

ESTUDO DO L-TRÍPTOFANO NA DEPRESSÃO OCORRIDA PELA DOENÇA DE ALZHEIMER EM MODELOS EXPERIMENTAIS

STUDY OF L-TRYPTOPHAN IN DEPRESSION CAUSED BY ALZHEIMER DISEASE IN EXPERIMENTAL MODELS

Andressa Leticia Miri¹, Andressa Panegalli Hosni¹, Jossinelma Camargo Gomes¹, Ivo Ilvan Kerppers¹ e Mário César da Silva Pereira¹

¹Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava-PR, Brasil.

RESUMO

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa caracterizado pelo comprometimento cognitivo comumente associado a transtornos do humor, os quais desencadeiam reações depressivas, comprometem o desempenho mental e a funcionalidade. O objetivo do presente estudo foi verificar os efeitos do L-triptofano e analisar o comportamento motor em modelos experimentais com depressão decorrente do processo de Alzheimer. A amostra foi composta por 40 ratos da linhagem *wistar* divididos igualmente em dois grupos, 20 animais tratados com L-triptofano e 20 animais pertencentes ao grupo controle. Ambos os grupos receberam treinamento da memória espacial no *later water maze* e foram submetidos à cirurgia estereotóxica para indução demencial. Verificou-se através do labirinto aquático de *Morris* que o grupo tratado obteve atividade para memória espacial melhor do que o grupo controle. O tratamento com L-triptofano demonstrou melhor benefício na memória reativa.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Depressão. Serotonina. Triptofano.

ABSTRACT

Alzheimer is a neurodegenerative disease characterized by cognitive impairment normally associated with mood disorder, which triggers depressive reactions and compromises mental performance and functionality. The objective of the present study was to verify the effect of L-tryptophan and analyze the motor behavior in experimental models with depression caused by the Alzheimer process. The sample was composed by 40 *wistar* rats divided equally in two groups, 20 animals treated with L-tryptophan and 20 animals from control group. Both groups received spatial memory training in *water maze* and were submitted to stereotaxic surgery to induce dementia. It was verified through *Morris* water maze that the treated group obtained a better spatial memory activity than the control group. The treatment with L-tryptophan demonstrated benefit in reactive memory.

Keywords: Alzheimer Disease. Depression. Serotonin. Tryptophan.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurológica, degenerativa, lenta e gradativa, que inicialmente afeta a memória episódica e é mais comum após a quinta década de vida^{1,2}. Essa demência corresponde a 60% dos casos de comprometimento cognitivo progressivo em idosos³, onde o acometido manifesta dificuldades na aquisição de novas tarefas, em memorizar, decidir, agir, alimentar-se e no estágio mais avançado apresenta um estado vegetativo, incluindo alterações no ciclo circadiano, modificações comportamentais, sintomas psicóticos, inabilidade para caminhar, falar e realizar o autocuidado^{2,4}.

Os mecanismos da neurodegeneração atingem primeiramente as estruturas do lobo temporal medial, entre eles o hipocampo e o giro parahipocampal que são estruturas fundamentais para a memória. Posteriormente a degeneração afeta outras regiões do neocortex associativo, comprometendo a cognição. Isto se deve a uma anormalidade nas placas senis e a emaranhados neurofibrilares formados por uma modificação na proteína precursora de amiloide e ao hipercolapso do citoesqueleto neuronal derivados da hiperfosforilação da proteína tau⁵. A degeneração neuronal dá-se por um processo em cascata,

incluindo a desregulação dos neurônios colinérgicos, decadência sináptica, neuroinflamação, autofagia e apoptose, e são estas irregularidades que promovem mudanças no comportamento e no desempenho do indivíduo com DA⁶.

A identificação precoce da demência pode proporcionar uma melhor qualidade de vida ao indivíduo e minimizar o declínio cognitivo leve⁷⁻⁹ bem como oferecer um melhor prognóstico, já que a DA está comumente associada a transtornos do humor, os quais desencadeiam reações depressivas, comprometem o desempenho mental e a funcionalidade¹⁰⁻¹².

A depressão é um transtorno do humor caracterizado por modificações bioquímicas no cérebro devido à diminuição do metabolismo da serotonina, que é considerado o principal neurotransmissor responsável pelo equilíbrio do humor e da sensação de bem-estar¹². A existência de glicocorticoides ou corticosteroides também pode estar envolvida na depressão, visto que seu excesso restringe os níveis de dopamina^{13,14}.

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é sintetizada nos neurônios da rafe presentes no tronco cerebral através da hidroxilação e descarboxilação do L-triptofano - aminoácido essencial considerado o único precursor da 5-HT produzido tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto periféricamente, além de ter função na formação das proteínas e metabólitos como a quinurenina¹⁵⁻¹⁷. Por meio de uma rede difusa dentro do SNC o sistema serotoninérgico é encarregado por regular diversas funções, entre elas, o sono, apetite, temperatura, humor e cognição¹⁶.

Alterações comportamentais e psicológicas surgem com a progressão da DA, os quais se tornam causas de institucionalização, uso de medicamentos, elevado custo nos cuidados com a demência e sobrecarga familiar¹⁸. Além disso, as mudanças neurofisiológicas e neuroquímicas que interferem no humor e provocam os sintomas depressivos estão amplamente envolvidos no crescimento da morbidade e da mortalidade, ao aumento da utilização em serviços de saúde, a negligência no autocuidado, a adesão diminuída ao tratamento e aos maiores indícios de suicídio^{10,19}. Logo, são necessárias pesquisas que investiguem os transtornos psicológicos relacionados à DA para a compreensão dos mecanismos destas alterações e posterior elaboração de intervenção farmacológica que seja capaz de retardar a progressão da doença e os efeitos deletérios advindos da mesma.

O objetivo do presente estudo foi verificar os efeitos do L-triptofano na depressão decorrente do processo de Alzheimer e analisar o comportamento motor em modelo animal de DA.

Métodos

Amostra

A amostra foi composta por 40 animais, da raça *Rattus Norvegicus*, linhagem *Wistar*, pesando 200 gramas, comprados do Biotério da Universidade Católica do Paraná - PUCPR, após a aprovação pelo comitê de ética no uso de animais pelo protocolo 020/2015 – CEUA/UNICENTRO. Os procedimentos foram realizados no Laboratório de Neuroanatomia e Neurofisiologia da UNICENTRO, nesse mesmo local foram mantidos 4 animais por gaiolas com livre acesso a água e alimentação, dispostos em prateleiras de uma estante em uma sala sob o ciclo claro/escuro de 12 horas (luzes ligadas de 7 às 19 horas) em temperatura de 23±1 °C, controlado por ar condicionado sprint 7000BTU's.

Tabela 1. Dados Gerais dos Animais

Quantidade	Peso	Raça	Linhagem	Idade
40 ratos	± 200g	<i>Rattus</i> <i>Norvegicus</i>	<i>Wistar</i>	2 meses Termo

Grupo experimental

Os animais foram divididos em dois grupos:

Grupo controle (GC): composto por 20 animais com lesão na área CA1 (Alzheimer) e que não receberam tratamento, sofreram eutanásia 21 dias após a lesão.

Grupo tratado com L-triptofano (GT): composto por 20 animais com lesão na área CA1 (Alzheimer) e tratados com L-triptofano, 100 mg/kg, dissolvida em salina 0,9%, via oral durante 21 dias, sofreram eutanásia após o tratamento com L-triptofano.

Cirurgia Experimental

Os animais foram anestesiados por via intra-abdominal com uma solução na proporção de 80 mg/kg de Cloridrato de Cetamina (Ketamina, frasco de 10ml) para 15 mg/kg de Cloridrato de Xilasina (Dopaser, frasco de 10ml) e levados ao estereotáxico (David Kopf, EUA), onde suas cabeças foram fixadas pelo rochedo temporal e incisivos superiores. Cânulas confeccionadas com agulha 30x09 com 05 milímetros de comprimento foram implantadas na região do hipocampo e dirigidas à área CA1 do hipocampo, bilateralmente, segundo as coordenadas anteroposterior = -3.0 mm, médio-lateral = ± 1.6 mm e -1.6 mm, e dorsoventral = 3.0 mm, respectivamente, tomando-se o bregma como referência, estando às suturas lambdoide e bregmática em um mesmo plano horizontal conforme Paxinos e Watson²⁰. Depois de implantadas, as cânulas foram fixadas na calvária por uma prótese de acrílico autopolimerizável e receberam no seu interior fio de aço inoxidável para não entupir a cânula e a mesma fixada com um parafuso localizado na porção anterior da calota craniana. Para a analgesia foi utilizado o cloridrato de tramadol na dose de 10 mg/kg diluído em 50ml de água, a cada 12 horas, por via oral, durante 7 dias²¹.

Os animais ficaram em repouso por cinco dias e após esta data foram novamente anestesiados e levados ao estereotáxico onde receberam o peptídeo Beta-Amiloide₂₅₋₃₅ (Sigma-Aldrich) através de seringa de Hamilton na região hipocámpica de CA1 conforme descrito por Freir, Costello e Herron²².

Análise do comportamento motor

Protocolo de avaliação em campo aberto

O animal foi colocado no centro da arena e exposto, individualmente, ao campo aberto por um período de 5 minutos, durante os quais os comportamentos foram registrados por uma filmadora e gravados. Na análise etológica dos comportamentos avaliou-se a frequência e a duração do andar, levantar e limpar, além do número de bolos fecais. O andar foi medido pelo número de retângulos invadidos com as 4 patas. O levantar considerou-se apenas o apoio sobre as patas traseiras. O limpar ("grooming") foi considerado pelos movimentos dirigidos à cabeça ou ao corpo, efetuados com as patas dianteiras. Os bolos fecais foram contados após a retirada do animal da arena. Entre a exposição de um rato e outro foi realizado a limpeza do chão da arena com álcool, secando bem e deixando circular um pouco de ar.

Labirinto Aquático de Morris (Later Water Maze- LWM)

O equipamento consiste de uma piscina circular, construída em fibra de polipropileno, de 200 cm de diâmetro e 50 cm de profundidade, que repousa sobre uma armação de madeira.

As paredes internas são pretas de modo a torná-las homogêneas. Com temperatura em torno de $26\pm 1^\circ\text{C}$.

No procedimento foram estabelecidos 4 pontos de partida: norte, sul, leste e oeste; a partir da borda da piscina. No centro do quadrante do labirinto delimitados por estes pontos cardinais, encontra-se um encaixe no fundo da piscina que permite fixar uma plataforma, que uma vez colocada, permanece a aproximadamente 2 cm abaixo do nível da água, invisível para o rato. A plataforma é formada de acrílico transparente e possui uma área de 11 x 14 cm para que o animal se apoie e escape da água (aversão). Nas paredes da sala ao redor da piscina foram colocadas dicas visuais compostas de figuras geométricas e desenhos, que servem como pontos de referência externa para a localização do animal na piscina.

Os ratos foram treinados em uma versão espacial da tarefa do labirinto aquático, onde os animais foram liberados aleatoriamente em um dos pontos de partida, obrigando o animal a se orientar pelas relações espaciais entre as dicas para encontrar a plataforma que permaneceu fixa no mesmo lugar durante todo o experimento. Cada animal foi treinado 5 vezes por dia durante 10 dias antes da indução do Alzheimer e testados uma única vez após o tratamento com L-triptofano, sendo que em cada tentativa para encontrar o centro do labirinto o animal poderia demorar no máximo 5 minutos, e caso não encontrasse seria indicado o caminho ao mesmo.

Análise Estatística

Os dados foram dispostos em planilhas e analisados pelo programa GraphPad- versão 5.01. Para a análise foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis* e pós teste de *Dunn's*.

Resultados

Na Figura 1 estão expressos os valores de deslocamentos na arena dos animais tratados e dos modelos pertencentes ao GC, na pré indução do Alzheimer (GC-A; GT-A), pós indução demencial (GC-B; GT-B) e no pós tratamento com o L-triptofano (GC-C; GT-C). As médias do GC-A, GC-B, GC-C, GT-A, GT-B e GT-C foram de 715 cm, 232,9 cm, 298,4 cm, 686,9 cm, 134,6 cm, 355,7 cm, respectivamente. Observou-se que no GC e GT o tempo de deslocamento após a DA foi reduzido, constatando-se que o peptídeo beta-amiloide ativo altera o comportamento motor dos animais, os quais ficam em um estado de estagnação como um estado depressivo. Entretanto após o tratamento notou-se que o GT acentuou o deslocamento motor, sendo superior em relação ao GC. Isso demonstra a efetividade do L-triptofano e sua atuação no desempenho comportamental dos animais tratados. Porém, na análise estatística pelo teste de *Kruskal-Wallis* e pós teste de *Dunn's* o valor de $p=0.1017$ não obteve diferença intergrupo.

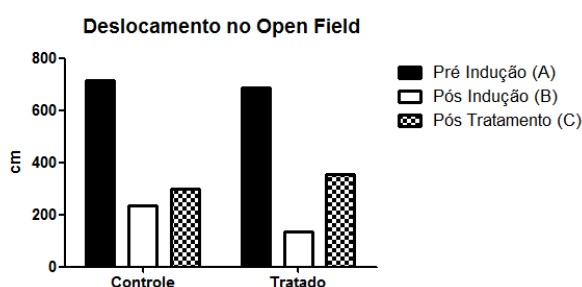


Figura 1. Representação das médias na arena referente aos deslocamentos do GC e GT, pré-indução do Alzheimer, pós-indução demencial e pós tratamento com L-triptofano.

Fonte: Os autores.

Na Figura 2 estão representados os valores da média e desvio padrão no *Later Water Maze* no GT e no GC, tanto pré quanto pós a indução do Alzheimer. As médias do GT-pré, GC-pré, GT pós e GC-pós foram de 10,53s, 9,903s, 4,200s, 4,378s, respectivamente. Na análise estatística através do teste de *Kruskal-Wallis* intergrupo o valor de $p=0.0001$ e o no pós teste de *Dunn's* obteve diferença estatística entre o GT- pré/ GT-pós, GT-pré/ GC-pós, GC-pré/ GC-pós, e o GC-pré/ GT-pós, sendo significativa. Observou-se redução no tempo entre GT-pré/ GT-pós, inferindo-se que o L-triptofano foi eficaz na memória espacial destes animais.

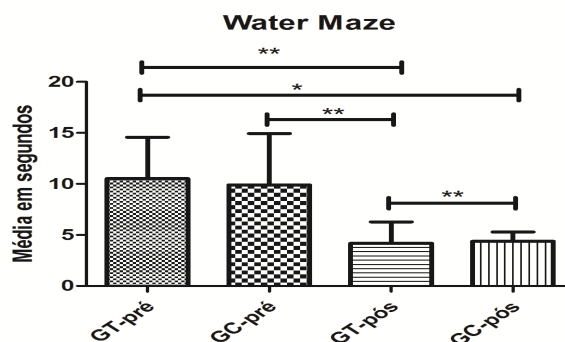


Figura 2. Representação das médias e desvio padrão dos animais (GT e GC) no *later water maze*, antes e após a indução do Alzheimer.

Fonte: Os autores.

Discussão

Glikmann-johnston et al.²³ relataram que modificações farmacológicas nas concentrações de 5-HT, tanto por recaptação quanto por liberação, interferem no funcionamento da memória espacial, sendo que o aumento da concentração extracelular de 5-HT mantém ou melhora o desempenho enquanto a diminuição torna-se prejudicial na memória espacial.

No presente estudo houve a ingestão de L-triptofano durante 21 dias em doses de 100 mg/kg diluído em 0,9% de salina cuja finalidade foi estimular a síntese de serotonina. Tanto os animais do GT quanto os do GC foram treinados durante 10 dias no LWM antes da indução do Alzheimer e ambos os grupos a partir do segundo dia de treinamento encontraram rapidamente o quadrante central do labirinto. Entretanto, após a indução demencial o GT realizou a tarefa facilmente e em menor tempo que o GC. Assim, confirmou-se a efetividade do L-triptofano na memória reativa dos animais, estado comportamental e orientação espacial.

Cai et al.²⁴, Remondes e Schuman²⁵ e Cai et al.²⁶ evidenciaram que a 5-HT endógena possui grande potencial sináptico excitatório no cérebro anterior, mais precisamente nas áreas CA1 e CA3 do hipocampo. Essa via serotoninérgica é fundamental em tarefas cognitivas, reconhecimento espacial, memória espacial e consolidação de memória a longo prazo; ademais, níveis aumentados de 5-HT por meio de fármacos podem modular a plasticidade e a excitabilidade neuronal. Ainda, constataram em estudo com roedores que a 5-HT intensifica a transmissão pós-sinápticamente e está alterada em modelos experimentais com depressão.

Verificou-se no pós-teste da presente pesquisa que os animais pertencentes ao GT não apresentaram estado depressivo, pois se deslocaram eficientemente em direção à plataforma central do LWM e não manifestaram mudanças na expressão do movimento, pois não permaneceram nas bordas do labirinto sem buscar o escape da água e nem mantiveram postura fletida.

Alterações na liberação de 5-HT estimulam indiretamente os receptores pós-sinápticos de 5-HT, residentes em regiões importantes de aprendizagem e memória, e interferem em suas funções. Para comprovar este pressuposto Du Jardin et al.²⁷ realizaram um estudo em ratos adultos utilizando a paraclorofenilalanina, composto capaz de inibir o triptofano hidroxilase e por conseguinte diminuir a síntese de 5-HT. Com a redução do triptofano foi possível verificar que houve depleção da serotonina, observadas pelas alterações no teste de memória espacial no labirinto-Y e no reconhecimento de objetos.

Kenton, Boon e Cain²⁸ avaliaram a administração única e combinada da *p*-clorofenilalanina (pCPA), inibidor da biossíntese de 5-HT e cloridrato de propranolol (PRO), antagonista β -adrenérgico, nas doses de 500mg/kg e 20mg/kg por dia, respectivamente, em 80 ratos Long-Evans. Notaram que a associação da pCPA com o PRO interfere vastamente o desempenho desses animais em testes de plataforma visível e oculta do LWM e em teste sensorio-motor, porém quando aplicados separadamente produziram pouco ou nenhum dano. Os dados revelaram que sistemas serotoninérgicos e adrenérgicos influenciam o comportamento adaptativo e cognitivo, e consequentemente possuem um relevante papel na DA devido à natureza difusa desses sistemas e a capacidade de atuação em diversas áreas cerebrais.

A 5-HT é sintetizada mediante transformações bioquímicas do aminoácido L-triptofano. Após a conversão do L-triptofano em 5-HT seus neurônios são liberados na fenda sináptica para ligar-se a receptores específicos e projetam-se a partir do tronco encefálico a todas as áreas cerebrais. No presente estudo, a via serotoninérgica atuou no córtex frontal dos animais, região essencialmente associada à atenção, cognição e funções motoras e que possui inervação com o hipocampo, área fundamental na memória e aprendizado. Comprovou-se que os animais tratados com o precursor da 5-HT melhoraram sua concentração e cognição e posteriormente amenizaram a perda de memória provocada pela demência.

Piechal et al.²⁹ avaliaram os efeitos da depleção neonatal de 5-HT na memória e aprendizagem espacial por meio do LWM. No estudo ratos Sprague-Dawley foram pré-tratados com desipramina, seguidos por injeção intraventricular de uma neurotoxina seletiva de 5-HT, a 5,7 dihidroxitriptamina (5,7-DHT), sendo a 5,7-DHT capaz de induzir a depleção da 5-HT. Após três meses de tratamento, os animais foram levados ao LWM para serem testados, e constatou-se que houve decréscimo intenso e permanente dos níveis de 5-HT no hipocampo, região pré-frontal e estriada, contudo a 5,7-DHT não foi capaz de melhorar a aprendizagem e o comprometimento da memória espacial.

No presente trabalho foi analisado a memória a curto/ médio prazo e observou-se melhora significativa na memória e aprendizagem. Não foi verificado a memória a longo prazo, diferentemente de Piechal et al.²⁹, onde os animais receberam tratamento por três meses e a neurotoxina seletiva de 5-HT não foi eficaz. Assim, a curto prazo o triptofano foi eficaz, no entanto a longo prazo deve ser avaliado em novos estudos.

Os déficits na memória espacial são comuns em indivíduos acometidos pela DA, pois ocorrem danos progressivos na região do lóbulo temporal. Na presente pesquisa foi possível verificar aumento na memória espacial em modelos experimentais de Alzheimer, no GT e GC, entretanto foi mais evidente o melhor desempenho comportamental do GT, pois ao comparar os deslocamentos pré e pós indução demencial houve uma maior redução nas médias temporais.

Limitação do Estudo

Carência de apoio financeiro, pois o mesmo foi realizado em uma instituição pública de ensino a qual apresenta dificuldades na aquisição de materiais em alguns setores de

pesquisa. E por se tratar de um estudo experimental, também houve a perda amostral, entretanto a mesma foi repostada para a conclusão da pesquisa.

Conclusão

O tratamento com L-triptofano em modelo experimental foi benéfico na memória reativa dos animais tratados em comparação ao grupo que não recebeu nenhum tipo de tratamento.

Referências

1. Lokvig J, Becker JD. Alzheimer de A a Z. São Paulo: Verus; 2005.
2. Neto JG, Tamellini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiq Clín* 2005; 32(3): 119-30.
3. Cummings JL, Cole G. Alzheimer disease. *Jama* 2002; 287 (1): 2335-2338. Doi: 10.1001/jama.287.18.2335.
4. Poltroniere S, Cecchetto FH, Souza EN. Doença de Alzheimer e demandas de cuidados: o que os enfermeiros sabem? *Rev Gaúcha Enferm* 2011; 32(2): 270-278. Doi: 10.1590/S1983-14472011000200009.
5. Forlenza O.V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clín* 2005; 32 (3): 137-148. Doi: 10.1590/S0101-60832005000300006.
6. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. *Science* 2006; 314 (1): 777-781. Doi: 10.1126/science.1132814.
7. Simon SS, Ribeiro MPO. Comprometimento cognitivo leve e reabilitação neuropsicológica. *Psic Rev* 2011; 20(1): 93-122.
8. Reys BN, Bezerra AB, Vilela ALS, Keusen AL, Marinho V, Paula E, et al. Diagnóstico de demência, depressão e psicose em idosos por avaliação cognitiva breve. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(6): 401-404. Doi: 10.1590/S0104-42302006000600018.
9. Caramelli P, Barbosa MT. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Rev Bras Psiquiatr* 2002; 24(1): 7-10. Doi: 10.1590/S1516-44462002000500003.
10. Paradelo EMP, Lourenço RA, Veras RP. Validação da escala de depressão geriátrica em um ambulatório geral. *Rev Saúde Pública* 2005; 39(6): 918-923. Doi: 10.1590/S0034-89102005000600008.
11. Siqueira GR, Vasconcelos DT, Duarte GC, Arruda IC, Costa JAS, Cardoso RO. Análise da sintomatologia depressiva nos moradores do Abrigo Cristo Redentor através da aplicação da Escala de Depressão Geriátrica (EDG). *Ciênc Saúde Coletiva* 2009; 14(1): 253-259. Doi: 10.1590/S1413- 81232009000100031.
12. Galhardo VAC, Mariosa MAS, Takata JPI. Depressão e perfis sociodemográfico e clínico de idosos institucionalizados sem déficit cognitivo. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20(1): 16-21.
13. Faria CDC, Longui CA. Aspectos moleculares da sensibilidade aos glicocorticoides. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(6): 983-995. Doi: 10.1590/S0004-27302006000600003.
14. Anti SMA, Giorgi RDN, Chahade WH. Antiinflamatórios hormonais: glicocorticóides. *Rev Inst Isr Ens e Pesq Alb Einstein* 2008; 6(1): 159-165.
15. Sánchez CL, Van swearingen AED, Arrant AE, Biskup CS, Kuhn CM, Zepf FD. Simplified dietary acute tryptophan depletion: Effects of a novel amino acid mixture on the neuro chemistry of C57BL/6J mice. *Food Nutr Res* 2015; 59. Doi: 10.3402/fnr.v59.27424.
16. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients* 2016; 8 (1): 56. Doi:10.3390/nu8010056.
17. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill- kapturczak N, Dougherty DM. L-tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *Int J Tryptophan Res* 2009; 23(2): 45-60.
18. Chaves MLF, Godinho CC, Porto CS, Mansur L, Carthery-goulard MT, et al. Doença de Alzheimer. Avaliação cognitiva, comportamental e funcional. *Dement Neuropsychol* 2011; 5 (1):21-33.
19. Schillerstrom JE, Royall DR, Palmer RF. Depression, disability and intermediate pathways: a review of longitudinal studies in elders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2008; 21(3):183-197. Doi: 10.1177/0891988708320971.
20. Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. The rat brain. 4ª ed. San Diego: Academic Press; 1998.
21. Kamerman P, Koller A, Loram L. Postoperative administration of the analgesic tramadol, but not the selective cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib, abolishes postoperative hyperalgesia in a new model of postoperative pain in rats. *Pharmacology* 2007; 80(4):244-8. Doi: 10.1159/000104878.

22. Freir DB, Costello DA, Herron CE. A β 25–35-Induced Depression of Long-Term Potentiation in Area CA1 In Vivo and In Vitro Is Attenuated by Verapamil. *J Neurophysiol* 2003; 89 (1): 3061–3069. DOI: 10.1152/jn.00992.2002.
23. Glikmann-johnston Y, Saling MM, Reutens DC, Stout JC. Hippocampal 5-HT_{1A} Receptor and Spatial Learning and Memory. *Front Pharmacol* 2015; 6:289. Doi:10.3389/fphar.2015.00289.
24. Cai X, Kallarackal AJ, Kvarta MD, Goluskin S, Gaylor K, Bailey AM, et al. Local potentiation of excitatory synapses by serotonin and its alteration in rodent models of depression. *Nat Neurosci* 2013; 16(4): 464–472. Doi:10.1038/nn.3355.
25. Remondes M, Schuman EM. Role for a cortical input to hippocampal area CA1 in the consolidation of a long-term memory. *Nature* 2004; 431(7009):699–703. Doi:10.1038/nature02965.
26. Cai X, Liang CW, Muralidharan S, Kao JPY, Tang CM, Thompson SM. Unique roles of SK and Kv4.2 potassium channels in dendritic integration. *Neuron* 2004; 44(1): 351–364. Doi:10.1016/j.neuron.2004.09.026.
27. Du Jardin KG, Jensen JB, Sanchez C, Pehrson AL. Vortioxetine dose-dependently reverses 5-HT depletion-induced deficits in spatial working and object recognition memory: a potential role for 5-HT_{1A} receptor agonism and 5-HT₃ receptor antagonism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24(1): 160–171. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.07.001.
28. Kenton G, Boon F, Cain DP. Combined but not Individual Administration of b-Adrenergic and Serotonergic Antagonists Impairs Water Maze Acquisition in the Rat. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (6): 1298–1311. Doi: 10.1038/sj.npp.1301518.
29. Piechal A, blecharz-klin K, Wyszogrodzka E, Kolomańska P, Rok-bujko P, Krzaścik P, et al. Neonatal serotonin (5-HT) depletion does not affect spatial learning and memory in rats. *Pharmacol Rep* 2012; 64(2): 266–274.

Agradecimento: À Fundação Araucária pela disponibilidade da bolsa PIBIS.

Recebido em 30/09/16.

Revisado em 18/03/17.

Aceito em 06/05/17.

Endereço para correspondência: Andressa Leticia Miri. Rua Simão Varela de Sá, 153, Vila Carli, Guarapuava, PR, CEP 85040-080. E-mail: andressamiri@hotmail.com