



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

Faculdade de Ciências da Saúde

Departamento de Farmácia

**Efeito de um psicoestimulante na memória de reconhecimento de primatas não-humanos (*Callithrix penicillata*) e sua relação com a atividade neuronal hemisférica.**

Discente: Jéssica Lohana Aquino Cunha (12/0014033)

Docente orientador do projeto: Prof. Dra. Marília Barros

Brasília, DF

2017



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

Faculdade de Ciências da Saúde  
Departamento de Farmácia

**Efeito de um psicoestimulante na memória de reconhecimento de primatas não-humanos (*Callithrix penicillata*) e sua relação com a atividade neuronal hemisférica.**

Discente: Jéssica Lohana Aquino Cunha (12/0014033)

Orientador: Prof. Dra. Marília Barros

Projeto apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade de Brasília, como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso.

Brasília, DF

novembro / 2017



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

Faculdade de Ciências da Saúde  
Departamento de Farmácia

**Efeito de um psicoestimulante na memória de reconhecimento de primatas não-humanos (*Callithrix penicillata*) e sua relação com a atividade neuronal hemisférica.**

Discente: Jéssica Lohana Aquino Cunha (12/0014033)

Docente orientador do projeto: Prof. Dra. Marília Barros

---

Assinatura do orientador (a)

Brasília, DF

novembro / 2017

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Pra. Dra. Marília Barros, pela oportunidade, por todo apoio e tempo despendido, mas principalmente pela paciência com minhas limitações.

Aos mestrandos Fernando Magela e Clarissa Vanucchi que me acompanharam e ajudaram durante esse processo.

À equipe de pesquisa que auxiliou na realização dos experimentos.

Aos funcionários do Centro de Primatologia da UnB sempre solícitos e gentis.

À minha família, amigos e namorado pelo apoio, paciência e carinho.

A todos que contribuíram de forma direta ou indireta para a conclusão dessa etapa, pois sem rede de apoio não é possível concluir trabalho algum.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Representação esquemática dos estágios cíclicos do desenvolvimento da dependência. ....	2
<b>Figura 2.</b> Representação da via mesocorticolímbica e do sistema de recompensa.....	4
<b>Figura 3.</b> Representação da uma sinapse da via dopaminérgica com síntese, armazenamento, transporte e degradação da dopamina (DA) .....	6
<b>Figura 4.</b> Representação esquemática do processo fisiológico da redução da temperatura do ouvido ipsilateral aferida via temperatura da membrana timpânica.....	11
<b>Figura 5.</b> Imagem do <i>Callithrix penicillata</i> adulto .....	17
<b>Figura 6.</b> Representação esquemática do procedimento experimental do teste de Reconhecimento Objeto-Lugar .....	19
<b>Figura 7.</b> Objeto utilizado como estímulo nas sessões treino e teste do procedimento experimental (teste de Reconhecimento Objeto-Lugar).....	21
<b>Figura 8.</b> Média (+ e.p.m.) do (A) tempo de exploração de cada objeto (em segundos) na sessão teste, (B) do índice de discriminação, (C) da exploração total dos objetos (em segundos) e (D) da locomoção (em metros) observados nos micos-estrela adultos submetidos ao Teste de Reconhecimento Objeto-Lugar que foram tratados com salina (SAL, n=5) ou 5 mg/kg de cocaína (COC, n=5).....	24
<b>Figura 9.</b> Variação na temperatura da membrana timpânica (TMT; média+e.p.m, em °C) esquerda e direita ocorrida longo das sessões treino e teste da tarefa de memória de reconhecimento objeto-lugar nos micos-estrela que foram tratados com salina (SAL, n=5) ou 5 mg/kg de cocaína (COC, n=5) .....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina

ANOVA: Teste de Análise de Variância

APA: Associação Norte-Americana de Psiquiatria

CA: Campo Aberto

CEBRID: Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas

CEUA: Comissão de Ética no Uso Animal

COC: Cocaína

CONCEA: Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

CPUnB: Centro de Primatologia da UnB

DA: Dopamina

DAT: Transportador de receptação da dopamina

DSM-V: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EEG: Eletroencefalograma

h: Hora

IBAMA: Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis

ICD-10: *International Classification of Diseases*

min.: Minuto

NA: Noradrenalina

NAC: Núcleo *Accumbens*

NAT: Transportador de recaptção de noradrenalina

OMS: Organização Mundial da Saúde

ONU: Organização das Nações Unidas

PET: Tomografia por Emissão de Póstron

PNH: Primatas não-humanos

RMf: Ressonância Magnética Funcional

ROL: Reconhecimento Objeto lugar

SAL: Salina

SERT: Transportador de recaptção de serotonina

SNC: Sistema Nervoso Central

TMT: Temperatura da Membrana Timpânica

VMAT: Transportadores Vesiculares de Monoaminas

VTA: Área Tegmental Ventral

## RESUMO

A cocaína é uma droga de ação rápida que potencializa a neurotransmissão monoaminérgica, gerando dependência e alterações cognitivas. Porém, vários aspectos dos seus efeitos ainda precisam ser esclarecidos. O teste de memória de reconhecimento objeto-lugar (ROL) é utilizado em modelos animais para estudar os processos que envolvem o reconhecimento do local onde um item foi visto anteriormente. O presente estudo avaliou o efeito da administração aguda de cocaína no desempenho de micos-estrela (*Callithrix penicillata*) no teste ROL. Além disso, visou relacionar esse efeito com a ativação neuronal hemisférica, mensurada via temperatura da membrana timpânica (TMT). O teste de ROL foi dividido em três sessões (habituação, treino e teste) com duração de 10 min. cada e com intervalo de tempo de 24 h entre elas. A TMT foi aferida antes e após cada sessão. Os sujeitos foram divididos em dois grupos, o grupo controle que recebeu solução salina (SAL) e o grupo tratado com 5 mg/kg de cocaína (COC). A administração da droga ocorreu logo após a sessão treino, permitindo observar o efeito do tratamento na consolidação da memória. Na sessão teste, foi observado que o grupo COC apresentou um melhor desempenho no teste de ROL do que o grupo SAL, além de uma redução na TMT do ouvido esquerdo. Sendo assim, os resultados sugerem que o aumento na disponibilidade sináptica de monoaminas induzida pela cocaína prolongou a retenção dessa informação e modificou o comportamento dos indivíduos no teste, levando a um aumento na atividade hemisférica esquerda (mensurada via TMT). O hemisfério esquerdo apresenta dominância em atividades cognitivas com raciocínio lógico e sequencial. Contudo, o desempenho dos animais no teste não teve correlação com a ativação hemisférica.

**Palavras-chave:** cocaína, memória de reconhecimento, temperatura da membrana timpânica, micos-estrela.



## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
ASPECTOS GERAIS DA FARMACODEPENDÊNCIA.....	1
DEPENDÊNCIA POR COCAÍNA.....	4
EFEITO DE PSICOESTIMULANTE NA MEMÓRIA .....	7
ATIVIDADE NEURAL VIA MENSURAÇÃO DA TEMPERATURA TIMPÂNICA .....	9
O GÊNERO <i>CALLITHRIX</i> COMO MODELO ANIMAL .....	11
<b>OBJETIVOS</b> .....	13
OBJETIVO GERAL.....	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
<b>RELEVÂNCIA DO TRABALHO</b> .....	14
<b>METODOLOGIA</b> .....	16
ASPECTOS ÉTICOS.....	16
SUJEITOS E CONDIÇÕES DE ALOJAMENTO .....	16
APARATO EXPERIMENTAL .....	17
DROGAS EMPREGADAS .....	18
AFERIÇÃO DA TEMPERATURA DA MEMBRANA TIMPÂNICA .....	18
PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....	19
ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	22
ANÁLISE DOS DADOS.....	23
<b>RESULTADOS</b> .....	24
<b>DISCUSSÃO</b> .....	27
<b>CONCLUSÃO</b> .....	31
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	32
<b>ANEXOS</b> .....	39

## 1. INTRODUÇÃO

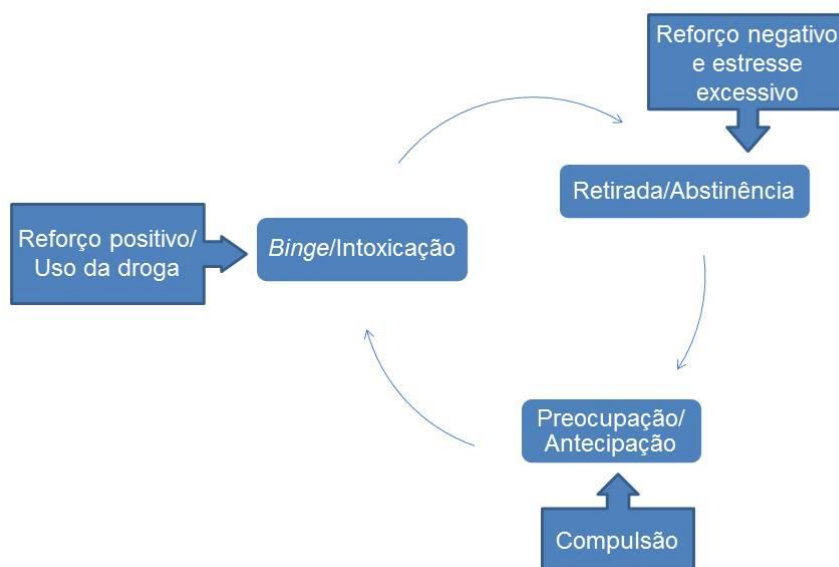
### 1.1. Aspectos gerais da farmacodependência

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define farmacodependência como sendo o uso ininterrupto ou regular de uma ou mais substâncias que culmina no estado de necessidade físico e/ou psicológico. Assim, o indivíduo pode recorrer à substância em decorrência do efeito gerado e/ou pelo mal-estar causado por sua retirada (OMS, 2004). Entretanto, esse conceito ainda não está completamente estabelecido, pois existem controvérsias que precisam ser esclarecidas (O'BRIEN e cols., 2006).

O *International Classification of Diseases (ICD-10)* e o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*, da OMS e Associação Norte-Americana de Psiquiatria (APA), respectivamente, preconizam critérios de diagnóstico da dependência. É necessário a manifestação de dois ou mais dos critérios, em um intervalo de 12 meses, sendo eles: (1) *tolerância*, quando há o aumento progressivo da dose necessária para alcançar o efeito almejado ou a intoxicação; (2) *compulsão*, desejo intenso de utilizar a substância; (3) *perda do controle*, consumo desregrado no período de uso e/ou quantidade usada da substância; (4) *síndrome de abstinência*, consequências fisiológicas e psicológicas da redução ou retirada da substância; (5) *negligência de atividades e tempo gasto*, perda gradual do interesse em atividades sociais, ocupacionais ou recreacionais em prol do uso da substância e dispêndio maior de tempo para a recuperação de seus efeitos; e (6) *uso apesar de prejuízo*, mesmo com a ciência que a substância causa e/ou intensifica danos físicos e/ou psicológicos, há a continuidade do consumo (FORMIGONI e cols., 2016).

A dependência ocasiona a desregulação de circuitos neurais envolvidos na manutenção de atividades que garantem a sobrevivência do indivíduo, sendo o conjunto desses circuitos conhecido como Sistema Motivacional (KOOB e cols., 2016). Esse sistema modula os impulsos inconscientes (ex. fome, sono, sede e sexo) que regulam o

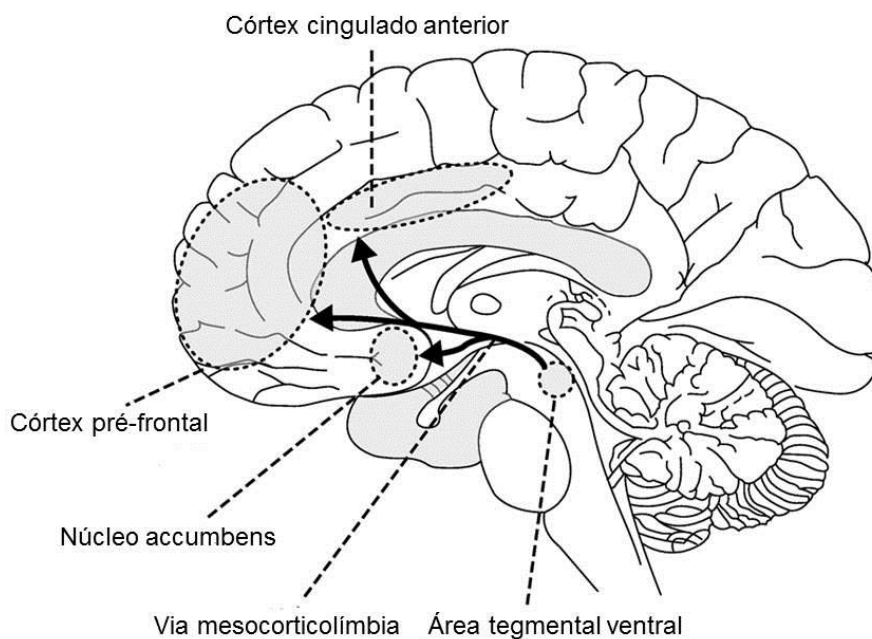
comportamento consciente que irá atender às necessidades básicas de manutenção da sobrevivência e reprodução (FREUD, 2001; HULL, 1943; LEDOUX, 2012; MASLOW, 1943). Esses comportamentos são mantidos por um sistema de recompensa, quando a ação é executada (ex. comer, dormir, beber, atividades sexuais) um reforço positivo (prazer) é desencadeado, condicionando o indivíduo de repetir tais atividades (BRINDA, 1968). O desenvolvimento do hábito de consumo da droga ocorre por causa do excesso de ativação desse sistema de recompensa e quando associado ao estresse aspectos cognitivos essenciais são prejudicados (KOOB e cols., 2016). Esse prejuízo se dá em 3 estágios cíclicos, (1) *intoxicação/binge*; (2) *retirada/abstinência*; e (3) *preocupação/antecipação*. Primeiro ocorre a apresentação do estímulo prazeroso (uso da droga), depois há a retirada do estímulo aversivo (falta da droga), seguido pela compulsão pela droga. Esses estágios complementam-se e intensificam-se com o consumo repetido da substância, levando ao estado patológico da dependência (KOOB e cols., 2014).



**Figura 1.** Representação esquemática dos estágios cíclicos do desenvolvimento da dependência.

O desequilíbrio de comportamentos denominados 'impulsividade' e 'compulsão' perpetuam o ciclo dos estágios. O termo impulsividade refere-se ao fato do indivíduo não considerar os malefícios gerados pelos seus atos, simplesmente, responde de maneira rápida e impensada, sendo incapaz de parar essa ação depois de iniciada. O ato impulsivo de consumir a droga repetidas vezes da origem à compulsão. No comportamento compulsivo, a retirada da droga se torna um estímulo aversivo e o uso da mesma alivia o desconforto gerado. Por isso, quaisquer que sejam os danos associados ao consumo da substância passam a ser ignorados (KOOB, 2009), resultando na perda do controle da autoadministração (EVERITT e cols., 2009).

O desenvolvimento da dependência ocorre por causa ativação da via dopaminérgica mesocorticolímbica. As drogas de abuso, de maneira direta ou indireta modulam essa ativação, reforçando o sistema de recompensa (EVERITT e cols, 2009). Esta via é constituída pela área tegmental ventral do mesencéfalo (VTA), se estende para o estriado ventral, incluindo o núcleo *accumbens* (NAc) e inclui outras regiões do sistema límbico, como a amígdala, o septo e diferentes áreas corticais pré-frontais (NESTLER, 2005). O NAc possui fundamental relevância, pois o aumento extracelular do neurotransmissor dopamina (DA), serotonina (5-HT), nicotina, entre outros neurotransmissores na fenda sináptica está associado ao desencadeamento do potencial reforçador positivo e por consequência ao comportamento de auto-administração (KOOB, 1992; NESTLER, 2005; GOLAN, 2008). Contudo, a farmacodependência se estabelece por meio de um processo altamente complexo, o qual não está completamente elucidado, devendo-se considerar também fatores genéticos, epigenéticos, sistêmicos e psicossociais (KOOB, 2004).



**Figura 2.** Representação da via mesocorticolímbica e do sistema de recompensa. Adaptado de BERMEJO e colaboradores (2011).

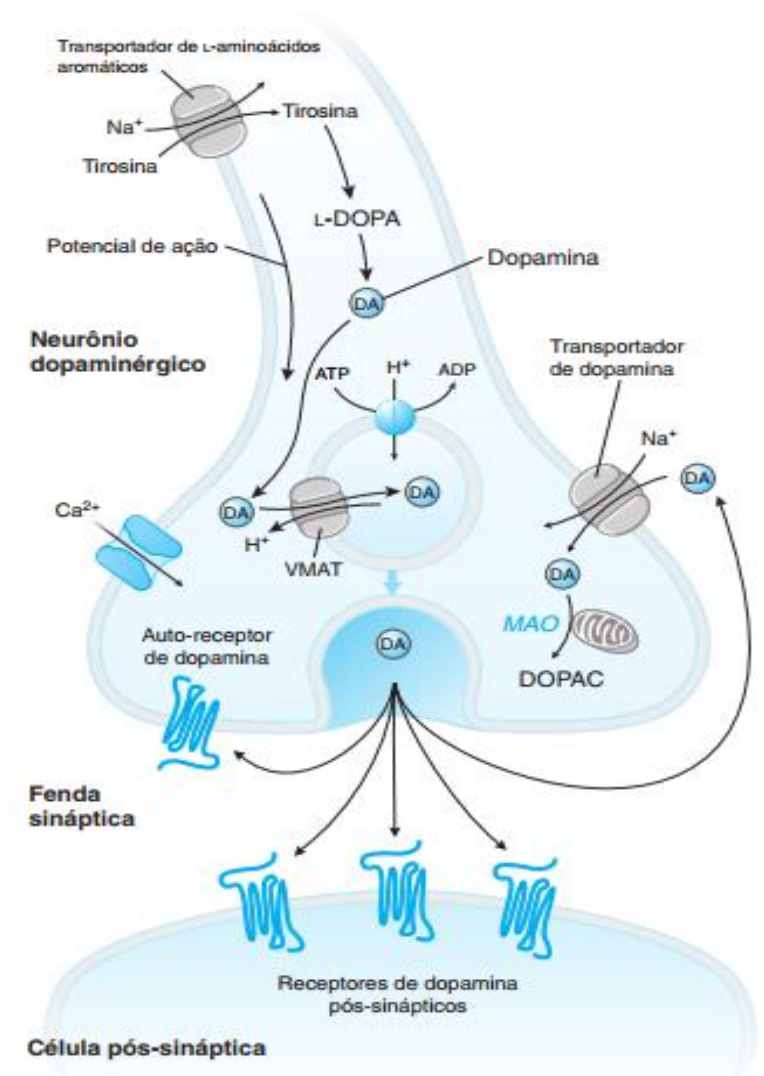
### **1.2. Dependência por cocaína**

A planta *Erythroxylon coca*, um arbusto típico da vegetação da Colômbia, Bolívia, Peru e Equador, é matéria-prima para a extração da cocaína na forma de um alcalóide cristalino (GOLD, 1993). O consumo de sua folha já foi relatado em diversas culturas da América do Sul por causa de seus efeitos psicoestimulantes e periféricos (BARRETO, 2013). Esses são causados pelo alcalóide presente nessa parte da planta (QUEIROZ, 2008).

A cocaína causa, em poucos minutos após seu uso, comportamentos subjetivos como euforia, sensação de bem-estar e autoconfiança, exacerbação da sociabilidade e sexualidade, diminuição da fadiga e do sono, assim como, melhora no desempenho de tarefas que exigem atenção e cautela, aumento da locomoção e vigilância. Ocasionalmente também efeitos periféricos, entre eles: midríase e elevação da frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura corporal. Em altas doses e/ou após uso crônico e descontrolado, pode-se observar episódios de agressividade, delírios, alucinações,

distúrbios do humor, comportamentos estereotipados e irritabilidade, além de cefaléia, hipertermia, hipertensão arterial, parada cardiorrespiratória, convulsões e óbito (GOLD, 1993).

A cocaína atua na via dopaminérgica, bloqueando o transportador de recaptação de DA (DAT) localizado na membrana pré-sináptica. Desta forma, ela aumenta a quantidade desse neurotransmissor na fenda sináptica, disponibilizando-o para atuar nos seus receptores. Acredita-se que os sítios de ligação da DA e da cocaína no DAT sejam distintos, promovendo um mecanismo não-competitivo de bloqueio da captação da DA (IZENWASSER, 1998). Portanto, já foi sugerido que a cocaína atua como um 'agonista inverso do DAT', modulando esse transportador para que atue de maneira inversa, direcionando a DA para fenda sináptica e não para o interior do neurônio pré-sináptico (sentido normal), simulando uma bomba de efluxo do neurotransmissor. No entanto, mais estudos são necessários para consolidar tal hipótese (HEAL e cols., 2014). Outro mecanismo recentemente proposto, mas ainda não elucidado por completo, é o aumento da DA via transportadores vesiculares de monoaminas (VMAT). Esses são responsáveis pelo armazenamento deste neurotransmissor em vesículas nos neurônios pré-sinápticos (VENTON e cols., 2006). Porém, vale ressaltar que todos os mecanismos já propostos culminam no aumento extracelular de DA (POVLOCK; SCHENK, 1997). A elevação de DA no NAc causa hiperatividade, além de mediar o sistema de recompensa, mantendo o comportamento de auto-administração (BAKER e cols., 1996).



**Figura 3.** Representação de uma sinapse da via dopaminérgica com síntese, armazenamento, transporte e degradação da dopamina (DA). Retirado de GOLAN e colaboradores (2008).

Apesar do principal neurotransmissor envolvido no efeito reforçado desencadeado pela cocaína ser a DA, camundongos geneticamente modificados que não expressam DAT ainda mantiveram o comportamento de auto-administração, indicando que esse processo pode ocorrer via outros mecanismos. Nesse sentido, sabe-se hoje que a cocaína também interage com o transportador de serotonina (SERT) e de noradrenalina (NAT), sugerindo que a manutenção do sistema de recompensa também requer outros neurotransmissores além da DA (ELLIOTT e cols., 2005). Além disso, já foi demonstrado que as vias glutamatérgica (SCHMIDT e PIERCE, 2010), GABAérgica (LHULLIER e cols., 2007), colinérgica (WILLIAMS e ADINOFF, 2008) e endocanabinóide também são

alteradas pelo uso da cocaína (WISKERKE e cols., 2008). Esse conjunto de vias neurotransmissoras vão modular, em maior ou menor grau, os sistemas neurais atribuídos ao prazer, motivação e memória (VOLKOW e BALER, 2014).

### **1.3. Efeitos de psicoestimulantes na memória**

A memória é a capacidade dos seres vivos em adquirir, reter e usar informações. Esse processo se dá inicialmente pela aquisição de estímulos presentes no meio externo ou interno. Já na consolidação, as informações recém-adquiridas são processadas em nível do sistema nervoso central (SNC) e armazenadas em uma memória de longo prazo que, por sua vez, participa de um sistema mais estável que retém maiores quantidades de informação por um período maior de tempo. O processo pelo qual a recuperação dessas informações armazenadas ocorre é denominado evocação. Porém, a memória já consolidada não é imutável, sendo possível incorporar a ela novas informações (TOMAZ, 1993).

A memória de longo prazo pode ser dividida em sistemas específicos, de acordo com o tipo de informação que está sendo processada, sendo classificada em declarativa e não declarativa. Assim, a memória declarativa consiste em informações conscientes a respeito de fatos e eventos. Ela pode ser subdividida em memória semântica e episódica. A primeira refere-se ao significado de informações/fatos gerais, tais como: sons das letras, nomes das cores, capitais dos países. Já a memória episódica trata de acontecimentos específicos do indivíduo, orientados no tempo e espaço (SÁ e MEDALHA, 2009). A memória não-declarativa, por sua vez, é formada e evocada sem que o indivíduo tenha consciência do processo. Consiste em vários tipos de memória, incluindo, por exemplo, a memória associativa (condicionamento clássico pavloviano) e não-associativa (aprendizagem instrumental) (SÁ e MEDALHA, 2009).

A memória de reconhecimento também faz parte da memória declarativa. Se correlaciona com a memória episódica, mas possui um mecanismo próprio e não se trata



meramente de uma lembrança de experiências passadas. Se dá por meio da identificação de objetos e pessoas previamente vistos (AMEEN-ALI e cols., 2015; WINTERS e cols., 2010), incluindo detalhes do contexto anterior, como informações espaciais e temporais, ou pensamentos gerados durante exposição prévia (HENSON e GAGNEPAIN, 2010).

Sendo assim, a memória semântica sobre uma droga se forma antes mesmo do primeiro contato, por uma idéia pré-concebida a partir de expectativas sobre o efeito da substância, as quais podem ser modificadas quando se inicia a administração (KIDORF e cols., 1995). Já a memória episódica é consolidada apenas depois do primeiro contato com a droga, desencadeando a busca e o consumo dessa substância (MILLER, 2001).

Além disso, o uso de substâncias psicoativas pode causar déficits em processos associados à emoções, memória e funções executivas. Prejuízos nesses processos comprometem o desempenho cognitivo do dependente, interferindo dessa forma na qualidade de vida, desenvolvimento acadêmico/profissional e na capacidade cognitiva de receber tratamento. De fato, a dependência se estabelecerá por meio de um conjunto de fatores, dentre eles os mecanismos envolvidos na motivação e na memória. Isso contribuirá para um aumento no valor do reforço associado à droga e falha dos mecanismos de controle executivo responsáveis pela regulação de comportamentos automatizados (FERNÁNDEZ-SERRANO e cols., 2011). O prejuízo na flexibilidade cognitiva, em especial da aprendizagem, causado pela administração repetida de cocaína (JENTSCH e cols., 2002), ocasiona danos nas memórias de curto e longo prazo, aumentando a impulsividade (SIMON e cols., 2007). Estudos recentes sugerem ainda a participação da memória associativa (não-declarativa) de longo prazo no processo da dependência (BERKE e HYMAN, 2000; HYMAN e MALENKA, 2001; NESTLER, 2002). A persistência do uso da droga desregula vários circuitos neurais do prosencéfalo (incluindo o estriado ventral e dorsal e o córtex pré-frontal) que dependem de projeções neuronais advindas do mesencéfalo. Isso deixa o dependente susceptível a recaídas, mesmo com

tratamento e, às vezes, até por vários anos depois da retirada da droga. Estímulos tanto extrassensoriais, quanto interoceptivos, podem desencadear a retomada pela busca e auto-administração da droga (HYMAN e cols., 2005). Em primatas, a cocaína altera a percepção temporal, a aprendizagem reversa e a memória espacial (JENTSCH e cols., 2002).

O efeito de substâncias no processo de formação da memória pode ser avaliado em testes de reconhecimento espontâneo de objetos em modelos animais (DERE e cols., 2007). Esse teste baseia-se em colocar dois objetos idênticos em posições distintas e, depois de um intervalo de retenção pré-determinado, troca-se um dos objetos por um estímulo novo. Como animais possuem uma preferência inata por estímulos novos, estes tendem a explorar mais o objeto recém-colocado. Uma variação desse teste é conhecido como reconhecimento objeto-lugar. Nessa versão, um dos objetos previamente vistos é colocado em uma local novo para a sessão teste. Assim, o sujeito deverá ter uma preferência pelo objeto familiar que foi deslocado da sua posição inicial (AMEEN-ALI e cols., 2015; DERE e cols., 2007). Como esses testes utilizam o estímulo apenas uma única vez (*trial-unique stimuli*), acredita-se que assim seja avaliada memórias do tipo declarativas (WINTERS e cols., 2010).

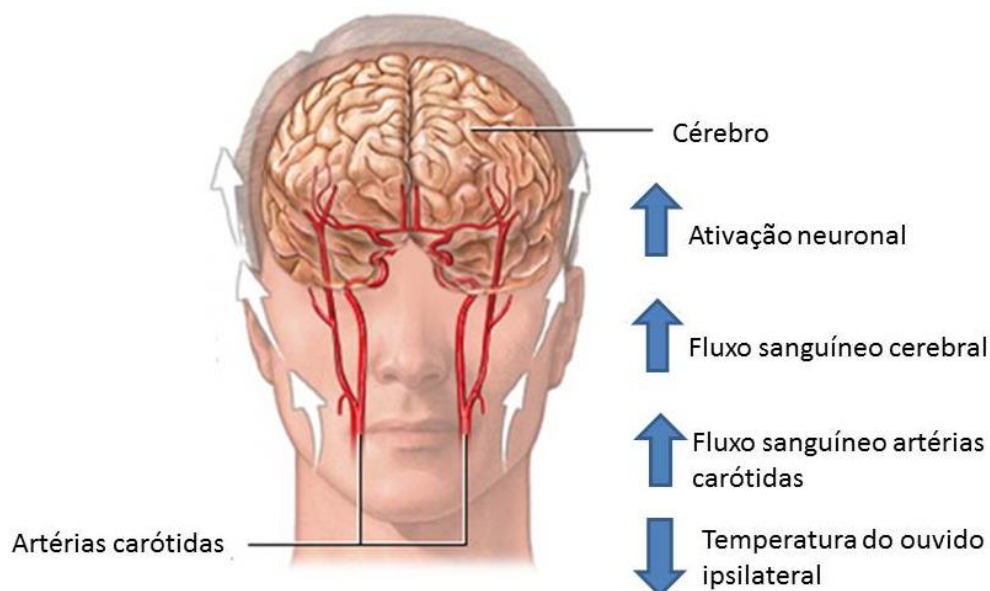
#### **1.4. Atividade neuronal via mensuração da temperatura timpânica**

Em vários vertebrados, o processamento das emoções e da memória é feito de forma especializada por um dos hemisférios cerebrais (ROGERS e ANDREWS, 2002). Em humanos, esse processo se dá de forma semelhante ao de outros animais (MACNEILAGE e cols., 2009). Enquanto o hemisfério esquerdo controla preferencialmente aspectos motores (HAALAND e cols., 2004) e comportamentos previamente aprendidos por meio da observação de padrões, o lado direito é responsável pelas respostas extintivas (MACNEILAGE e cols., 2009). Já a emoção é dividida em emoções positivas, gerando comportamentos de aproximação, e negativas, que

desencadeiam comportamentos de evasão, os quais são processados pelo hemisfério esquerdo e direito, respectivamente (DAVIDSON, 2002).

É possível acompanhar essa lateralização de funções em tempo real por meio de um eletroencefalograma (EEG), tomografia por emissão de pósitron (PET) e ressonância magnética funcional (RMf). Porém, essas técnicas possuem limitações em termos do seu uso corriqueiro em situações reais, pois custo elevado e prolongado tempo de execução. Uma alternativa viável é a aferição da temperatura da membrana timpânica (TMT). Trata-se de um método barato, rápido, não-invasivo, seguro e confiável (HELTON e cols., 2009; PROPPER e BRUNYÉ, 2013).

Essa técnica se baseia na detecção de alterações da temperatura do ouvido podendo ser modificada pelo fluxo sanguíneo que supre a demanda da ativação dos neurônios no SCN. A energia envolvida na ativação neuronal é dissipada em forma de calor, como ocorre alto consumo de energia conseqüentemente há muito calor gerado. Sendo assim, o resfriamento dessa área é controlado pelo fluxo sanguíneo cerebral, o qual está diretamente relacionado com o fluxo das artérias carótidas (PROPPER e BRUNYÉ, 2013). Quando há a ativação neuronal, o fluxo sanguíneo cerebral aumenta e influencia o fluxo das artérias carótidas, modificando a perfusão e temperatura do ouvido ipsilateral ao hemisfério ativado (SCHUMAN e cols., 1999). Com isso, a medida que a ativação neuronal em um dos hemisférios aumenta, a temperatura no ouvido diminui, pois o maior fluxo sanguíneo das carótidas promove esse resfriamento (HELTON, 2010; MARIK e cols., 2003).



**Figura 4.** Representação esquemática do processo fisiológico da redução da temperatura do ouvido ipsilateral afetado via temperatura da membrana timpânica. Adaptado de PENNSTATE HEALTH (2015).

Essas alterações na TMT em humanos estão associadas a diversos processos relacionados a cognição (CHERBUIN e BRINKMAN, 2004) e a emoção (HELTON e cols., 2009; PROPPER e cols., 2010). Em primatas não-humanos (PNH), a TMT já foi empregada para avaliar a ativação neuronal em resposta à diferentes estímulos emocionais no ambiente (BOYCE e cols., 2002; PARR e HOPKINS, 2000; TOMAZ e cols., 2003) e tarefas cognitivas (HOPKINS e FOWLER, 1998).

### **1.5. O gênero *Callithrix* como modelo animal**

Os estudos clínicos realizados com modelos animais não reproduzem as patologias humanas de forma exímia, porém é uma alternativa de estudar as consequências do uso de drogas de abuso em ambiente controlado (HOWELL e cols., 2008), evitando dificuldades encontradas em pesquisas que utilizam humanos, tais como: a alta prevalência de transtornos psiquiátricos, o uso concomitante de outras drogas de abuso, a diversidade de padrões de uso e vias de administração e a complexidade dos

mecanismos subjacentes a essa doença. Assim como, complicações éticas e/ou limitações metodológicas que comprometem resultados (WEERTS e cols., 2007).

Os primatas não humanos (PNH) são utilizados como modelos biomédicos em pesquisas, pois possuem várias vantagens com relação a outras espécies, tais como, maior longevidade, a fisiologia cerebral desses animais facilita a extrapolação dos resultados para humanos, além das semelhanças com o organismo humano no metabolismo da cocaína e na farmacocinética de diversas substâncias. Sendo assim, pesquisas de processos neuroquímicos podem ser mais elucidadas utilizando esse modelo animal. (HOWELL e cols., 2008).

Primatas não humanos do gênero *Callithrix*, pertencentes à família dos calitriquídeos, pesam 250-450g quando adultos, têm uma expectativa de vida de 10-12 anos em cativeiro, atingem a maturidade sexual aos 12-18 meses, apresentam uma gestação de 145 dias, dão a luz a gêmeos e não têm um período de anestro lactacional (EPPLÉ, 1975; SUSSMAN e KINZEY, 1984; STEVENSON e RYLANDS, 1988). Seu sistema nervoso é semelhante ao dos demais antropóides (REIS e MERHAHT, 1979). As espécies *C. jacchus* (mico-comum) e *C. penicillata* (mico-estrela) nunca foram consideradas ameaçadas ou estiveram vulneráveis à extinção, mesmo com seu habitat natural sofrendo extensa devastação. Habitam regiões de características inóspitas como caatinga (*C. jacchus*) e cerrado (*C. penicillata*) e se adaptam com facilidade ao cativeiro, quando comparados a outros símios (STEVENSON e RYLANDS, 1988). Por serem de baixo custo, fácil manejo e adaptação ao cativeiro, e alta taxa reprodutiva, esses primatas vêm se estabelecendo como sujeitos experimentais em investigações biomédicas, comportamentais e neuropsicofarmacológicas (MANSFIELD, 2003; TOMAZ e BARROS, 2008).

## **2. OBJETIVO**

### **2.1. *Objetivo geral***

O objetivo geral do trabalho foi avaliar o efeito da administração aguda de cocaína na memória de reconhecimento objeto-lugar de uma espécie de primata não-humano (micos-estrela; *Callithrix penicillata*), correlacionando o desempenho observado com a ativação neuronal hemisférica direita vs. esquerda durante o procedimento. Além de validar a utilização de calitriquídeos (enquanto modelos animais) em pesquisas sobre os efeitos da cocaína em mecanismos cognitivos.

### **2.2. *Objetivos específicos***

- (1) Estabelecer o efeito da administração sistêmica aguda de cocaína no desempenho de micos-estrela adultos em um teste de memória de reconhecimento objeto-lugar (ROL), usando um objeto etologicamente irrelevante;
- (2) Mensurar a TMT direita e esquerda dos sujeitos antes e após a realização do teste de ROL;
- (3) Correlacionar o desempenho dos animais, na presença e ausência da cocaína, com a ativação hemisférica direita vs. esquerda (lateralização da função) estabelecida via a TMT.

### 3. RELEVÂNCIA DO TRABALHO

A dependência por drogas de abuso acarreta diversos prejuízos. Os problemas cognitivos desenvolvidos em decorrência do uso dessas substâncias são bastante expressivos e precisam ser elucidados. Dessa forma, o presente estudo, que aborda o efeito da cocaína na memória, apresenta alta relevância científica visto que:

1. A dependência é uma grave questão social que vai além do tratamento clínico dos usuários, pois agrava diretamente a saúde e a segurança pública. Independente de variáveis como idade, sexo, nível de instrução e poder aquisitivo, esse problema gera de forma direta ou indireta improdutividade, aumento da participação em delitos, além de ser um importante vetor para a transmissão de doenças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004);
2. A Organização das Nações Unidas (ONU) estima que 19 milhões de pessoas no mundo, com idade entre 15-64 anos, usaram cocaína em 2014. A maior parcela de usuários é encontrada nas Américas, principalmente nos Estados Unidos. Em seu último relatório em 2016, houve um aumento no consumo de cocaína desde a avaliação anterior, sendo que grande parte desse consumo é oriundo da América do Sul (UNODC, 2016). No levantamento de 2015, cerca de 1,75% da população adulta fazia uso da substância no Brasil que se encontra entre uma das principais rotas de tráfico do mundo (UNODC, 2015);
3. No Brasil, segundo dados de 2010 do Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), 1-3% dos estudantes de 10-19 anos do ensino fundamental e médio relataram já ter consumido cocaína, com uma maior prevalência entre alunos do sexo masculino e/ou faixas etárias maiores. De acordo com esse mesmo levantamento, 14% dos adolescentes do Distrito Federal relataram uso de algum tipo de droga, havendo um aumento de 2% para 4% no consumo de cocaína entre 2004 e 2010 (CEBRID, 2010);

4. A cocaína e outras drogas de abuso modulam ou modificam diversos aspectos fisiológicos, genéticos e neuroquímicos que influenciam o comportamento, porém, não estão completamente elucidados os mecanismos pelos quais isso ocorre. Sendo assim, são necessários mais estudos para esclarecê-los, incluindo também a sintomatologia, prevalência, demografia e o ciclo neuropsicológico desse processo, além de estabelecer novas estratégias farmacoterapêuticas para o tratamento de dependentes.



## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal (CEUA) da Universidade de Brasília (processo no. 66745/2016). Uma cópia da declaração encontra-se no Anexo 1. Os experimentos foram realizados de acordo com os preceitos éticos estipulados pelo CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal) e pela Lei Arouca (nº11.794/2008), que regulamenta a experimentação animal no Brasil. Além disso, o estudo foi realizado com animais mantidos no Centro de Primatologia da UnB (CPUnB), que é credenciado pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) como criadouro de primatas para fins científicos (registro no. 1/53/1999/000006-2).

### **4.2. Sujeitos e condições de alojamento**

Utilizou-se dez sujeitos adultos (>18 meses), machos e fêmeas, da espécie mico-estrela (*Callithrix penicillata*; Figura 5), pesando entre 295 – 540 g no início do estudo. Todos os sujeitos foram mantidos no Centro de Primatologia da Universidade de Brasília (CPUnB). Os animais foram alojados em viveiros padrões (1 x 2 x 2 m; LxPxA), sob condições naturais de temperatura, luz e umidade. A alimentação foi fornecida às 07:00 h e as sobras retiradas às 17:30 h. A dieta era constituída em frutas, legumes, verduras, ovos cozidos, sementes/nozes e proteína (grilos, tenébrios, peito de frango cru). Água e ração para primatas foram disponibilizadas *ad libitum*.



**Figura 5.** Imagem do *Callithrix penicillata* adulto (Fonte: Eduardo A. Pinheiro-Bazém)

### **4.3. Aparato experimental**

O aparato empregado – o campo aberto (CA) – foi constituído por uma arena retangular de livre circulação (130 x 75 x 40 cm; LxPxA), suspensa a 1 m do solo. O chão foi feito de tela metálica, três paredes de chapa de alumínio, a quarta parede e o teto de vidro transparente. Uma porta tipo-guilhotina, na parede oposta à de vidro, deu acesso ao aparato.

O aparato foi instalado em uma sala de experimento situada a 50 m dos viveiros de moradia dos animais. Portanto, o transporte dos sujeitos dos viveiros até a sala de experimento, e depois de volta aos seus viveiros, foi feito em uma caixa de transporte (35 x 20 x 23 cm; LxPxA). Essa não permitiu a visualização do ambiente durante o transporte, tendo uma porta tipo-guilhotina que se acoplava diretamente a de entrada/saída do aparato.

Realizou-se a observação e o registro das sessões via um circuito interno de filmagem, composto por duas câmeras digitais (C920, Logitech, Brasil). Uma câmera foi instalada a aproximadamente 1 m acima do aparato (vista superior) e a outra localizada a 1,5 m de distância da parede de vidro do aparato (vista frontal). As câmeras foram conectadas diretamente a um computador portátil (*laptop*), localizado em uma sala adjacente à de experimento. Desta sala, todas as sessões foram acompanhadas e registradas.

#### **4.4. Aferição da temperatura da membrana timpânica**

A temperatura da membrana timpânica (TMT) direita e esquerda foram aferidas usando um termômetro auricular digital infravermelho para uso em pacientes adultos e pediátricos (IFR 100 Dual Mode, Microlife, Brasil). Tais aparelhos também podem ser empregados em primatas de pequeno porte (BOERE e cols., 2003; LONG e cols., 2011; PEREIRA e BARROS, 2016; TOMAZ e cols., 2003). O termômetro foi inserido no ouvido direito/esquerdo do sujeito e a mensuração levou aproximadamente 1 s. O aparelho possui uma faixa de operação de 10-50°C, uma sensibilidade de 0,1°C e uma precisão de  $\pm 0,2^\circ\text{C}$  (entre 32,0 – 42,2°C).

Seis aferições foram realizadas, três no ouvido direito e três no esquerdo. O primeiro lado a ser aferido foi estabelecido randomicamente, realizando-se as medidas subsequentes de forma alternada entre os dois ouvidos. O termômetro timpânico capta a quantidade de energia infravermelha emitida pela membrana timpânica e tecidos adjacentes (BETTA e cols., 1997). A temperatura do tímpano está diretamente relacionada ao metabolismo cerebral, sendo o hipotálamo a principal estrutura responsável pela regulação da mesma. A temperatura cerebral pode ser relativamente menor que à temperatura sistêmica devido a mecanismos vasodilatadores que contribuem para a perda de calor (DREVETS e RAICHLE, 1995), além da regulação feita pelo fluxo sanguíneo das artérias carótidas (GUR e cols., 1995), porém, a intensa atividade muscular e vasoconstrição ocasionada pelo estresse da captura, mediada pelo sistema nervoso autônomo, diminui a vasodilatação (BOERE e cols., 2003) e faz com que a TMT seja mais elevada que a dos tecidos ao redor (HEUSCH e cols., 2006). Dessa forma, apenas a temperatura mais alta foi registrada.

Para minimizar a influência de possíveis diferenças individuais nos valores iniciais basais da temperatura, subtraiu-se a medida obtida pré-teste da respectiva medida pós-teste, gerando assim um escore de diferença conforme indicado a seguir:  $\Delta =$

temperatura pós-teste – temperatura pré-teste (em °C). Um valor positivo do  $\Delta$  indica que a temperatura aumentou durante o teste, enquanto que um escore negativo revela que esse parâmetro diminuiu.

#### **4.5. Drogas empregadas**

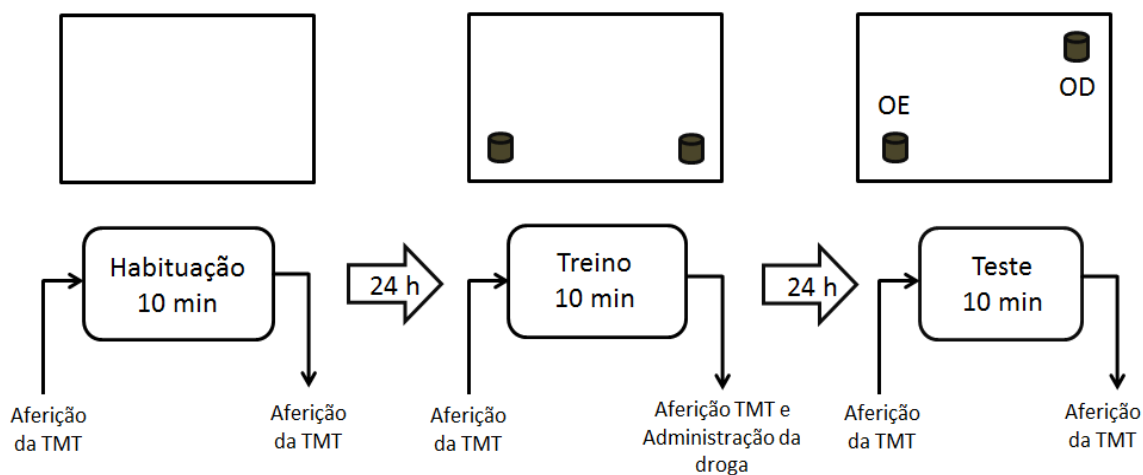
Hidrocloreto de cocaína (Sigma-Aldrich, EUA) foi dissolvido em solução salina (0,9%) e injetado na dose de 5 mg/kg por via intraperitoneal, no volume de 1 mL/kg. Salina também foi empregada como veículo controle. A dose empregada foi baseada nos efeitos comportamentais observados em estudo prévios realizados com essa mesma espécie (BARROS e cols., 2013; CAGNI e cols., 2014, 2012; MELAMED e cols., 2013).

#### **4.6. Procedimento experimental**

Os sujeitos foram divididos, de forma aleatória, em dois grupos experimentais, de acordo com o tratamento recebido:

- a) salina (SAL): n=5
- b) cocaína (COC): n=5

Todos os animais, independente do seu grupo, foram submetidos ao teste de ROL (Figura 6). Esse foi realizado em três grandes fases (habituação, treino e teste), entre às 13:00 e 17:00 h. A ordem dos sujeitos na habituação e no treino foram randomicamente estabelecidas, sendo repetida na sessão teste a mesma ordem utilizada na sessão treino. Após cada sessão, o aparato e os objetos foram limpos com álcool 70%.



**Figura 6.** Representação esquemática do procedimento experimental do teste de Reconhecimento Objeto-Lugar. Os quadrados superiores representam o aparato com a disposição dos objetos em cada sessão (habituação, treino, teste). OE = objeto estacionário, OD = objeto deslocado respectivamente e TMT = temperatura da membrana timpânica.

**Habituação ao aparato:** Esta fase teve como objetivo habituar os animais ao aparato e procedimento geral do experimento. Portanto, nesse momento, não foi administrado nenhum composto. Cada sujeito foi submetido a uma única sessão, com duração de 10 min. O sujeito foi capturado em seu viveiro de moradia e em seguida as TMT direita/esquerda foram aferidas, conforme o procedimento descrito acima. Ao final da aferição, o animal foi colocado dentro da caixa-transporte e levado até o aparato do CA na sala de experimento. O sujeito foi liberado na arena, onde permaneceu por 10 min. Ao término desse período, o mico foi retirado do CA e as TMT direita/esquerda foram aferidas de novo. O animal foi então levado de volta ao seu viveiro de moradia dentro da caixa-transporte.

**Treino:** Esta etapa visou familiarizar o sujeito com os objetos teste colocados no CA e suas respectivas localizações. Foi realizada 24 h após a habituação. Para tanto, duas cópias exatas de um recipiente de plástico marrom em formato de cupcake (10 cm de diâmetro x 9,5 cm de altura), o objeto escolhido foi etologicamente irrelevante, ou seja, para o animal o estímulo fazia parte do cenário do aparato. Esses animais possuem polimorfismo visual, pois todos os machos são dicromatas e as fêmeas podem ser

tricromatas se forem heterozigotas (JACOBS, 2002), sendo assim, o objeto escolhido como estímulo não poderia apresentar diversidade de cores porque o mesmo influenciaria de maneira distinta na preferência de machos e fêmeas. Foi demonstrado empiricamente que os sujeitos em questão apresentavam certa preferência por objetos arredondados e de plástico. As cópias foram colocadas dentro do CA, cada um em um local específico pré-determinado (Figura 6). O sujeito foi capturado em seu viveiro de moradia e em seguida foram aferidas as TMT direita/esquerda. Após esse procedimento, o animal foi colocado dentro da caixa-transporte e levado até o aparato do CA na sala de experimento. O animal foi então liberado na arena e a sessão treino iniciada, durante a qual o mesmo teve livre acesso aos dois objetos. Após 10 min, o sujeito foi retirado do CA e a TMT direita/esquerda aferidas novamente. Logo depois, o sujeito recebeu o tratamento pré-determinado (salina ou cocaína). Então, o mico foi levado de volta a seu viveiro de moradia. Para cada sujeito a posição em que cada objeto foi colocado dentro do CA variou aleatoriamente.

**Teste:** A finalidade desta etapa foi avaliar a memória para o local em que os objetos haviam sido encontrados no ambiente. Foi realizada 24 h após a sessão treino. Para isso, um dos objetos foi recolocado no mesmo local da sessão treino (objeto estacionário), ao passo que o outro foi colocado em uma posição distinta que não foi usada durante a sessão treino (objeto deslocado). O sujeito foi capturado em seu viveiro de moradia e em seguida aferidas sua TMT direita/esquerda. O animal foi então colocado dentro da caixa-transporte e levado até o aparato do CA na sala de experimento. Ao ser liberado no CA, teve início a sessão teste de 10 min. Ao final dessa sessão, as TMT direita/esquerda foram aferidas de novo e o sujeito levado de volta a seu viveiro de moradia.



**Figura 7.** Objeto utilizado como estímulo nas sessões treino e teste do procedimento experimental (teste de Reconhecimento Objeto-Lugar).

#### **4.7. Análise dos dados**

As sessões foram registradas e analisadas no software Any-Maze® (Stoelting Co., EUA) por um observador previamente treinado com uma confiabilidade intra-observador de 95%. A locomoção foi registrada automaticamente pelo programa, com base na distância total percorrida em metros. Além disso, foi registrado manualmente pelo observador o tempo de exploração de cada objeto. Esse consistiu no tempo em que o animal permaneceu em contato físico com o objeto utilizando as mãos, pés, nariz, boca ou língua, assim como os episódios de *headcock* (movimentos da cabeça de um lado ao outro olhando para o objeto), olhar direto (orientação rápida da cabeça e olhos direcionados ao objeto) e monitoramento visual (movimentos lentos de varredura da cabeça direcionados ao objeto).

Para a sessão teste foi calculado um Índice de Discriminação usando a seguinte fórmula (ENNACEUR e cols., 1997): [tempo de exploração do objeto estacionário – tempo de exploração do objeto deslocado] / [tempo de exploração dos dois objetos]. Um índice de  $\approx 0,0$  indica que o sujeito explorou igualmente os dois objetos (ao acaso), enquanto que um índice  $> 0,0$  demonstra que o sujeito explorou mais o objeto novo do que o familiar. A ocorrência de uma memória de reconhecimento foi definida como uma

maior exploração do objeto deslocado vs. o objeto estacionário durante a sessão teste (DERE e cols., 2007), uma vez que micos em cativeiro exploram mais objetos novos em seu ambiente (FORSTER, 1995).

#### **4.8. Análise estatística**

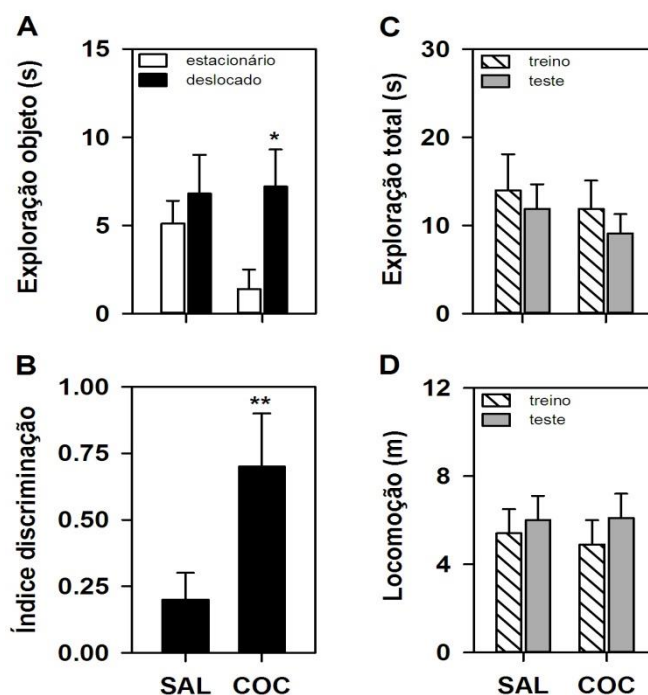
Os dados de machos e fêmeas foram agrupados, uma vez que o tamanho da amostra não permitiu comparação significativa entre os gêneros. Os resultados foram analisados para estabelecer possíveis diferenças estatísticas entre os grupos em termos: (1) do tempo de exploração do objeto estacionário x deslocado na sessão teste; (2) do tempo de exploração dos objetos nas sessões treino x teste, (3) da locomoção nas sessões treino x teste; e (4) do  $\Delta$  da TMT esquerda e direita nas sessões treino x teste. Para isso, foi empregado o teste de Análise de Variância (ANOVA) de duas vias de desenho misto (*mixed design two-way ANOVA*), sendo o 'grupo' o fator independente (SAL x COC) e o 'objeto' (estacionário x deslocado) ou 'sessão' (treino x teste) a variável dependente. Quando resultados significativos foram obtidos, o teste *post hoc* de Tukey foi utilizado. Além disso, o Índice de Discriminação dos objetos e o  $\Delta$  da TMT esquerda e direita foram comparados ao 'valor zero' empregando o teste t de Student (*one-sample t test*). Por fim, o teste de correlação de Pearson foi usado para estabelecer a relação entre o desempenho do teste de ROL (via o Índice de Discriminação) e o respectivo  $\Delta$  da TMT esquerda no grupo COC. O nível de significância para todos os testes foi definido em  $p \leq 0,05$ .



## 5. RESULTADOS

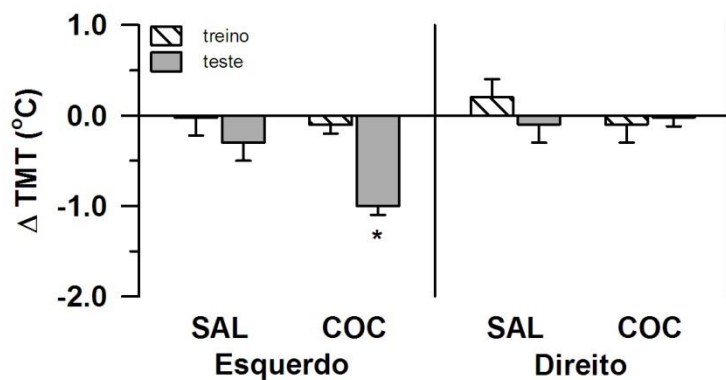
Em termos do teste de memória de ROL, o grupo que recebeu uma dose aguda de cocaína (COC) passou significativamente mais tempo explorando o objeto deslocado na sessão teste que o objeto estacionário. Por outro lado, o grupo que recebeu solução salina (SAL) explorou os dois objetos equitativamente nessa mesma sessão (*fator objeto*:  $F_{1,8}=5,19$ ,  $p=0,05$ ; *fator tratamento*:  $F_{1,8}=0,63$ ,  $p=0,45$ ; *interação*:  $F_{1,8}=5,75$ ,  $p=0,04$ ; Figura 8A). Essa influência do tratamento no tempo de exploração foi confirmada ao se analisar o índice de discriminação. Nesse sentido, quando comparado ao valor zero (ao acaso), foi observado no grupo COC um índice de discriminação que diferiu significativamente de zero, enquanto que o dos animais que receberam salina esse valor foi semelhante a zero (grupo SAL:  $t_4=1,48$ ,  $p=0,21$ ; grupo COC:  $t_4=3,87$ ,  $p=0,02$ ; Figura 8B). Sendo assim, na sessão teste, os sujeitos do grupo COC demonstraram uma preferência maior pelo objeto deslocado vs. o estacionário, o que não foi visto no grupo SAL.

Em termos do tempo de exploração total dos objetos (Figura 8C) e da locomoção entre a sessão treino e teste (Figura 8D), não foi observada diferenças significativa entre os grupos COC e SAL ou entre as sessões experimentais (Exploração total – *fator sessão*:  $F_{1,8}=1,04$ ,  $p=0,34$ ; *fator tratamento*:  $F_{1,8}=0,42$ ,  $p=0,53$ ; *interação*:  $F_{1,8}=0,03$ ,  $p=0,88$ ; Locomoção – *fator sessão*:  $F_{1,8}=0,41$ ,  $p=0,54$ ; *fator tratamento*:  $F_{1,8}=0,05$ ,  $p=0,83$ ; *interação*:  $F_{1,8}=0,06$ ,  $p=0,81$ ).



**Figura 8.** Média (+ e.p.m.) do (A) tempo de exploração de cada objeto (em segundos) na sessão teste, (B) do índice de discriminação, (C) da exploração total dos objetos (em segundos) e (D) da locomoção (em metros) observados nos micos-estrela adultos submetidos ao Teste de Reconhecimento Objeto-Lugar que foram tratados com salina (SAL, n=5) ou 5 mg/kg de cocaína (COC, n=5). A administração do tratamento foi realizada de forma aguda, imediatamente após a sessão treino. \* $p < 0,05$  vs. objeto deslocado no grupo COC; \*\* $p < 0,05$  vs. grupo SAL.

Para a TMT (Figura 9), foi observada uma diminuição significativa na temperatura aferida no ouvido esquerdo no grupo COC. No grupo SAL não houve alteração significativa da temperatura no ouvido esquerdo (*fator sessão*:  $F_{1,8}=26,39$ ,  $p=0,001$ ; *fator grupo*:  $F_{1,8}=4,31$ ,  $p=0,08$ ; *interação*:  $F_{1,8}=6,82$ ,  $p=0,03$ ). Além disso, a TMT direita não variou significativamente em nenhum dos grupos ou entre as sessões treino e teste (*fator sessão*:  $F_{1,8}=0,24$ ,  $p=0,64$ ; *fator grupo*:  $F_{1,8}=0,54$ ,  $p=0,48$ ; *interação*:  $F_{1,8}=0,49$ ,  $p=0,50$ ). Os resultados da análise do teste t também indicaram que somente a TMT esquerda do grupo COC na sessão teste diferiu significativamente de zero, corroborando o resultado anterior (TMT esquerda – *treino SAL*:  $t_4=0,24$ ,  $p=0,83$ ; *teste SAL*:  $t_4=-1,13$ ,  $p=0,32$ ; *treino COC*:  $t_4=-0,58$ ,  $p=0,59$ ; *teste COC*:  $t_4=-8,17$ ,  $p=0,001$ ; TMT direita – *treino SAL*:  $t_4=1,06$ ,  $p=0,35$ ; *teste SAL*:  $t_4=-0,31$ ,  $p=0,77$ ; *treino COC*:  $t_4=-0,40$ ,  $p=0,71$ ; *teste COC*:  $t_4=-0,34$ ,  $p=0,75$ ).



**Figura 9.** Variação na temperatura da membrana timpânica (TMT; média+e.p.m, em °C) esquerda e direita ocorrida longo das sessões treino e teste da tarefa de memória de reconhecimento objeto-lugar nos micostrela que foram tratados com salina (SAL, n=5) ou 5 mg/kg de cocaína (COC, n=5). A administração do tratamento foi realizada de forma aguda, imediatamente após a sessão treino.  $\Delta$  TMT = temperatura pós-teste – temperatura pré-teste. \* $p < 0,05$  vs. sessão treino no grupo COC (ouvido esquerdo).

Contudo, ao correlacionar o desempenho observado no teste de memória de ROL (via os valores do Índice de Discriminação) com a variação na TMT esquerda detectada no grupo COC ao longo da sessão teste, não foi detectado um efeito significativo ( $r = -0,09$ ,  $p = 0,88$  com  $n = 5$ ). Desta forma, o nível de desempenho no teste de memória observado no grupo COC não teve relação com o nível de ativação desse hemisfério.

## 6. DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que a administração aguda de cocaína aumentou o tempo de retenção da memória de reconhecimento dos sujeitos. Após um intervalo de 24 h, os animais pertencentes ao grupo COC passaram mais tempo explorando o objeto deslocado em relação ao objeto estacionário. Por outro lado, o grupo SAL não reteve a informação para o mesmo intervalo de tempo e, desta forma, a exploração desse grupo foi semelhante para ambos os objetos na sessão teste.

O esquecimento observado no grupo SAL se deu, muito provavelmente, por causa do intervalo de tempo muito prolongado entre as sessões treino e teste. A falta de valência emocional do estímulo apresentado também contribuiu para a perda da informação, sendo que já foi demonstrado que estímulos aversivos (ex.: predadores) modificam o comportamento desses animais por dias (BARTECKI e HEYMANN, 1987). Em roedores, estudos prévios indicam que a memória de ROL se mantém de 1 – 2 h após a sessão treino. Com o aumento do intervalo de tempo entre as sessões, parece haver um decaimento progressivo no desempenho, sendo que após 23 – 24h não se observa mais uma diferença de exploração entre os objetos (deslocado x estacionário) (MURAI e cols., 2007; CHAO e cols., 2014). Já foi demonstrado que micos-estrela são capazes de reconhecer um objeto deslocado após um intervalo de 10 min (MELAMED e cols., 2017). Desse modo, o desempenho do grupo SAL na sessão teste pode ser justificado como sendo uma perda natural dessa informação após um intervalo maior entre as sessões treino e teste. Portanto, nos micos, parece que há um limite de tempo desse intervalo para que ainda haja reconhecimento.

O tratamento com a cocaína melhorou o desempenho dos animais e assim, mesmo após 24 h, a preferência pelo objeto deslocado foi mantida. O efeito da substância pode ter retardado o processo natural de esquecimento dos sujeitos devido ao seu mecanismo de ação. A cocaína potencializa a neurotransmissão monoaminérgica (dopamina, norepinefrina e serotonina) por meio do bloqueio ou inversão do fluxo dos

transportadores que medeiam à recaptação desses neurotransmissores (GOLAN e cols., 2008). A coordenação motora e a memória são funções cerebrais reguladas pelos sistemas noradrenérgico (LEMON e cols., 2009; MURCHISON e cols., 2004), serotoninérgico (MENESES, 1999) e dopaminérgico (LEMON e MANAHAN-VAUGHAN, 2006; LI e cols., 2003).

Uma disfunção dopaminérgica no córtex pré-frontal e hipocampo de roedores e primatas não-humanos causa alterações significativas na memória espacial e de curto e longo prazo (WHISHAW e DUNNET, 1985; WILLIAMS e GOLDMAN-RAKIC, 1995). A administração sistêmica de um antagonista do receptor dopaminérgico D1 gerou um déficit na memória de reconhecimento de objetos de roedores. Sabe-se que sua atividade está relacionada com a consolidação e evocação da memória de reconhecimento de longo prazo (NAGAI e cols., 2007; ROSSATO e cols., 2013; HOTTE e cols., 2006). Já o antagonismo do receptor D3 estabelece efeitos pró-cognitivos em roedores e primatas e melhora o desempenho de ratos no teste de reconhecimento de objetos (WATSON e cols., 2012). Esse desempenho é prejudicado com antagonismo de receptores D1 e D5. O dano é revertido quando se administra agonistas desses receptores (ROSSATO e cols., 2013). Da mesma forma, a administração intranasal de dopamina reduziu déficits na memória de reconhecimento de roedores idosos (TROSSBACH e cols., 2014).

Além disso, sabe-se que a serotonina também participa da aquisição e consolidação da memória espacial (ALTMAN e NORMILE, 1988; GOWER, 1992). De forma indireta, os receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT<sub>2A</sub> potencializam o antagonismo do receptor D3, provocando um aumento de dopamina no córtex pré-frontal medial (HIDA e cols., 2014), área importante para tal memória (SAVALLI e cols., 2015).

A noradrenalina também melhora a consolidação da memória de reconhecimento espontâneo de objetos em ratos. Mesmo após 24h da apresentação do estímulo esses animais conseguem diferenciar o objeto novo do item que é familiar (ROOZENDAAL e cols., 2008).

O teste de reconhecimento espontâneo de objeto já foi realizado com roedores, administrando a cocaína após a sessão treino, no qual foi possível observar resultados semelhantes aos do presente estudo. Como a administração ocorreu após o estímulo ser apresentado ao animal, foi possível verificar que a droga melhorou o processo de consolidação da memória (RKIEH e cols., 2013). O aumento de monoaminas, proporcionado pelo psicoestimulante em questão, prolongou o tempo de retenção da memória de reconhecimento dos micos, ou seja, retardou o esquecimento natural observado no grupo SAL. Desta forma, não houve necessariamente uma potencialização da memória já existente, mas sim um adiamento da perda da informação que ocorre de forma espontânea (HOTTE e cols., 2005; NILSSON e CARLSSON, 2013).

Os grupos SAL e COC não apresentaram diferenças significativas na locomoção e na motivação em explorar os objetos (exploração total) durante as sessões treino e teste, ou seja, esses parâmetros permaneceram semelhantes, tanto entre os grupos, quanto entre as sessões. Desse modo, é possível afirmar que o resultado comportamental obtido, de fato, foi pela influência da droga no processo de consolidação da memória. A cocaína administrada por via intraperitoneal começa a agir 5 min após a administração (BOWMAN e cols., 1999) e sua meia-vida é de 30 min a 1,5 h (JATLOW, 1987). Sendo assim, no momento em que os indivíduos foram testados, não estavam sob o efeito da droga, pois o teste ocorreu aproximadamente 24 h após a administração da mesma.

A TMT diminuiu significativamente apenas no ouvido esquerdo dos animais do grupo COC e na sessão teste. A TMT foi utilizada para mensurar a atividade neuronal hemisférica dos animais durante o teste de ROL. A ativação de neurônios exige o consumo de energia, o que produz calor. Esse processo necessita de maior aporte sanguíneo para resfriar a área ativada. O fluxo sanguíneo cerebral tem uma relação direta com o fluxo das artérias carótidas, de forma que a ativação cortical modifica a perfusão e temperatura do ouvido ipsilateral ao hemisfério ativado (SCHUMAN e cols., 1999; CHERBUIN e BRINKMAN, 2004).

Desta forma, a redução da TMT do ouvido esquerdo sugere que houve um aumento da ativação neuronal provocada pela cocaína. A administração dessa substância ocorreu após o treino e resultou em uma maior atividade dos neurônios e assim uma alteração do comportamento dos sujeitos no teste.

Sabe-se que o hemisfério esquerdo apresenta maior dominância que o direito na execução de tarefas com raciocínio abstrato, lógico, sequencial e movimentos voluntários complexos (LEZAK, 1983; WALSH, 1987). Danos a esse hemisfério estão mais frequentemente associados à distúrbios intelectuais (SILBERMAN e WEINGARTNER, 1986). O hemisfério direito está mais relacionado à percepções emocionais (SILBERMAN e WEINGARTNER, 1986) e espaciais. Contudo, a dominância desse hemisfério em processos visoespaciais ocorre na identificação do espaço de forma global. Já o reconhecimento de elementos específicos do ambiente é função do hemisfério esquerdo (HUBNER, 1998; VAN KLEECK, 1989; YOVEL e cols., 2001).

A lateralização cerebral está presente em diversas espécies, como: roedores, em pelo menos uma espécie de marsupial, macacos, canários e gatos (revisado em BOROD, 1992). Em *Callithrix penicillata*, já foi comprovada existência desse fenômeno por meio da TMT (TOMAZ e cols., 2003). Contudo, no presente estudo, essa ativação hemisférica não possui correlação com o desempenho dos indivíduos na sessão teste, ou seja, os animais que possuem maior índice de discriminação não tiveram necessariamente uma atividade cortical aumentada. Dessa forma, não é possível afirmar que apenas a ativação do hemisfério esquerdo melhore a memória de reconhecimento. Outras variáveis podem influenciar o desempenho no teste, contudo, não foi possível visualizá-las via TMT.

## 7. CONCLUSÃO

A administração aguda da cocaína nos micos retardou o processo natural de esquecimento de um objeto etologicamente irrelevante por potencializar a neurotransmissão monoaminérgica. Essa está envolvida na modulação de diversos tipos de memórias, incluindo a memória de reconhecimento e espacial. Sendo assim, a droga melhorou o desempenho desses animais no teste de ROL, que exige a integração desses componentes, demonstrando que calitriquídeos podem ser utilizados como modelo biomédico em pesquisas sobre o efeito dessa droga na cognição. Os resultados obtidos consolidam dados encontrados na literatura a respeito do efeito de substâncias com mecanismos de ação semelhantes e em outras espécies. Além disso, a administração ocorreu após o treino, evitando a influência da locomoção e motivação dos sujeitos nos resultados observados no teste de memória. A maior ativação neuronal em decorrência do tratamento com a droga influenciou o comportamento dos indivíduos na sessão teste, fazendo com que apresentassem uma atividade hemisférica esquerda aumentada mensurada via TMT. Esse é um método não-invasivo, não-oneroso e eficaz de avaliar essa atividade. Atividades que exigem maior desenvoltura cognitiva e atenção a detalhes ativam mais o hemisfério esquerdo. Entretanto, a maior ativação desse hemisfério esquerdo não teve correlação com o desempenho dos animais no teste de ROL.



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

Altman, H.J., Normile, H.J., 1998. What is the nature of the role of the serotonergic nervous system in learning and memory? Prospects for development of an effective treatment strategy for senile dementia, *Neurobiol. Aging*. 9, 627–638.

Ameen-Ali, K.E., Easton, A., Eacott, M.J., 2015. Moving beyond standard procedures to assess spontaneous recognition memory. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 53, 37-51.

Baker, D. A., Khroyan, T.V., O'Dell, L. E., Fuchs, R. A., Neisewander, J.L., 1996. Differential effects of intra-accumbens sulpiride on cocaine-induced locomotion and conditioned place preference. *J. Pharmacol. Exp.* 279, 392-401.

Barreto, I. F., 2013. O uso da folha de coca em comunidades tradicionais: perspectivas em saúde, sociedade e cultura. *Hist. Cienc. Saude – Manguinhos*. 20, 627-641.

Barros, M., Dempster, E.L., Illott, N., Chabrawi, S., Maior, R.S., Tomaz, C., de Souza Silva, M.A., Huston, J.P., Mill, J., Müller, C.P., 2013. Decreased methylation of the NK3 receptor coding gene (TACR3) after cocaine-induced place preference in marmoset monkeys. *Addict. Biol.* 18, 452-454.

Berke, J.D., Hyman, S.E., 2000. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron*. 25, 515–532.

Bermejo, P.E., Dorado, R., Zea-Sevilla, M.A., Sánchez Menéndez, V., 2011. Neuroanatomía de las decisiones financieras. *Neurología*. 26, 173-181.

Betta, V., Cascetta, F., Sepe, D., 1997. An assessment of infrared tympanic thermometers for body temperature measurement. *Physiol Meas.* 18(3), 215-225.

Bindra, D., 1968. Neuropsychological interpretation of the effects of drive and incentive-motivation on general activity and instrumental behavior. *Psychol. Rev.* 75(1), 1-22.

Boere, V., Silva, I. O., Canale, G., Pianta, T., Tomaz, C., 2003. Correlation between tympanic and rectal temperature in marmosets (*Callithrix penicillata*) under acute stress. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 40, 90-95.

Borod, J.C., 1992. Interhemispheric and intrahemispheric control of emotion: a focus on unilateral brain damage. *J. Consult. Clin. Psychol.* 60(3), 339-48.

Bowman, B.P., Vaughan, S.R., Walker, Q.D., Davis, S.L., Little, P.J., Scheffler, N.M., Thomas, B.F., Kuhn, C.M., 1999. Effects of sex and gonadectomy on cocaine metabolism in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290(3), 1316-1323.

Boyce, W.T., Essex, M.J., Alkon, A., Smider, N.A., Pickrell, T., Kagan, J., 2002. Temperament, tympanum, and temperature: four provisional studies of the biobehavioral correlates of tympanic membrane temperature asymmetries. *Child. Develop.* 73, 718-733.

Brasil. Ministério da Saúde, 2004. A Política do Ministério da Saúde para atenção integral a usuários de álcool e outras drogas. Secretaria Executiva, Coordenação Nacional de DST e Aids.

Cagni, P., Komorowski, M., Melo, G.C., Lima, T., Tomaz, C., de Souza Silva, M.A., Huston, J.P., Barros, M., 2012. Repeated cocaine administration in marmoset monkeys induces hypervigilance-related behaviors, but no changes in locomotion and cortisol levels. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 103, 279-283.

CEBRID, Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2010. VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio das Redes Pública e Privada de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras. Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas.

Chao, O.Y., Nikolaus, S., Huston, J.P., de Souza Silva, M.A., 2014. The neurokinin-3 receptor agonist senktide facilitates the integration of memories for object, place and temporal order into episodic memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 114, 178-185.

Cherbuin, N., Brinkman, C., 2004. Cognition is cool: Can hemispheric activation be assessed by tympanic membrane thermometry?. *Brain Cogn.* 54(3), 228-31.

David, J.G., Watson., Florence, Loiseau., Manuela, Ingallinesi., Mark, J. Millan., Charles, A. Marsden., Kevin, C.F. Fone., 2012. Selective Blockade of Dopamine D3 Receptors Enhances while D2Receptor Antagonism Impairs Social Novelty Discrimination and Novel Object Recognition in Rats: A Key Role for the Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology.* 37(3), 770–786.

Davidson, R.J., 2002. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol. Psychiatry.* 51, 68-80.

Dere, E., Huston, J.P., Silva, M.A.D.S., 2007. The pharmacology, neuroanatomy and neurogenetics of one-trial object recognition in rodents. *Neur. Bio. Rev.* 31, 673–704.

Di Chiara, G., 1995. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug. Alcohol. Depend.* 38, 95-137.

Drevets, W. C., Raichle, M. E., 1995. Positron emission tomographic imaging studies of human emotional disorders. *The cognitive neurosciences.* Cambridge, MA: The MIT Press. 1153-1164.

Eduardo A. Pinheiro-Bazém, 2014. Mata do Quilombo em Barão Geraldo tem Mico Estrela. Disponível em: <http://baraoemfoco.com.br/barao/noticias/2014/abril/mico/mico-estrela-2.htm>. Acessado em: novembro de 2017.

Elliot, J.M., Beveridge, T.J.R., 2004. Psychostimulants and monoamine transporters: upsetting the balance. *Curr. Op. Pharmacol.* 5, 94-100.

EMCDDA, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2016. European Drug Report 2016. European Union, Lisboa, Portugal.

Epple, G., 1975. The behavior of the marmoset monkeys (*Callitrichidae*). *Rosenthal L. Primate behavior.* 4, 195-239.

Everitt, B.J., Robbins, T.W., 2005. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat. Neurosci.* 8(11), 1481-1489.

Fernández-Serrano, M.J., Pérez-García, M., Verdejo-García, A., 2011. What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance?. *Neurosci. Biobehav.* 35, 377-406.

Freud, S., 2001. Instincts and their vicissitudes. In *Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud*, J. Strachey, ed. (London: Hogarth Press), pp. 111–140.

Golan, D. E., Armen, H. T. J., Armstrong, E. J., Armstrong, A. W., 2008. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia.* 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Gold, M.S., 1993. *Cocaine.* New York: Plenum Medical Book Company.

Gower, A.J., 1992. 5-HT receptors and cognitive function. In: C.A. Marsden and D.J. Heal (eds.), *Central Serotonin Receptor and Psychotropic Drugs.* Blackwell London, 239–259.

Gur, R., C., Ragland, J., D., Resnick, S., M., Skolnick, B., E., Jaggi, J., Muenz, L., Gur, R.,E., 1994. Lateralized increases in cerebral blood flow during performance of verbal and spatial tasks: relationship with performance level. *Brain Cogn.* 24(2), 244-258.

- Haaland, K. Y., Prestopnik, J. L., Knight, R. T., Lee, R. R., 2004. Hemispheric asymmetries for kinematic and positional aspects of reaching. *Brain. J. Neurol.* 127, 1145-1158.
- Heal, D. J., Gosden, J., Smith, S. L., 2014. Dopamine reuptake transporter (DAT)“inverse agonism”– a novel hypothesis to explain the enigmatic pharmacology of cocaine. *Neuropharmacol.* 87, 19-40.
- Helton, W.S., 2010. The relationship between lateral differences in tympanic membrane temperature and behavioral impulsivity. *Brain Cognition.* 74, 75-78.
- Helton, W.S., Kern, R.P., Walker, D.R., 2010. Tympanic membrane temperature, exposure to emotional stimuli and the sustained attention to response task. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 31, 611-616.
- Henson, R.N., Gagnepain, P., 2010. Predictive, interactive multiple memory systems. *Hippocampus.* 20, 1315-26.
- Heusch, Al., Suresh, V., McCarthy, P.W., 2006. The effect of factors such as handedness, sex and age on body temperature measured by na infrared ‘tympanic’ thermometer. *J. Med. Engineer Technol.* 30, 235-241.
- Hirotake, Hida., Akihiro, Mouri., Kentaro, Mori., Yurie, Matsumoto., Takeshi, Seki., Masayuki, Taniguchi., Kiyofumi, Yamada., Kunihiro, Iwamoto., Norio, Ozaki., Toshitaka, Nabeshima., Yukihiro, Noda., 2015. Blonanserin Ameliorates Phencyclidine-Induced Visual-Recognition Memory Deficits: the Complex Mechanism of Blonanserin Action Involving D3-5-HT2A and D1-NMDA Receptors in the mPFC. *Neuropsychopharmacology.* 40(3), 601–613.
- Hopkins, W.D., Fowler, L.A., 1998. Lateralised changes in tympanic membrane temperature in relation to different cognitive tasks in chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Behav. Neurosci.* 112, 83-88.
- Hotte, M., Naudon, L., Jay, T. M., 2005. Modulation of recognition and temporal order memory retrieval by dopamine D 1 receptor in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 84(2), 85-92.
- Hotte, M., Thuault, S., Lachaise, F., Dineley, K.T., Hemmings, H.C., Nairn, A.C., Jay, T.M., 2006. D1 receptor modulation of memory retrieval performance is associated with changes in pCREB and pDARPP-32 in rat prefrontal cortex. *Behav. Brain Res.* 171, 127–133.
- Howell, L.L., Murnane, K.S., 2008. Nonhuman primate neuroimaging and the neurobiology of psychostimulant addiction. *Annals New York Acad. Scienc.* 1141, 176-194.
- Hübner, R., 1998. Hemispheric differences in global/local processing revealed by same-different judgements. *Visual Cognition.* 5, 457-468.
- Hull, C.L., 1943. *Principles of Behavior* (New York: D. Appleton-Century Co.).
- Hyman, S.E., Malenka, R.C., 2001. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 695–703.
- Hyman, S.E., Malenka, R.C., Nestler, E.J., 2006. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Ver. Neurosci.* 29, 565-598.
- Izenwasser, S.A.R.I., 1998. Basic pharmacological mechanisms of cocaine. *Cocaine Abuse: Behavior, Pharmacology and Clinical Applications.*
- Jacobs, G., H., 2002. Progress toward understanding the evolution of primate color vision. *Evolution. Anthropol.* 1, 132–135.
- Jatlow, P., Barash, P.G., Van Dyke, C., Radding, J., Byck, R., 1979. Cocaine and succinylcholine sensitivity: A new caution. *Anesth. Analg.* 58, 235-238.

- Jentsch, J.D., Olausson, P., De La Garza, R., Taylor, J.R., 2002. Impairments of reversal learning and response perseveration after repeated, intermittent cocaine administrations to monkeys. *Neuropsychopharmacol.* 26, 183-190.
- Kidorf, M., Sherman, M.F., Johnson, J.G., Bigelow, G.E., 1995. Alcohol expectancies and changes in beer consumption of first-year college students. *Addict. Behav.* 20, 225-231.
- Koob, G.F., Buck, C.L., Cohen, A., Edwards, S., Park, P.E., Schlosburg, J.E., Schmeichel, B., Vendruscolo, L.F., Wade, C.L., Hitfield Jr., T.W.W., George, O., 2014. Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacol.* 76, 370-382.
- Koob, G.F., 1992. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol. Scienc.* 13, 177-184.
- Koob, G.F., 2009. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacol.* 56, 18-31.
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2016. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry.* 3, 760-773.
- Koob, George F. Allostatic view of motivation: implications for psychopathology. In: *Nebr Symp Motiv.* p. 1-18, 2004.
- LeDoux, J., 2012. Rethinking the emotional brain. *Neuron* 73, 653–676.
- Lemon, N., Aydin-Abidin, S., Funke, K., Manahan-Vaughan, D., 2009. Locus coeruleus activation facilitates memory encoding and induces hippocampal LTD that depends on  $\beta$ -adrenergic receptor activation. *Cereb. Cortex.* 19, 2827–2837.
- Lemon, N., Manahan-Vaughan, D., 2006. Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. *Neuroscience.* 26, 7723–7729.
- Lezak, M., 1983. *Neuropsychological assessment.* New York: Oxford University Press.
- Lhuillier, L., Mombereau, C., Cryan, J.F., Kaupmann, K., 2007. GABAB receptor-positive modulation decreases selective molecular and behavioral effects of cocaine. *Neuropsychopharmacol.* 32, 388-398.
- Li, S., Cullen, W., Anwyl, R., Rowan, M., 2003. Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nat. Neurosci.* 6, 526–531.
- Long, C.T., Pachrinsak, C., Jampachaisri, K., McKeon, G.P., Howard, A.M., Albertelli, M.A., Felt, S.A., 2011. Comparison of rectal and tympanic core body temperature measurement in adult Guyanese squirrel monkeys (*Saimiri sciureus sciureus*). *J. Med. Primatol.* 40, 135-141.
- MacNeilage, P., Rogers, L.J., Vallortigara, G., 2009. Origins of the left and right brain. *Sci. Am.* 301, 60-67.
- Mansfield, K., 2003. Marmoset model commonly used in biomedical research. *Comp. Med.* 53, 383-392.
- Mariak, Z., White, M.D., Lyson, T., Lewko, J., 2003. Tympanic temperature reflects intracranial temperature changes in humans. *Eur. J. Physiol.* 446, 279-284.
- Marinelli, M., Piazza, P.V., 2002. Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur. J. Neurosci.* 16, 387-394.
- Maslow, A.H., 1943. A theory of human motivation. *Psychol. Rev.* 50, 370–396.

- Melamed, J.L., de Jesus, F.M., Maior, R.S., Barros, M., 2017. Scopolamine Induces Deficits in Spontaneous Object-Location Recognition and Fear-Learning in Marmoset Monkeys. *Front. Pharmacol.* 8,395.
- Melamed, J.L., de Souza Silva, M.A., Tomaz, C., Müller, C.P., Huston, J.P., Barros, M., 2013. Sensitization of hypervigilance effects of cocaine can be induced by NK3 receptor activation in marmoset monkeys. *Drug Alcohol Depend.* 128, 155-160.
- Meneses, A., 1999. 5-HT system and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 23,1111–1125.
- Miller, C.S., 2001. Toxicant induced loss of tolerance. *Addict.* 96, 115-137.
- Murai, T., Okuda, S., Tanaka, T., Ohta, H., 2007. Characteristics of object location memory in mice: Behavioral and pharmacological studies. *Physiol. Behav.* 90(1), 116-124.
- Murchison, C., Zhang, X., Zhang, W., Ouyang, M., Lee, A., Thomas, S., 2004. A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell.* 117, 131–143.
- Nagai, T., Takuma, K., Kamei, H., Ito, Y., Nakamichi, N., Ibi, D., Nakanishi, Y., Murai, M., Mizoguchi, H., Nabeshima, T., Yamada, K., 2007. Dopamine D1 receptors regulate protein synthesis dependent long-term recognition memory via extracellular signal-regulated kinase 1/2 in the prefrontal cortex. *Learn. Mem.* 14, 117–125.
- Nestler, E.J., 2002. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 78, 637-647.
- Nestler, E.J., 2005. Is there a common molecular pathway for addiction?. *Nat. Neurosci.* 8, 1445-1449.
- Nilsson, M.K., Carlsson, M.L., 2013. The monoaminergic stabilizer (-)-OSU6162 reverses delay-dependent natural forgetting and improves memory impairment induced by scopolamine in mice. *Neuropharmacology.* 75, 399-406.
- O'Brien, C.P., Volkow, N., Li, T.K., 2006. What's in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *Am J Psychiatry.* 163, 764-765.
- OMS, Organização Mundial da Saúde, 2004. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. United Nations, Geneva, Suíça.
- OMS, Organização Mundial da Saúde, 2015. World Drug Report 2015. United Nations.
- Parr, L.A., Hopkins, W.D., 2000. Brain temperature asymmetries and emotional perception in chimpanzees, *Pan troglodytes*. *Physiol. Behav.* 71, 363-371.
- PennState Health Milton S. Hershey Medical Center, 2015. Transient ischemic attack. Disponível em: [http://printer-friendly.adam.com/content.aspx?productId=117&pid=1&qid=000730&c\\_custid=758](http://printer-friendly.adam.com/content.aspx?productId=117&pid=1&qid=000730&c_custid=758). Acessado em: novembro de 2017.
- Povlock, S.L., Schenk, J.O., 1997. A multisubstrate kinetic mechanism of dopamine transport in the nucleus accumbens and its inhibition by cocaine. *J. Neurochem.* 69, 1093-1105.
- Prado, R.F., Abrantes, E.E., 1979. The brain of the marmoset (*Callithrix jacchus*). *Cells Tissues Organs.* 103, 350-357.
- Propper, R.E., Brunyé, T.T., 2013. Lateralized difference in tympanic membrane temperature: emotion and hemispheric activity. *Front. Psychol.* 4,1-7.

Propper, R.E., Brunyé, T.T., Christman, S.D., Bologna, J., 2010. Negative emotional valence is associated with non-right-handedness and increased imbalance of hemispheric activation as measured by tympanic membrane temperature. *J. Nervous Mental Disease*. 198, 691-694.

Queiroz, V. E., 2008. A questão das drogas ilícitas no Brasil. Monografia de bacharelado em ciências econômicas. Florianópolis: Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Riva, H.C., 2013. O condicionamento clássico de Ivan Pavlov presente no livro Admirável Mundo Novo, de Aldous. *Revista Mediação*. 7.

Rkieh, N., Cloke, J.M., Gallagher, N., Winters, B.D., Leri, F., 2014. Drugs of abuse as memory modulators: a study of cocaine in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 231(11), 2339-2348.

Rogers, L.J., Andrew, R.J., 2002. *Comparative Vertebrate Lateralization*. Cambridge University Press, Cambridge.

Roosendaal, B., Castello, N.A., Vedana, G., Barsegyan, A., McGaugh, J.L., 2008. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala modulates consolidation of object recognition memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 90(3), 576-579

Rossato, J.I., Radiske, A., Kohler, C.A., Gonzalez, C., Bevilaqua, L.R., Medina, J.H., Cammarota, M., 2013. Consolidation of object recognition memory requires simultaneous activation of dopamine D1/D5 receptors in the amygdala and medial prefrontal cortex but not in the hippocampus. *Neurobiol. Learn. Mem.* 106, 66-70.

Sá, C.S.C., Medalha, C.C., 2001. Aprendizagem e memória—contexto motor. *Neurociências*. 9, 103-110.

Savalli, G., Bashir, Z.I., Warburton, E.C., Regionally selective requirement for D1/D5 dopaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex in object-in-place associative recognition memory. *Behav. Brain. Res.* 22(2), 69-73.

Schmidt, H.D., Pierce, R.C., 2010. Cocaine-induced neuroadaptations in glutamate transmission: potential therapeutic targets for craving and addiction. *Ann. NY Acad. Sci.* 1187, 35-75.

Schuman, M. U., Suhr, D. F., Gosseln, H. H., Brauer, A., Jantzen, J. P., Samii, M. 1999. Local brain surface temperature compared to temperatures measured at standard extracranial monitoring sites during posterior fossa surgery. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 12(2), 90–95.

Simon, N.W., Mendez, I.A., Setlow, B., 2007. Cocaine exposure causes long-term increases in impulsive choice. *Behav. Neurosci.* 121, 543-549.

Stevenson, M.F., Rylands, A.B., 1988. The marmosets, genus *Callithrix*. In: Mittermeier RA, Rylands AB, Coimbra-Filho A, Fonseca GAB. *Ecology and behavior of neotropical primates*, vol 2. Littera Maciel Ltda/WWF, Contagem, Brasil. 31-222.

SUPERA, Sistema para detecção do Uso abusivo e dependência de substâncias Psicoativas: Encaminhamento, intervenção breve, Reinserção social e Acompanhamento, 2016. Guia do estudante 9 edição. Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas.

Sussman, R.W., Kinzey, W.G., 1984. The ecological role of the Callitrichidae: a review. *Am. J. Phys. Anthropol.* 64, 419-449.

Tomaz, C., 1993. Amnésia. In: Graeff FG, Brandão ML. *Neurobiologia das Doenças Mentais*, Lemos Editora. 175-184.

Tomaz, C., Barros, M., 2008. Non-human primate models for psychiatric disorders. *Rev. Neurosci.* 19, 1-3.

- Tomaz, C., Verburg, M.S., Boere, V., Pianta, T.F., Belo, M., 2003. Evidence of hemispheric specialization in marmosets (*Callithrix penicillata*) using tympanic membrane thermometry. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 36, 913-918.
- Trossbach, S.V., de Souza Silva, M.A., Huston, J.P., Korth, C., Mattern, C., 2014. Intranasal dopamine treatment reinstates object-place memory in aged rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 114, 231-235.
- Van Kleeck, M. H., 1989. Hemispheric differences in global versus local processing of hierarchical visual stimuli by normal subjects: New data and a meta-analysis of previous studies. *Neuropsychologia.* 27, 1165–1178.
- Venton, B.J., Speigel, A.T., Phillips, P.E.M., Wetsel, W.C., Gitler, D., Greengard, P., Augustine, G.J., Wightman, M., 2006. Cocaine increases dopamine release by mobilization of a synapse-dependent reserve pool. *J. Neurosci.* 26, 3206-3209.
- Volkow, N.D., Baler, R.D., 2014. Addiction science: uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacol.* 76, 235-249.
- Walsh, K., 1987. *Neuropsychology: A clinical approach.* New York: Churchill Livingstone.
- Whishaw, I.Q., Dunnett, S.B., 1985. Dopamine depletion, stimulation or blockade in the rat disrupts spatial navigation and locomotion dependent upon beacon or distal cues. *Behav. Brain. Res.* 18, 11-29.
- Williams, G.V., Goldman-Rakic, P.S., 1995. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature.* 376, 572--575.
- Williams, M.J., Adinoff, B., 2008. The role of acetylcholine in cocaine addiction. *Neuropsychopharmacol.* 33, 1779-1797.
- Winters, B.D., Saksida, L.M., Bussey, T.J., 2010. Implications of animal object memory research for human amnesia. *Neuropsychol.* 48, 2251–2261.
- Wiskerke, J., Pattij, T., Schoffelmeer, A.N., De Vries, T.J., 2008. The role of CB1 receptors in psychostimulant addiction. *Addict. Biol.* 13, 225-238.
- Yovel, G., Yovel, I., Levy, J., 2001. Hemispheric asymmetries for global and local visual perception: Effects of stimulus and task factors. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 27, 1369–1385.





**Universidade de Brasília**  
Instituto de Ciências Biológicas  
Comissão de Ética no Uso Animal

Brasília, 15 de dezembro de 2016.

## DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto intitulado "EFEITO DA COCAÍNA NA MEMÓRIA ESPACIAL DE PRIMATAS NÃO-HUMANOS (*CALLITHRIX PENICILLATA*) E SUA RELAÇÃO COM A ATIVIDADE NEURONAL AVALIADA VIA TEMPERATURA TIMPÂNICA.", UnBDOC n.º 66745/2016, sob responsabilidade da Professora Marília Barros foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal (CEUA) da Universidade de Brasília. Este projeto foi aprovado para utilização de: *Callithrix penicillata* (15). A presente aprovação é válida pelo período de 1º/02/2017 a 1º/02/2020.



*ufpava*

Prof. Dra. Paula Diniz Galera  
Coordenadora da CEUA – UnB



\*Este documento se restringe à avaliação ética do projeto supracitado e não substitui outras licenças e permissões que porventura se façam necessárias.