

03. Psicofarmacologia

03.001

Interações entre compostos ativos do chá de Ayahuasca com a morfina em modelos animais. Pires, J. M.¹; Mendes, F. R.²; Amaral, J. L. G. do¹; Carlini, E. L. A.² ¹UNIFESP - Anestesiologia, Dor e Medicina Intensiva; ²CEBRID-UNIFESP - Psicobiologia

Introdução: O chá de ayahuasca (AYA) é utilizado em práticas ritualísticas por nativos da Amazônia e possui propriedades psicoativas. É composto por duas plantas: o cipó *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) C.V. Morton (Malpighiaceae) e as folhas de *Psychotria viridis* (Ruiz & Pav.) (Rubiaceae), sendo que seus principais componentes ativos são a harmina, harmalina, tetrahydroharmina (alcalóides da harmala) e a DMT (dimetiltriptamina). Seus principais efeitos são atribuídos ao sinergismo que ocorre entre os princípios ativos, pois a harmina e a harmalina inibem a MAO-A intestinal, diminuindo a degradação da DMT, aumentando assim a sua biodisponibilidade, e, portanto, seus efeitos psicoativos. Uma vez que o metabolismo de alguns compostos do chá (harmina e harmalina) ocorre pelo citocromo P₄₅₀ (isoenzima CYP 2D6) é importante investigar se o AYA interfere com este citocromo através dos testes realizados. **Objetivos:** Investigar se ocorre interação do chá de AYA com a morfina, pois esta última possui interação com os iMAOs. Isso pode fazer com que a morfina tenha seus efeitos depressores intensificados e o grau de analgesia aumentado. **Métodos:** O chá de AYA foi liofilizado e seus efeitos foram avaliados através dos testes da placa quente (PQ) (efeito analgésico central), pelo método de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,8% (CA) (efeito periférico) e teste do trânsito intestinal (TI) (envolvimento do sistema opióide). Grupos de 7-10 animais cada foram tratados por via oral com o AYA isoladamente (120 mg/kg - dose aproximada usada por humanos em ritual e 1200 mg/kg), ou combinado com morfina (10 mg/kg, ip) também administrada isoladamente. Em todos os testes camundongos suíços machos (3-4 meses, 35-50 g) receberam o liofilizado do AYA 30 min antes do teste. Comitê de ética: UNIFESP/nº 1494/06. **Resultados e discussão:** Na PQ o AYA (120 e 1200 mg/kg) não apresentou efeito analgésico ao ser administrado isoladamente, mas foi capaz de aumentar o efeito da morfina aos 90 e 120 min de administração desta ($p < 0,05$ – ANOVA/DUNCAN). Este resultado sugere que o AYA pode, entre outras possibilidades, ter reduzido a metabolização da morfina. AYA 1200 mg/kg administrado isoladamente diminuiu o número de CA, porém, o AYA quando associado a morfina não alterou o número de CA dos camundongos, nem modificou o TI dos mesmos. Estes resultados sugerem que a morfina pode ter seu efeito analgésico prolongado pelo chá, quando medido pela PQ, mas não pelo CA. Testes com tempo de tratamento de AYA maior serão necessários para complementar estes resultados. Apoio Financeiro: AFIP.

03.002

Effects of transient receptor potential vanilloid Type 1 channel activation in the rat dorsolateral periaqueductal gray on anxiety and nociception. Stern, C. A. J.; Martins, M. A.; Bressan, E.; Tonussi, C. R.; Bertoglio, L. J. UFSC - Farmacologia

Objectives: The midbrain periaqueductal gray is a key region modulating anxiety-related behaviors (e.g. inhibitory avoidance) and nociception. Increasing evidence demonstrates the presence of transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels in the periaqueductal gray, particularly in its dorsolateral column. The precise function of TRPV1 channels in the central nervous system, however, still remains to be completely understood. The aim of the present study was to evaluate the effect of the TRPV1 channel activation in the rat dorsolateral periaqueductal gray on anxiety and nociception. **Methods:** One group of male Wistar rats was implanted with a guide cannula aimed at the dorsolateral periaqueductal gray following the stereotaxic coordinates found in the rat brain atlas. One-week after surgery, each animal was administered with the TRPV1 channel agonist capsaicin (0.1, 1.0 or 5.0 nmol in 0.2 μ L) or its vehicle (phosphate buffered saline containing 15 % of dimethyl sulfoxide), and ten min later exposed to the elevated-plus maze, an animal model of anxiety, for 5 min. Behavioral measures scored were the percentage of open-arm time (%OAT) and open-arm entries (%OAE), stretched-attend postures (SAPs), and enclosed-arm entries (EAE). To investigate the intra-dorsolateral periaqueductal gray capsaicin effect on inflammatory nociception, another group of rats was evaluated during 6 h in the carrageenan/LPS-induced knee-joint incapacitation test, taking the paw elevation time during forced walk (PET, s). **Results.** There were a decrease in %OAT [vehicle (mean \pm S.E.M) = 18 \pm 4; capsaicin 1.0 nmol = 5 \pm 2, one-way ANOVA followed by Duncan's test, $p < 0.05$] and in %OAE [vehicle (mean \pm S.E.M) = 37 \pm 6, capsaicin 1.0 nmol = 19 \pm 4, one-way ANOVA followed by Duncan's test, $p < 0.05$] after the microinjection of capsaicin (1.0 nmol) into the dorsolateral periaqueductal gray. No significant changes were observed for SAPs and EAE. The same capsaicin dose also produced an increase in the arthritic-induced incapacitation between 2 and 6 h after LPS injection [PET, vehicle (mean \pm S.E.M) = 12 \pm 4 s; capsaicin 1.0 nmol = 35 \pm 9 s, one-way ANOVA followed by Dunnett's test, $p < 0.05$]. **Conclusions.** Capsaicin-treated rats demonstrated more inhibitory avoidance behavior than controls, indicating an anxiogenic-like effect. This effect was accompanied by a long-lasting increase in persistent articular nociception. The present results suggest a role for TRPV1 located in the dorsolateral periaqueductal gray in regulating anxiety-like and nociceptive behaviors. Apoio Financeiro: CNPq; FAPESC; CAPES

03.003

Participação dos receptores B₁ para as cininas no comportamento depressivo induzido pela administração sistêmica de lipopolissacarídeo de *E. coli* em camundongos. Maciel, I. S.¹; Dornelles, F. N.²; Batista Jr. E. L.³; Calixto, J. B.⁴; Viana, A. F.⁵; Campos, M. M.⁶ ¹PUC-RS - Farmacologia; ²PUC-RS - Biociências; ³PUC-RS - Odontologia; ⁴UFSC - Farmacologia; ⁵UFRGS-PPG-CF; ⁶PUC-RS - Cirurgia-Odontologia

Introdução: A administração sistêmica de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) produz uma série de alterações patológicas, incluindo comportamento depressivo em roedores, através de mecanismos que envolvem a produção de citocinas pró-inflamatórias (Dantzer et al. *Nature Neurosci.* 9, 46, 2008). O presente estudo avaliou o possível envolvimento dos receptores B₁ das cininas na depressão causada por LPS de *E. coli* em camundongos. **Métodos:** Foram utilizados camundongos Suíços machos (N=10 por grupo; 25-30 g). Os animais foram submetidos à natação forçada (temperatura da água 25 ± 2 °C), por 5 min e, após 30 min, foram tratados com LPS de *E. coli* (sorotipo 0111:B4, 450 µg/kg, i.p.). Animais controle receberam solução salina. Decorridas 24 h da aplicação de LPS, os animais foram tratados com o antidepressivo imipramina (controle positivo, 10 mg/kg, i.p.) ou com o antagonista seletivo e não-peptídico dos receptores B₁, SSR240612 (5 mg/kg, i.p.), 30 min antes dos experimentos. Os animais foram avaliados nos modelos do campo aberto (CA) e da suspensão da cauda (TST), para determinação da atividade locomotora e do comportamento depressivo, respectivamente. **Resultados:** A administração sistêmica de LPS em camundongos previamente submetidos à natação forçada produziu um aumento significativo do comportamento depressivo (tempo de imobilidade), de acordo com a avaliação no TST (57 ± 13 %; P < 0,01). Contudo, o pré-tratamento com LPS não foi capaz de alterar de forma significativa a atividade locomotora no CA. De maneira interessante, o comportamento depressivo observado nos animais pré-tratados com LPS no TST foi reduzido significativamente (P < 0,01 e P < 0,05; respectivamente), tanto pela imipramina (48 ± 8 %), quanto pelo antagonista seletivo dos receptores B₁, SSR240612 (31 ± 7 %). O tratamento com SSR240612 não produziu alteração significativa do tempo de imobilidade nos animais controle (P > 0,05). **Discussão:** Os resultados do presente trabalho sugerem pela primeira vez que os receptores B₁ para as cininas podem estar envolvidos no comportamento depressivo associado com respostas infecciosas. Antagonistas seletivos e ativos por via oral para os receptores B₁ poderiam constituir alternativas promissoras no controle de estados depressivos. Apoio Financeiro: CNPq, PRONEX

03.004

Anxiolytic-like effect of capsazepine administered into the rat ventral hippocampus. Santos, C. J. P. A.; Stern, C. A. J.; Bertoglio, L. J. ¹UFSC – Farmacologia

Introduction: The ventral hippocampus modulates inhibitory avoidance, a defensive behavior associated with anxiety, in laboratory animals. The transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channel is expressed in various rat brain regions, including the ventral hippocampus. Nevertheless, the TRPV1 channel function in the central nervous system still remains to be completely understood. The aim of the present study was to investigate the effects of the TRPV1 channel blockade in the rat ventral hippocampus on anxiety. **Methods:** Male Wistar rats were bilaterally-implanted with guide cannulas aimed at the ventral hippocampus. One-week later, each rat was infused with vehicle (phosphate buffered saline with 10% of dimethyl sulfoxide) or the TRPV1 antagonist capsazepine (0.2, 0.6 or 2.0 nmol). After ten min, the subjects were exposed to the elevated plus maze. Behavioral measures scored for 5 min in the elevated plus-maze were the percentage of open-arms time (%OAT), the percentage of open-arms entries (%OAE), stretched-attend postures (SAPs) and enclosed-arms entries (EAE). In this animal model of anxiety, an anxiolytic-like effect is characterized by an increase in both %OAT and %OAE, in the absence of changes in EAE. **Results:** One way analysis of variance followed by Duncan test ($p < 0.05$) showed an increase in %OAT [vehicle (mean \pm S.E.M) = 14 ± 3 ; capsazepine 2.0 nmol = 44 ± 5] and in %OAE [vehicle (mean \pm S.E.M) = 32 ± 5 ; capsazepine 2.0 nmol = 58 ± 3] after the infusion of capsazepine into the ventral hippocampus. The same capsazepine dose administered outside this brain region did not interfere with %OAT [vehicle (mean \pm S.E.M) = 19 ± 7 ; capsazepine 2.0 nmol = 19 ± 4] and %OAE [vehicle (mean \pm S.E.M) = 36 ± 10 ; capsazepine 2.0 nmol = 39 ± 5]. The SAPs and EAE scores in capsazepine-treated rats were similar from those of controls in both cases, inside and outside the ventral hippocampus. **Discussion:** Rats treated with capsazepine into the ventral hippocampus showed less inhibitory avoidance behavior than controls. This anxiolytic-like effect was not due to a general effect in locomotion since the EAE parameter was unchanged by capsazepine. The present results suggest a role for ventral hippocampus TRPV1 channels in the regulation of anxiety-related behavior. Apoio Financeiro: UFSC; PIBIC/CNPq; FAPESC.

03.005

Antidepressant effects of a standardized *Ptychopetalum olacoides* extract in the chronic mild stress mice model. Piato, A. L.¹; Detânico, B. C.²; Herrmann, A. P.²; Lhullier, F. L. R.³; Nunes, D. S.⁴; Elisabetsky, E.⁴ ¹UFRGS - Ciências Farmacêuticas; ²UFRGS - Farmacologia; ³PUC-RS - Bioquímica; ⁴UEPG - Química

Introduction: POEE is a standardized extract of *P. olacoides*, specie traditionally used in the Amazon, with therapeutic claims suggesting its usefulness in depressive disorders. We previously reported that POEE in fact possesses antidepressant-like properties in the tail suspension and forced swimming tests in mice. The purpose of this work was to evaluate POEE in the “unpredictable chronic mild stress” (UCMS), a mice model considered as having a better construct and face validities. **Methods:** Groups mice (n= 7-10) were submitted to a total of 6 weeks of UCMS protocol, during which the mice were submitted to a variety of stressors always presented in random order. A non-stressed group was kept at the same room, but not submitted to stressors. The effects of daily administrations of POEE (50, 100, 300 mg/kg, p.o.) and imipramine (20 mg/kg, i.p.) were evaluated in relation to coat state (indirect measure of grooming), splash-test induced grooming (indirect measure of sucrose consumption), and corticosterone levels (HPA status). Data analyzed by Kruskal-Wallis/Mann-Whitney or ANOVA/Duncan. **Results:** As expected, the UCMS induced a deterioration of the coat state, decreased consumption of sucrose solution, and increased corticosterone levels (all $p < 0.01$) in comparison with non-stressed mice. These changes were significantly ($p < 0.01$) reduced by POEE (100 and 300 mg/kg) and imipramine. **Discussion:** The UCMS is generally considered as the most valuable model to study depression as well as the effects of antidepressants in animals, because it is induced by chronic stress, it mimics several depressive symptoms seen in humans, and, likewise the clinical situation, only responds to chronic treatment. Treatment with orally given POEE showed results similar to those obtained with imipramine, strongly reinforcing our previous suggestion that this is good candidate to develop new antidepressant medications. Moreover, this study shows that the treatment with POEE prevents the stress-induced HPA hyperactivity. Data related to and protected by patents PI0205432-9/RP004142RS. Apoio Financeiro: Support: Fellowships by CNPq.

03.006

Efeitos de diferentes doses de etanol na sensibilização comportamental induzida pelo etanol em camundongos adultos e adolescentes. Pastrello, D. M.; Carrara-Nascimento, P. F.; Camarini, R. ICB-USP - Farmacologia

Introdução: A adolescência é um período de grande plasticidade cerebral e está associada com maior risco para o desenvolvimento de abuso/dependência de drogas. Nesse cenário, este estudo comparou os efeitos comportamentais de diferentes doses de etanol entre adolescentes e adultos para avaliar as diferenças relacionadas à fase ontogênica, usando o modelo de sensibilização comportamental. **Métodos:** Camundongos Swiss Webster machos adolescentes (30 dias) e adultos (60 dias) foram tratados com Salina ou Etanol (1.8, 2.0, 2.2, 2.4 g/kg) durante 24 dias e tiveram suas respostas locomotoras, aguda e crônica, analisadas. **Resultados:** Todas as doses foram estimulantes para ambas as idades. Entretanto, as doses de 2.0 a 2.4g/kg tiveram um efeito maior em adultos no teste agudo. No teste crônico adolescentes sensibilizaram nas doses de 1.8g/kg [F=6.24; p<0.01], 2.0 g/kg [F=16.9; p<0.01] e 2.4g/kg [F=7.0; p<0.01]. Adultos sensibilizaram apenas na dose de 2.2g/kg [F=4.39; p<0.05] e apresentaram uma tendência à sensibilização nas doses de 1.8 e 2.0 g/kg, porém não significativa estatisticamente. Na dose de 2.2g/kg a atividade locomotora dos adultos (4591.67 cm ± 356.21) foi mais alta que a dos adolescentes (3041.97 cm ± 563.11) [F=4.99; p<0.05]. **DICUSSÃO** Nos adolescentes foi observado um efeito de curva em "U" sendo que a dose intermediária (2.2g/kg) não induziu sensibilização, já em adultos observou-se um aumento da resposta locomotora diretamente proporcional à dose, sendo que a dose de 2.4g/kg produziu um efeito estimulante teto que impediu a observação da sensibilização. Dessa forma, os dados mostram diferenças comportamentais induzidas por diferentes doses de etanol entre adolescentes e adultos. Especula-se que tais efeitos sejam devidos às diferenças neuroquímicas e neuroanatômicas entre as idades. Apoio Financeiro: FAPESP

03.007

Avaliação do efeito agudo da ciclobenzaprina sobre o comportamento de ratos da linhagem Wistar. Barros, W. M.¹; Oliveira, I. S.²; Ribeiro, R. V.³; Vanzeler, M. L. A.³ ¹CEFET-MT - Química e Meio Ambiente; ²UNIVAG - Saúde e Ambiente; ³UFMT - Ciências Médicas

Introdução: A ciclobenzaprina é um fármaco que suprime o espasmo do músculo esquelético de origem local indicada no tratamento de espasmos musculares associadas a dor aguda como as lombalgias, torcicolos, fibromialgias e como coadjuvante no alívio sintomático da dor, como a fisioterapia. Por apresentar estrutura semelhante aos antidepressivos tricíclicos (ADT) apresenta reações no SNC em casos de superdosagens. **Objetivos:** Verificar efeitos comportamentais da ciclobenzaprina sobre o SNC. **Métodos:** A droga teste utilizada foi o cloridrato de ciclobenzaprina (Miosan[®] 10 mg, Aspen), nas doses de 50 e 100 mg/kg v.o. No teste Hipocrático formou 2 grupos (4 camundongos machos - 25-30 g), 3 foram tratados e controle recebeu veículo (água destilada), sendo posteriormente observados nos tempos de 0; 5; 10; 15 e 30 min; 1; 2; 4 e 8 h e, uma vez, a cada dia, por uma semana e os resultados anotados em tabela adaptada dos trabalhos de Malone (1977, 1983). Na avaliação da atividade motora em campo aberto, utilizou-se 8 ratas por grupo (200-300 g) e o grupo controle recebeu veículo (0,1 ml/10 g p.c.). Após 1h do tratamento, os animais foram colocados no centro da arena e observados por 5 minutos, e na seqüência os animais foram submetidos ao teste de labirinto em cruz elevado, limpando a arena com solução etanólico a 5%, a cada troca de animais. Os dados foram analisados por ANOVA - teste de Bonferroni considerando $p < 0,05$, significância estatística. **Resultados:** De acordo com os resultados do teste hipocrático a ciclobenzaprina (50 e 100 mg/kg) não apresentaram efeitos tóxicos apenas analgesia e perda de apreensão da pata quando comparado ao controle. No teste de campo aberto houve redução (média \pm EPM) estatisticamente significante no teste ANOVA, uma via seguida de Bonferroni nos seguintes parâmetros a) locomoção total nas doses de 50 mg/kg ($34,6 \pm 12,8$) e 100 mg/kg ($23,7 \pm 7,2$) quando comparados ao grupo controle ($90,8 \pm 7,4$); b) "head-dips" em número de unidades levantar nas doses de 50 ($1,3 \pm 0,5$) e 100 mg/kg ($0,7 \pm 0,3$) e o controle ($7 \pm 0,9$); nos demais parâmetros e no labirinto em cruz elevado os não diferenciaram estatisticamente quando comparados ao controle: c) locomoção central nas doses de 50 ($0,3 \pm 0,1$) e 100 mg/kg ($0,5 \pm 0,1$) e o controle ($1,9 \pm 1$); d) "rearing" em número de unidades, para as doses de 50 ($0,5 \pm 0,3$) e 100 mg/kg (0 ± 0) e o controle ($1,1 \pm 0,9$); e) tempo de permanência nos braços aberto nas doses de 50 ($143,5 \pm 53$) e 100 mg/kg ($123,6 \pm 43$) e o controle ($21,25 \pm 13$); e) tempo de permanência nos braços fechados para as doses de 50 (109 ± 49) e 100 mg/kg ($159,5 \pm 46$) e controle ($244,6 \pm 26$); f) "head-dips" em número de unidades, para as doses de 50 ($1,9 \pm 1,2$) e 100 mg/kg ($1,12 \pm 0,4$) e controle ($2,7 \pm 1,6$). **Conclusão:** O presente resultado sugere redução da atividade motora no teste de campo aberto sem alterações no labirinto em cruz elevado como devido à ação relaxante muscular do fármaco. Apoio Financeiro: UNIVAG - CENTRO UNIVERSITÁRIO; CEFET-MT

03.008

Avaliação da aversão condicionada por lugar provocada por estímulo nociceptivo em camundongos expostos a uma plataforma elevada. Luz-Silva, L.; Nunes-de-Souza, R. L. ¹FCFAr - UNESP - Princípios Ativos Naturais e Toxicologia

Objetivo: O confinamento de camundongos em uma plataforma elevada (PE) aberta (sem paredes laterais) provoca antinocicepção (Nunes-de-Souza, Psychopharmacol., 150, p.300, 2000). Recentemente, estudos do nosso laboratório demonstraram a ocorrência de aversão condicionada por lugar (ACL) provocada pela estimulação nociceptiva [ácido acético 0,6% i.p. (AA)] em camundongos expostos a uma PE fechada (dois braços com paredes laterais, sendo um deles escurecido). Este estudo investigou se a antinocicepção induzida pela exposição a PE aberta (dois braços sem paredes laterais) interfere com a ocorrência de ACL em camundongos. **Métodos e Resultados:** camundongos Swiss machos (25 g-35 g; n=12) foram expostos à PE aberta [corredor (60 x 5 x 0,25 cm), dividido em dois braços iguais. Três anteparos margeavam um dos braços a uma distância de 20 cm e serviam para facilitar na diferenciação dos braços] por 15 minutos para habituação. No 2º dia, repetiu-se o procedimento e foi registrado o tempo gasto (em segundos) em cada compartimento. No 3º dia, os animais foram confinados por 40 minutos no braço de menor preferência apresentada no dia 2. Após 24 horas, metade do grupo recebeu injeção i.p. de AA (estímulo nociceptivo) e todos os animais foram individualmente confinados no braço de maior preferência apresentada no dia 2. No dia do teste (5º dia), os camundongos exploraram livremente a PE por 15 minutos e foi registrado o tempo gasto nos dois braços. A análise dos resultados (ver tabela abaixo) indicou diminuição não significativa do tempo gasto no braço anteriormente preferido (2º dia) para o grupo tratado com AA (Teste *t* para amostras independentes $t_{(10)} = 0,57$, $p=0,58$).

| Grupos | Varição do Tempo (5º dia - 2º dia) |
|------------------|------------------------------------|
| Sem dor (braços) | -8,00±29,30 |
| Com dor (braços) | -49,43±57,16 |

Valores: média ± EPM.

Conclusões: Os resultados indicam que a aplicação do estímulo nociceptivo não induz aversão condicionada pelo lugar, apesar da tendência a diminuição do tempo gasto no lado preferido. O presente estudo sugere que a antinocicepção causada pela exposição à PE aberta prejudica a ocorrência de ACL. Os resultados são sugestivos de que este tipo de inibição da nocicepção possa envolver a participação de estruturas encefálicas límbicas, responsáveis pela modulação emocional da dor. Apoio Financeiro: CNPq, PADCF/Araraquara.

03.009

Atividade farmacológica central comparativa de (RS)-(±)-linalol, e seus enantiômeros, (S)-(+)-linalol e (R)-(-)-linalol. Nogueira, K. F.¹; Santos, C. C. M. P.¹; Mota, V. G.¹; Nóbrega, F. F. F.¹; De Sousa, D. P.²; Morais, L. C. S. L.¹; Almeida, R. N. de¹ ¹UFPB - Fisiologia e Patologia; ²UFS - Fisiologia

Introdução: O linalol é um monoterpeneo presente em mais de 200 espécies de plantas, ocorrendo naturalmente nas formas racêmica, (RS)-(±)-linalol, e enantioméricas, (R)-(-)-linalol e (S)-(+)-linalol^{1,2}. Este trabalho teve como objetivo realizar um estudo psicofarmacológico comparativo do (S)-(+)-Linalol, (R)-(-)-Linalol e (RS)-(±)-Linalol. **Métodos:** Camundongos machos *Swiss* albinos (30-40 g) foram tratados por via intraperitoneal (n=8), com as doses de 50, 100 e 150 mg/kg das três formas de linalol e com veículo para realização de: 1) triagem farmacológica comportamental; 2) teste do rota-rod a fim de detectar o efeito de relaxamento muscular ou de incoordenação motora³ e 3) teste do campo aberto, no qual foram observados os parâmetros: quantidade de levantar, ambulação, defecação e tempo de autolimpeza.

Resultados: Na triagem farmacológica, foram observadas alterações comportamentais nos animais tratados com as três formas do linalol nas doses de 100 e 150 mg/kg, tais como: analgesia e ambulação diminuída, aos 30 minutos e com 1 hora de observação. No teste do rota-rod, após 30 minutos do tratamento, o tempo de permanência na barra giratória foi reduzido com o (RS)-(±)-linalol, na dose de 100 mg/kg, de $173,0 \pm 5,6$ seg (controle) para $105,1 \pm 22,0$ seg, enquanto que na dose de 150 mg/kg, o (R)-(-)-linalol reduziu de $166,6 \pm 11,5$ seg (controle) para $117,3 \pm 18,0$ seg, após 30 minutos. No teste do campo aberto, observou-se uma redução na quantidade de levantar na dose de 100 mg/kg para os animais tratados com (R)-(-)-linalol ($11,6 \pm 3,2$) e (RS)-(±)-linalol ($7,4 \pm 1,9$) em relação ao controle ($32,9 \pm 3,7$) e na dose de 150 mg/kg para os animais tratados com (S)-(+)-linalol ($2,6 \pm 1,7$), (R)-(-)-linalol ($1,3 \pm 0,6$) e (RS)-(±)-linalol ($1,3 \pm 1,0$) em relação ao controle ($27,9 \pm 4,4$). A ambulação foi diminuída nos animais tratados com (R)-(-)-linalol e (RS)-(±)-linalol nas doses de 100 ($57,4 \pm 6,8$ e $53,3 \pm 9,7$, respectivamente) e 150 mg/kg ($41,0 \pm 7,7$ e $30,4 \pm 5,2$, respectivamente) em relação aos grupos controle ($114,6 \pm 8,7$ e $96,1 \pm 10,1$, respectivamente). A defecação foi reduzida com as três formas do linalol na dose de 150 mg/kg ($0,1 \pm 0,1$; $0,0 \pm 0,0$; $0,3 \pm 0,2$, respectivamente) em relação ao controle ($2,0 \pm 0,5$), enquanto que o tempo de autolimpeza foi diminuído com o (RS)-(±)-linalol na dose de 100 mg/kg ($0,6 \pm 0,3$) em relação ao controle ($6,1 \pm 2,8$).

Discussão: Diante dos resultados obtidos sugere-se que o efeito depressor da forma racêmica do linalol está relacionado com seu enantiômero (R)-(-)-linalol. **Citações Bibliográficas:** ¹Elisabetsky, E. et al. *Fitoterapia*, v. 66, p. 407, 1995. ²Siani, A. C. *J Agric Food Chemistry*, v. 50, p. 3518, 2002. ³Mattei, R. *Psicofarmacologia: fundamentos práticos*. p. 138, 2006. Apoio Financeiro: LTF, CAPES e CNPq

03.010

Attenuation of the behavioral consequences of forced swim stress by blockade and activation of NMDA receptors in the median raphe nucleus of stressed rats. Pereira, D. H. S.; Padovan, C. M. FFCLRP - Psicologia e Educação - Psicobiologia

Introduction: Exposure to uncontrollable stressors leads to significant behavioral and neurochemical changes. Mal functioning of the serotonergic pathway from Median Raphe Nucleus (MnRN) to Dorsal Hippocampus has been associated to these behavioral deficits, and can be attenuated by intra-hippocampal injections of NMDA antagonists or 5-HT_{1A} agonists. In the MnRN, activation of glutamatergic NMDA receptors (NMDAr) increases the release of serotonin in both MnRN and the hippocampus. Therefore the aim of our work was to investigate whether activation MnRN NMDAr by its own agonist would attenuate the effects of exposure to forced swim stress, an animal model of depression. We also investigated whether blockade MnRN NMDAr by its selective antagonist (AP7) would prevent the effects observed by administration of its own agonist. **Methods:** Rats with cannulas aimed to the MnRN were forced to swim for 15 minutes in an acrylic tank (55 cm diameter, 22 cm height, and water temperature: 25°C). Immediately after pre-test session the animals received two intracerebral injections of Saline (Sal), AP7 and/or NMDA, with five minutes interval between them, administered as follows: Sal+Sal (n=6), Sal+NMDA (1 nmol/0.2µl; n=10), AP7+Sal (3 nmols/0.2µl; n=15) and AP7+NMDA (n=13). Twenty four hours later the rats were re-exposed to forced swim and their latency to display immobility and total time spent immobile were registered. After test, animals were sacrificed under deep anesthesia, perfused and had their brains removed for histological analysis to confirm the site of injection. Only animals that had their sites confirmed were used in the analysis. The results were analyzed by ONEWAY ANOVA followed by Duncan test. Numbers represent mean±SEM (standard error of mean) in seconds. **Results:** Our results show that, comparing to Sal+Sal (43.8±8.9) treated animals, Sal+NMDA (185.7±27.3) significantly increased latency to immobility, while no significant differences were observed after treatment with AP7+Sal (88.0±24.1) or AP7+NMDA (89.1±16.2) ($F_{3,43}=5.46$; $p<0.05$). Treatment with Sal+NMDA (54.2±17.4), AP7+Sal (121.7±24.3) and AP7+NMDA (99.1±16.3) decreased total time spent immobile when compared to Sal+Sal group (214.8±21.6) ($F_{3,43}=6.49$; $p<0.05$). **Conclusions:** Our data suggest that both activation and blockade of NMDAr glutamatergic neurotransmission in the MnRN in stressed rats facilitate the behavioral adaptation to an uncontrollable stressor. The mechanisms underlying such adaptation could be related to intrinsic mechanisms of the MnRN, involving the release of serotonin within this structure and also in the hippocampus by indirect activation of interneurons or direct activation of this via, respectively, as supported by physiological studies. **Filiation:** SBFTE. Apoio Financeiro: CNPq and FAPESP.

03.011

Prevention of behavioral despair by blocking NMDA receptors in the median raphe nucleus of rats submitted to the forced swim test. Pereira, D. H. S.; Padovan, C. M. ¹FFCLRP-USP Psicologia e Educação - Psicobiologia

Introduction: Exposure to uncontrollable stressors leads to behavioral and neurochemical changes, which has been associated to mal functioning of the Median Raphe Nucleus (MnRN)-Dorsal Hippocampus (DH) serotonergic pathway. These deficits can be attenuated by intra-hippocampal injections of NMDA antagonists or 5-HT_{1a} agonists. Activation of MnRN glutamatergic NMDA receptors (NMDAr) increases serotonin release in both MnRN and DH. We previously showed that MnRN injections of NMDA (NMDAr agonist) and/or AP7 (NMDAr antagonist) after pre-test attenuated total time immobile in the forced swim test (FST). In this study we investigated whether activation and/or blockade of MnRN NMDAr before exposure to swim stress could prevent the effects of this stressor. **Methods:** Rats with cannulas aimed to the MnRN received two intracerebral injections (0.2µl each) of Saline (Sal), AP7 and/or NMDA (5 min interval), administered as follows: Sal+Sal (n=7), Sal+NMDA (1nmol; n=11), AP7+Sal (3nmols; n=11) and AP7+NMDA (n=10). Immediately after treatment they were forced to swim for 15 min in an acrylic tank (55cm diameter, 22cm height, water temperature: 25°C). 24 hrs later rats were re-exposed to FST. Latency to display immobility and total time immobile were registered. Additional non stressed groups of rats received intra-MnRN treatments (Sal+Sal=5; Sal+NMDA=6; AP7+Sal=5; AP7+NMDA=4) 24 hrs before FST. After test, all animals were sacrificed under deep anesthesia, perfused and had their brains removed for histological analysis to confirm site of injection. Only animals who had their sites of injection confirmed were used in the analysis (ONEWAY ANOVA/Duncan test). Numbers represent mean±standard error of mean in seconds (sec). **Results:** No differences were observed in non stressed rats after AP7 and/or NMDA treatments, when compared to control group (latency to display immobility: $F_{3,19}=0.4$; $p>0.05$; Sal+Sal=206±11; Sal+NMDA=212±22; AP7+Sal=194±41; AP7+NMDA=240±30; Total Time Immobile: $F_{3,19}=2.0$; $p>0.05$; Sal+Sal=40±4; Sal+NMDA=53±13; AP7+Sal=22±7; AP7+NMDA=25±12). In stressed rats, treatment with AP7+Sal(88±10) increased latency to display immobility when compared to Sal+Sal(42±9) treated animals ($F_{3,20}=4.4$; $p<0.05$), while Sal+NMDA(72±11) and AP7+NMDA (144±39) groups did not. For total time immobile, only AP7+NMDA(55±12) significantly reduced immobility when compared to control group (Sal+Sal=178±23; $F_{3,20}=12.1$; $p<0.05$). AP7+Sal (157±9) tended to decrease immobility ($0.10>p>0.05$), while Sal+NMDA(158±12) were not different. **Conclusions:** Our data suggest that blockade of glutamatergic neurotransmission in the MnRN before exposure to stress prevents the behavioral consequences of forced swim stress. **Filiation:** SBFTE. Apoio Financeiro: CNPq e FAPESP.

03.012

Influência da idade na liberação de glutamato no núcleo accumbens após injeções repetidas de etanol em camundongos. Carrara-Nascimento, P. F.; Pastrello, D. M.; Rueda, A. V. L.; Soares, S. L.; Malta, M. B.; Camarini, R. ICB-USP Farmacologia

Introdução: O uso de etanol inicia-se principalmente na adolescência, um período em que as regiões cerebrais relacionadas à recompensa estão passando por mudanças maturacionais. Tais particularidades podem ser acessadas no modelo de sensibilização comportamental pela quantificação da atividade locomotora. O sistema glutamatérgico é particularmente afetado pelo etanol e está associado a neurotoxicidade e sintomas de abstinência. Entretanto, pouco se tem desvendado a respeito da participação desse sistema na sensibilização comportamental ao etanol. Assim, a proposta deste estudo foi detectar possíveis diferenças entre animais adolescentes e adultos na atividade locomotora e liberação de glutamato no núcleo accumbens (uma área relacionada ao reforço) após tratamento repetido com injeções intraperitoneais de etanol. A técnica de microdialise foi escolhida por fornecer uma curva temporal da liberação do neurotransmissor e possibilidade de obter dados de animais *in vivo*. **Métodos:** Camundongos Swiss machos adolescentes (PND=26-28 dias; n=10) e adultos (PND=56-58 dias; n=10) receberam injeções de etanol na dose 1,8 g/kg por 15 dias consecutivos. No 1º e 15º dias a atividade locomotora foi quantificada em campo aberto. Nos 2 primeiros dias que antecederam o tratamento com etanol os animais receberam injeção de solução salina e foram expostos ao campo aberto, para que o comportamento dos animais não fosse influenciado pela novidade ambiental quando tratados e observados sob efeito do etanol. Dois dias após o tratamento, foi inserida uma cânula no núcleo accumbens dos animais. A coleta foi realizada 3 dias após a cirurgia. Portanto, foram 5 dias de intervalo entre o final do tratamento e a coleta. Ao todo, foram obtidas 12 amostras de dialisado (4 basais e 8 amostras após uma injeção intraperitoneal de etanol). **RESULTADOS: Atividade Locomotora:** No 15º dia de tratamento animais adultos apresentaram significativo aumento da locomoção em comparação aos animais adolescentes (respectivamente, 196±40 e 143±25). **Liberação de Glutamato:** observou-se menor liberação de glutamato em animais adultos em comparação aos adolescentes. Esta diferença foi significativa na primeira amostra coletada após a injeção de etanol (Adultos: 53,9±9; Adolescentes: 115±7 picomoles). **DISCUSSÃO:** O presente estudo demonstra que a quantidade de glutamato liberada no núcleo accumbens difere entre camundongos adolescentes e adultos. A correlação deste dado com os resultados comportamentais, que demonstram maior atividade locomotora nos indivíduos adultos, ainda precisa ser elucidada. Apoio Financeiro: CNPq, CAPES, FAPESP

03.013

Efeitos da administração aguda de *Dioclea violacea* M. em ratos observados no campo aberto. Gemignani, S.; Bertassi, C.; Duarte, S. B.; Polli, C. A.; Rodrigues, R. S.; Pedroso-Mariani, S. R. FMJ – Farmacologia

Introdução: A *Dioclea violacea* M. (DVM) tem sido usada popularmente como "tônico calmante para a prevenção de derrame e remoção de seqüelas e na epilepsia", na forma de infusões preparadas a partir do pó da semente. O objetivo deste trabalho foi verificar se a administração aguda de DVM modifica a atividade geral de ratos observados no campo aberto. **Métodos:** Ratos Wistar machos, pesando em média 290 g foram divididos em dois grupos (n=10). Trinta minutos antes da observação da atividade geral no campo aberto, os animais do grupo experimental (EXP) foram tratados com a suspensão aquosa do resíduo do extrato alcoólico, evaporado, do pó da semente de DVM na concentração de 1,5 g/kg, ip. Os animais do grupo controle (CON) foram injetados com água destilada (1 ml/kg, ip). Foram registradas as freqüências de locomoção e levantar e a duração de imobilidade em segundos, por 5 min. **Resultados:** Os animais EXP apresentaram aumento significativo da duração de imobilidade (média \pm desvio padrão= 181,7 \pm 71,5) quando comparados com os animais do grupo controle (81,1 \pm 30,7) (p < 0,05 teste t-Student). Não houve diferença significativa em relação aos outros parâmetros observados, na dose empregada. **Discussão:** O efeito da DVM aumentou a duração de imobilidade sugerindo um efeito sobre a atividade motora leve, pois não reduziu a freqüência de locomoção. Outros efeitos motores devem ser investigados, posteriormente.

03.014

Efeitos da administração aguda de *Dioclea violacea* M. sobre os movimentos orofaciais de ratos. Gemignani, S.; Bertassi, C.; Gonçalves, A. C.; Mattos, T. V. A.; Pereira, V. M.; Rotsztajn, P.; Scapuccin, M.; Pedroso-Mariani, S. R. FMJ – Farmacologia

Introdução: A *Dioclea violacea* M. (DVM) tem sido usada popularmente como "tônico calmante para a prevenção de derrame e remoção de seqüelas e na epilepsia", na forma de infusões preparadas a partir do pó da semente. O objetivo deste trabalho foi verificar o efeito da administração aguda de DVM sobre a manifestação de movimentos orofaciais de ratos.

Métodos: Ratos Wistar machos, pesando em média 290 g foram divididos em dois grupos (n=10). Vinte minutos após a administração da suspensão aquosa do resíduo do extrato alcoólico, evaporado, do pó da semente de DVM, na concentração de 1,5 g/kg, ip, os animais do grupo experimental (EXP) foram observados, por dez minutos, para a quantificação de movimentos orofaciais (MOF), isoladamente, em gaiolas metálicas. Os animais do grupo controle (CON) foram injetados com água destilada (1 ml/kg, ip). Foram registradas as frequências de MOF e protrusão de língua. **Resultados:** Os animais EXP apresentaram aumento significativo da frequência de movimentos mandibulares (média \pm desvio padrão= 42,3 \pm 16,3) quando comparados com os animais CON (9,0 \pm 17,9)(p<0,05 teste t-Student). Também foi observado aumento significativo em relação aos movimentos de protrusão de língua (4,8 \pm 3,1 e 0,5 \pm 1,2), na dose empregada. **Discussão:** O efeito da DVM aumentou a movimentação orofacial sugerindo um efeito sobre a atividade motora involuntária. Outros efeitos motores devem ser investigados, posteriormente.

03.015

Ausência de efeitos na antinocicepção induzida pela exposição ao labirinto EM CRUZ elevado aberto com a inibição do óxido nítrico sintase neuronal na MCP de camundongos. Silveira, C. B.; Nunes-de-Souza, R. L. FCFAr - UNESP - Princípios Ativos Naturais e Toxicológicos

Objetivo: O LCE (Labirinto em Cruz Elevado) é um modelo animal de ansiedade baseado na aversão natural de roedores a altura e a espaços abertos. Estudos têm demonstrado que a exposição a este aparelho, principalmente ao LCE aberto (LCEa: com 4 braços sem parede lateral), induz antinocicepção em camundongos. O óxido nítrico (NO) e a matéria cinzenta periaquedutal (MCP), uma estrutura mesencefálica que apresenta altos níveis de óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), estão envolvidos na modulação da ansiedade e na antinocicepção induzida pelo medo. Recentes estudos de nosso laboratório demonstraram que injeções intra-MCP de NPLA 0,4 nmol/0.1µL (inibidor da nNOS) tendiam a bloquear comportamentos defensivos e a analgesia induzidos pelo LCEa. O presente estudo investigou os efeitos de injeções intra-MCP de NPLA 0,8 nmol/0.1µL sobre este tipo de inibição da dor.

Métodos e Resultados: camundongos Swiss machos (25 g-35 g, n= 9-16) sofreram cirurgia estereotáxica para implante bilateral de cânulas na MCP e foram expostos ao LCEa ou ao LCE fechado (LCEf: 4 braços com paredes laterais). A nocicepção foi avaliada pelo tempo de lambidas na pata injetada com formalina a 2,5%. Foram formados 4 grupos experimentais: LCEf (salina ou NPLA) e LCEa (salina ou NPLA). Os resultados são mostrados na Tabela abaixo:

| Grupos | Tempo de lambida na pata |
|----------------------------|--------------------------|
| LCEf (salina) | 77,7 ± 17,3 |
| LCEf (NPLA 0,8 nmol/0.1µL) | 81,8 ± 18,9 |
| LCEa (salina) | 7,2 ± 2,6* |
| LCEa (NPLA 0,8 nmol/0.1µL) | 14,7 ± 7,19* |

Valores representam a média ± EPM. * P < 0,05 comparado ao respectivo controle (ANOVA bifatorial, seguida pelo teste de Tukey).

Conclusões: Os resultados não comprovam a tendência de reversão da antinocicepção induzida pelo LCEa aberto quando foi utilizada a dose de 0,4 nmol/0,1ml, uma vez que, mesmo após o incremento da dose do inibidor da síntese de óxido nítrico (de 0,4 nmol para 0,8 nmol), o tempo de lambidas na pata dos animais expostos ao LCEa não apresentou alteração. Os resultados sugerem a não participação do NO da MCP na antinocicepção induzida pela exposição ao LCEa em camundongos. Apoio Financeiro: Apoio Financeiro: CNPq, PADCF/Araraquara.

03.016

The antipanic-like effect of imipramine in rats is blocked by the intra-dorsal periaqueductal gray injection of the 5-HT_{1A} receptor antagonist way-100635. Bortoli, V. C. de; Pobbe, R. L. H.; Zangrossi Jr., H. *FMRP-USP - Farmacologia*

Introduction: The dorsal periaqueductal gray matter (DPAG) has been implicated in the mediation of escape, a defensive behavior that has been related to panic attacks. Intra-DPAG injection of serotonin or the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT inhibits escape evoked in rats by different threatening stimuli [1]. Long-term treatment with antipanic drugs such as imipramine and fluoxetine also inhibits escape performance and enhances the anti-escape effect caused by intra-DPAG administration of 5-HT and 8-OH-DPAT. It has been proposed that impairment in 5-HT mechanisms controlling escape behavior in the DPAG underlies the susceptibility to panic attacks and that antipanic drugs act by facilitating 5-HT-mediated neurotransmission in this midbrain area [1]. In the present study, we investigated whether the blockage of 5-HT_{1A} receptors in the DPAG affects the inhibitory effect on escape caused by imipramine in rats tested in the elevated T-maze (ETM). Besides escape, the ETM also allows the measurement of inhibitory avoidance, a behavior that has been related to generalized anxiety disorder [1].

Methods: Male Wistar rats were injected with imipramine (15 mg/kg, i.p.) or saline for 20 days. In the next day, ten minutes before the injection of imipramine, the animals were microinjected (0.2 μ l/2min) into the DPAG with the 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY-100635 (0.37 nmol) or saline. Thirty minutes after the last systemic injection, the rats were tested in the ETM. **Results:** The results showed that the animals chronically treated with imipramine had longer ($p < 0.05$) escape latencies than those systemically injected with saline, suggesting a panicolytic-like effect [(mean \pm SEM, seconds): sal i.p./sal DPAG = 7.0 ± 1.0 ; imi i.p./sal DPAG = 16.9 ± 1.6]. Whereas intra-DPAG injection of WAY-100635 in control animals had no effect on escape performance (sal i.p./WAY DPAG = 8.0 ± 1.2), this antagonist fully counteracted the anti-escape effect of imipramine (imi i.p./WAY DPAG = 9.9 ± 1.1). The groups tested did not differ on the acquisition of inhibitory avoidance. **Discussion** The results suggest that facilitation of 5-HT_{1A}-mediated neurotransmission in the DPAG accounts for the panicolytic-like effect of imipramine in rats. [1] Graeff FG., *Neurosci Biobehav Rev.*, 28(3):239, 2004. Apoio Financeiro: Fapesp, CNPq, Brazil.

03.017
PRÊMIO INOVAÇÃO

03.018
PRÊMIO INOVAÇÃO

03.019
PRÊMIO INOVAÇÃO

03.020
PRÊMIO INOVAÇÃO

03.021
PRÊMIO INOVAÇÃO.

03.022

Efeitos do tratamento com morfina sobre a atividade locomotora de camundongos Balb/C: um estudo com os antagonistas naloxone e mifepristone na fase de expressão da sensibilização comportamental. Rodrigues-Costa, E. C.¹; Stankevicius, D.¹; Palermo-Neto, J.²; Felício, L. F.²
¹ICB-USP - Farmacologia; ²FMVZUSP - Patologia Veterinária

Objetivo: O uso repetido de morfina produz um aumento progressivo e durável na atividade locomotora de roedores, fenômeno conhecido como sensibilização comportamental. O objetivo deste estudo foi validar o protocolo da sensibilização comportamental em camundongos, e caracterizar o envolvimento de receptores opióides e de corticosterona nesta resposta.

Métodos e Resultados: Sessenta e quatro camundongos Balb/c com 8-12 semanas de idade e pesando de 20-35 g foram divididos ao acaso nos diferentes grupos conforme representados na tabela abaixo. No experimento 1, animais dos grupos MS e MM foram pré-tratados com 20 mg/kg (s.c.) de sulfato de morfina durante quatro dias (1, 2, 3 e 6) enquanto àqueles dos grupos SS e SM receberam durante o mesmo período injeções de 10 ml/kg (s.c.) de salina. No dia 9, os animais foram desafiados com salina ou morfina e 30 minutos depois, sendo medidos a locomoção total, na zona central e na zona periférica do campo aberto por 5 minutos. Nos experimentos 2 e 3, os animais dos grupos MSM, MNM, MVM e MRM foram pré-tratados com 20 mg/kg (s.c.) sulfato de morfina durante quatro dias, conforme descrito no experimento 1. No dia 9, os animais dos grupos MSM, MNM, MVM e MRM foram pré-tratados respectivamente com 10 ml/kg (s.c.) de salina, 1 mg/kg (s.c.) de naloxone, 10 ml/kg (i.p.) de veículo (tween a 12 %) e 20 mg/kg (i.p.) de RU 486. Após 30 minutos os animais de todos os grupos foram desafiados com morfina. Aos trinta minutos da última injeção os mesmos foram observados no campo aberto por 5 minutos. A tabela a seguir mostra os resultados obtidos.

| Grupos | Locomoção (cm/ 5 min) | | |
|----------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Experimento 1 | Central | Periférica | Total |
| SS | 141,2±18,2 | 1325,0±35,0 | 1479,8±57,4 |
| SM | 212,5±50,3 | 2024,1±184,0 ^a | 2236,7±197,5 ^a |
| MS | 114,1±10,0 | 1219,1±67,4 ^c | 1273,7±96,2 ^c |
| MM | 416,2±64,6 ^{ab} | 2883,8±223,9 ^{ab} | 3413,0±237,6 ^{abc} |
| Experimento 2 | Central | Periférica | Total |
| MSM | 464,9±86,6 | 3415,0±173,6 | 3914,1±135,2 |
| MNM | 196,9±70,7 ^d | 1410,4±266,5 ^d | 1607,3±244,7 ^a |
| Experimento 3 | Central | Periférica | Total |
| MVM | 506,1±105,2 | 2961,0±236,3 | 3531,4±254,4 |
| MRM | 428,6±100,7 | 3544,9±437,4 | 3973,5±419,2 |

SS (salina+salina); SM (salina+morfina); MS (morfina+salina); MM (morfina+morfina); MSM (morfina+salina+morfina); MNM (morfina+naloxone+morfina); MVM (morfina+veículo+morfina); MRM (morfina+RU486+morfina). Valores expressos como média ± erro padrão. ^aP<0,05 x SS; ^bP<0,05 x MS; ^cP<0,05 x SM e ^dP<0,05 x MSM.

Conclusões: Os resultados obtidos sugerem a participação de receptores opióides na expressão do fenômeno da sensibilização comportamental e, ainda, mostram que a dose de 20 mg/kg de sulfato de morfina, utilizada nestes experimentos, pode ter um efeito ansiogênico. Apoio Financeiro: CAPES e FAPESP

03.023
PRÊMIO INOVAÇÃO