



PRPG Pré-Reitoria de Pós-Graduação
PIBIC/CNPq/UFCG-2009

ESTUDO DO EFEITO DA RADIAÇÃO ELETROMAGNÉTICA NA FREQUÊNCIA DE 850 MHz SOBRE O LIMAR DE CONVULSÃO E SOBRE AS PROPRIEDADES ANTICONVULSIVANTES DO FENOBARBITAL

Ana Raquel Vilar Queiroz dos Santos¹; Caio César de Medeiros Quintas¹; Camila Ribeiro Coutinho Honório¹; Mônica Virgínia Solano Brito¹; Samuel Kelson Paiva de Moura¹; Marcelo Sampaio de Alencar²; Jacicarlos de Lima Alencar³

RESUMO

Este trabalho dedicou-se a avaliar se a frequência de 850 MHz, utilizada comercialmente pela tecnologia da telefonia móvel, pode funcionar como fator precipitante de crises convulsivas, tornar casos subclínicos em clínicos, ou interferir nos efeitos anticonvulsivantes das drogas utilizadas para este fim; observar e analisar os efeitos ocorridos num determinado grupo de sujeitos (*Rattus norvegicus*) quando submetidos à radiação e compará-los com o grupo controle, não submetido a radiação. Os efeitos foram estudados por meio de um modelo animal experimental (modelo de convulsão induzida por pentilenotetrazol). Os resultados mostraram um aumento do tempo de latência e diminuição do número de animais que entraram em convulsão e na intensidade da convulsão após a exposição crônica (10 dias) à frequência de 850 MHz e um efeito anticonvulsivante adicional do fenobarbital representado pelo aumento do limiar convulsivante e pela diminuição do grau de convulsão.

Palavras-chave: frequência de 850 MHz, limiar de convulsão, grau de convulsão.

STUDY OF EFFECT OF THE ELECTROMAGNETIC RADIATION IN THE FREQUENCY OF 850 MHz ON THE THRESHOLD OF CONVULSION AND PROPERTIES ANTICONVULSIVANTES OF THE FENOBARBITAL

ABSTRACT

This work was devoted to evaluate the frequency of 850 MHz, used commercially by the technology of the movable telephony, it can work as factor precipitante of convulsive crisis, to turn cases subclinics in clinics, or to interfere in the effects anticonvulsivantes of the drugs used for this end; to observe and to analyze the effects happened in a certain group of subjects (*Rattus norvegicus*) when submitted to the radiation and to compare them with the control group, no submitted the radiation. The effects were studied through an experimental animal model (convulsion model induced by pentilenotetrazol). The results had shown an increase of the time of latency and reduction in the number of animals that had convulsion and the intensity of convulsion to the chronic exposition (10 days) at 850 MHz frequency and an additional anticonvulsivante effect of fenobarbital represented for an increase of the limiar convulsion and for the reduction of the convulsion degree.

Keywords: frequency of 850 MHz, limiar convulsion, convulsion degree.

INTRODUÇÃO

Uma elevada incidência da ocorrência de casos de epilepsia e a existência de casos subclínicos (indivíduos que apresentam um limiar de convulsão mais baixo do que a média geral) são observadas na população em geral, sendo estes quadros resultantes da estimulação do Sistema Nervoso Central.

¹ Acadêmicos do Curso de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: anaraquel_vilar@hotmail.com, caio_quintas@hotmail.com, camila_ricoh@hotmail.com, mozinha_@hotmail.com, changeloghot@hotmail.com.

² Engenheiro Elétrico, Prof. Doutor, Centro de Ciências e Tecnologia, UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: malencar@dee.ufcg.edu.br.

³ Médico e Farmacêutico, Prof. Doutor, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, UFCG, Campina Grande, PB, e-mail: jacicarlos@hotmail.com.

Além disso, os efeitos da irradiação eletromagnética em organismos vivos não são totalmente conhecidos, sendo denotado um aumento marcante da utilização da frequência de 850 MHz pelos meios de comunicação modernos. Na literatura não existem dados conclusivos sobre os problemas que o telefone celular móvel pode causar às pessoas e por questões éticas não é recomendável realizar experiências dessa natureza em seres humanos. Justificou-se assim um estudo com um significativo número de animais (*Rattus norvegicus*), com rigor técnico para avaliar a possível interferência da radiação eletromagnética sobre as propriedades do fenobarbital, um dos principais anticonvulsivantes comercializados no Brasil.

A fundamentação teórica baseou-se no fato de que os aparelhos celulares portáteis dos sistemas analógicos e os aparelhos digitais são quase sempre usados a alguns milímetros da cabeça. A essa distância, o comportamento do campo eletromagnético demanda pesquisa específica. Além disso, há dificuldades de ordem prática para se proceder a experimentos que espelhem a situação mais próxima daquela vivida pelo usuário e que levem a resultados confiáveis.

A epilepsia é descrita como um conjunto de sinais e/ou sintomas envolvendo manifestações motoras, sensitivas, sensoriais, psíquicas ou neurovegetativas, que ocorrem após uma descarga neuronal (PEDLEY, 2001). É um dos distúrbios neurológicos mais comuns que chega a ter uma prevalência em torno de 0,4-1% da população mundial (HACHINSKI, 1998) e uma incidência cumulativa para toda a vida em cerca de 3-4 % (BROWNE E HOLMES, 2001; HAUSER & HESDORFFER, 1990). De acordo com a *Commission on Classification and Terminology of the ILAE – International League Against Epilepsy* (1989), as crises convulsivas são classificadas em dois tipos fundamentais: parciais e generalizadas.

Uma droga antiepiléptica é definida como uma substância que pode, por um determinado período, diminuir a incidência ou severidade das convulsões (LOSHER & SCHMIDT, 2002). O fenobarbital potencializa a ativação dos receptores GABA, assim facilitando a abertura dos canais de cloreto mediados pelo GABA. Ele é o barbiturato mais popular no Brasil e inibe as convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol (PTZ) e eleva o limiar de estímulo, impedindo a propagação do foco epilético. Possui distribuição e disponibilidade elevada à população e está entre as drogas usadas como anticonvulsivantes mais prescritas no Brasil, inclusive recomendada pela Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2007).

Devido ao fato de ser impraticável testar a ação de drogas em doentes epiléticos sem antes se fazer uma triagem e ensaios biológicos pré-clínicos, alguns métodos laboratoriais de experimentação animal têm sido desenvolvidos para tal finalidade.

O PTZ é uma das principais substâncias indutoras de convulsão que são utilizadas na triagem pré-clínica de novos fármacos anticonvulsivantes, podendo ser utilizado tanto como modelo de crises generalizadas do tipo ausência ou mioclônicas, como de crises tônico-clônicas. Atua inibindo canais de cloreto associados a GABA.

Portanto, este trabalho teve como objetivo investigar se a radiação eletromagnética pode alterar o limiar de convulsão em ratos e estudar os efeitos dessa radiação sobre as propriedades de drogas anticonvulsivantes, utilizando como modelo animal experimental, o de convulsão induzida por pentilenotetrazol.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi desenvolvido no biotério do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) e no Laboratório de Comunicações (LABCOM), mantido pelo Instituto de Estudos Avançados em Comunicações (IECOM) da Universidade Federal de Campina Grande – PB.

Para realização dos testes farmacológicos, foram utilizados ratos (*Rattus norvegicus*) Wistar, machos, albinos, com idade de 12 a 14 semanas, e peso variando de 250 – 300 gramas, procedentes do biotério do CCBS/UFCG e do LTF/UFPB, selecionados e alojados em gaiolas de polipropileno, contendo cinco animais cada, mantidos sob condições controladas de temperatura de 25 ± 2 °C e ciclo claro/escuro de 12 horas (fase clara: 06:00 – 18:00 horas), tendo, ainda, livre acesso à alimentação (tipo *pellets* de ração da marca comercial Purina®) e água. Foram colocados no ambiente de trabalho (laboratório), por pelo menos trinta minutos de antecedência à execução do experimento, visando à adaptação ao ambiente novo e evitar possíveis alterações comportamentais dos animais.

Como Drogas e Substâncias utilizadas nos experimentos, foram utilizados o Fenobarbital (Cristália – Brasil) e o Pentilenotetrazol (Aldrich – USA), obtidos com recursos do CCBS e do LABCOM.

Para os experimentos na frequência de 850MHz, foi utilizado um conjunto que funciona como fonte geradora da radiação de microondas, formado por um transmissor analógico e uma antena LPD. O transmissor utilizado durante os experimentos é um transmissor analógico Rádio Ericsson Telecomunicações modelo BT'E 101101/11 com uma potência de saída limitada em 10 W, operando na faixa de frequência 824-894 MHz e usando padrão AMPS, com modulação em frequência, alimentado por uma fonte DC de 24 V e controlado por *software*.

A antena utilizada é uma Antena Dipolo Log-Periódica-LPD 7907/2N com impedância de saída de 50 Ω e opera na faixa de radiação eletromagnética de 790 a 960 MHz (GHEYI, 2000). Foi cedida pela Tele

Nordeste Telecomunicações (TIM), apresenta tamanho e peso pequenos e fornece a densidade de potência desejada à realização do experimento.

O circuito propriamente dito e o comportamento diante da frequência foi medido no Laboratório de Comunicações (LABCOM) com o analisador de espectro 8594E da HP.

Para o ajuste da densidade de potência e o levantamento do diagrama de irradiação, utilizou-se um medidor de campo EMR da Wandel & Goltermann cedido pelo CEFET-JP. O diagrama de irradiação da antena LPD utilizada foi medido a uma distância de 55 cm. (LOPES, 2003). Dessa forma, foi avaliada a influência dos CEMRF na região de campos distantes. Verificou-se o ajuste da densidade de potência em torno dos equipamentos a cada trinta dias, comprovando assim se o nível de radiação ao qual os ratos são submetidos é o desejado.

Protocolos Experimentais

Efeito da irradiação de 850 MHz sobre o limiar de convulsão e Teste das convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol

Os animais foram divididos em grupos de 20 ratos. Três grupos representaram os controles para cada dose administrada de PTZ (30, 35 e 40mg/Kg, respectivamente), não sendo, portanto, expostos a radiação. Três outros grupos receberam a frequência de 850 MHz por um período de uma hora, durante dez dias. Após o décimo dia de exposição à irradiação receberam doses crescentes de PTZ, conforme tabela abaixo (tabela 1). Imediatamente após essa administração, procedeu-se a observação dos seguintes parâmetros (durante um período de 15 minutos para cada animal): latência para o aparecimento das convulsões, o percentual de convulsões e o número de mortes. A intensidade das convulsões foi classificada por graus, semelhante ao descrito por Rössler et al. (2000), com modificações: grau 0, sem resposta; grau 1, tremores; grau 2, abalos mioelétricos; grau 3; convulsões clônicas; grau 4, convulsões tônico-clônicas.

| Dosagem de pentilenotetrazol adm. por via i.p. no 10º dia | Controles - pentilenotetrazol | Frequência de 850 MHz |
|---|-------------------------------|-----------------------|
| 30 mg/kg | 20 ratos | 20 ratos |
| 35 mg/kg | 20 ratos | 20 ratos |
| 40 mg/kg | 20 ratos | 20 ratos |

Efeito da irradiação de 850 MHz sobre as propriedades anticonvulsivantes do fenobarbital

Os animais foram divididos em grupos de 20 ratos. Três grupos representaram os controles para cada dose administrada de fenobarbital (20 e 25mg/kg, respectivamente), não sendo, portanto, expostos a radiação. Três outros grupos receberam irradiação para a frequência de 850 MHz. Doses crescentes de fenobarbital foram administradas, por via intraperitoneal no décimo dia, conforme tabela abaixo. Após 15 minutos receberam uma dose única de PTZ (60mg/kg). Imediatamente após cada administração com PTZ, registrou-se a ocorrência ou não das convulsões, a latência, o grau de severidade destas e o percentual de mortes. A intensidade das convulsões foi classificada por graus, semelhante ao descrito por Rössler et al. (2000) com modificações: grau 0, sem resposta; grau 1, tremores; grau 2, abalos mioelétricos; grau 3; convulsões clônicas; grau 4, convulsões tônico-clônicas.

| Dosagem de fenobarbital adm. por via i.p. no 10º dia | Controles – fenobarbital | Frequência de 850 MHz |
|--|--------------------------|-----------------------|
| 20 mg/kg | 20 ratos | 20 ratos |
| 25 mg/kg | 20 ratos | 20 ratos |

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Efeito da irradiação por microondas o limiar de convulsão e teste das convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol

Experimentos com o grupo controle positivo

São grupos de animais que não receberam irradiação, mas receberam PTZ na dose de 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg. Na menor dose (30mg/kg), observou-se que 50% apresentaram convulsão. Destes, nenhum teve convulsão grau 1, 20% tiveram convulsão grau 2, nenhum grau 3 e 80% apresentaram convulsão grau 4. Dos que tiveram convulsão, nenhuma morte foi observada. Na dose intermediária (35mg/kg), observou-se que 100% apresentaram convulsão. Destes, 10% tiveram convulsão grau 1, 50% grau 2, 30% grau 3 e 10% apresentaram convulsão grau 4. Dos que tiveram convulsão, nenhuma morte foi observada. Com o PTZ de 40mg/kg, observou-se que 100% apresentaram convulsão, entre estes não houve convulsão grau 1 ou grau 2, 10% apresentaram grau 3 e 90% grau 4. Mais uma vez nenhuma morte foi observada.

Experimentos de exposição à frequência de 850 MHz

São grupos de animais que receberam irradiação na frequência de 850 MHz. No grupo que recebeu 30mg/kg de pentilenotetrazol, 40% tiveram convulsão. Destes, 12,5% tiveram grau 1, 75% grau 2 e 12,5% grau 4. Não foi observado morte de nenhum animal. Nos vinte ratos que receberam PTZ na dose de 35mg/kg, 75% convulsionaram: 13,3% tiveram convulsão grau 1, 46,7% convulsão grau 2; 40% grau 4. Nenhum rato morreu. Na dose de 40mg/kg, também foram 75% dos ratos que convulsionaram. Entre esses, nenhum apresentou convulsão grau 1, 40% grau 2, 33,3% grau 3 e 26,7% grau 4. Também não houve mortes.

Estudo comparativo dos efeitos da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o efeito convulsivante do petilenotetrazol administrado na dose de 30 mg/kg

Nestes grupos, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo de latência observado no grupo que não foi irradiado (grupo controle) e o que recebeu irradiação de 850 MHz (figura 1).

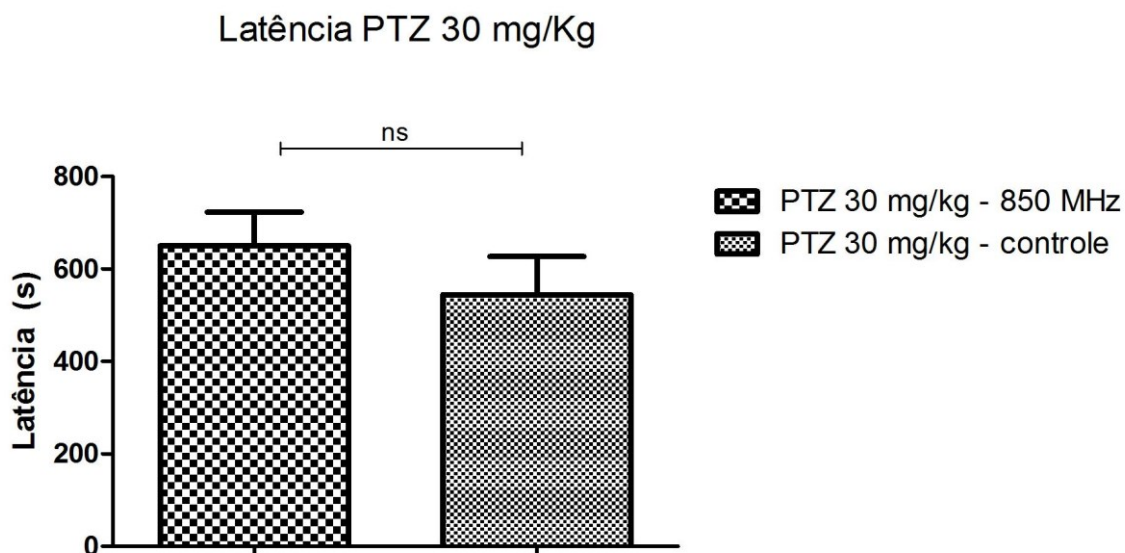


Figura 1 – Efeito da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o tempo de latência observado no teste das convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol, na dose de 30mg/kg. Os resultados são apresentados com média +/- erro padrão da média. ns = não significativa.

Estudo comparativo dos efeitos da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o efeito convulsivante do petilenotetrazol administrado na dose de 35 mg/kg

Neste experimento, observou-se que no grupo exposto à radiação na frequência de 850 MHz, com dose de 35mg/kg, ocorreu aumento do tempo necessário ao aparecimento das convulsões (tempo de latência), comparados ao grupo controle (figura 2).

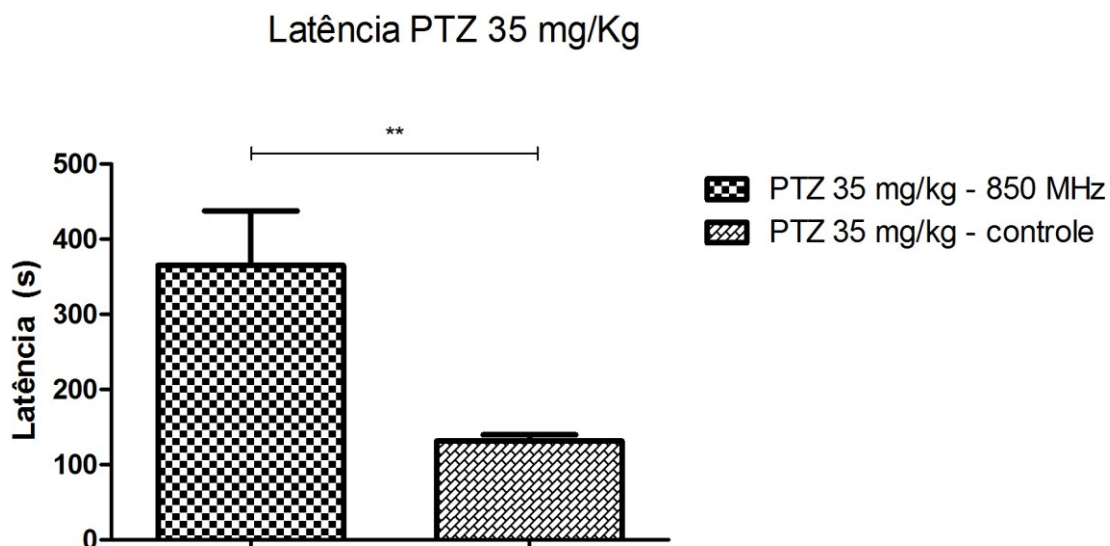


Figura 2 – Efeito da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o tempo de latência observado no teste das convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol, na dose de 35mg/kg. Os resultados são apresentados com média +/- erro padrão da média. ** = $p < 0,01$.

Estudo comparativo dos efeitos da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o efeito convulsivante do pentilenotetrazol administrado na dose de 40 mg/kg

Observou-se que no grupo exposto à radiação na frequência de 850 MHz, com dose de 40mg/kg, ocorreu aumento do tempo necessário ao aparecimento das convulsões (tempo de latência), comparados ao controle (figura 3).

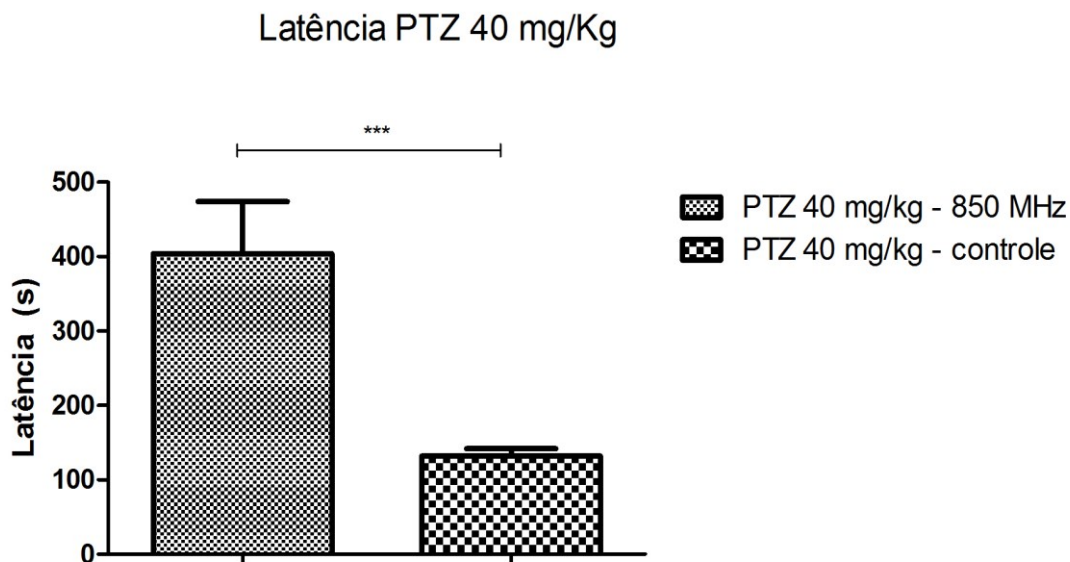


Figura 3 – Efeito da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o tempo de latência observado no teste das convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol, na dose de 40mg/kg. Os resultados são apresentados com média +/- erro padrão da média. *** = $p < 0,001$.

Estudo comparativo dos efeitos da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o tempo de latência observado nas três doses de pentilenotetrazol

Observou-se uma diminuição estatisticamente significativa no tempo necessário para o aparecimento de convulsão quando comparada a dose de 30mg/kg com 35mg/kg e ao comparar-se a dose de 30mg/kg com a de 40mg/kg. Contudo, não houve diferença significativa entre as doses de 35 e 40mg/kg (figura 4).

Tempo de latência 850 MHz

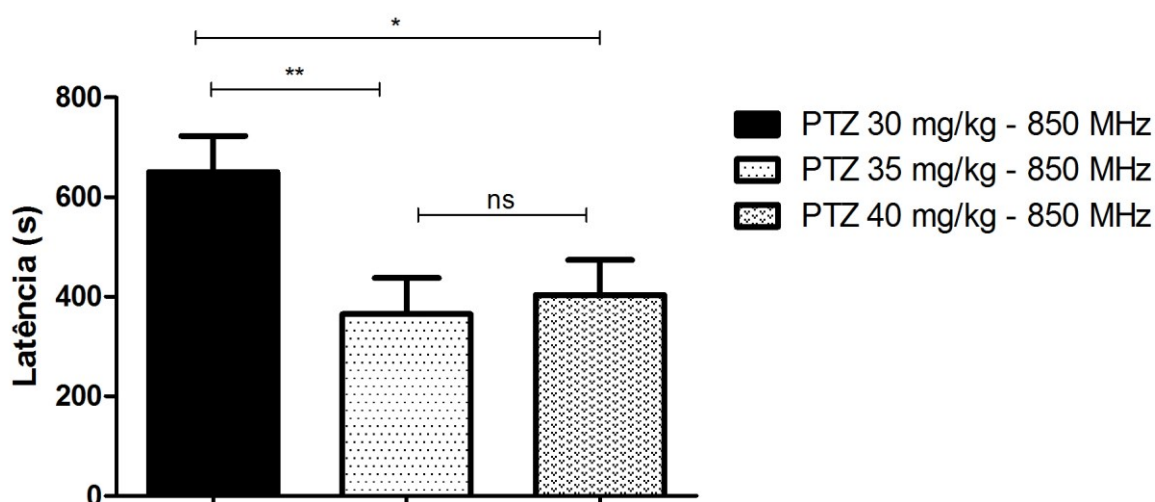


Figura 4 – Efeito da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o limiar de convulsão e teste das convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol. Os resultados são apresentados com média +/- erro padrão da média. * = $p < 0,05$ ** = $p < 0,01$ ns = não significante.

Efeito da irradiação na frequência de 850 MHz sobre as propriedades anticonvulsivantes do fenobarbital

Experimentos com o grupo controle positivo

São grupos de animais que não receberam irradiação, mas que foram pré-tratados com doses diferentes de fenobarbital (FB) (20, 25 e 30mg/kg) e PTZ na dose de 60mg/kg. No grupo que recebeu 20mg/kg FB, 100% dos ratos apresentaram convulsão, sendo que nenhum rato apresentou convulsão grau 1 ou grau 2, 40% teve grau 3 e 60% grau 4. Dentre os ratos que receberam 25mg/kg de FB, 100% apresentaram convulsão: 10% grau 2, 70% grau 3 e 20% grau 4. Nos animais que foram administrados 30mg/kg de FB, 70% apresentaram convulsão. Destes, nenhum teve convulsão grau 1 ou grau 3, 14,3% grau 2 e 85,7% grau 4. Não houve mortes nestes grupos.

Experimentos de exposição à frequência de 850 MHz

No grupo de animais pré-tratados com FB na dose de 20mg/kg e que foi irradiado à frequência de 850 MHz, observou-se que 95% desenvolveram convulsão, assim distribuídos: 26,3% grau 2; 21% convulsão grau 3 e 52,7% apresentaram convulsão grau 4.. No grupo que recebeu FB na dose de 25mg/kg foi observado convulsão em 60% dos ratos. Destes, 8,3% grau 2, 8,4% grau 3 e 83,3% graus 4. No grupo que recebeu a dose de 30mg/kg, 80% convulsionou, assim distribuídos: 6,25% grau 1, 37,5% grau 2 e 56,25% grau 4. Não foi observada morte de nenhum animal nesses grupos.

Estudo comparativo dos efeitos da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o efeito anticonvulsivante do fenobarbital administrado na dose de 20mg/kg, seguido de uma dose de 60 mg/kg de pentilenotetrazol

Nestes grupos, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo de latência observado no grupo que não foi irradiado (grupo controle) e o que recebeu irradiação de 850 MHz (figura 5).

Latência FB 20 mg/Kg + PTZ 60 mg/Kg

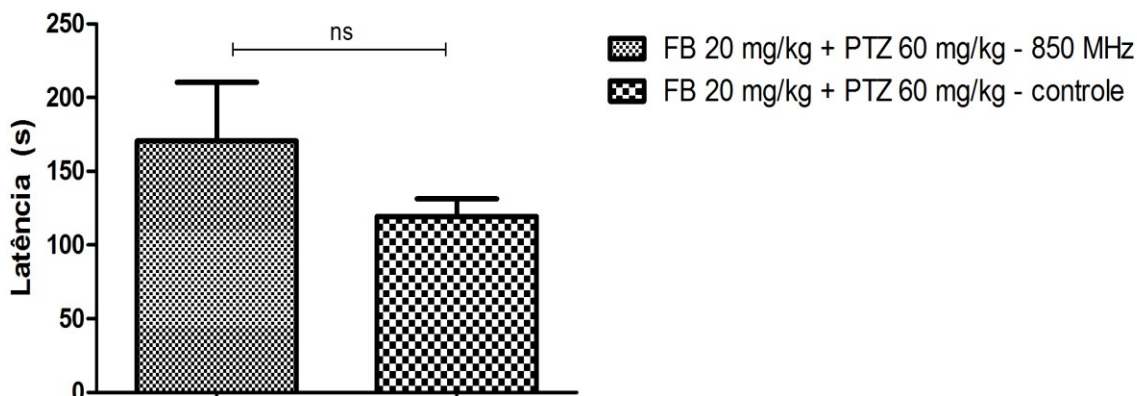


Figura 5 – Efeito da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o efeito anticonvulsivante do fenobarbital na dose de 20mg/kg. Os resultados são apresentados com média +/- erro padrão da média. ns= não significante.

Estudo comparativo dos efeitos da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o efeito anticonvulsivante do fenobarbital administrado na dose de 25 mg/kg, seguido de uma dose de 60mg/kg de pentilenotetrazol

Nestes grupos, observou-se que a frequência de 850 MHz aumentou o tempo necessário ao aparecimento das convulsões (tempo de latência), comparados ao grupo de animais que não foi exposto irradiação (figura 6).

Latência FB 25 mg/Kg + PTZ 60 mg/Kg

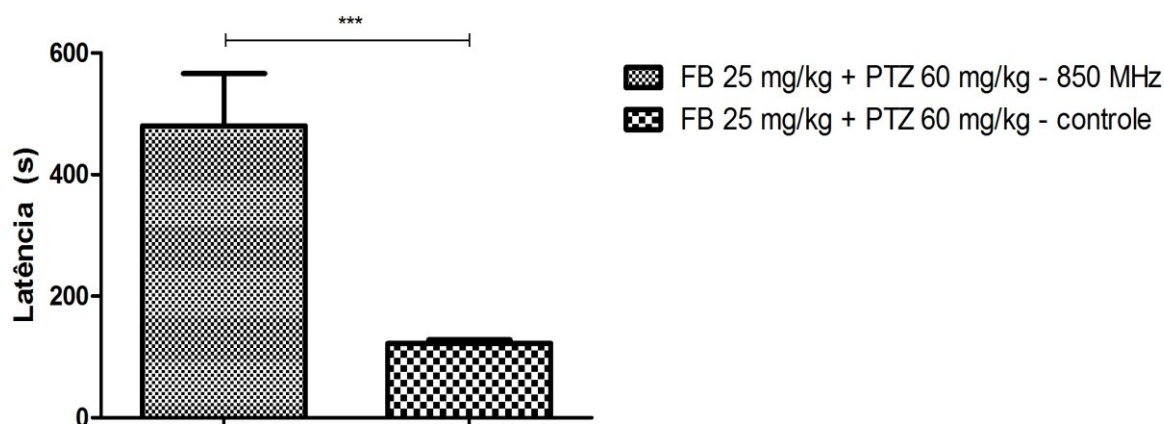


Figura 6 – Efeito da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o efeito anticonvulsivante do fenobarbital na dose de 25mg/kg. Os resultados são apresentados com média +/- erro padrão da média. *** = $p < 0,001$.

Estudo comparativo dos efeitos da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o efeito anticonvulsivante do fenobarbital administrado nas três doses, seguido de uma dose de 60 mg/kg de pentilenotetrazol

Nestes grupos, observou-se um aumento estatisticamente considerável no tempo de latência nas doses de 25mg/kg e 30mg/kg de fenobarbital, quando comparado com o do grupo que recebeu apenas PTZ de 60mg/kg (figura 7).

Tempo de Latência 850 MHz

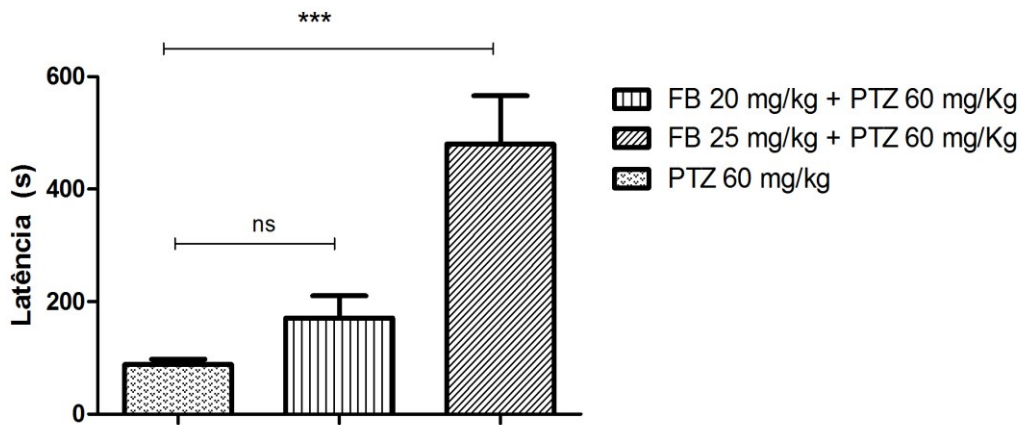


Figura 7 – Efeito da irradiação na frequência de 850 MHz sobre o efeito anticonvulsivante do fenobarbital na dose de 30mg/kg. Os resultados são apresentados com média +/- erro padrão da média. *** = $p < 0,001$ ns= não significante.

Estudo comparativo do grau de convulsão entre os grupos que não receberam irradiação (grupos controle)

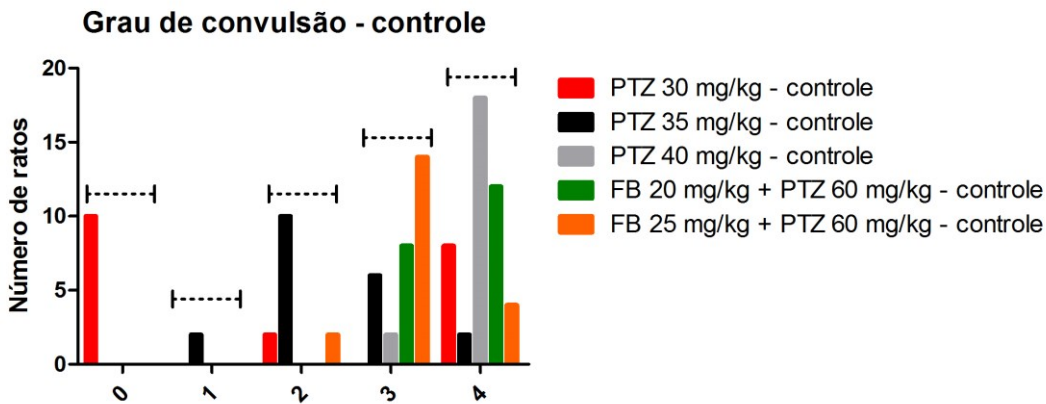


Figura 8 – Estudo do grau de convulsão para cada dose em grupos que não receberam irradiação. Grau 0, sem resposta; grau 1, tremores; grau 2, abalos mioclônicos; grau 3; convulsões clônicas; grau 4, convulsões tônico-clônicas.

Estudo comparativo do grau de convulsão entre os grupos que receberam irradiação na frequência de 850 MHz

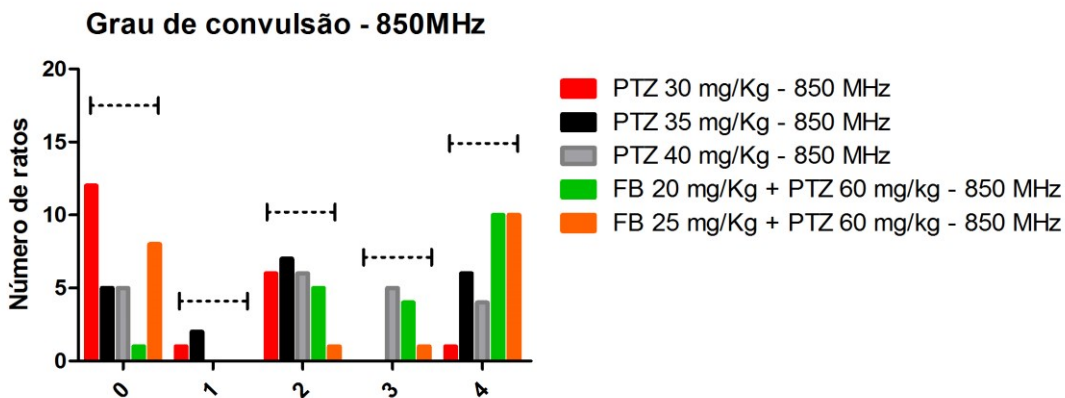


Figura 9 – Estudo do grau de convulsão para cada dose em grupos que foram irradiados na frequência 850 MHz. Grau 0, sem resposta; grau 1, tremores; grau 2, abalos mioclônicos; grau 3; convulsões clônicas; grau 4, convulsões tônico-clônicas.

CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos nesta pesquisa experimental, onde avaliou-se se uma das principais frequências utilizada comercialmente (850 MHz) pode funcionar como fator precipitante de crises convulsivas ou interferir nos efeitos anticonvulsivantes do fenobarbital, podemos sugerir que:

- A radiação eletromagnética na frequência de 850 MHz teve efeito inibitório sobre as convulsões induzidas por pentilenotetrazol nas doses de 35 e 40mg/kg;
- A radiação eletromagnética na frequência de 850 MHz teve efeito aditivo sobre as propriedades anticonvulsivantes do fenobarbital, na dose de 25mg/kg;
- Ambos efeitos anteriores foram observados através da redução do número de animais que convulsionaram; redução da intensidade das convulsões e do aumento do tempo de latência para o início das convulsões.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pela bolsa de Iniciação Científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Ministério da Saúde, Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília, 2007. 286p.
- BROWNE, T. R.; HOLMES, G. L. Epilepsy. *New England Journal Medicine*, 2001. p.1145-1151.
- GHEYI, M., **Efeitos Biológicos e Comportamentais da Radiação de Microondas em *Rattus Novergicus***. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica), Departamento de Engenharia Elétrica, Universidade Federal da Paraíba, Campina Grande, 2000.
- HACHINSKI, V. New antiepileptic drugs – the cost of innovation. *Archives Neurology*, 1998. p.55-1142,
- HAUSER, W.A., HESDORFFER, D.C., Eds. In: **Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences**. New York: Demos, 1990.
- LOPES, A.K.R., **Efeitos Comportamentais da Radiação de Microondas na Frequência de Operação Utilizada pelos Aparelhos Celulares**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica), Departamento de Engenharia Elétrica, Universidade Federal da Paraíba, Campina Grande 2003
- LÖSCHER, W.; SCHMIDT, D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*, 2002. p.3-16.
- PEDLEY, T.A. **As epilepsias**. In: Goldman, L., Bennet J.C. Tratado de Medicina Interna. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- RÖSSLER, A.S.; SCHORÖDER, H.; DOOD, R.H.; CHAPONTHIER, G.; GRECKSCK, G. **Benzodiazepine receptor inverse agonist-induced kindling of rats alters learning and glutamate binding**. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2000. p.169-175.