

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**EFEITO DO ÓLEO DE COPAÍBA SOBRE O CONSUMO VOLUNTÁRIO DE
ÁLCOOL EM RATOS**

RIANNE REMUS PULCINELLI

PORTO ALEGRE

Junho de 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**EFEITO DO ÓLEO DE COPAÍBA SOBRE O CONSUMO VOLUNTÁRIO DE
ÁLCOOL EM RATOS**

RIANNE REMUS PULCINELLI

Orientadora

Prof. Dr. Rosane Gomez

Coorientadora

MSc. Solange Bandiera

PORTO ALEGRE

Junho de 2016

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

AGRADECIMENTOS

Este trabalho representa a conclusão de uma importante etapa da minha formação. Etapa esta que foi vivida com muita dedicação, estudo e disciplina. Agradeço às pessoas que participaram deste meu processo de aprendizado como um todo e que contribuíram para conclusão deste trabalho:

Aos meus pais, Tânia e João, por representarem o exemplo de perseverança e integridade no qual me espelho, pela educação e oportunidades proporcionadas, pelo apoio incondicional e constante incentivo à busca pelo conhecimento.

À professora Rosane Gomez, profissional pela qual tenho imensa admiração, por ter me acolhido como orientanda, pela paciência, dedicação, comprometimento e, principalmente, pelos vários ensinamentos.

À minha coorientadora Solange Bandiera e demais colegas do Laboratório do Álcool e Tabaco, pela ajuda intensa, pelo companheirismo e conhecimentos compartilhados.

Ao meu namorado André, por ter contribuído na execução deste trabalho, por ter aliviado os problemas em que me deparei, pela motivação, confiança, cumplicidade e companheirismo.

Aos meus grandes amigos, Camila, César e João, pela compreensão das minhas ausências, pelo amparo emocional e pelo constante discurso motivacional ao longo deste trabalho.

Este trabalho de conclusão de curso, escrito na forma de artigo, foi elaborado segundo as normas da Revista Neurociências.

Categoria: Artigo Original (6000 palavras)

ISSN: 0104-3579

Qualis: B4

Fator de impacto: 0,19 (SJR, SCImago)

**EFEITO DO ÓLEO DE COPAÍBA SOBRE O CONSUMO VOLUNTÁRIO DE
ÁLCOOL EM RATOS**

COPAIBA OIL EFFECT ON VOLUNTARY ALCOHOL INTAKE IN RATS

Rianne R. Pulcinelli¹, Clara L. Della Giustina², Solange Bandiera³, Rosane Gomez⁴

¹ Graduanda da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

² Graduanda da Faculdade de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Farmacêutica, doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Terapêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴ Farmacêutica, Professora Adjunta II do Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

Endereço para correspondência:

Rosane Gomez

Departamento de Farmacologia- ICBS -UFRGS

Rua Sarmiento Leite, 500/305

CEP 90050-170 – Porto Alegre – RS - Brazil

Phone/fax: 55-51-33083121

E-mail: rosane.gomez@ufrgs.br

RESUMO

Objetivos: O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da administração de óleo de copaíba (OC) sobre o consumo voluntário de álcool em ratos. **Métodos:** Ratos *Wistar* machos (270-280 g) foram divididos em dois grupos, recebendo 2 g/kg de álcool (ALC; n = 20) ou água (CTR; n = 20) via oral (gavagem), duas vezes ao dia, por seis dias. Nas quatro semanas seguintes eram livres para escolher entre uma garrafa contendo solução de sacarina 0,2% ou outra contendo álcool (20%, p/v) em solução de sacarina 0,2%. Grupo CTR escolhia entre duas garrafas contendo sacarina 0,2%. Para ambos era controlado o consumo diário. No 16º dia da autoadministração, os grupos foram subdivididos e metade recebeu 600 mg/kg de OC (CTR-OC e ALC-OC), via subcutânea, uma vez ao dia, por três dias. Os demais receberam apenas óleo de girassol (CTR e ALC). **Resultados:** Volume total de soluções consumidas foi duas vezes maior nos animais do grupo ALC, sem interferência significativa do OC. No entanto, OC reduziu consumo de álcool dois, cinco e seis dias após a última administração. No sexto dia da última administração, também houve redução da preferência por álcool no grupo ALC-OC. **Conclusão:** Óleo de copaíba reduz o consumo voluntário de álcool em ratos, sugerindo potencial antiaditivo.

Unitermos: etanol, dependência química, produtos naturais, drogadição

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to evaluate the effects of copaiba oil (OC) on voluntary alcohol intake in rats. **Methods:** Male Wistar adults rats (270-280 g), were treated with 2 g/kg alcohol (ALC: 20% w/v, n = 20) or tap water (CTR; n = 20) by oral gavage, twice daily, for 6 days. In the next 4 weeks, rats were free to choose from a bottle containing saccharin solution 0.2% or another one containing alcohol (20% w/v). CTR group was allowed to choose between 2 bottles containing saccharin. For both, there was a controlled daily consumption. On the 16th day of self-administration they were divided and half received 600 mg/kg OC (CTR-OC and ALC-OC), subcutaneously, once a day, for 3 days. Other rats received only sunflower oil (CTR and ALC). **Results:** Total volume of liquid consumed per week was 2 times higher in animals ALC group, with no significant interference of OC. However, OC reduced alcohol intake 2, 5 and 6 days after last administration. Six days after the last administration there was also a reduction in preference for alcohol in ALC-OC group. **Conclusion:** Copaiba oil reduce voluntary alcohol consumption in rats, suggesting a potential anti addictive effect.

Keywords: ethanol, chemical dependency, natural products, drug addiction

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde(1), o consumo abusivo de álcool é a 3ª maior causa de doenças nos países desenvolvidos e a 5ª causa de morte prematura e de incapacidade, totalizando cerca de 4% das mortes no mundo. É considerado fator causal de mais de 200 doenças, sendo as mais prevalentes as doenças cardiovasculares e diabetes (33%), doenças gastrintestinais (16%), câncer (12%), além de doenças neuropsiquiátricas e acidentes de trânsito.

O álcool é depressor do sistema nervoso central (SNC), com efeito ansiolítico e sedativo, associado à desinibição, relaxamento, euforia, agitação, incoordenação motora, déficit cognitivo e de memória(2). Quando usado crônica e abusivamente, álcool leva à dependência - considerada uma doença crônica recorrente. Nessa condição, são frequentes os episódios de intoxicação, apesar das consequências adversas, além de comportamento compulsivo, perda do controle sobre o uso e sintomas físicos e emocionais negativos pela abstinência(3). Poucos recursos farmacológicos estão disponíveis para controle da compulsão ou sinais de abstinência em indivíduos que decidem interromper o uso do álcool. Alguns estudos buscam identificar substâncias que possam auxiliar na interrupção ou reduzir o consumo diário de álcool para concentrações seguras, reduzindo também os riscos associados ao abuso.

Óleo de copaíba é um óleo-resina extraído do tronco de árvores de diversas espécies do gênero *Copaifera* L. (Leguminosae), sendo a espécie *C. reticulata* a mais utilizada(4). *C. reticulata* é nativa da região tropical da América Latina e África Ocidental. Sua composição química varia conforme a espécie, a estação do ano relativo à coleta e características geográficas e climáticas da região de crescimento das árvores(5). É constituído de mistura de sesquiterpenos - majoritariamente β -cariofileno - e ácidos diterpênicos(6–8). Medicina popular atribui diversas propriedades terapêuticas ao óleo de copaíba, principalmente anti-inflamatória(8),

antinociceptiva(9), antiparasitária(10), antimicrobiana(11), antineoplásica(12), antiulcerogênica(13) e antioxidante(14). Popularmente, óleo de copaíba também é reconhecido como uma substância antiaditiva no tratamento do alcoolismo. Estudos de segurança revelaram que a toxicidade oral aguda é baixa, sendo a dose letal estimada em camundongos e ratos maior do que 2.000 mg/kg(9,15). Também não se observa genotoxicidade ou mutagenicidade após administração oral de 500, 1.000 e 2.000 mg/kg do óleo de copaíba em camundongos(6), ou neurotoxicidade nas dose de 300 e 2.000 mg/kg, também via oral, em ratas(15).

Embora diversos estudos tenham avaliado o efeito do óleo-resina de copaíba em tecidos periféricos, seu efeito no SNC ainda é pouco explorado. Contudo, óleo de copaíba reduz a atividade locomotora e exploratória de ratos no campo aberto após administração oral de 100 e 200 mg/kg, interpretada como aumento de comportamentos tipo-ansioso(16). Também foi identificado efeitos anti-inflamatório e neuroprotetor central em ratos após administração intraperitoneal de 200 mg/kg, por 3 dias(17). Atribui-se esses efeitos centrais do óleo à presença de sesquiterpenos como o β -cariofileno(18). De fato, administração intraperitoneal aguda de β -cariofileno reduz consumo voluntário de álcool em camundongos, segundo os autores, por meio da ativação de receptores canabinóides CB2(19). No entanto, não há estudos avaliando o efeito antiaditivo do óleo de copaíba sobre o consumo voluntário de álcool em ratos após administração repetida, por via subcutânea. Portanto, nosso objetivo neste estudo foi avaliar o efeito do tratamento com óleo de copaíba sobre o consumo voluntário de álcool em ratos.

MÉTODOS

Animais

Foram utilizados 40 ratos *Wistar*, machos, adultos, com peso corporal entre 270 – 280 g, provenientes do Centro de Reprodução e Experimentação de Animais de Laboratório

(CREAL), da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e alojados no Biotério Setorial do Departamento de Farmacologia, ICBS, UFRGS. Foram alocados 2 animais por caixa de polipropileno (33×17,8×40 cm), separados entre si por grade de alumínio, intransponível, fixada no sentido longitudinal, garantindo mesma área física para cada animal e permitindo livre acesso às soluções e ao alimento ao longo de todo o experimento. Prévio ao início do experimento, os animais foram habituados ao biotério setorial por 7 dias. Foram garantidas condições ambientais ideais de biotério, com ciclo claro/escuro de 12 horas (7:00-19:00h), temperatura de $22 \pm 2^\circ \text{C}$ e umidade do ar de 55%. Os animais foram alimentados com ração padrão de biotério com liberdade para comer ou beber as soluções. (CEUA-UFRGS #30901).

Soluções

Etanol 99,99% (Merck, São Paulo, BR) foi diluído em água destilada na proporção de 20% (p/v), e inicialmente administrado via intragástrica, com auxílio de agulha de gavagem, na dose de 2 g/kg. Animais controle também foram administrados via gavagem oral no mesmo volume de 10 mL/kg. Para a autoadministração, o álcool foi diluído em solução contendo sacarina sódica diidratada (Sigma-Aldrich, MO, USA) dissolvida em água purificada na concentração de 0,2% (p/v). Essa solução doce, altamente palatável, foi oferecida aos animais para consumo voluntário a partir do 7º dia de experimento.

Óleo-resina de copaíba (*C. reticulata*; Argila Ind. e Com. de Cosméticos Ltda., Juiz de Fora, MG, BR), foi diluído em óleo de girassol, e o volume final fixado em 1 mL/kg, administrado via subcutânea, na dose de 600 mg/kg. Aos animais do grupo controle foi administrado somente óleo de girassol, também no volume de 1 mL/kg pela mesma via. A via subcutânea foi escolhida para minimizar o estresse associado à administração, na tentativa de

não interferir sobre o padrão de consumo. A via subcutânea também garante liberação lenta e mais tardia de modo a atingir pico de ação ao longo da noite, considerado período de maior consumo de líquidos em geral por roedores.

Procedimento Experimental

Os animais foram divididos inicialmente em 2 grupos (n = 20/grupo): CTR (controle), administrados com água por via oral (VO), e ALC (álcool), administrados com solução alcoólica equivalente a 2 g/kg, também VO, no volume de 10 mL/kg. Esse procedimento de consumo forçado foi repetido 2 vezes ao dia, às 9:00 e às 14:00h, diariamente, por 6 dias. Administração forçada, via oral (gavagem), na primeira semana, foi conduzida para introduzir a substância nova à rotina dos animais, induzir dependência ao álcool, além de estimular seu consumo ao longo do experimento.

Do 7º ao 36º dia, as garrafas de água foram removidas e foi oferecido aos animais do grupo CTR possibilidade de escolha de beber solução de sacarina contida em 2 garrafas. Do mesmo modo, aos animais do grupo ALC era permitido escolher entre 2 garrafas, uma com solução de sacarina e a outra com solução de sacarina contendo álcool. A ordem das garrafas de cada animal era invertida diariamente para evitar associação entre o consumo e a posição da garrafa. Diariamente, às 17:30 h, todas as garrafas eram removidas, pesadas e completadas com solução renovada, sendo o consumo diário de álcool e solução de sacarina mensurado pela diferença de peso da garrafa (peso inicial – peso final). Volume total de consumo de líquidos foi considerado pelo somatório do volume das duas garrafas, tanto no grupo CTR quanto no grupo ALC, identificando o consumo diário de líquidos independentemente de a solução ser sacarina ou álcool. Consumo de álcool foi avaliado pela quantidade consumida em gramas de álcool ao dia, considerando o peso do animal. Preferência por álcool foi calculada pela divisão

do volume consumido de solução alcoólica pelo volume total de líquido consumido (consumo solução alcoólica / consumo solução alcoólica + solução sacarina x 100).

No 23º dia do início do experimento, os grupos foram subdivididos em 4 (n = 10 ratos/grupo): CTR (controle/veículo) ou ALC (álcool/veículo), administrados com óleo de girassol (veículo) por via subcutânea (SC); CTR-OC (controle/óleo de copaíba) ou ALC-OC (álcool/óleo de copaíba), administrados com óleo-resina de copaíba na dose de 600 mg/kg diluído em óleo de girassol, também administrado via SC, às 18:00h, 60 minutos antes do início do período noturno, diariamente, do 16º ao 18º dia do experimento de autoadministração. O ganho de peso semanal dos animais e o consumo semanal de ração foram avaliados pela diferença de peso inicial e final. No 37º dia os animais foram eutanasiados com tiopental, administrado via intraperitoneal na dose de 120 mg/kg associado à lidocaína 10 mg/mL para minimizar a dor. (CEUA-UFRGS #30901).

Análise Estatística

Os resultados foram reunidos em banco de dados e avaliados quanto a distribuição normal pelo teste de Shapiro-wilk. Para amostras paramétricas, os resultados foram analisados por análise de variância de duas vias (ANOVA-2 vias) de medidas repetidas, avaliando-se o consumo diário de álcool ou ANOVA-2 vias para consumo semanal de álcool, ração e incremento de peso, todos seguidos pelo teste de Bonferroni para determinação da diferença entre os grupos quando pertinente. Foram considerados significativos resultados com $P < 0,05$.

RESULTADOS

Avaliação do total de líquidos consumidos ao longo do experimento mostrou que os animais do grupo CTR bebiam em média cerca de 100 mL de solução de sacarina, enquanto os do grupo ALC bebiam o dobro desse volume ($F_{(3,155)} = 24,06$; $P < 0,0001$) (Figura 1). Independentemente do tratamento, os animais beberam maior volume de soluções nos finais de semana ($F_{(27,1091)} = 36,315$; $P < 0,001$), exceto naquele que sucedeu a administração do óleo de copaíba ou de girassol (dia 21) (Figura 1). Durante as 4 semanas de exposição, observamos aumento do consumo de líquidos apenas no grupo ALC, entre a primeira e a segunda semana ($P = 0,034$), bem como entre a primeira e a quarta semana ($P < 0,001$). De fato, o consumo de líquidos nesse grupo foi ainda maior nessa última semana de exposição do que na segunda ($F_{(3,155)} = 18,36$; $P < 0,001$), indicando escalonamento no consumo de álcool.

Óleo de copaíba não interferiu sobre o consumo total de líquidos, independentemente do grupo a que pertenciam os animais (Figura 1). No entanto, quando considerado o consumo voluntário de álcool em g/kg/dia, observou-se redução significativa nos dias 20, 23 e 24 da autoadministração no grupo ALC-OC, retornando o consumo anterior após 9 dias da última administração do óleo de copaíba ($F_{(28,579)} = 18,42$; $P < 0,0001$) (Figura 2).

Tendo livre acesso à solução de sacarina ou solução de sacarina contendo álcool, em 56% das vezes os animais preferiram beber solução contendo álcool. Mesmo com redução global do consumo de álcool no 20º, 23º e 24º dia, a preferência por álcool reduziu em 19% apenas no 24º dia, isto é, no 8º dia após início da administração ($F_{(27,559)} = 8,74$; $P < 0,001$) (Figura 3). O consumo médio de álcool por dia foi de 60 g/kg, correspondendo a um valor de cerca de 2,5 g/kg/h. No entanto, cabe lembrar que o consumo maior se dá no período noturno.

Óleo do copaíba reduziu consumo de ração ($F_{(3,155)} = 29,60$; $P < 0,001$) (Figura 4-A) e ganho de peso corporal ($F_{(3,194)} = 5,56$; $P = 0,003$) (Figura 5-A) durante a semana de tratamento,

tanto em ratos do grupo CTR quanto do grupo ALC. A redução de ganho de peso corporal no grupo CTR-OC foi de 12%, enquanto que no grupo ALC-OC foi de 24%. Considerando consumo total de ração ao longo das 4 semanas, apenas o grupo ALC-OC reduziu significativamente o consumo ($F_{(3,38)} = 5,56$; $P = 0,006$) (Figura 4-B).

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram que óleo de copaíba, administrado via subcutânea na dose de 600 mg/kg, reduziu de modo significativo o consumo voluntário de álcool em ratos.

O uso crônico de álcool ou sua abstinência aumentam a resposta de estresse oxidativo e neuroinflamatória por liberação de proteínas pró-inflamatórias em diversas áreas encefálicas(20). Essa neuroinflamação induzida pelo uso crônico de álcool vem sendo relacionada ao agravamento dos sintomas de abstinência e recaída em alcoolistas, demonstrando que substâncias que atenuam este processo podem possuir potencial antiaditivo. Estudo avaliando o efeito do óleo de copaíba, administrado agudamente (400 mg/kg) ou duas vezes ao dia (200 mg/kg), por 3 dias, ambos por via intraperitoneal, mostrou redução do recrutamento de neutrófilos e ativação da microglia após dano excitotóxico por N-metil-D-aspartato (NMDA) no córtex motor de ratos, evidenciando efeito anti-inflamatório e neuroprotetor desse óleo(17).

Óleo de copaíba é constituído basicamente por mistura de ácidos diterpênicos e sesquiterpenos, dos quais 40% a 57% consistem de β -cariofileno(6–8). Acredita-se que o efeito anti-inflamatório da copaíba seja decorrente da alta concentração de β -cariofileno. Este sesquiterpeno natural, recentemente aprovado pelo FDA para formulações cosméticas e alimentares, demonstrou efeito anti-inflamatório em vários modelos experimentais quando administrado via oral nas doses de 5, 10, 50 e 300 mg/kg em camundongos, sendo descrito

como agonista funcional completo do receptor canabinoide CB2(21,22). β -cariofileno, administrado nas doses de 25, 50 e 100 mg/kg, via intraperitoneal, em camundongos, também reduz o consumo de álcool de modo dependente da dose num modelo de autoadministração(19), sugerindo que esse princípio ativo é responsável pelo possível efeito antiaditivo do óleo de copaíba.

Efeito residual do óleo de copaíba após administração subcutânea foi observado em estudo que avaliava efeito do óleo de copaíba na sobrevivência de animais após indução de sepse(23). Naquele estudo, os autores observaram que após administração subcutânea do óleo, por 5 dias, em camundongos com sepse induzida por ligadura e perfuração cecal, ocorreu aumento significativo no tempo de sobrevivência, com perduração de efeito por até 5 dias após a última administração(23). Esses dados sugerem que a redução tardia no consumo voluntário e preferência por álcool observada neste estudo provavelmente se deve à formação de depósito de óleo-resina no tecido subcutâneo, o que desacelera o processo de difusão e retarda a absorção dos ativos. Embora tenhamos observado redução significativa da ingestão de álcool no grupo ALC-OC nos dias 20, 23 e 24, não observamos nos dias 21 e 22. Uma possível explicação para esse evento poderia ser o aumento do consumo de líquidos nos finais de semana para todos os animais observado nas semanas anteriores e nos grupos CTR. Independentemente disso, o efeito do óleo nesse estudo perdurou por, pelo menos, seis dias após a última dose administrada. Esse resultado demonstra o potencial antiaditivo do óleo de copaíba, uma vez que sua ação influenciou negativamente no comportamento voluntário de beber, bem como a sua retirada retomou o consumo habitual de álcool dos animais.

Nossos resultados também mostraram que o volume total de soluções ingeridas por dia aumentou para todos os grupos (CTR, CTR-OC, ALC e ALC-OC) quando comparados ao padrão de ingestão de água por ratos da mesma linhagem, cujo valor médio diário é de cerca de

25 mL, sob condições normais de biotério(24). Em função da palatabilidade da solução, observamos que o consumo médio nos animais CTR e CTR-OC foi de cerca de 100 mL/dia, representando aumento de mais de 3 vezes no consumo das soluções. Mesma concentração de sacarina foi adicionada à solução contendo álcool e, no entanto, para esses animais do grupo ALC, o volume total de líquidos ingerido foi duas vezes maior do que os animais do grupo CTR, independentemente do tratamento com óleo de copaíba. Esse volume é o dobro daquele ingerido por camundongo em modelo de autoadministração em que a solução controle era água(19). Considerando que a preferência por álcool foi de 56%, pode-se inferir que o consumo de solução com sacarina foi semelhante nos dois grupos (ALC e ALC-OC) e que a procura pelo álcool duplicou o consumo diário de líquidos ingeridos, evidenciando que o consumo foi voluntário e não dependente de quadros de desidratação. Porém, não descartamos que esse aumento do consumo de líquidos se deva ao efeito diurético do álcool, resultante da inibição da liberação da vasopressina (hormônio antidiurético) pela hipófise posterior(25). Chama atenção que na segunda semana do início do experimento de autoadministração e uma semana após a administração do óleo de copaíba, houve incremento no consumo de álcool. Esse incremento poderia ser explicado como decorrente de escalonamento de consumo, um comportamento comum em modelos animais de autoadministração de drogas de abuso e, no nosso caso, interrompido pela intervenção com óleo de copaíba. Estudos adicionais, conduzidos por período de tempo mais longo, sem intervenção, ajudarão a esclarecer essa questão. Também não descartamos que esse aumento seja decorrente de síndrome de abstinência, pois houve redução do consumo de ALC durante o período de intervenção, independentemente do tratamento com óleo de copaíba ou girassol, usado como veículo, possivelmente associado ao estresse da administração.

Há inúmeros modelos de autoadministração de álcool em roedores, contudo, muitos deles expõem o animal ao álcool por curto período de tempo durante o dia como 1 h ou 6 h, suspendendo a oferta nos finais de semana(26). Muitos desses modelos mostram que os animais consomem em média 12 g/kg por dia de exposição. Nosso modelo permitiu ao animal escolher, não apenas entre beber solução contendo álcool ou solução palatável, mas também o momento do dia no qual beber. Com isso, mostramos que, em média, o consumo diário era de mais de 60 g/kg (cerca de 2,5 g/kg/h), provavelmente com maior consumo no período noturno, de maior atividade dos animais. Análise posterior desse consumo permitirá classificação dos animais em consumidores ocasionais, moderados e pesados, identificando o efeito de substâncias de acordo com o consumo individual e explorando alterações decorrentes desses diferentes padrões de consumo.

Acompanhado à redução de consumo de álcool, a administração de óleo de copaíba também reduziu a quantidade de ração e ganho de peso corporal durante a semana da intervenção nos animais do grupo CTR-OC e ALC-OC. Mesmo que esta redução tenha sido significativa apenas para os animais do grupo ALC-OC quando a média de consumo total de ração é avaliada entre os grupos, o tratamento com óleo de copaíba reduziu o ganho de peso total dos animais do grupo ALC-OC e CTR-OC (24% e 12% de redução, respectivamente). Estudo avaliando β -cariofileno adicionado à ração na concentração de 0,3%, por 21 semanas em camundongos submetidos à dieta hipercalórica, inibiu a acumulação lipídica em pré-adipócitos 3T3-L1, suprimiu o ganho de peso e os níveis de glicose de jejum dos animais em um modelo de melanoma(27). Administração oral de β -cariofileno 300 mg/kg, via oral, uma vez ao dia por 7 dias reduziu significativamente o ganho de peso de camundongos em um modelo de colite(21). Nossos achados sugerem uma possível ação anorexígena do óleo de copaíba.

A dependência de álcool é um grave problema de saúde pública que acarreta diversos efeitos deletérios aos usuários. A sua retirada abrupta provoca síndrome de abstinência que inclui sintomas desagradáveis, muitas vezes responsáveis pelas recaídas. Tendo em vista os poucos recursos atuais disponíveis para o tratamento da dependência de álcool e que se mostram muitas vezes ineficazes, se faz necessário a busca por novos tratamentos farmacológicos que facilitem a redução de consumo de álcool pelos usuários.

CONCLUSÃO

Óleo de copaíba, administrado por via subcutânea, reduz o consumo voluntário de álcool em ratos alguns dias após administração, observado pela redução da preferência e quantidade de álcool ingeridos. Esses dados sugerem potencial antiaditivo do óleo de copaíba, porém estudos adicionais são necessários para determinar os mecanismos envolvidos e reprodução por vias alternativas de administração.

Agradecimentos

Esses estudos foram parcialmente financiados pelo CNPq e Propesq-UFRGS.

REFERÊNCIAS

1. OMS. Ed. Global status report on alcohol and health. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2014. Disponível em: <http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_po.pdf>. Acesso em: 9 mar. 2016
2. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. agosto de 2008;79(8):854–62.
3. APA. Ed. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). American Psychiatric Association; 1994. Disponível em: <<https://justines2010blog.files.wordpress.com/2011/03/dsm-iv.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2016

4. Lawrence. Progress in essential oil. In: Natural Flavor and Fragrance Materials Chemistry, Analysis, and Production. Oxford: Frey C and Rouseff RL; 1988.
5. Osmar A. Lameira RCVM-S. Seasonal Variation in the Volatiles of *Copaifera duckei* Dwyer Growing Wild in the State of Pará—Brazil. *J Essent Oil Res - J ESSENT OIL RES.* 2009;21(2):105–7.
6. Almeida MR, Darin JDC, Hernandes LC, de Souza Ramos MF, Antunes LMG, de Freitas O. Genotoxicity assessment of Copaiba oil and its fractions in Swiss mice. *Genet Mol Biol.* julho de 2012;35(3):664–72.
7. Cascon V, Gilbert B. Characterization of the chemical composition of oleoresins of *Copaifera guianensis* Desf., *Copaifera duckei* Dwyer and *Copaifera multijuga* Hayne. *Phytochemistry.* dezembro de 2000;55(7):773–8.
8. Veiga Junior VF, Rosas EC, Carvalho MV, Henriques MGMO, Pinto AC. Chemical composition and anti-inflammatory activity of copaiba oils from *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke, *Copaifera reticulata* Ducke and *Copaifera multijuga* Hayne--a comparative study. *J Ethnopharmacol.* 13 de junho de 2007;112(2):248–54.
9. Gomes NM, Rezende CM, Fontes SP, Matheus ME, Fernandes PD. Antinociceptive activity of Amazonian Copaiba oils. *J Ethnopharmacol.* 12 de fevereiro de 2007;109(3):486–92.
10. Santos AO, Ueda-Nakamura T, Dias Filho BP, Veiga Junior VF, Pinto AC, Nakamura CV. Effect of Brazilian copaiba oils on *Leishmania amazonensis*. *J Ethnopharmacol.* 20 de novembro de 2008;120(2):204–8.
11. Santos AOD, Ueda-Nakamura T, Dias Filho BP, Veiga Junior VF, Pinto AC, Nakamura CV. Antimicrobial activity of Brazilian copaiba oils obtained from different species of the *Copaifera* genus. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* maio de 2008;103(3):277–81.
12. Gomes N de M, Rezende C de M, Fontes SP, Hovell AMC, Landgraf RG, Matheus ME, et al. Antineoplastic activity of *Copaifera multijuga* oil and fractions against ascitic and solid Ehrlich tumor. *J Ethnopharmacol.* 2 de setembro de 2008;119(1):179–84.
13. Paiva LA, Rao VS, Gramosa NV, Silveira ER. Gastroprotective effect of *Copaifera langsdorffii* oleo-resin on experimental gastric ulcer models in rats. *J Ethnopharmacol.* agosto de 1998;62(1):73–8.
14. Paiva L a. F, Gurgel LA, De Sousa ET, Silveira ER, Silva RM, Santos FA, et al. Protective effect of *Copaifera langsdorffii* oleo-resin against acetic acid-induced colitis in rats. *J Ethnopharmacol.* julho de 2004;93(1):51–6.
15. Sachetti CG, Fascineli ML, Sampaio JA, Lameira OA, Caldas ED. Assessment of the neurotoxic potential and acute toxicity of copaiba. *Rev Bras Farmacogn.* dezembro de 2009;19(4):937–41.

16. Kobayashi C, Fontanive TO, Enzweiler BG, de Bona LR, Massoni T, Apel MA, et al. Pharmacological evaluation of *Copaifera multijuga* oil in rats. *Pharm Biol.* março de 2011;49(3):306–13.
17. Guimarães-Santos A, Santos DS, Santos IR, Lima RR, Pereira A, de Moura LS, et al. Copaiba oil-resin treatment is neuroprotective and reduces neutrophil recruitment and microglia activation after motor cortex excitotoxic injury. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2012;2012:918174.
18. Umezu T, Sakata A, Ito H. Ambulation-promoting effect of peppermint oil and identification of its active constituents. *Pharmacol Biochem Behav.* agosto de 2001;69(3–4):383–90.
19. Al Mansouri S, Ojha S, Al Maamari E, Al Ameri M, Nurulain SM, Bahi A. The cannabinoid receptor 2 agonist, β -caryophyllene, reduced voluntary alcohol intake and attenuated ethanol-induced place preference and sensitivity in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* setembro de 2014;124:260–8.
20. Kelley KW, Dantzer R. Alcoholism and inflammation: neuroimmunology of behavioral and mood disorders. *Brain Behav Immun.* junho de 2011;25 Suppl 1:S13-20.
21. Cho JY, Chang H-J, Lee S-K, Kim H-J, Hwang J-K, Chun HS. Amelioration of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by oral administration of beta-caryophyllene, a sesquiterpene. *Life Sci.* 13 de fevereiro de 2007;80(10):932–9.
22. Gertsch J, Leonti M, Raduner S, Racz I, Chen J-Z, Xie X-Q, et al. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci.* 7 de janeiro de 2008;105(26):9099–104.
23. Lopes LN, Santos FAF, Oliveira LCM, Percário S, Barros CAV de, Brito MVH. Copaiba oil effect on induced fecal peritonitis in rats. *Acta Cirúrgica Bras Soc Bras Para Desenvolv Pesqui Em Cir.* agosto de 2015;30(8):568–73.
24. Anderson, Glen Otto, Kathleen Pritchett-Corning, Mark Whary. *Laboratory Animal Medicine* [Internet]. 2015. Recuperado de: <http://store.elsevier.com/Laboratory-Animal-Medicine/isbn-9780124095274/>
25. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman - 12.ed.* AMGH Editora; 2012. 2043 p.
26. Gill KE, Chappell AM, Beveridge TJR, Porrino LJ, Weiner JL. Chronic methylphenidate treatment during early life is associated with greater ethanol intake in socially isolated rats. *Alcohol Clin Exp Res.* agosto de 2014;38(8):2260–8.
27. Jung JI, Kim EJ, Kwon GT, Jung YJ, Park T, Kim Y, et al. β -Caryophyllene potently inhibits solid tumor growth and lymph node metastasis of B16F10 melanoma cells in high-fat diet-induced obese C57BL/6N mice. *Carcinogenesis.* 9 de janeiro de 2015;36(9):1028–39.

Legendas das figuras

Figura 1: Consumo médio total de soluções ao dia, resultante da soma do consumo de ambas as garrafas para os grupos CTR (2 garrafas contendo solução de sacarina 0,2%) ou ALC (1 garrafa contendo solução de sacarina 0,2% e outra contendo álcool 20% em sacarina 0,2%). CTR-OC e ALC-OC: grupo controle e álcool, respectivamente, tratados com óleo de copaíba via subcutânea nos dias 16, 17 e 18 após início da autoadministração. Dados expressos como média \pm erro padrão. * $P < 0,005$, indicando maior consumo nos finais de semana em relação aos demais dias para todos grupos; consumo nos grupos ALC e ALC-OC foi duas vezes maior que para os grupos CTR e CTR-OC: diferença não apontada no gráfico.

Figura 2: Consumo em gramas de álcool por dia, considerando peso dos animais. Dados expressos em média \pm erro padrão. * Diferença significativa entre ALC e ALC-OC para os dias após tratamento. $P < 0,005$.

Figura 3: Preferência de consumo de álcool em relação à solução de sacarina ao longo do experimento, calculada pelo consumo de álcool/consumo de ambas garrafas $\times 100$. Dados expresso em média \pm erro padrão * Diferença entre ALC e ALC-OC no dia. $P < 0,005$.

Figura 4: Consumo de ração em gramas/rato. A: consumo médio de ração/rato/dia nas diferentes semanas. B: consumo médio geral ao longo do experimento. Dados expressos como média \pm erro padrão. * Grupos CTR-OC e ALC-OC, diferente das demais semanas, $P < 0,005$. #Grupo ALC-CO, diferente dos demais grupos, $P < 0,005$.

Figura 5: Ganho de peso em gramas por semana (A) ou ao longo de todo o experimento (B).
Dados expressos em média \pm erro padrão. *Grupos CTR-OC e ALC-OC, diferente das demais
semanas, $P < 0,005$. #Grupos CTR-OC e ALC-OC, diferente dos grupos CTR e ALC; $P < 0,005$.

Figura 1

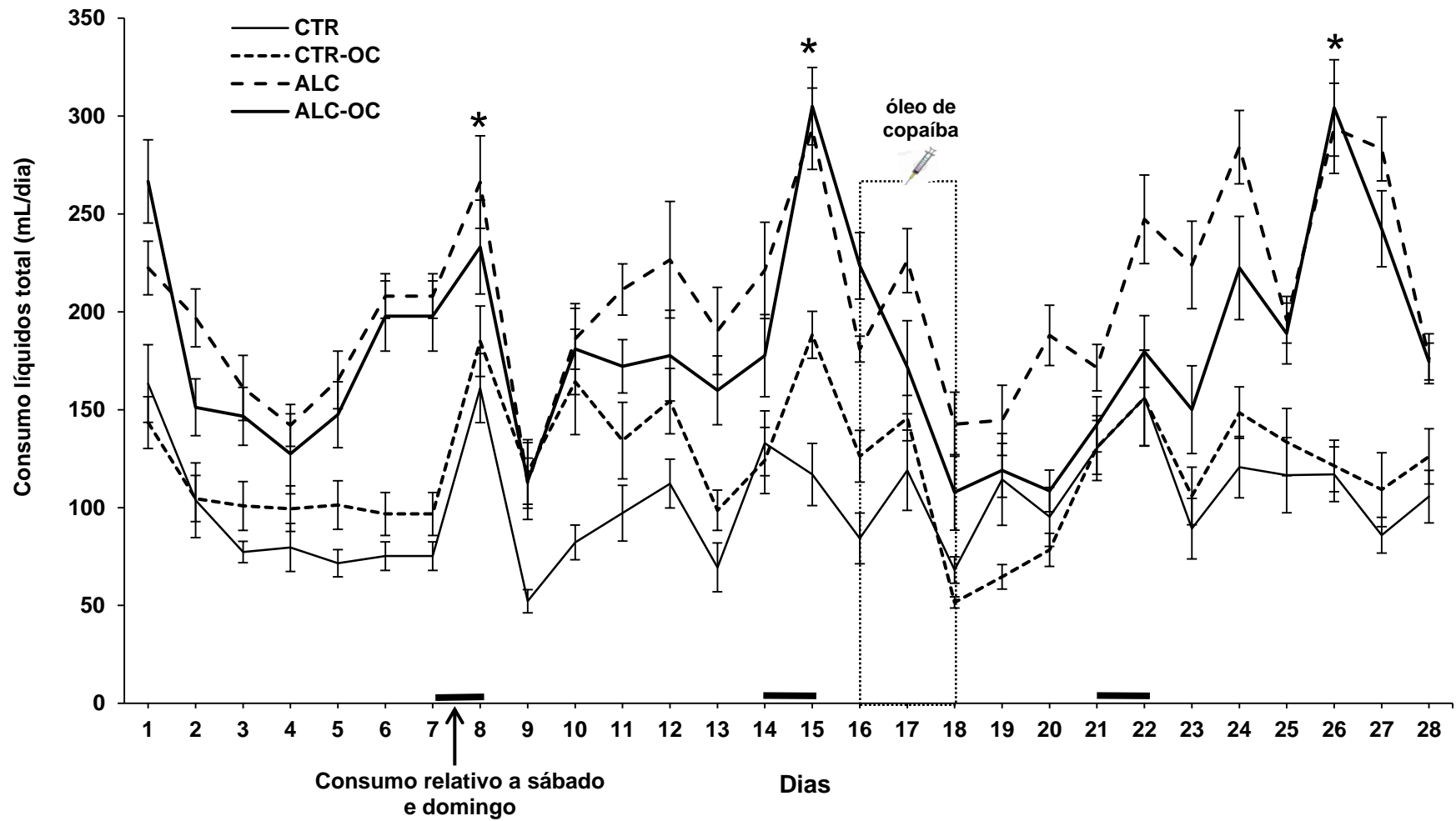


Figura 2

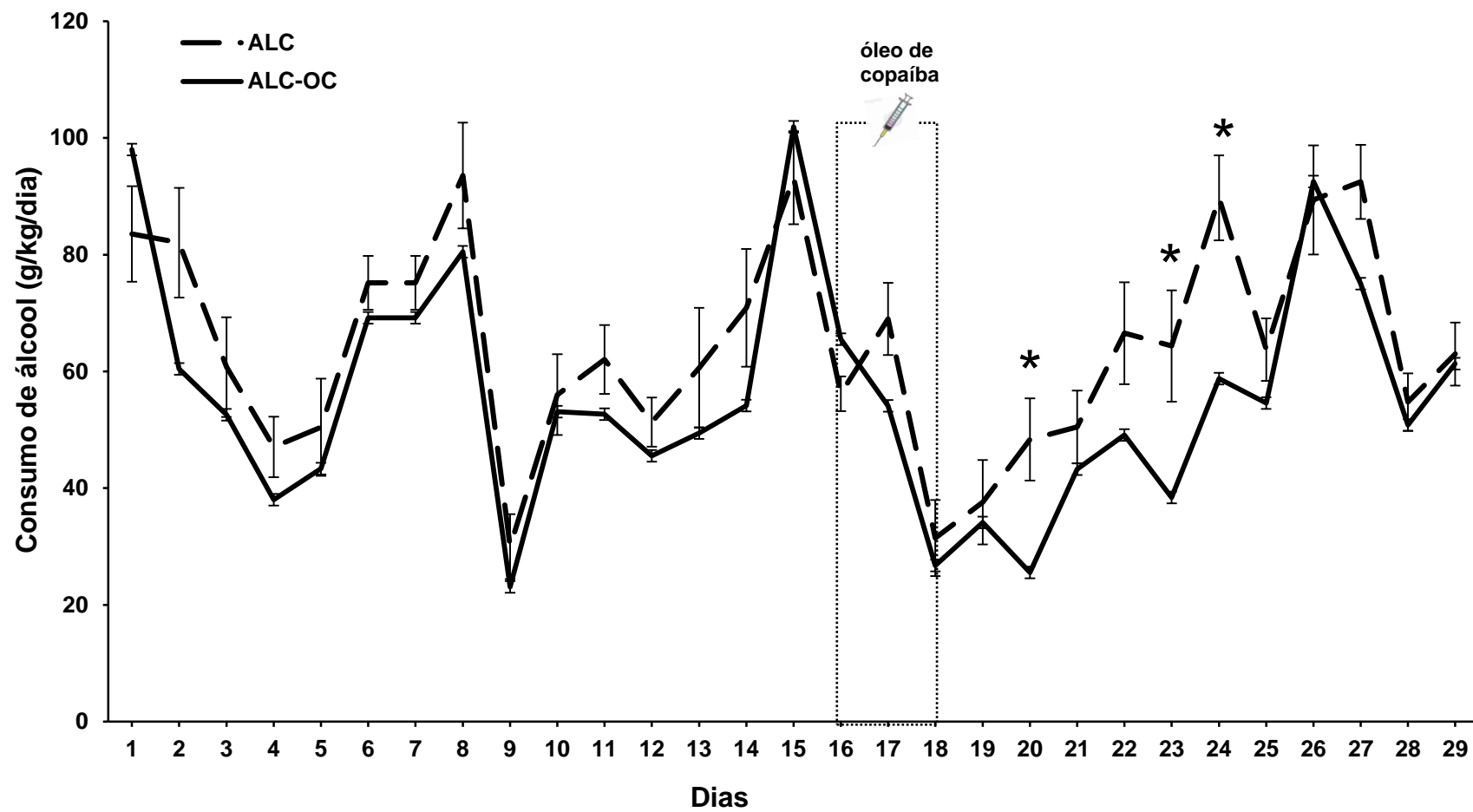


Figura 3

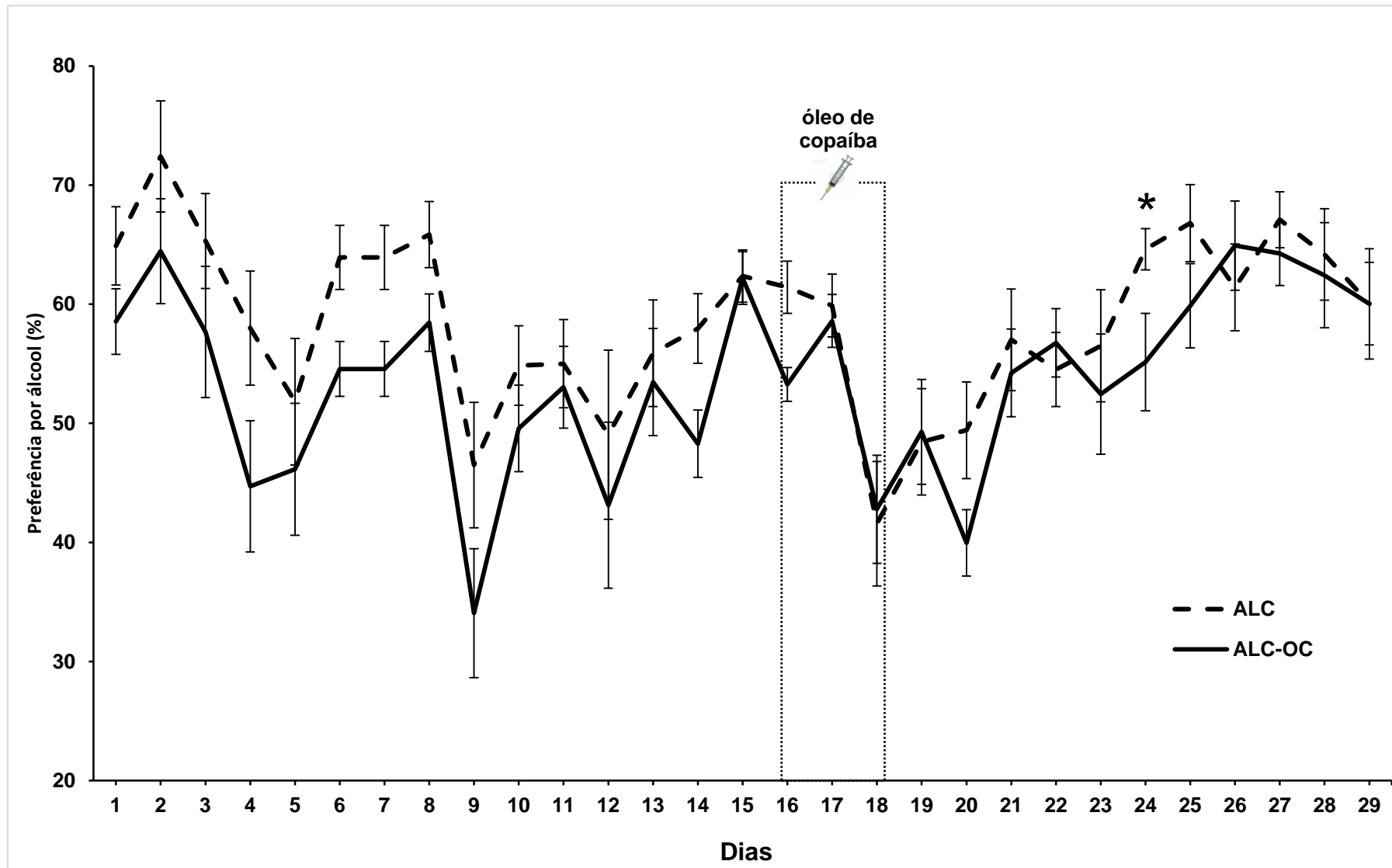


Figura 4

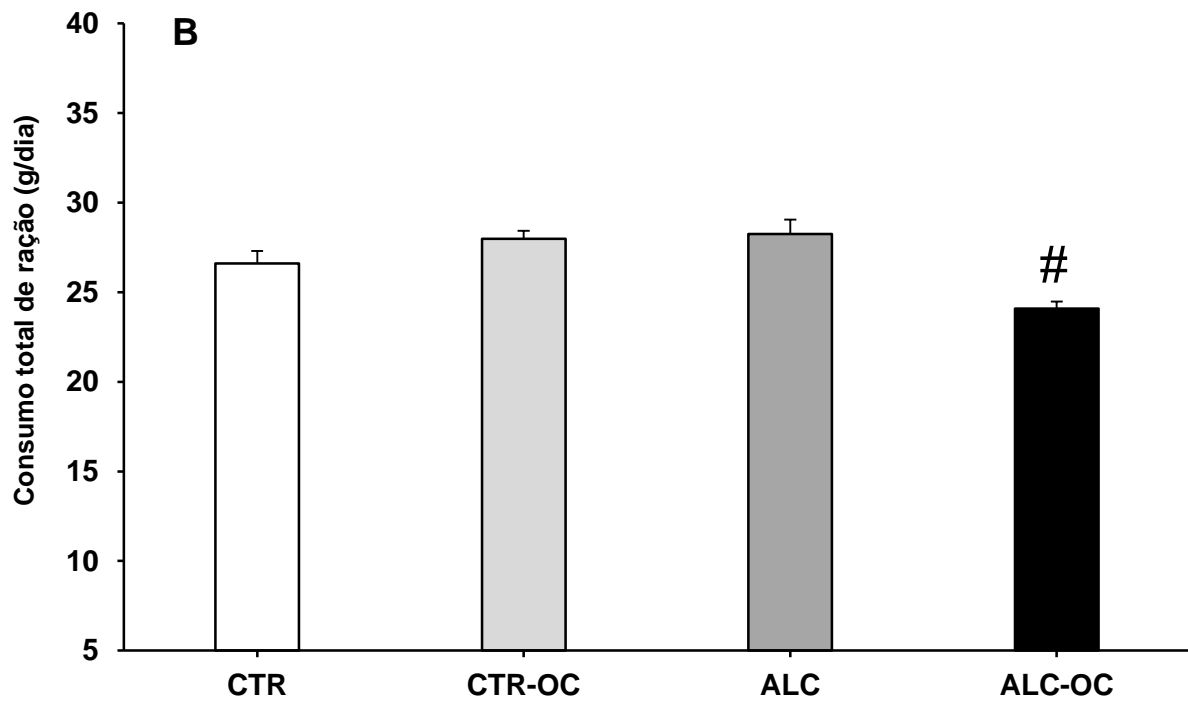
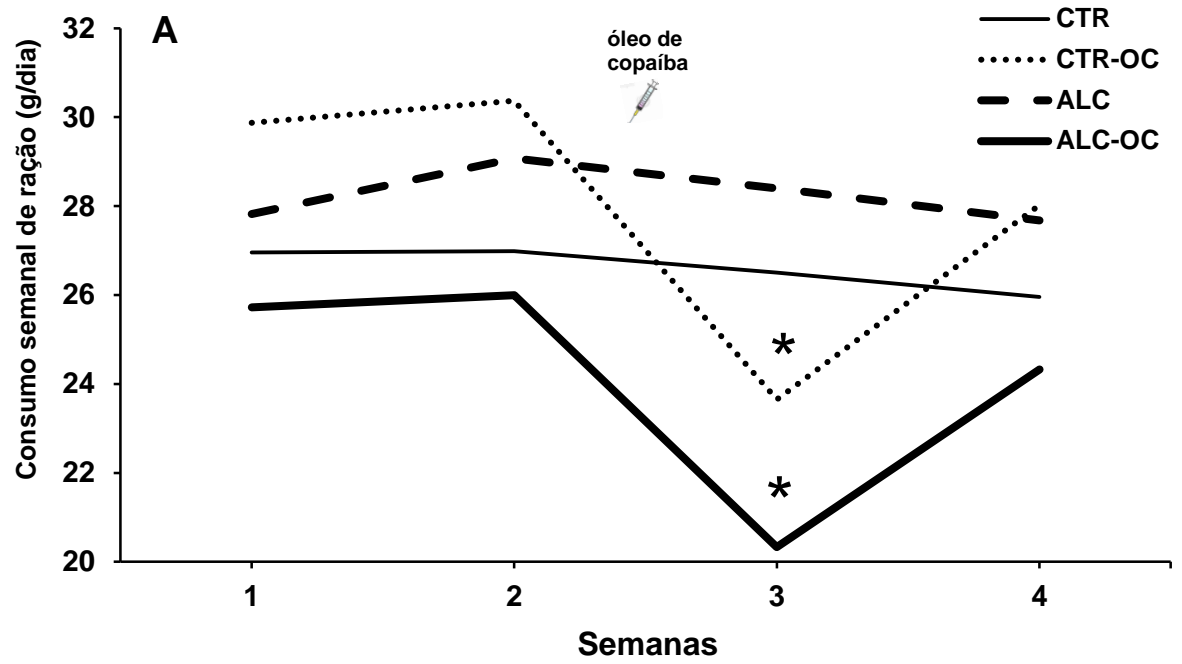
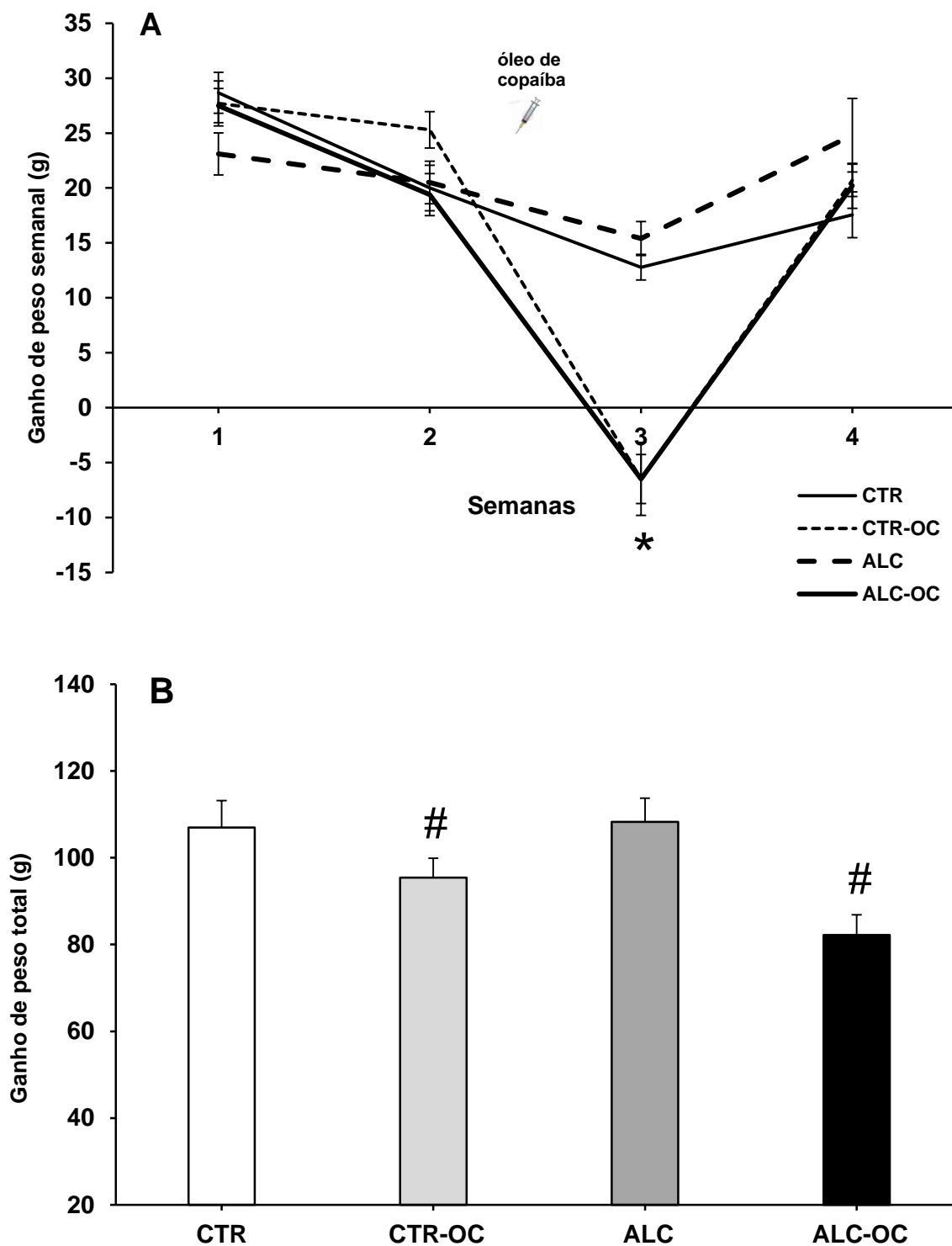


Figura 5



ANEXOS

Anexo 1 – Normas para publicação Revista Neurociências

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A **Revista Neurociências** é voltada à Neurologia e às ciências afins. Publica artigos de interesse científico e tecnológico, realizados por profissionais dessas áreas, resultantes de estudos clínicos ou com ênfase em temas de cunho prático, específicos ou interdisciplinares. Serão aceitos artigos em inglês, português ou espanhol. Seus volumes anuais e números trimestrais serão publicados em março, junho, setembro e dezembro. A linha editorial da revista publica, preferencialmente, artigos Originais de pesquisa (incluindo Revisões Sistemáticas). Contudo, também serão aceitos para publicação os artigos de Revisão de Literatura, Atualização, Relato de Caso, Resenha, Ensaio, Texto de Opinião e Carta ao Editor, desde que aprovados pelo Corpo Editorial. Trabalhos apresentados em Congressos ou Reuniões Científicas de áreas afins poderão constituir-se de anais em números ou suplementos especiais da Revista Neurociências. Os artigos deverão ser inéditos, isto é, não publicados em outros periódicos, exceto na forma de Resumos em Congressos e não deverão ser submetidos a outros periódicos simultaneamente, com o quê se comprometem seus autores. Os artigos devem ser submetidos eletronicamente, via e-mail para o endereço: revistaneurociencias@yahoo.com.

Recebido o manuscrito, o Corpo Editorial verifica se o mesmo encontra-se dentro dos propósitos do periódico e de acordo com as Normas de Publicação, recusando-se aqueles que não cumprirem essas condições. O Corpo Editorial emitirá um Protocolo de Recebimento do Artigo e enviará a Carta de Autorização, a ser assinada por todos os autores, mediante confirmação de que o artigo seja inédito, e uma declaração de eventuais conflitos de interesse

pessoais, comerciais, políticos, acadêmicos ou financeiros de cada autor. O Corpo Editorial enviará, então, o artigo para, pelo menos, dois revisores dentro da área do tema do artigo, no sistema de arbitragem por pares. O Corpo Editorial analisará os pareceres e encaminhará as sugestões para os autores, para aprimoramento do conteúdo, da estrutura, da redação e da clareza do texto. Os autores terão 15 dias para revisar o texto, incluir as modificações sugeridas, cabendo-lhes direito de resposta. O Corpo Editorial, quando os revisores sugerirem a adição de novos dados, e a depender do estudo, poderá prover tempo extra aos autores, para cumprimento das solicitações. O Corpo Editorial verificará as modificações realizadas no texto e, se necessário, sugerirá correções adicionais. O Corpo Editorial poderá aceitar o artigo para publicação ou recusá-lo se for inadequado. Para publicação, será observada a ordem cronológica de aceitação dos artigos e distribuição regional. Os artigos aceitos estarão sujeitos a adequações de gramática, clareza do texto e estilo da Revista Neurociências sem prejuízo ao seu conteúdo. Ficará subentendido que os autores concordam com a exclusividade da publicação do artigo no periódico, transferindo os direitos de cópia e permissões à publicadora. Separatas poderão ser impressas sob encomenda, arcando os autores com seus custos. Os artigos são de responsabilidade de seus autores.

A partir de maio de 2012, todos os artigos aceitos para publicação deverão ser publicados com o número DOI (Digital Object Identifier), com o custo de 10 dolares a serem pagos pelos autores.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

www.revistaneurociencias.com.br

Submissão do artigo: os artigos deverão ser encaminhados ao Editor Chefe via email:

revistaneurociencias@yahoo.com e poderão ser utilizados editores de texto, preferencialmente “Word”, no formato “doc”, uma coluna, espaço duplo, *Times New Roman*, fonte 12.

Categoria de artigos: Editorial, Original, Revisão Sistemática, Revisão de Literatura, Atualização, Relato de Caso, Resenha, Ensaio, Texto de Opinião e Carta ao Editor. O número de palavras inclui texto e referências bibliográficas (não devem ser considerada folha de rosto com título, autores, endereço de correspondência, resumo e summary e tabelas, figuras e gráficos). Adotar as recomendações abaixo.

I - Editorial: a convite do Editor, sob tema específico, deve conter no máximo 2000 palavras e no máximo 10 referências bibliográficas (estilo Vancouver).

II - Artigos Original, Revisão Sistemática e Relato de Caso: resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (6000 palavras).

Título: em inglês e em português ou espanhol, sintético e restrito ao conteúdo, contendo informação suficiente para catalogação, não excedendo 90 caracteres. A Revista prefere títulos informativos.

Autor(es): referir nome(es) e sobrenome(s) por extenso. Referir a instituição em que foi feita a pesquisa que deu origem ao artigo. Referir formação acadêmica, titulação máxima e vínculo profissional mais importante de cada autor, por ex.: 1- Neurologista, Livre Docente, Professor Adjunto da UNIFESP, 2- Neurologista, Pós-graduando na UNICAMP, 3- Neurologista, Residente no Hospital São Paulo - UNIFESP. Referir suporte financeiro. A ordem dos autores deve seguir orientação Vancouver: primeiro autor o que realizou o projeto, último autor o orientador. O orientador ou professor da instituição deve ser indicado como autor correspondente.

Resumo e Abstract: devem permitir uma visão panorâmica do trabalho. O resumo deve ser estruturado em objetivos, métodos, resultados e conclusões. Não exceder 200 palavras.

Unitermos e Keywords: Máximo de 6 (seis), referir após o Resumo e o Abstract, respectivamente. Como guia, consulte descritores em ciências da saúde (<http://decs.bvs.br>).

Corpo do Artigo: apresentar a matéria do artigo sequencialmente: introdução e objetivo; método (sujeitos ou relato de caso, número do protocolo do Comitê de Ética da Instituição, procedimento ou intervenção e análise estatística) com detalhes suficientes para a pesquisa poder ser duplicada, resultados (apresentados de forma clara e concisa), discussão (interpretação dos resultados comparados à literatura), conclusões, agradecimentos, referências bibliográficas. As abreviações devem vir acompanhadas do seu significado na primeira vez que aparecerem no texto. Nomes comerciais e marcas registradas devem ser utilizados com parcimônia, devendo-se dar preferência aos nomes genéricos.

Agradecimentos: Devem ser feitos a pessoas ou Instituição que auxiliou diretamente a pesquisa, mas que não cabem como autores do trabalho.

Figuras, Quadros, Gráficos e Tabelas: Juntos não poderão exceder 5. Deverão ser apresentados em páginas separadas e no final do texto. Em cada um, deve constar seu número de ordem, título e legenda. As figuras e gráficos devem ter tamanho não superior a 6cm x 9cm, com alta resolução (300) e em arquivo JPEG. Identificar cada ilustração com seu número de ordem e legenda. Ilustrações reproduzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da publicadora. O material recebido não será devolvido aos autores. Manter os negativos destas.

Referências: Máximo de 30 (as Revisões Sistemáticas deverão solicitar o aumento do número de referências ao Editor, conforme a necessidade), restritas à bibliografia essencial ao conteúdo do artigo. Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar na listagem de referências bibliográficas. No texto, as citações devem seguir o sistema numérico, isto é, são

numerados por ordem de sua citação no texto, utilizando-se números arábicos sobrescritos segundo o estilo Vancouver (www.icmje.org). Por exemplo:

“...o horário de ir para a cama e a duração do sono na infância e adolescência^{6-12,14,15}.”

As referências devem ser ordenadas consecutivamente na ordem na qual os autores são mencionados no texto. Mais de 6 autores, listar os **6 primeiros** seguidos de “et al.”.

a) **Artigos:** Autor(es). Título do artigo. Título do periódico (abreviados de acordo com o Index Medicus) ano; volume: página inicial – final.

Ex.: Wagner ML, Walters AS, Fisher BC. Symptoms of attentiondeficit/hyperactivity disorder in adults with restless legs syndrome. *Sleep*.2004;27:1499-504.

b) **Livros:** Autor(es) ou editor(es). Título do livro. Edição, se não for a primeira. Tradutor(es), se for o caso. Local de publicação: editora, ano, total de páginas.

Ex.: Ferber R, Kriger M. Principles and practice of sleep medicine in the child. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995, 253p.

c) **Capítulos de livros:** Autor(es) do capítulo. Título do capítulo. *In:* Editor(es) do livro. Título do livro. Edição, se não for a primeira. Tradutor(es), se for o caso. Local de publicação: editora, ano, página inicial e página final.

Ex.: Stepanski EJ. Behavioral Therapy for Insomnia. *In:* Kryger MH; Roth T, Dement WC (eds). Principles and practice of sleep medicine. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, p.647-56.

d) **Resumos:** Autor(es). Título. Periódico ano; volume (suplemento e seu número se for o caso): página(s). Quando não publicado em periódico: Título da publicação. Cidade em que foi publicada: editora, ano, página(s).

Ex.: Carvalho LBC, Silva L, Almeida MM. Cognitive dysfunction in sleep breathing disorders children. *Sleep*. 2003; 26(Suppl):A135.

e) **Comunicações pessoais** só devem ser mencionadas no texto entre parênteses.

f) **Tese:** Autor. Título da obra, seguido por (tese) ou (dissertação). Cidade: instituição, ano, número de páginas.

Ex.: Fontes SV. Impacto da fisioterapia em grupo na qualidade de vida de pacientes por AVCi (Tese). São Paulo: UNIFESP, 2004, 75p.

g) **Documento eletrônico:** Título do documento (Endereço na Internet). Local: responsável (atualização mês/ano; citado em mês/ano). Disponível em: site.

Ex.: The pre-history of cognitive science (endereço na Internet). Inglaterra: World Federation Neurology. (última atualização 12/2005; citado em 01/2006). Disponível em: <http://www.wfneurology.org/index.htm>

Recomendações: não colocar nome de autores e datas no texto, apenas indicar o número da referência; não utilizar referências *apud*, dar preferência ao artigo original; não fazer citações em notas de rodapé; O Corpo Editorial segue a padronização da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares de 1996, utilizando o termo Acidente Vascular Cerebral – AVC.

III - Artigos de Revisão de Literatura e Atualização: revisão crítica de literatura ou atualização relativa a neurociências, com ênfase em causa, diagnóstico, prognóstico, terapia ou prevenção (8000 palavras).

Título: em inglês e em português ou espanhol, sintético e restrito ao conteúdo, contendo informação suficiente para catalogação, não excedendo 90 caracteres. A Revista prefere títulos informativos.

Autor(es): referir nome(es) e sobrenome(s) por extenso. Referir a instituição em que foi feita a pesquisa que deu origem ao artigo. Referir formação acadêmica, titulação máxima e vínculo profissional de cada autor, ex.: 1- Neurologista, Livre Docente, Professor Adjunto da UNIFESP, 2- Neurologista, Pós-graduando na UNICAMP, 3- Neurologista, Residente no

Hospital São Paulo - UNIFESP. Referir suporte financeiro. Identificar o autor e endereço para correspondência.

Resumo e Abstract: devem permitir uma visão panorâmica do trabalho. O resumo deve ser estruturado em objetivos, métodos, resultados e conclusões. Não exceder 200 palavras.

Unitermos e Keywords: Máximo de 6 (seis), referir após o Resumo e o *Abstract*, respectivamente. Como guia, consulte descritores em ciências da saúde (<http://decs.bvs.br>).

Corpo do Artigo: apresentar a matéria do artigo sequencialmente: introdução, método, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas.

Referências: citar até 100 referências, seguindo o sistema numérico por ordem de sua citação no texto, segundo o estilo Vancouver.

Quadros e Tabelas: juntos não devem exceder 2, apresentados em páginas separadas e no final do texto. Em cada um, deve constar seu número de ordem, título e legenda.

IV - Artigos de Resenha: é a apresentação do conteúdo de uma obra (livros publicados, teses e dissertações dos últimos dois anos), acompanhada de uma avaliação crítica (3000 palavras).

As Resenhas devem seguir os itens: título em inglês e em português ou espanhol, sintético e restrito ao conteúdo, mas contendo informação suficiente para catalogação, não excedendo 90 caracteres. Nome do(s) autor(es), com formação, titulação acadêmica e vínculo profissional, instituição onde o trabalho foi realizado, endereço para correspondência.

Resumo e Abstract: até 200 palavras com **Unitermos e Keywords:** Máximo de 6 (seis). Como guia, consulte descritores em ciências da saúde (<http://decs.bvs.br>). Corpo do texto contendo: tema, hipótese ou idéia central; argumentos; evidências científicas; avaliação pessoal quanto à organização da obra, pontos fortes e fracos, bibliografia utilizada (estilo Vancouver); conclusão, críticas e comentários.

V - Ensaio: é um texto literário breve, situado entre o poético e o didático, expondo idéias, críticas e reflexões morais e filosóficas a respeito de certo tema pesquisado da área das neurociências (3000 palavras). Deverá conter: título em inglês e em português ou espanhol, sintético e restrito ao conteúdo, mas contendo informação suficiente para catalogação, não excedendo 90 caracteres. Nome do(s) autor(es), com formação, titulação acadêmica e vínculo profissional, instituição onde o trabalho foi realizado, endereço para correspondência; e no máximo 10 referências bibliográficas no estilo Vancouver.

Resumo e Abstract: até 200 palavras com **Unitermos e Keywords:** Máximo de 6 (seis). Como guia, consulte descritores em ciências da saúde (<http://decs.bvs.br>).

VI - Texto de Opinião e Carta ao Editor: deve conter opinião qualificada sobre um tema na área de neurociências, nota curta, crítica sobre artigo já publicado na Revista Neurociências ou relato de resultados parciais ou preliminares de pesquisa (1000 palavras). Deverá conter: título em inglês e em português ou espanhol, sintético e restrito ao conteúdo, mas contendo informação suficiente para catalogação, não excedendo 90 caracteres. Nome do(s) autor(es), com formação, titulação acadêmica e vínculo profissional, instituição onde o trabalho foi realizado, endereço para correspondência; e no máximo 10 referências bibliográficas (estilo Vancouver

