

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS ANSIOLÍTICOS DIAZEPAM E BUSPIRONA
EM Mus musculus

COMPARATIVE STUDY BETWEEN ANXIOLYTICS DIAZEPAM AND BUSPIRONA
IN Mus musculus

Caio Fernando Lira Maciel

Graduado em Farmácia pela Faculdade Santo Agostinho
E-mail: caioflm_ma@hotmail.com

Maria Hortência de Albuquerque Lima

Graduada em Farmácia pela Faculdade Santo Agostinho
E-mail: hortencialima1@hotmail.com

Joubert Aires de Sousa

Mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Piauí
Professor da Faculdade Santo Agostinho
E-mail: airesjoubert@yahoo.com.br

Endereço: Joubert Aires de Sousa
Avenida Prof. Valter Alencar, 665 - São Pedro, Teresina - PI, 64019-625

Editora-chefe: Dra. Regina da Silva Santos

Artigo recebido em 12/10/2015. Última versão recebida em 07/11/2015. Aprovado em 08/11/2015.

Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review pelo Editor-Chefe; e b) Double Blind Review (avaliação cega por dois avaliadores da área).



RESUMO

Nos últimos anos têm-se verificado um avanço no tratamento farmacológico da ansiedade, tornando-se mais eficaz através de estudos no campo dos ansiolíticos, onde os benzodiazepínicos são substituídos por outras drogas que possuem menos efeitos colaterais. O objetivo deste trabalho foi analisar a diferença entre os efeitos ansiolíticos do diazepam e buspirona em *Mus musculus*, observando qual possui o melhor efeito terapêutico. Foi realizada uma pesquisa quantitativa e qualitativa de caráter exploratório e experimental, referente ao objetivo e procedimento de coleta de dados. Foram utilizados 48 (quarenta e oito) camundongos da linhagem *swiss*, espécie *Mus musculus*, delimitando-se os grupos controle e experimental no qual foi administrado o objeto de estudo (diazepam e buspirona), posteriormente os dados foram analisados estatisticamente através do teste ANOVA oneway seguida do teste de Tukey, com a utilização do programa estatístico GraphPadPrism 5.0, e os resultados expressos como média \pm E.P.M. (Erro Padrão da Média). Os resultados mostraram que ambas as drogas apresentaram perfil ansiolítico, não apresentando variância significativa entre si, mas muito significativa em relação à salina, podendo-se concluir que não houve diferença significativa no efeito ansiolítico das drogas analisadas, visto que ambas apresentaram os mesmos efeitos em ambos os testes.

PALAVRAS-CHAVE: Ansiedade. Ansiolíticos. Benzodiazepínicos.

ABSTRACT

In recent years there has been an advance in the pharmacological treatment of anxiety, making it more effective by studies in the field of antianxiety where benzodiazepines are replaced by other drugs having fewer side effects. The objective of this study was to analyze the difference between the anxiolytic effects of diazepam and buspirona in *Mus musculus*, watching what medicine has better therapeutic effect. A quantitative and qualitative study of exploratory and experimental character, referring to the goal and data collection procedure will be performed. A total of 48 (forty-eight) mice of the Swiss strain, *Mus musculus* species, delimiting the control and experimental groups in which it was given the object of study (diazepam and buspirona), then the data were statistically analyzed by oneway ANOVA followed by Tukey test, using the statistical GraphPadPrism 5.0 program, and the results expressed as mean \pm SEM (Standard Error of Mean). The results showed that both drugs showed anxiolytic profile, with no significant variance with each other, but very significant in relation to saline and can be concluded that there was no significant difference in the anxiolytic effect of drugs analyzed, since both had the same effects both tests.

KEYWORDS: Anxiety. Anxiolytics. Benzodiazepines.

1 INTRODUÇÃO

Hoje podemos dizer que vivemos a era das incertezas e da insegurança, e conseqüentemente da ansiedade, que é um estado emocional que interfere cada vez mais no cotidiano da população, e é ao mesmo tempo muito difícil de definir ou de caracterizar, por possuir componentes fisiológicos e psicológicos, que abrangem sensações de medo, insegurança e antecipação apreensiva, pensamento dominado por idéias de catástrofe ou incompetência pessoal, aumento do estado de vigília, tensão e dor muscular, sensação de constrição respiratória, tremor e inquietação e vários desconfortos somáticos consequentes da hiperatividade do sistema nervoso autônomo (ALMEIDA, 2006).

Os benzodiazepínicos estão entre as drogas mais prescritas no mundo, devido principalmente à sua ação ansiolítica e hipnótica, além de possuir ação miorrelaxante e anticonvulsivante. E por conta disso, estima-se que o consumo de benzodiazepínicos dobra a cada cinco anos. Embora sejam drogas relativamente seguras, restrições à sua utilização têm sido cada vez maiores, devido à incidência dos efeitos colaterais, relacionados à depressão do sistema nervoso central (AUCHEWSKI *et al.*, 2004).

Em relação aos benzodiazepínicos, a dependência pode desenvolver-se em dias ou semanas em decorrência do uso contínuo, visto que os principais sintomas de descontinuação do uso são opostos ao efeito terapêutico esperado – alívio da insônia, depressão, ansiedade e dor – ou intensificação da recorrência dos sintomas originais (BICCA; ARGIMON, 2008).

A buspirona é uma droga de escolha que tem se mostrado bastante eficaz no tratamento da ansiedade, pois apresenta menos efeitos colaterais que o diazepam, comprovados seus efeitos em comparação a outros ansiolíticos. É um derivado piperazinil com propriedades ansiolíticas, foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration em 1986. Diferentemente dos benzodiazepínicos que possuem propriedades anticonvulsivantes e miorrelaxantes, a buspirona é considerada droga ansioseletiva por ser desprovida destas ações. Outra importante diferença entre a buspirona e os benzodiazepínicos é a ausência de depressão significativa no sistema nervoso central, em pacientes recebendo doses terapêuticas de buspirona, mesmo na presença de álcool. Isso se dá pela sua maior seletividade a receptores específicos, cuja ação ansiolítica está ligada diretamente a receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos (LIMA *et al.*, 2002).

O diazepam é medicamento da classe dos benzodiazepínicos que tem a capacidade de deprimir e modular o sistema imune, devido à sua alta afinidade com sítios específicos de ligação no sistema nervoso central. É um fármaco largamente utilizado principalmente no alívio da ansiedade, pois assim como os demais benzodiazepínicos, possui propriedades: hipnótica, tranquilizante, antidepressiva, sedativa e miorelaxante (MONTEIRO; CARLOS; PINTO, 2008).

Portanto, esse estudo tem como objetivo comparar os efeitos ansiolíticos do diazepam e da buspirona em *Mus musculus*, sob avaliação dos testes de campo aberto e de esconder esferas.

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento e amostra do estudo

Trata-se de estudo experimental e comparativo. A pesquisa foi realizada no Laboratório Fisiologia e Farmacologia da sede da Faculdade Santo Agostinho na Av. Valter Alencar Nº 665, Bairro São Pedro, em Teresina-PI.

Para avaliar a atividade ansiolítica de ambas as drogas, utilizaram-se 30 (trinta) camundongos (sendo, n = 5 animais/grupo), da linhagem swiss espécie *Mus musculus*, do sexo masculino, pesando entre 25 e 30 gramas, todos provenientes do biotério da Faculdade Santo Agostinho (FSA). Os animais de escolha para realização deste estudo não deveriam ter quaisquer lesões aparentes, não possuir peso inferior a 25 gramas e não terem sido utilizados em experimentos anteriores. Antes da execução dos testes, os animais permaneceram aclimatados nas condições do biotério local em temperatura de 25 + 2°C, mantidos em gaiolas de polipropileno.

A pesquisa foi realizada em laboratório, utilizando-se animais e métodos específicos para cada teste, delimitando-se os grupos controle e experimental, no qual foi administrado o objeto de estudo (diazepam e buspirona) e seu efeito nestes grupos foi observado, avaliado e comparado com o grupo controle, registrado e quantificado, confirmando-se ou negando-se a hipótese nula previamente elaborada e considerando-se evitar ao máximo todos os possíveis interferentes no método, através de rigoroso controle de todo o procedimento experimental. É de suma importância também uma revisão (levantamento de dados) bibliográfica(o), passo imprescindível para a

elaboração de qualquer projeto de pesquisa e a qual constitui-se, principalmente, de artigos, periódicos e dissertações na área específica do conhecimento.

Os dados foram obtidos através da observação dos efeitos do diazepam e da buspirona no organismo de *Mus musculus* através dos seguintes testes:

2.2. Procedimento experimental

I. Campo aberto (open field)

A avaliação da atividade motora em camundongos (atividade espontânea) é um dos métodos de pesquisa utilizado na determinação do efeito ansiolítico. O teste de campo aberto é empregado para avaliar a atividade exploratória dos animais, sendo que segundo Sielgel (1946) este teste permite uma avaliação da atividade estimulante ou depressora de um dado composto, podendo ainda indicar atividades mais específicas como ação ansiolítica. Também foram avaliados, os comportamentos de autolimpeza, de levantar, o tempo em que permanece parado e a sua defecação, pois alguns estudos têm demonstrado que alterações nesses parâmetros têm correlação com a ansiedade no homem (MASUR; MARTZ; CARLINI, 1971).

Os animais foram divididos em três grupos, administrando-se por via intraperitoneal, o diazepam 5 mg/kg, a buspirona 5 mg/kg e solução salina 0,1 mL/10g nos respectivos grupos. Logo em seguida, foram colocados no centro do campo aberto, contando o número de quadrados invadidos pelos animais, durante o tempo de cinco minutos; esperou-se dez minutos e repetiu-se a contagem por mais cinco minutos, procedendo da mesma maneira por mais duas vezes. Os dados obtidos foram utilizados na construção de gráficos.

II. Teste de esconder as esferas

Nesse teste, verificam-se possíveis alterações comportamentais de drogas que possam promover um perfil ansiogênico ou ansiolítico. Isto é determinado pelo aumento ou diminuição do comportamento de esconder esferas de vidro (“bola de gude”) que são distribuídas, ao acaso, na superfície da caixa coberta de serragem. O aumento de esferas recobertas é apontado como indicativo de “ansiedade” (Treit *et al.*, 1981; Broekkamp *et al.*, 1986), já que se supõe representar para o animal o desconhecido, ou seja, um agente

estranho cuja presença pode significar uma ameaça (Nogueira, 1997). A administração de droga ansiolítica reduz esse comportamento de recobrir as esferas de vidro.

Para o procedimento experimental foram utilizadas caixas de policarbonato de 27 x 16 x 13 cm as quais foram forradas com uma camada de aproximadamente 5 cm de maravalha (serragem) sobre a qual foram distribuídas ao acaso 20 esferas de vidro com 1,5 cm de diâmetro (Ilustração 01). Os animais tratados com solução salina, foram imediatamente colocados individualmente em uma caixa com as esferas e, ao término de trinta minutos, registrou-se o número de esferas escondidas, enquanto nos animais que foram administradas as drogas, aguardaram trinta minutos fora da caixa, e somente depois de decorrido esse tempo, foram colocados individualmente nas caixas com esferas, então marcou-se novamente o tempo de trinta minutos e então, contou-se a quantidade de esferas escondidas (Broekkamp *et al.*, 1986). Foram consideradas escondidas as esferas que foram completamente cobertas pela maravalha.

Figura 01: Teste de esconder esferas

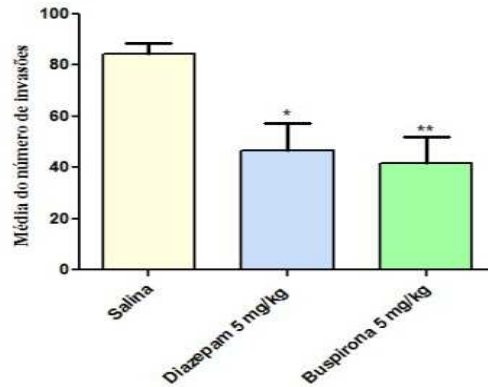


Fonte: Laboratório de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade Santo Agostinho. Teresina (PI), 2014.

3 RESULTADOS

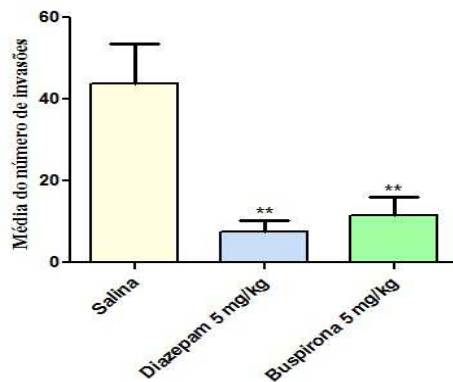
Os resultados demonstraram que o diazepam e a buspirona compartilham efeitos ansiolíticos observados nos testes de campo aberto e de esconder esferas, onde estão representados Figura 01, 02, 03, 04 e 05, sendo os quatro primeiros representando os resultados obtidos do teste de campo aberto, que possibilita a avaliação da atividade locomotora dos animais na exploração da caixa, e o gráfico cinco é representado pelo teste de esconder esferas, onde possíveis alterações comportamentais de drogas que possam promover um perfil ansiogênico ou ansiolítico nos animais.

Figura 01. Registro do número de invasões no campo aberto nos primeiros 5 minutos após a administração do diazepam, buspirona e solução salina. Os dados representam a média \pm E.P.M. ($n = 5$ animais/grupo), com análise estatística realizada pelo One-Way ANOVA, seguida do teste de Tukey, onde $***p < 0,05$ em relação ao veículo (salina).



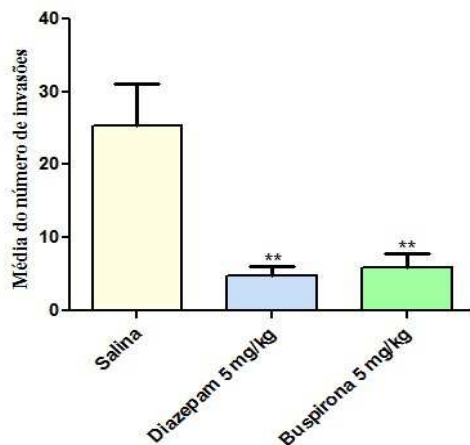
Fonte: Laboratório de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade Santo Agostinho. Teresina (PI), 2014.

Figura 02. Registro do número de invasões no campo aberto 15 minutos após a administração do diazepam, buspirona e solução salina. Os dados representam a média \pm E.P.M. ($n = 5$ animais/grupo), com análise estatística realizada pelo One-Way ANOVA, seguida do teste de Tukey, onde $***p < 0,05$ em relação ao veículo (salina).



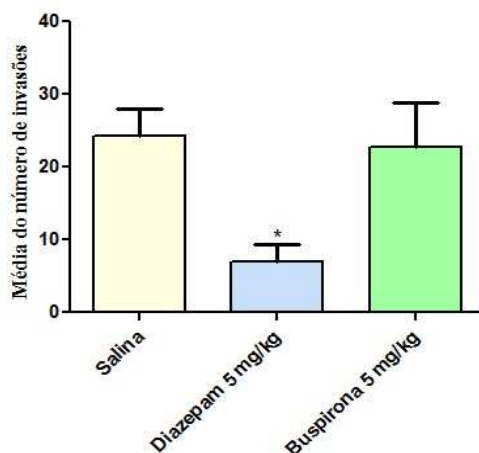
Fonte: Laboratório de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade Santo Agostinho. Teresina (PI), 2014.

Figura 03. Registro do número de invasões no campo aberto 25 minutos após a administração do diazepam, buspirona e solução salina. Os dados representam a média \pm E.P.M. ($n = 5$ animais/grupo), com análise estatística realizada pelo One-Way ANOVA, seguida do teste de Tukey, onde $***p < 0,05$ em relação ao veículo (salina).



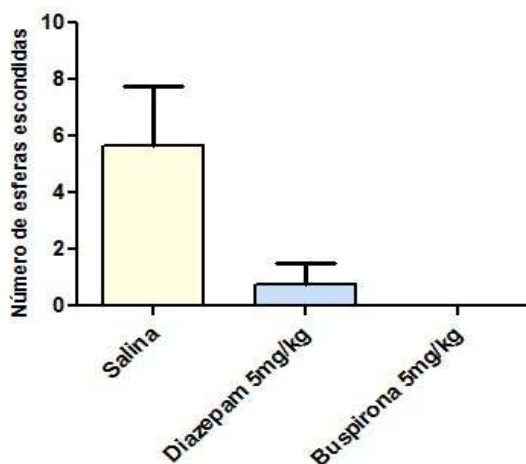
Fonte: Laboratório de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade Santo Agostinho, Teresina (PI), 2014.

Figura 04. Registro do número de invasões no campo aberto 35 minutos após a administração do diazepam, buspirona e solução salina. Os dados representam a média \pm E.P.M. ($n = 5$ animais/grupo), com análise estatística realizada pelo One-Way ANOVA, seguida do teste de Tukey, onde $***p < 0,05$ em relação ao veículo (salina).



Fonte: Laboratório de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade Santo Agostinho, Teresina (PI), 2014.

Figura 05. Registro da quantidade de esferas escondidas pelos camundongos. Os dados representam a média \pm E.P.M. ($n = 5$ animais/grupo), com análise estatística realizada pelo One-Way ANOVA, seguida do teste de Tukey, onde $***p < 0,05$ em relação ao veículo (salina).



Fonte: Laboratório de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade Santo Agostinho, Teresina (PI), 2014.

4 DISCUSSÃO

O tratamento com drogas ansiolíticas, como os benzodiazepínicos (BZDs) e agonistas serotoninérgicos (5-HT_{1A}) por si só não aumentam a exploração no campo aberto, mas diminuem o estresse induzido pela inibição do comportamento de exploração do animal, que por estar num ambiente diferente do habitual, como uma caixa vazia, resulta no aumento de comportamentos indicativos de ansiedade (PRUT; BELZUNG, 2003).

O teste do campo aberto é amplamente utilizado para quantificar movimentos locomotores e de exploração dos animais. Os movimentos locomotores são os deslocamentos entre um ponto a outro da arena. Os movimentos de exploração ou não locomotores são aqueles que o animal pode realizar sem a necessidade de deslocamento, como por exemplo, elevação vertical, cheirar o ambiente e auto limpeza. Em experimentos com roedores, estes comportamentos são essenciais para compreender o efeito de diferentes drogas psicoestimulantes e ansiolíticas (MACHADO *et al.*, 2006).

A buspirona possui um tempo de meia-vida ($T_{1/2}$) que varia de 2 a 8 horas, não demonstrando potenciais riscos de dependência quando comparada a outras drogas comumente prescritas para ansiedade. Sua biodisponibilidade é muito pequena devido ao efeito de primeira passagem, onde sua concentração estará bastante diminuída até

chegar à circulação sanguínea, e por conta disso, permanece menos tempo no organismo (SALAZAR *et. al.*, 2001).

A meia-vida de eliminação (tempo necessário para conversão da droga em metabólitos inativos) do diazepam situa-se entre 24 e 72 horas, pois sua metabolização pelo fígado forma dois compostos ativos, o desmetildiazepame o oxazepam. Por essa razão, o diazepam é considerado um agente de longa duração de ação, contrastando com outras drogas do grupo. Por isso, em alguns casos, justifica-se o uso até um dia antes de algum procedimento, visto que seus efeitos ainda continuarão presentes no organismo devido a sua metabolização (COGO *et. al.*, 2006).

No experimento do campo aberto, a atividade exploratória e emocional dos animais foi avaliada logo após a administração das drogas (diazepam e buspirona) e da solução salina. Observou-se a diminuição da ansiedade nos camundongos no decorrer do experimento, provocando assim a diminuição da atividade locomotora e consequentemente menos campos invadidos pelos animais. Ambos receberam a mesma dose de cada droga (5 mg/kg), e 0,1ml/10g de solução salina, e após um intervalo de tempo, foram analisados os dados obtidos para comparação dos seus efeitos.

Os efeitos colaterais são comuns e incluem sonolência excessiva, ataxia, amnésia e confusão. Os benzodiazepínicos, principalmente os de meia-vida longa (diazepam), aumentam o risco de quedas. Assim, os benzodiazepínicos de meia-vida curta e que não se acumulam no organismo, como o oxazepam e o lorazepam, apresentam o menor risco de intoxicação (TAMAI, 2002).

O metabolismo dos BZD ocorre principalmente via hepática por dois mecanismos: oxidação (influenciada pela idade e hepatopatias) e conjugação que não sofre a interferência desses fatores. Fatores genéticos também desempenham um importante papel no metabolismo. Os BZD que são metabolizados por oxidação dão origem a metabólitos ativos e os metabolizados por conjugação não produzem metabólitos ativos. Esses fatores relacionados ao metabolismo determinam a meia-vida plasmática dos BZD, isto é, o tempo decorrido entre a obtenção da concentração plasmática máxima e a metade desta, sendo este índice conhecido pela sigla $t_{1/2}$ (ALBERTINO; MOREIRA FILHO, 2000).

A buspirona reverte os prejuízos produzidos pelo álcool com maior eficiência que o diazepam, pois seu efeito não sofre interferência e é também melhor tolerada e mais segura que este, sendo preferida pelos usuários e melhor aceita, visto que o

diazepam tem seu efeito depressor mais exacerbado quando administrado concomitantemente com outros depressores do Sistema Nervoso Central (FERREIRA; SANTOS; FREITAS, 2012).

Os resultados demonstraram que o diazepam e a buspirona compartilham efeitos ansiolíticos observados nos testes de campo aberto e de esconder esferas; visto que suas diferenças como: meia vida, biodisponibilidade e eficácia diferem um do outro.

O teste de esconder esferas modela, em roedores, o Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). O tratamento agudo com a maioria dos antidepressivos reduz a quantidade de esferas escondidas pelos camundongos, mostrando a alta sensibilidade do teste. Este teste parece estar mais relacionado com o transtorno obsessivo compulsivo já que alguns fármacos como a clomipramina e os inibidores seletivos da serotonina (BORSINI; PODHORN; MARAZZITTI, 2002).

Neste teste, embora tenha uma tendência na figura 05 de um melhor efeito na buspirona, não podemos afirmar entre as duas substâncias quem teve o melhor efeito ansiolítico visto não apresentar significância estatística.

Verificou-se também uma atividade motora mais exacerbada nos animais tratados apenas com salina, justificando sua ansiogênese causada pela exposição das esferas ao ambiente de rotina do animal, e que por se tratar de algo relativamente novo, provocou alteração de comportamento. A buspirona por não ser sedativa, não interferiu na atividade motora do animal, porém apresentou características ansiolíticas.

Os benzodiazepínicos além de possuírem elevada eficácia terapêutica, apresentaram baixos riscos de intoxicação e dependência, fatores estes que propiciaram uma rápida aderência da classe médica a esses medicamentos, porém, o seu uso prolongado ultrapassando períodos de 4 a 6 semanas pode levar ao desenvolvimento de tolerância, abstinência e dependência, além da possibilidade de desenvolvimento de dependência que deve ser sempre considerada, principalmente na vigência de fatores de risco, como no caso do uso indiscriminado (ORLANDI; NOTO, 2005).

Um grande benefício que o tratamento com buspirona acarreta é o de não afetar o estado de alerta, a memória e a habilidade psicomotora, não interferindo no desempenho das atividades cotidianas dos indivíduos que a utilizam terapêuticamente, diferente do diazepam, que além de provocar sedação, também causa dependência. Tem ainda a vantagem de não potencializar os efeitos depressores do álcool, não ter potencial para abuso e não causar dependência, justificando sua ação ansiolítica mais eficaz do que a do diazepam (FERREIRA; SANTOS; FREITAS, 2012).

O ansiolítico ideal deveria ser prontamente absorvido, apresentar rápido início de ação e alto índice terapêutico e proporcionar pronta recuperação, sem causar prejuízos psicomotores. Nem sempre uma mesma droga consegue reunir todos os atributos desejáveis, pois grande parte dos fármacos possuem efeitos indesejáveis devido a alguns componentes da sua formulação e que sem eles, não teria a mesma ação farmacológica (COGO *et al.*, 2006).

5 CONCLUSÃO

Em suma, conclui-se que com base nos resultados obtidos, que não houve diferença significativa no efeito ansiolítico das drogas analisadas, visto que ambas apresentaram os mesmos efeitos em ambos os testes. Com esses resultados, permite-se inferir que o diazepam é indicado quando se deseja um efeito mais duradouro devido sua ação prolongada no organismo, já a buspirona, depende de alguns fatores como o tempo de ação, via de administração e associações com outros fármacos para poder ter seus efeitos realçados, porém possui menos efeitos colaterais significativos.

REFERÊNCIAS

ALBERTINO, S.; MOREIRA FILHO, P. F. Benzodiazepínicos: atualidades. **Revista Brasileira de Medicina – Otorrinolaringologia** (RBM-ORL), v. 7, n. 1, p. 25-27, 2000.

ALMEIDA, R.N. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2006.

AUCHEWSKI, L.; ANDREATINI, R.; GALDURÓZ, J. C. F.; LACERDA, R. B. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 1, p. 24-31, 2004.

BICCA, M.G.; ARGIMON, I.I.L. Habilidades cognitivas e uso de benzodiazepínicos em idosas institucionalizadas. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, Rio de Janeiro, vol. 57, nº 2, 2008.

BORSINI, F.; PODHORNA, J.; MARAZZITTI, D. Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants? **Psychopharmacology**. v. 163, p. 121-141, 2002.

BROEKKAMP, C.L.; RIJIK, H.W.; JOLY-GELOIND; LLOYD, K.L. Major tranquilizers can be distinguished from minor tranquilizers on the basis of effect on

marble burying and swim-induced grooming in mice.

European Journal of Pharmacology, 126(3):223-9, 1986.

COGO, K.; BERGAMASCHI, C.C.; YATSUDA, R.; VOLPATO, M.C.; ANDRADE, E.D. Sedação consciente com benzodiazepínicos em odontologia. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, maio-ago; v.18, p.2, p.181-8. 2006.

FERREIRA, P.B.; SANTOS, I.M.S.; FREITAS, R.M. Aspectos farmacológicos, efeitos anticonvulsivantes e neuroprotetores da buspirona. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.33, n.2, p.171-179, 2012.

LIMA, V.T.M.; MACÊDO, D.S.; NOGUEIRA, C.R.A.; VASCONCELOS, S.M.M.; VIANA, G.S.B.; SOUSA, F.C.F. Buspirona aumenta a densidade de receptores dopaminérgicos d2- símile em corpo estriado de rato. **Arquivo de neuropsiquiatria**, v. 60, n.1, São Paulo, 2002.

MACHADO, B.B.; SILVA, J.A.; GONÇALVES, W.N.; PISTORI, H.; SOUZA, A.S. Topolino: Software Livre para Automatização do Experimento do Campo Aberto. Grahl, E. A; Hübner, J. F. (Eds.). **Anais do XV Seminário de Computação**, Blumenau, 20-22 de Novembro. p 19-28, 2006.

MASUR, J.; MARTZ, R.M.; CARLINI, E.A. Effects of acute and chronic administration of Cannabis sativa and (-) Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol on the behavior of rats in an open-field arena. **Psychopharmacology**, v.19, p.388-97, 1971.

MONTEIRO, D.A.; CARLOS, I.Z.; PINTO, F.G. Diazepam, em dose única, inibe a migração celular, a estimulação macrófaga e a atividade de TNF- α na reação inflamatória aguda induzida por LPS em camundongos. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, 2008.

NOGUEIRA, T.C.M.L. II Curso de Validação de Plantas Medicinais com Atividade no Sistema Nervoso Central. Programa Iberoamericano de Ciência e Tecnologia para o Desenvolvimento/Rede Iberoamericana de validação de Plantas Medicinais, Florianópolis, 1997.

ORLANDI, P.; NOTO, A.R. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. **Revista Latino-americana de Enfermagem**. setembro-outubro; v.13, p.896-902, 2005.

PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **Eur J Pharmacol**, v.463, n.1-3, p. 3-33, 2003.

SALAZAR, D.E.; FRACKIEWICZ, E.J.; DOCKENS, R.; KOLLIA, G.; FULMOR, I.E.; TIGEL, P.D.; UDERMAN, H.D.; SHIOVITZ, T.M.; SRAMEK, J.J.; CUTLER, N.R. Pharmacokinetics and tolerability of buspirone during oral administration to children and adolescents with anxiety disorder and normal healthy adults. **J. Clin. Pharmacol.** v. 41, p. 1351-1358, 2001.

SIELGEL, P.S. A simple electronic device for the measurement of gross bodily activity of small animals. **J. Psychol.**, v.21, p.227-236, 1946.

TREIT, D.; PINEL, J.P.; FIBIGER, H.C. Conditioned defensive burying: a new paradigm for the study of anxiolytic agents. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.15, n.4, p. 619-26, 1981.

