GABAérgica) no processo de diferenciação sexual hipotalâmica de ratos machos, através da avaliação de parâmetros reprodutivos. **Métodos:** Ratos machos foram expostos perinatalmente à picrotoxina em dose subconvulsivante (0,75mg/kg/dia, s.c.) através do tratamento materno no 19º dia de gestação, imediatamente

te após o parto e nos 5 primeiros dias após o parto. Na vida adulta, foram analisados os níveis plasmáticos de testosterona, a fertilidade e o comportamento sexual dos animais.

Resultados: Os ratos tratados apresentaram redução nos níveis plasmáticos de testosterona (controle: 4.92 ± 0.68 , $n = 7$; picrotoxina: 2.43 ± 0.57 , $n = 9$). Ratas virgens acasaladas com machos tratados apresentaram taxas aumentadas de perdas pré- (controle: 14,29 x picrotoxina: 16,03%, $n = 10$) e pós-implantação (controle: 9,09 x picrotoxina: 12,50%, $n = 10$). Os animais tratados apresentaram, ainda, diminuição do comportamento sexual típico masculino (redução de 70%) e apresentação de comportamento homossexual (50%), induzido por estrógeno exógeno.

Discussão: As alterações reprodutivas ocorreram, provavelmente, devido à não completa masculinização e defeminização hipotalâmica durante o período crítico de diferenciação sexual, como consequência da ação da picrotoxina em receptores GABAérgicos.

Apoio financeiro: FAPESP

03.003

PARÂMETROS DE CRESCIMENTO E REPRODUÇÃO DE CAMUNDONGOS KNOCKOUT. Silva, E.C.; Ko, G.M.; Jurkiewicz, A.; Lafayette, S.S.L., Garcez-do-Carmo, L. - Dep. de Farmacologia, UNIFESP, São Paulo, Brasil.

Introdução: Estudos mostraram que algumas linhagens de animais geneticamente modificados apresentam alterações de crescimento e reprodução (J.Geron. A. Biol. Sci. Med. Sci. 52:118, 1997). Estamos estudando as características farmacológicas de 3 linhagens de camundongos knockout que não expressam os genes para NO sintase endotelial e neuronal (eNOS e nNOS) e α_{2A} -adrenoreceptores (Adra2a). Como parte desse trabalho seria importante conhecer o perfil reprodutivo e de crescimento destes animais em nossas condições de criação. **Objetivo:** Analisar a reprodução e taxa de crescimento, do nascimento até a morte, de 3 linhagens de camundongos knockout: nNOS, eNOS e Adra2a e seus controles: C57BL/6X129J para nNOS e C57BL/6 para eNOS e Adra2A. **Métodos e Resultados:** *1-Análise reprodutiva:* 10 casais de cada linhagem foram acasalados no início da fase reprodutiva e analisados por 24 meses. Os parâmetros obtidos foram: a) nº médio de parto por fêmea acasalada; b) nº médio de filhotes por parto por fêmea acasalada; c) taxa de fertilidade (nº de fêmeas prenhez/nº de fêmeas acasaladas x 100). **Resultados na tabela.** *2-Curva de crescimento:* Um grupo de 20 animais de cada linhagem foi acompanhado por 24 meses, sendo o peso médio semanal do grupo knockout sempre menor. *3-Longevidade:* não foram observadas diferenças no tempo médio de vida dos animais. **Conclusões:** A manipulação genética afetou o crescimento e reprodução dos animais knockout em nossas condições de criação, sendo que as linhagens nNOS e eNOS mostraram alterações reprodutivas mais evidentes. **Apoio financeiro:** FAPESP, CAPES.

03.004

EXPOSIÇÃO NEONATAL AO ÉTER ETÍLICO: INFLUÊNCIA NO DESENVOLVIMENTO REPRODUTIVO DE RATOS MACHOS. 1Arena, A.C.; 1Kempinas, W. G.; 2Silva, A.A.M.R.; 1Pereira, O.C.M., 1Farmacologia, UNESP-Botucatu-SP, 2Fisiologia, FM-RP-USP.

Introdução: Para que ocorra a masculinização do hipotálamo é necessário a presença de testosterona durante o período perinatal. A exposição perinatal ao éter pode suprimir o pico de testosterona pós-natal em ratos machos, bem como aumentar os níveis de corticóides circulantes. Dessa forma, objetivou-se estudar a possível repercussão tardia do éter no período neonatal, através da análise de parâmetros reprodutivos em ratos. **Métodos:** Filhotes machos, imediatamente após o nascimento, foram colocados em cubas de vidro para inalação de éter etílico por aproximadamente 2 min. Na idade adulta verificou-se os parâmetros reprodutivos: peso úmido de órgãos da reprodução, dosagem de testosterona plasmática, fertilidade, comportamento sexual e contagem espermática. **Resultados e Discussão:** Observou-se que a exposição ao éter não interferiu no peso úmido dos testículos e órgãos da reprodução. Porém, houve comprometimento no potencial de fertilidade, evidenciado pelo aumento nos sítios de reabsorção exibidos pelas fêmeas controles acasaladas com estes animais (controle: 18 x éter: 44, $n = 10$), e pela redução no nº de espermátides no testículo (controle: $283,3 \pm 19,4$ x éter: $194,1 \pm 9,0 \times 10^6$ /órgão, $n = 10$) e na produção espermática diária (controle: $46,5 \pm 2,2$ x éter: $31,8 \pm 1,5$, $n = 10$). Possivelmente, a exposição ao éter retardou e/ou reduziu o pico de testosterona durante o período crítico de diferenciação sexual hipotalâmica, comprometendo a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-gônada, acarretando assim, alterações tardias na fertilidade de ratos machos. **Apoio financeiro:** FAPESP

03.005

HOMEOSTASE GLICÊMICA DE RATOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO NEONATAL COM ALOXANA. Camila Aparecida Machado de Oliveira (apresentadora), Aline Casonato, Luciana de Lima, Eliete Luciano e Maria Alice Rostom de Mello.

Departamento de Educação Física - Unesp - Campus de Rio Claro, SP, Brasil.

Introdução: A aloxana (ALO) é um composto comumente empregado para a indução de diabetes em roedores na idade adulta. Por outro lado, pouco se sabe sobre as características do diabetes induzido pela administração neonatal de ALO. O presente estudo foi delineado para avaliar a homeostase glicêmica de ratos submetidos ao tratamento neonatal com aloxana. **Métodos:** Foram utilizados ratos Wistar, que receberam dose única de ALO (200mg/Kg p.c.) via intraperitoneal 2 (2d) ou 4 (4d) dias após o nascimento. Como

controle foram empregados ratos nas mesmas condições que receberam veículo (tampão citrato 0,01 M, pH 4,5). Os efeitos da ALO serão verificados ao desmame (28 dias), 60 e 90 dias de idade. Na presente comunicação são apresentados os dados dos animais ao desmame. Resultados: os ratos ALO mostraram maiores glicemia de jejum [38% no grupo 2d e 31% no grupo 4d] e glicemia 30 minutos após sobrecarga oral de glicose (2,0g/Kg p.c.), [23% no grupo 2d e 14% no grupo 4d] que os controle. O mesmo ocorreu com a área sob a curva de glicose sérica durante teste de tolerância à glicose (sobrecarga oral de glicose de 2,0g/Kg p.c. após 15 horas de jejum, com coletas de sangue antes e após 30, 60 e 90 minutos), calculada pelo método trapezoidal [28% de aumento no grupo 2d e 57% no grupo 4d]. Discussão: Esses dados mostram alterações brandas na homeostase glicêmica dos ratos ALO, sugerindo que o modelo possa ser útil para estudos que requeiram sobrevida longa dos animais. Apoio: FAPESP, CNPq

03.006

DESNERVAÇÃO QUÍMICA COM GUANETIDINA (GUA): ANÁLISE DE PARÂMETROS FARMACOLÓGICOS E DA REVERSIBILIDADE DE PARÂMETROS REPRODUTIVOS. Silva DAF1, Gerardin DCC2, Pereira OCM1, Kempinas WG3. Departamentos Farmacologia1 e Morfologia3-IBB/UNESP-SP e Farmacologia2 ICB/USP-SP

Introdução: O tratamento crônico com baixas doses de GUA provoca uma deservação seletiva em órgãos sexuais acessórios de ratos Wistar. Objetivos: verificar os efeitos da GUA na reatividade farmacológica do ducto deferente (DD) a drogas adrenérgicas e a possível reversibilidade da deservação em parâmetros reprodutivos. Métodos: ratos machos 90 dias, receberam 10 mg/kg/30 dias de GUA i.p. Grupo 1: Após o tratamento foi realizada a reatividade do DD à noradrenalina (NA), adrenalina (ADR) e fenilefrina (FE) mediante determinação do pD₂. Grupo 2: permaneceram 60 dias na fase de recuperação após o tratamento procedendo à contagem do n° de espermatozoides ejaculados no útero, n° de células germinativas no testículo e epidídimo e peso de órgãos reprodutores. Resultados: A sensibilidade à NA aumentou no DD via receptores α₁. (pD₂FE = 6,19 ± 0,32 X 7,16 ± 0,24 pD₂NA = 6,23 ± 0,13 X 7,38 ± 0,37 *p < 0,05) Houve uma recuperação do peso de órgãos reprodutores e do n° de células germinativas, enquanto o n° de espermatozoides ejaculados no útero manteve-se reduzido. Discussão: O aumento da sensibilidade à NA não foi uma tentativa de melhorar o desempenho do DD mas sim uma consequência da deservação. Durante a ejaculação a NA garante que o macho desnervado ejacule, estando o DD mais sensível, uma vez que a dose utilizada foi seletiva para a sua deservação. Os resultados demonstraram uma efetiva recuperação dos efeitos da deservação sobre o peso de órgãos reprodutores e n° de células germinativas. Apoio financeiro: FAPESP

03.007

ESTRESSE PRENATAL EM RATOS MACHOS: EFEITOS TARDIOS EM ASPECTOS REPRODUTIVOS E FARMACOLÓGICOS. 1Gerardin, DCC, 1Bernardi, MM, 2Pereira, OCM. Depto Farmacologia, 1ICB, USP-SP, 2IB, UNESP-Botucatu, SP, Brasil.

Em mamíferos o hipotálamo é originariamente do tipo feminino, porém, no macho precisa ser masculinizado. O estresse materno em ratos reduz a concentração de catecolaminas a atividade da aromatase no SNC e a testosterona plasmática nos fetos e recém-nascidos machos. Estes fatores são importantes para uma perfeita masculinização hipotalâmica. Alterações nos hormônios da reprodução também comprometem as respostas genitais acessórias masculinas a drogas autonômicas. Objetivo: verificar os efeitos do estresse prenatal em parâmetros morfo-endocrinológicos e farmacológicos em ratos machos. Métodos: ratas prenhes foram submetidas ao estresse de imobilização, 1 h/dia, do 18° ao 22° dias da prenhez. Aos 75 dias de idade determinaram-se o peso dos órgãos genitais acessórios, a testosterona plasmática e reatividade farmacológica do ducto deferente (DD) à noradrenalina (NA), adrenalina (ADR) e fenilefrina (FE). Resultados: houve uma redução significativa nos níveis de testosterona plasmática (controle = 492,14 ± 68,20/estresse = 251,5 ± 35,08, p < 0,05), porém não houve diferença no peso úmido dos órgãos genitais acessórios, assim como na sensibilidade do DD à NA, ADR, FE, expressa em valores de pD₂. Discussão: apesar do estresse prenatal ter acarretado diminuição de testosterona, (@50%), não interferiu no desenvolvimento dos órgãos da reprodução, bem como na reatividade do DD às drogas adrenérgicas. Estes dados concordam com Pereira (Pharmacol Res 28:175,1993), demonstrando que o desenvolvimento do DD, a testosterona plasmática e a reatividade farmacológica do DD são fenômenos independentes.

03.008

TRANSMISSÃO NORADRENÉRGICA NA MUSCULATURA LISA DA CÁPSULA TESTICULAR DE RATO. Caricati-Neto, A.; Verde, L.F.; Reuter, H.R.; Jurkiewicz, N.H. & Jurkiewicz, A. – Depto. de Farmacologia, UNIFESP/EPM, São Paulo-SP.

INTRODUÇÃO – Em alguns músculos lisos, a contração neurogênica resulta da liberação da Noradrenalina (NA) e do ATP de nervos simpáticos (J. Pharm. Physiol. 46, 365, 1995). Como o papel destes transmissores na cápsula testicular de rato (CTR) é pouco conhecido, decidimos estudar as contrações neurogênicas nesse tecido. MÉTODOS – A CTR de ratos Wistar adultos (16-20 semanas) foi montada em banhos de órgãos isolados (36°C, pH 7,4). As contrações por estímulos elétricos (EE) transmurais (0,1-20 Hz, 1ms, 60-80V) foram estudadas na presença de agonistas ou antagonistas de adrenoceptores α₁ (NA,

Prazosin) ou α₂ (Clonidina, UK 14,304 e loimbina), de purinoceptores P₂ (ATP, Suramin, α, β-metileno ATP) ou P₁ (NECA e DPCPX). RESULTADOS – O EE de 2-20Hz, a NA (10⁻⁴M) e o ATP (10⁻³M), mas não o EE de 0,1-1Hz, produziram contração na CTR. As contrações pelo EE (2-20Hz) foram totalmente abolidas pela TTX (3μM) ou reserpina (5mg/Kg/IP, 24hs antes). O Prazosin (10⁻⁷-10⁻³M) inibiu as contrações pelo EE (2-20Hz) e pela NA (10⁻⁴M). O Suramin e o α, β-metileno ATP (10⁻⁶-10⁻⁴M) não bloquearam as contrações pelo EE (2-20Hz) ou pelo ATP (10⁻³M). O DPCPX (10⁻³M) bloqueou as contrações pelo ATP (10⁻³M), mas não pelo EE (2-20Hz). A Clonidina, loimbina e UK 14,304 (10⁻⁹-10⁻⁷M) não alteraram os efeitos da EE (2-20Hz). DISCUSSÃO – As contrações neurogênicas da CTR parecem depender somente da NA. Apesar da aparente ausência do componente purinérgico, os purinoceptores pós-sinápticos estão presentes na CTR. Não detectamos a presença de α₂-adrenoceptores pré-sinápticos. CNPq, FAPESP.

03.009

CARACTERIZAÇÃO FUNCIONAL DE ALFA ADRENOCEPTORES EM CÁPSULA DE TESTÍCULO DE RATOS ADULTOS E JOVENS. Verde, L. F.; Reuter, H. R.; Caricati Neto, A.; Jurkiewicz, A. & Jurkiewicz, N.H. Depto. de Farmacologia, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP.

INTRODUÇÃO E MÉTODOS: Cápsulas de testículo de ratos adultos (Ad, 150 dias de idade) e jovens (J, com 60 dias) foram comparadas para caracterização funcional (contração) e identificação de sub-tipos de adrenoceptores. Foi usada a noradrenalina (NA) como agonista e vários antagonistas, indicados abaixo. RESULTADOS E DISCUSSÃO: (a) os pesos das cápsulas foram: 47,9 ± 1,0mg (Ad) e 32,8 ± 2,9 mg (J); (b) o pD₂ da NA foi 7,9 ± 0,1 (Ad) e 7,4 ± 0,1 (J); (c) observamos baixa afinidade (pA₂ < 9,0) do antagonista de adrenoceptores α_{1A}, WB4101 (8,2 ± 0,1 em Ad e 8,0 ± 0,1 em J); (d) o antagonista de α_{1B}, spiperone, mostrou pA₂ de 8,0 ± 0,1 (Ad) e 8,2 ± 0,2 (J); (e) para identificar o receptor α_{1D}, utilizamos o antagonista BMY, que não modificou as curvas de NA, tanto em Ad com J; (f) o mesmo ocorreu com o antagonista 5-metilurapidil, seletivo para receptores α_{1A}; (g) o antagonista cloroetilclonidina (CEC), reduziu o E_{max} da NA em cerca de 40%; (h) não houve inibição da NA pelo bloqueador de Ca²⁺ nifedipina (10⁻⁶ e 3.10⁻⁶ M), usado para detectar receptores α_{1A}. Os resultados acima, de (c) a (h), indicam a presença de receptores α_{1B}. Porém, após a CEC, houve uma queda adicional do E_{max} da NA por nifedipina, de cerca de 30% (em Ad e J), sugerindo que após bloqueio de α_{1B} por CEC evidenciaram-se receptores α_{1A}, que foram inibidos pela nifedipina. Concluímos que há predominância de receptores α_{1B} em cápsula de testículo, com pequena proporção de α_{1A} e que não há diferenças significativas entre órgãos de ratos adultos e jovens. CNPq, FAPESP

03.010

VARIAÇÕES DO POTENCIAL DA MEMBRANA E ALTERAÇÕES DA ULTRA-ESTRUTURA MITOCONDRIAL DA MUSCULATURA LISA DO CÔLON DE RATO DURANTE O ENVELHECIMENTO. Lopes G.S.; Mora, O. A.; Jurkiewicz A. & Smaili S.S. UNIFESP/ EPM, São Paulo, Brasil.

INTRODUÇÃO: A mitocôndria se destaca por seu papel no envelhecimento devido ao estresse oxidativo ou ao declínio da atividade da cadeia respiratória, que causam diminuições do potencial de membrana mitocondrial (PMM), abertura do poro de transição de permeabilidade (PTP) e disfunção mitocondrial. **OBJETIVO:** Estudar as variações do PMM e da ultra-estrutura da mitocôndria de animais velhos. **MÉTODOS:** Músculo liso do cólon de ratos Wistar adultos (5-6 meses) e senescentes (24-30 meses) foi incubado com TMRE, um indicador fluorescente de PMM. As imagens e fluorescência das mitocôndrias foram obtidas em tempo e espaço reais por microscopia confocal. A ultra-estrutura da mitocôndria foi analisada por microscopia eletrônica. Usamos a ciclosporina A (CSA-20 μ M), que inibe o PTP e aumenta o PMM. **RESULTADOS:** O CSA causou um aumento característico no PMM em ratos adultos, mas não em animais velhos. O PMM mostrou variações nos adultos que não foram evidenciadas nos senescentes. As mitocôndrias dos animais velhos mostraram aspecto fragmentado e arredondado (edemaciadas). A ultra-estrutura mostrou alterações das cristas e da membrana mitocondrial nos animais senescentes indicando disfunção/degeneração. **CONCLUSÕES:** O envelhecimento promoveu alterações na função e na morfologia mitocondrial que podem levar à degeneração da organela e morte celular. FAPESP, CNPq.

03.011

INIBIÇÃO DA LIGAÇÃO GLICOCORTICÓIDE/RECEPTOR PELO ÓXIDO NÍTRICO NO CHOQUE ENDOTÓXICO EM RATOS. Duma, D.; Silva-Santos, J.E.; Assreuy, J., Departamento de Farmacologia, CCB/UFSC.

Introdução e Objetivos: Óxido nítrico (NO) inibe a ligação de glicocorticoide (GC) ao seu receptor *in vitro*. Como os GC não mostram seu potente efeito anti-inflamatório em animais ou seres humanos em quadro séptico, neste trabalho avaliamos se esta falha deve-se à produção/interação do NO com o receptor de glicocorticoide (GR). **Métodos e Resultados:** Endotoxemia foi induzida pela injeção de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS, 5 mg/kg, *i.p.*). Após 8 horas avaliou-se a ligação de GR (ensaio de troca) e indução da NO sintase induzida (iNOS, método da citrulina) no fígado e no baço e os níveis séricos de nitrato + nitrito (NO_x; reação de Griess). LPS causou indução da iNOS no baço (0,15 \pm 0,1 e 2,1 \pm 0,2 pmol/min/mg proteína, animais controle e tratados com LPS respectivamente, n=3) e redução concomitante da ligação de GR (0,08 \pm

0,02 e 0,03 \pm 0,003 pmol/mg proteína, animais controle e tratados com LPS respectivamente, n=3). O tratamento dos animais com L-NAME (10 mg/Kg, *i.p.*, 1 h antes e 3 h após a injeção de LPS), reverteu a ligação de GR de volta aos valores controle (0,067 \pm 0,004 pmol/mg proteína, n=3), além de causar redução dos níveis de NO_x no soro (291 \pm 10,36; 140 \pm 15,8 e 32,1 \pm 8,88 μ M, animais injetados com LPS, L-NAME + LPS e controles, respectivamente, n=3). **Conclusões:** Como a inibição da produção de NO durante o choque endotóxico traz de volta à normalidade a anteriormente diminuída ligação de corticoide ao seu receptor, sugerimos que a falta de efeito de GC no choque séptico possa ser atribuída à inibição, induzida pelo NO, da ligação do corticoide ao seu receptor. Apoio: CAPES e PRONEX.

03.012

CYCLIC-GMP-STIMULATED PHOSPHODIESTERASE (PDE2) MODULATES THE EFFECTS OF CYCLIC AMP IN Y-1 ADRENAL CORTICAL CELLS. Thátiana S. Campos*, Newton G. Castro. Depto. de Farmacologia Básica e Clínica, ICB, UFRJ. CCS bloco J sala J1-029 Ilha do Fundão 21941-590 Rio de Janeiro, RJ

Introduction: Y-1 cells, derived from a transplantable mouse adrenocortical tumor, show a cyclic-AMP-dependent response to ACTH that includes steroidogenesis and a characteristic shape transition (ST) from a stellate to a round morphology. These cells express several cyclic nucleotide phosphodiesterases, including PDE2, which is highly expressed in normal glomerulosa cells and also in nervous tissue. An assay was developed in order to investigate the functional role of different PDE isoforms in Y-1 cells. **Methods:** Cells were tested 24-48 h after plating, at a density of 1000 cells/mm². Drugs were added to the culture medium and incubated for 1 h, then round cells were counted on an inverted microscope. **Results:** ST could be induced by forskolin (FK) with an EC₅₀ of 0.24 μ M. On average, 6.3% of the cells were round in the control group, but all underwent ST when exposed to FK 3 μ M (n=13). The non-selective PDE inhibitor IBMX (50-200 μ M) did not induce ST by itself, suggesting that unstimulated cAMP production was low. When partial ST was induced by FK 0.2 μ M, added IBMX showed a dual effect, inhibiting ST at 50 μ M and potentiating it at 200 μ M. Low concentrations of IBMX are known to stimulate PDE2, which might have inhibited ST by lowering cAMP levels. Consistent with that, the selective PDE2 inhibitor EHNA (10-100 μ M) potentiated the partial ST induced by FK 0.2 μ M, while having no effect by itself. The potentiating effect of EHNA 100 μ M was large but limited, suggesting that other PDEs also affected cAMP levels. Sodium nitroprusside (200 μ M), which may stimulate cGMP synthesis by soluble guanylate cyclase, partially inhibited the FK-induced ST. **Discussion:** PDE2 has a significant role in the cAMP-dependent ST response in Y-1 cells. (PRONEX, CNPq)

03.013

EFEITO NÃO-GENÔMICO DA ANDROSTERONA EM DUCTO DEFERENTE (DD) DE RATO CASTRADO. Monteforte, P.T.; Garcez-do-Carmo, L.; Lafayette, S.S.L. Dep. de Farmacologia, UNIFESP/ EPM, São Paulo, Brasil.

Introdução: Esteróides produzem seus efeitos genômicos clássicos em receptores intracelulares, alterando a expressão gênica. Existem evidências de que esteróides também têm ações não-genômicas, como por exemplo, em músculo liso, onde produzem relaxamento. O mecanismo deste efeito não está ainda esclarecido. O DD é um órgão andrógeno-dependente. Mostramos que hormônios sexuais masculinos inibem a contração e o aumento intracelular de Ca²⁺ induzidos por KCl no DD (Lafayette et al., *Latinam. Congr. Pharm.*, 249, 2000). **Objetivos:** Estudar o efeito não-genômico da androsterona em DD de animais normais e castrados observando uma possível influência dos níveis endógenos de andrógenos nesse efeito. **Métodos:** Ducto deferente de ratos adultos normais (NR) e castrados 28 dias antes (CR) preparados para registro de contração isométrica "*in vitro*". Estímulos de KCl 80 mM por 10 min a cada 30 min, na ausência ou presença de androsterona (10⁻⁶ a 3.10⁻⁴ M), por 10 min. O efeito do hormônio sobre o componente fásico rápido inicial (F) e tônico sustentado (T) da contração por KCl foi medido em % em relação ao estímulo na ausência do hormônio. **Resultados:** A androsterona inibiu os componentes F e T, nos NR e CR. No NR, a androsterona (10⁻⁵ M) apresentou maior capacidade de inibir o F (54,6 \pm 2,0%) do que o T (40,8 \pm 2,8%). No CR, a situação inverteu-se. A % de inibição sobre o F (19,4 \pm 1,5%) diminuiu, ficando menor do que a obtida sobre o T (32,4 \pm 3,9%). **Conclusões:** Os níveis endógenos de andrógenos influenciam os efeitos não-genômicos da androsterona no DD. Apoio financeiro: Capes

03.014

EFEITO NÃO-GENÔMICO DE ESTERÓIDES EM DUCTO DEFERENTE (DD) BISSECTADO. Monteforte, P.T.; Garcez-do-Carmo, L.; Lafayette, S.S.L. Dep. de Farmacologia, UNIFESP, São Paulo, Brasil.

Introdução: Além da ação genômica clássica, esteróides também produzem efeitos não-genômicos em vários tecidos com mecanismo ainda não esclarecido. Mostramos que hormônios sexuais masculinos inibiram no DD a contração e o aumento intracelular de Ca²⁺ induzidos pelo KCl (Lafayette et al., *Latinam. Congr. Pharm.*, 249, 2000). Como o KCl atua por entrada de Ca²⁺ por canais voltagem-dependentes (VDCC), esse relaxamento poderia envolver, direta ou indiretamente, a inibição dos VDCC. O DD subdividido nas porções prostática (PP) e epididimal (EP) mostra diferenças farmacológicas como um menor número de VDCC na EP do que na PP (Matsuki,

Gen.Pharm.27: 689,1996). Objetivos: Estudar o efeito não-genômico da androsterona (andro) nas porções PP e EP do DD para melhor esclarecer seu mecanismo de ação não-genômica. Métodos: DD de ratos na forma integral (I) e bissectado nas porções PP e EP, preparados para registro de contração isométrica "in vitro". Estimulos com KCl 80mM por 10 min, a cada 30 min, na ausência ou presença de andro (10^{-6} a 3.10^{-4} M). O efeito da andro sobre o componente fásico (F) e tônico (T) da contração por KCl foi avaliado. Resultados: A andro (10^{-5} M) inibiu ambos componentes da resposta ao KCl, com maior inibição sobre o F do que sobre o T, tanto no I ($F=54,6\pm 2,0^*$, $T=40,8\pm 2,8$) como na PP ($F=48,2\pm 4,1^*$, $T=31,6\pm 2,2$) e EP ($F=46,2\pm 2,1^*$, $T=34,3\pm 2,7$). Não houve diferença de inibição entre PP e EP. Conclusões: A andro é mais potente em bloquear mecanismos relacionados ao componente F da resposta ao KCl. Apesar da menor quantidade de VDCCs na EP, a andro inibe igualmente a PP e EP. Apoio financeiro: Capes.

03.015

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES MORFOMÉTRICAS E PERMEABILIDADE INTESTINAIS NO DIABETES EXPERIMENTAL EM RATOS. Bezerra, L.B.M., Figueiredo, N.L., Lima, A.A.M., Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina - UFC, Fortaleza/CE

Objetivos: Observar as alterações morfológicas e permeabilidade intestinais na indução de diabetes por estreptozotocina (65mg/Kg, i.p) em ratos e avaliar que segmentos intestinais são afetados. Métodos: Ratos Wistar foram separados em grupos controle-X (tratados com 0,5ml de PBSi.p) e grupos diabéticos-Y (tratados com 0,5ml de estreptozotocina i.p.) com n=6 cada. No 7º dia, a glicemia foi medida por espectrofotometria. Foram utilizados ratos com glicemia superior a 200mg/dl. No 8º dia, animais X1 e Y1 foram sacrificados e retiradas amostras do duodeno, jejuno, intestino médio e íleo para análise morfológica (Mayhew, 1964:189, 1989). Animais X2 e Y2 receberam dieta pobre em carboidrato durante 3 dias, após o qual tomaram por via gavage 2ml de solução de lactulose-manitol e foram mantidos em gaiolas metabólicas durante 24hs, sendo sua urina coletada e quantificada o volume. Esses açúcares foram medidos na urina pela HPLC. Resultados: No grupo Y1 houve redução significativa no comprimento dos vilos do intestino médio ($487,7\pm 15,45$ no controle vs $444,4\pm 7,315$) e íleo ($471,9\pm 9,128$ vs $426,3\pm 8,322$). Quanto às criptas, houve redução significativa de seus comprimentos no duodeno ($209,2\pm 6,484$ vs $145,5\pm 4,437$), jejuno ($198,7\pm 4,994$ vs $143,2\pm 4,804$), intestino médio ($179,5\pm 6,773$ vs $141,8\pm 4,09$) e íleo ($203,8\pm 5,771$ vs $161,3\pm 4,248$). No grupo Y2 houve uma sobreposição de picos de outro açúcar, impossibilitando a medida de lactulose-manitol. Conclusão: Diabetes experimental causa alterações morfológicas no epitélio intestinal de ratos. Apoio financeiro: UFC

03.016

EFEITO DO INIBIDOR DA ALDOSE REDUTASE ZOPOLRESTAT SOBRE O COMPROMETIMENTO DA POPULAÇÃO MASTOCITÁRIA NA DIABETES EXPERIMENTAL EM RATOS. Carvalho, V.F., Ribas J.P., Barreto, E.O., Fortes, Z.B.; Martins M.A. & Silva, P.M.R. Lab. de Inflamação; DFF/IOC, Fundação Oswaldo Cruz, RJ ¹Depto Farmacologia, ICB/USP, SP, Brasil.

A *diabetes mellitus* é uma síndrome metabólica complexa, cuja incidência vem atingindo proporções elevadas na população mundial. A hiperglicemia crônica associada a esta disfunção parece determinar complicações secundárias como a menor capacidade de indivíduos diabéticos em responder ao alérgeno. Foi demonstrado que o aumento da atividade da enzima aldose redutase e consequente acúmulo de sorbitol intracelular contribuem de forma importante para a hiperglicemia, bem como para a menor reatividade de vários tipos celulares. Demonstramos através do modelo de diabetes experimental por aloxana, que ratos diabéticos apresentam uma seletiva redução da população de mastócitos de cavidades celomáticas, em clara correlação temporal com a supressão inflamatória verificada após o desafio alérgico. Com base no tratamento de ratos diabéticos com o inibidor da aldose redutase zopolrestat, notamos que houve redução, porém não correção, da hiperglicemia, sem alteração da perda de peso corporal e da hipoinsuminemia sérica. Os fenômenos de mastocitopenia pleural e hipercortisolismo foram abolidos pelo zopolrestat. Clara restauração da resposta inflamatória pleural, atestada através avaliação do conteúdo protéico extravasado e da intensidade de desgranulação mastocitária, foi igualmente observada após tratamento de ratos diabéticos com zopolrestat. Nossos achados indicam que a exacerbação da via de metabolização da glicose pela aldose redutase pode contribuir de forma importante para complicações do quadro diabético, incluindo-se o fenômeno de hiporreatividade inflamatória verificada quando do desafio alérgico. Auxílio financeiro: CNPq, FAPERJ, PAPES 3.

03.017

DETECÇÃO DE DIABETES MELLITUS (DM) E OUTROS FATORES RELACIONADOS À DOENÇA ATEROSCLERÓTICA-CORONÁRIA (DAC) NO NOROESTE DO PARANÁ. Ricardo Galletto¹, Gisleine Elisa Cavalcanti da Silva¹, Rui Curi², Maria Angélica Raffaini Covas Pereira da Silva³, Carlos Eduardo de Oliveira⁴, Roberto Barbosa Bazotte⁵; ¹Mestrando em Ciências Farmacêuticas (UEM, Maringá, PR); ²Doutor em Ciências (USP, São Paulo, SP); ³Coordenadora do Trabalho de Campo (UEM, Maringá, PR); ⁴Técnico de Nível Superior (UEM, Maringá, PR); ⁵Doutor em Ciências (UEM, Maringá, PR).

Objetivo: detectar a ocorrência de DM e outros fatores relacionados à DAC em população de

baixa renda (> 68,6% com renda familiar de 1-3 salários mínimos) na região noroeste do Paraná (Município de Engenheiro Beltrão). Métodos: realizamos coleta de sangue em 462 voluntários (idade média de 42 anos) em jejum, para dosagem de glicose, colesterol total e triglicérides. Além disso, avaliamos o índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial (PA) e realizamos entrevista para obtermos informações em relação aos hábitos alimentares, doenças (com ênfase para as doenças investigadas), estilo de vida, renda familiar, etc. Resultados: 1. Os pacientes apresentaram: 10,6% (hiperglicemia), 19,3% (hipertrigliceridemia), 6,9% (hipercolesterolemia), 16,2% (obesidade), 29,2% (hipertensão), sendo que cerca de 50% destes pacientes apresentaram mais de uma das 5 alterações investigadas 2. Acima de 50% dos indivíduos desconheciam serem portadores de DM e demais fatores relacionados à DAC. 3. 100% dos pacientes que declararam serem portadores de DM, hiperlipidemia ou hipertensão tiveram confirmação destas informações nos exames correspondentes Conclusões: os resultados obtidos a partir das entrevistas quando analisados em associação aos parâmetros avaliados (IMC, PA, glicemia, trigliceridemia, colesterolemia) nos permitem concluir que a elevada frequência de DM e outros fatores relacionados à DAC nesta população tem três causas básicas: 1) diagnóstico tardio; 2) ausência de tratamento após o diagnóstico e/ou 3) tratamento inadequado.

Apoio Financeiro: Programa de Apoio aos Núcleos de Excelência (PRONEX) - Processo 168/97.

03.019

FIBROBLAST GROWTH FACTOR-8 GENE EXPRESSION IN BOVINE FOLLICLES. V. F. Glapinski-1, J. Buratini Jr.-2, A. B. Teixeira-1, I. B. Costa-1, M. G. L. Pinto-1, I. C. Giometti-1, R. S. Ribeiro-1, C. M. Barros-1, C. A. Price-3 ¹Dept. of Pharmacology and ²Physiology, IB, UNESP, Botucatu, SP, Brazil ³CRRA, University of Montreal, St. Hyacinthe, Quebec, Canada

In the murine ovary, FGF-8 gene expression was exclusively detected in oocytes of growing follicles. We investigated FGF-8 gene expression in different cell types of bovine antral follicles using RT-PCR. A variety of fetal and adult tissues and ovarian follicles were obtained at a local abattoir. Follicles greater than 5 mm in diameter were dissected, granulosa and theca cells separated, and total RNA extracted. Oestradiol concentration was measured in the follicular fluid of follicles greater than 7 mm by RIA. Oocyte-cumulus cell complexes were obtained by follicle aspiration, cumulus cells removed and total RNA extracted from pools of 50 oocytes. Primers were based on alignment of rat, mouse and human sequences. FGF-8 was detected at variable levels in all fetal tissues and in adult testis. As in mice, FGF-8 gene expression was detected in pools of oocytes. Interestingly, FGF-8 mRNA was also detected in granulosa and, at lower levels, in theca cells of follicles ranging from 5 to 7 mm. For follicles greater than 7 mm, FGF-8 was detected at

low levels in theca and granulosa cells of some but not all oestrogenic follicles analysed, whereas no signal was observed in non-oestrogenic follicles. In conclusion, the present data suggests a role for FGF-8 in the control of antral follicle growth mediating paracrine/autocrine interactions involving the oocyte, granulosa and theca cells. Supported by FAPESP, Brazil and NSERC, Canada.

03.020

STIMULATION OF α -ADRENOCEPTOR IN THE SECRETORY CELL OF THE SNAKE VENOM GLAND MOBILIZES INTRACELLULAR POOL OF Ca^{+2} . Kerchove, C.M., Smaili, S.S., Markus, R.P., Yamanouye, N. Lab. Farmacologia, Inst. Butantan, Depto. Farmacologia, UNIFESP, Depto Fisiologia, IB_USP, São Paulo, Brasil.

Introduction: We have characterized the α -adrenoceptor in secretory cells of the snake venom gland. The pharmacological profile showed a different receptor from those described for mammals (Kerchove et al., Annals of ALF 2000, p.394). The aim of this study is to evaluate the intracellular signaling coupled to α -adrenoceptor in these cells. We have started by showing the contribution of intracellular Ca^{+2} to the α -adrenoceptor response.

Methods: The intracellular Ca^{+2} was measured by fluorimetric method, using fura-2-AM as a fluorophore. The cells were suspended in $0Ca^{+2}$ or $2.5mM Ca^{+2}$ Krebs-Hepes solution and increasing concentrations of phenylephrine were added to the cells.

Results: Phenylephrine was able to increase the

intracellular Ca^{+2} up to $68.75 \pm 1.9\%$ ($n=4$) from the basal in a concentration-dependent manner. No differences were found when the cells were in $0Ca^{+2}$ or $2.5mM Ca^{+2}$ solutions, indicating that stimulation of α -adrenoceptor mobilizes calcium from intracellular stores. In the presence of thapsigargin ($2\mu M$), the increase of intracellular Ca^{+2} concentration by phenylephrine was blocked. **Discussion:** These results show that the stimulation of α -adrenoceptor, in the secretory cells of the snake venom gland, only mobilizes Ca^{+2} from endoplasmatic reticulum store. Despite of the atypical pharmacological profile, it seems that these receptors are coupled with Gq protein as occurs with α_1 -adrenoceptor described in mammals.

Supported by: FAFESP, CNPq, Fund. Butantan