

André Wagner Carvalho de Oliveira

INFLUÊNCIA DO SEXO E DA MODULAÇÃO FARMACOLÓGICA DA VIA COLINÉRGICA E GLUTAMATÉRGICA NA MEMÓRIA DE RECONHECIMENTO DE OBJETOS DE PRIMATAS NÃO-HUMANOS (*CALLITHRIX PENICILLATA*).

Brasília, 2020.

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

André Wagner Carvalho de Oliveira

**INFLUÊNCIA DO SEXO E DA MODULAÇÃO FARMACOLÓGICA DA VIA
COLINÉRGICA E GLUTAMATÉRGICA NA MEMÓRIA DE RECONHECIMENTO
DE OBJETOS DE PRIMATAS NÃO-HUMANOS (*CALLITHRIX PENICILLATA*).**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde (área: Farmacologia, Toxicologia e Produtos Naturais) pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Orientadora: Prof^a Dr^a Marília Barros

Brasília
2020

André Wagner Carvalho de Oliveira

INFLUÊNCIA DO SEXO E DA MODULAÇÃO FARMACOLÓGICA DA VIA COLINÉRGICA E GLUTAMATÉRGICA NA MEMÓRIA DE RECONHECIMENTO DE OBJETOS DE PRIMATAS NÃO-HUMANOS (*CALLITHRIX PENICILLATA*).

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde (área: Farmacologia, Toxicologia e Produtos Naturais) pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Marília Barros (presidente)

Universidade de Brasília

Prof Dr Fábio Viegas Caixeta

Universidade de Brasília

Profª Drª Márcia Renata Mortari

Universidade de Brasília

Prof Dr Rafael P Souto Maior (suplente)

Universidade de Brasília

Brasília

2020

Dedico este trabalho a Christian Costa (in memorian), que tinha profundo amor à ciência e à busca pelo conhecimento, deixando um legado em meu coração e em de muitos outros.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha orientadora Prof. Dra. Marília Barros por dar uma chance a um aluno de graduação que já gostava muito de pesquisa, mas não tinha muita experiência na área. Obrigado por me ensinar tanto nesses últimos três anos. Sua dedicação à docência e pesquisa se fazem evidentes e me inspiram muito. Saio desse mestrado entendendo muito mais de como funciona a academia e ciência e parte disso se deve a você.

Quero agradecer também à minha família, que sempre me deu suporte moral para que eu realizasse esse curso. Aos meus pais Pio Wagner e Maria Amélia, que nunca nem chegaram a fazer graduação, mas entendem que a educação é um dos meios para a transformação de vidas. Vocês são o motivo de eu estar onde eu estou e ter conquistado o que conquistei até aqui. Serei eternamente grato. Agradeço também às minhas irmãs Priscila e Rebeca, ao meu irmão Jonatas, à minha cunhada Jakeline, ao meu cunhado Laérgele e ao meu sobrinho João, que me apoiaram das mais diversas formas nesses últimos dois anos. Um agradecimento especial à Priscila, que sempre me acolheu, no sentido literal e figurativo, e que é um dos motivos de eu nunca ter desistido de mim mesmo. No amor, há sempre coragem.

Ao grupo de pesquisa que me auxiliou não somente nos experimentos, mas que também serviu como uma rede de apoio pessoal: Clara, Fernando e Jéssica Lohana. Nossas conversas e reflexões me fizeram (e fazem) crescer muito e espero que nosso companheirismo perdure. Meu profundo agradecimento à Jéssica Lohana, que me conhece há quase 8 anos e tem me inspirado a ser uma melhor pessoa (e cientista) a cada dia. À minha primeira estagiária Jéssica do Vale, que me inspirou a querer impactar a vida das pessoas por meio da ciência.

À equipe do Centro de Primatologia: aos veterinários Antonizete e Juliana, e aos tratadores Almir, Geinaldo e Lindionor. Sem a ajuda de cada um de vocês, a parte experimental desse trabalho não poderia ser concluída.

Aos meus amigos de vida e caminhada que, nesses dois anos, porém não somente neles, se tornaram uma peça importante na minha vida e me ajudaram a concluir essa dissertação das mais diversas formas. A vocês: Adriadne, Amanda, Antônio, Beatriz, Felipe, Geisa, Genilson, Guilherme, Isabella, Murillo, Rebeca, Renata, Vanessa e Wesley. Vocês alegam

os meus dias e fazem com que a minha existência nesse planeta tenha sentido. Que venham muitos mais anos de amizade onde quer que estejamos.

À Universidade de Brasília, que foi o meu lar científico durante a graduação e que continuou o sendo durante o mestrado. Serei eternamente grato à instituição por ter me proporcionado experiências que mudaram minha vida e moldaram o pesquisador que eu quero ser. Fazer parte de uma das melhores universidades do Brasil é um privilégio.

Por último, gostaria de agradecer à agência de fomento CAPES, a qual me concedeu uma bolsa-auxílio para que esse projeto fosse realizado. Sem o apoio financeiro, eu não poderia me dedicar integralmente a esse estudo. Que, mesmo com o sucateamento da pesquisa e educação pelos últimos governos, mais pessoas tenham essa oportunidade.

“Those who cannot remember the past are condemned to repeat it”.

(George Santayana)

“Se a educação sozinha não transforma a sociedade, sem ela, tampouco, a sociedade muda.”

(Paulo Freire)

RESUMO

A memória de reconhecimento é definida como a habilidade em saber que algo já foi identificado anteriormente, seja um estímulo individual ou um evento. Há diversas metodologias para o estudo da memória de reconhecimento, sendo uma das mais usadas o teste de Reconhecimento Espontâneo de Objetos (REO). Essa tarefa comportamental é baseada na preferência natural do indivíduo em explorar itens novos, havendo possivelmente uma diferença entre os sexos a depender do tipo de reconhecimento necessário para a tarefa. Apesar de amplamente empregado em roedores, esse teste ainda não foi transposto para uso em primatas não-humanos (PNH). Além disso, a modulação da via colinérgica pode afetar a memória no teste de REO. O bloqueio de receptores muscarínicos com escopolamina (ESC) gera um efeito amnésico, enquanto inibidores da acetilcolinesterase, como a donepezila (DNP), tem efeito pró-mnésico por aumentarem os níveis sinápticos de acetilcolina. Ademais, a via glutamatérgica também parece estar envolvida, visto que o antagonismo da via com MK-801 (MK) prejudica o desempenho no teste de REO. Assim, o objetivo do presente trabalho foi adaptar o teste de REO para uso em PNH, comparando o desempenho de micos-estrela adultos (*Callithrix penicillata*) machos e fêmeas. Avaliou-se também o efeito de um fármaco anticolinérgico (ESC), colinérgico (DNP) e antiglutamatérgico (MK) no desempenho de micos-estrela nesse mesmo teste. Os animais foram submetidos a uma sessão de habituação de 10 min e depois ao teste de REO. A tarefa foi composta por uma sessão treino de 10 min, em que foram apresentados dois objetos idênticos, e uma sessão teste também de 10 min, realizada depois de 6 h. Na sessão teste, um dos itens foi substituído por um objeto novo. O trabalho foi dividido em três experimentos. No primeiro, machos e fêmeas foram avaliados sem administração de um fármaco. No segundo os micos foram divididos aleatoriamente em três grupos (salina, ESC ou DNP+ESC). No último experimento os sujeitos receberam salina, MK ou DNP+MK. Os resultados indicaram que micos-estrela adultos realizam o teste de REO após um intervalo de retenção de 6 h, não havendo diferença no desempenho geral de machos e fêmeas. Quanto à latência para a 1ª exploração na sessão teste, somente as fêmeas exploraram o objeto novo mais rapidamente que o familiar. Ademais, houve um déficit na memória de REO dos micos após a administração de ESC, o qual foi revertido pela DNP, não havendo diferença entre os tratamentos em termos da latência para a 1ª exploração dos objetos. Por último, foi observado que a administração de MK também prejudicou a memória de REO dos micos, mas esse déficit não foi revertido pela DNP. Aqui, a latência para a 1ª exploração também não diferiu entre os tratamentos. Em geral, os resultados dos experimentos não foram influenciados por alterações na locomoção ou na motivação dos animais (i.e., exploração total) uma vez que esses parâmetros permaneceram constantes ao longo do teste e entre os diferentes grupos experimentais. Mas, no grupo que recebeu SAL, a memória no teste REO estava inversamente relacionada ao tempo de exploração dos objetos no treino. Portanto, como já visto em roedores, micos-estrela adultos são capazes de reconhecer objetos neutros em seu ambiente após um intervalo de retenção de pelo menos 6 h no teste de REO. O bloqueio farmacológico da via colinérgica e glutamatérgica prejudica o reconhecimento de objetos, sendo apenas o primeiro revertido por DNP. Um efeito semelhante já foi relatado em roedores submetidos ao teste de REO e em outros testes de memória em PNH. Apesar de não ter sido observado diferenças entre os sexos, o desempenho de machos e fêmeas pode ser influenciado diferentemente por certos parâmetros metodológicos no teste de REO (p.ex., intervalo de retenção, complexidade do objeto). Assim, o teste de REO demonstra ser um procedimento comportamental rápido e simples para o estudo da memória de reconhecimento em PNH, sensível a manipulações farmacológicas.

Palavras-chave: memória de reconhecimento; sexo; escopolamina; MK-801; donepezila; mico-estrela.

ABSTRACT

Recognition memory is the ability to identify that something has been seen previously, such as a specific stimulus or event. Several experimental procedures have been developed to study recognition memory, the most used being the Spontaneous Object Recognition (SOR) test. This behavioral task is based on an individual's natural preference to explore new items and depending on the type of recognition required, it may possibly be sex dependent. Although widely used in rodents, the SOR test has not yet been transposed to non-human primates (NHP). Furthermore, modulation of the cholinergic system may affect task performance. Blockade of muscarinic receptors with scopolamine (SCP) induces an amnesic effect, while acetylcholinesterase inhibitors, such as donepezil (DNZ), have a pro-mnesic effect by increasing synaptic acetylcholine levels. In addition, the glutamatergic system is also seems to be involved, as receptor antagonism with MK-801 (MK) impairs task performance. Therefore, the present study aimed to adapt the SOR task for use with NHP, comparing the performance of male and female adult marmosets (*Callithrix penicillata*). The effects of anticholinergic (SCP), cholinergic (DNZ) and antiglutamatergic (MK) compounds on the marmosets' performance was also evaluated. All animals were submitted to a 10 min habituation trial and then to the SOR test. The task consisted of a 10 min training session, in which two identical objects were presented, and a 10 min test trial, performed after 6 h. On the test trial, one of the items was replaced with a new object. The study was held in three experiments. On the first one, males and females were evaluated with no drug treatment. For the second experiment, the marmosets were randomly divided into three groups (saline, SCP or DNZ+SCP). On the last experiment, subjects received either saline, MK or DNZ+MK. The results indicated that adult marmoset monkeys can perform the SOR test after a 6 h retention interval, with no sex difference in performance. When the latency for first exploration on test trial is considered, females explored the new object quicker than the familiar one. In addition, ESC treatment decreased the marmosets' performance in the SOR task, which was reversed by DNP. Here, between-treatment differences in terms of latency to first exploration were not detected. Lastly, MK treatment also impaired the marmosets' performance on the SOR task, yet this was not reversed by DNP. Here, latency to first exploration did not differ between treatments. In general, the present results were not influenced by changes in locomotion or motivation (i.e., total exploration), as these parameters remained constant throughout the test and between groups. However, when saline was given, memory in the SOR task was negatively correlated with the time spent exploring the objects during the initial acquisition phase. Therefore, as reported in rodents, adult marmoset monkeys can recognize neutral objects in their environment after a retention interval of at least 6 h in the SOR test. Pharmacological blockade of cholinergic and glutamatergic pathways impairs object recognition, with only the former being reversed by DNZ. A similar effect has been reported in rodents submitted to the SOR test and in other types of memory tests with NHP. Although no sex differences were presently observed, male and female performance may be influenced distinctly in the SOR test according to certain methodological aspects (e.g., retention interval, object complexity). Thus, the SOR task may be a quick and simple behavioral experimental tool to study recognition memory in NHP, which is also sensitive to pharmacological manipulations.

Keywords: recognition memory; sex; scopolamine; MK-801; donepezil; marmoset monkey.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Taxonomia da memória com as áreas neurais envolvidas em cada uma delas.....	3
Figura 2. Indivíduos adultos da espécie <i>Callithrix penicillata</i> , alojados no Pavilhão de Calitriquídeos do CPUUnB.	29
Figura 3. Aparato experimental do Campo Aberto usado no procedimento.....	30
Figura 4. Representação esquemática do teste de Reconhecimento Espontâneo de Objeto (REO).	32
Figura 5. Representação esquemática do Teste de Reconhecimento Espontâneo de Objeto (REO) realizado no Experimento 2.	36
Figura 6. Representação esquemática do Teste de Reconhecimento Espontâneo de Objeto (REO) realizado no Experimento 3.	38
Figura 7. Imagens obtida das câmeras para análise dos comportamentos no software AnyMaze®.....	39
Figura 8. Tempo de exploração (média \pm e.p.m.; em segundos) dos objetos familiar e novo na sessão teste, o Índice de Discriminação (média \pm e.p.m) e a latência para a 1ª exploração (mediana \pm amplitude interquartis; em segundos) dos objetos familiar e novo na sessão teste dos micos machos (M) e fêmeas (F).....	42
Figura 9. Média (\pm e.p.m.; em segundos) do tempo total de exploração dos objetos e de locomoção nas sessões treino e teste dos micos machos (M) e fêmeas (F).....	43
Figura 10. Correlação entre a exploração total dos objetos na sessão treino (em segundos) e o valor do Índice de Discriminação calculado para a sessão teste dos micos machos e fêmeas.....	44
Figura 11. Tempo de exploração (média \pm e.p.m.; em segundos) dos objetos familiar e novo na sessão teste, o Índice de Discriminação (média \pm e.p.m) e a latência para a 1ª exploração (mediana \pm amplitude interquartis; em segundos) dos objetos familiar e novo na	

sessão teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (S), 0,05 mg/kg de escopolamina (E) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de escopolamina (D+E). 45

Figura 12. Média (\pm e.p.m.; em segundos) do tempo total de exploração dos objetos e de locomoção nas sessões treino e teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (S), 0,05 mg/kg de escopolamina (E) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de escopolamina (D+E). 46

Figura 13. Relação entre o tempo total de exploração dos objetos na sessão treino (em segundos) e o valor do Índice de Discriminação calculado para a sessão teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (sal; à esquerda), 0,05 mg/kg de escopolamina (esc; ao centro) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de escopolamina (dnp+esc; à direita). 47

Figura 14. Tempo de exploração (média \pm e.p.m.; em segundos) dos objetos familiar e novo na sessão teste, o Índice de Discriminação (média \pm e.p.m) e a latência para a 1ª exploração (mediana \pm amplitude interquartis; em segundos) dos objetos familiar e novo na sessão teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (S), 0,015 mg/kg de MK-801 (M) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de MK-801 (D+M). 48

Figura 15. Média (\pm e.p.m.; em segundos) do tempo total de exploração dos objetos e de locomoção nas sessões treino e teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (S), 0,015 mg/kg de MK-801 (M) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de MK-801 (D+M). 49

Figura 16. Correlação entre o tempo total de exploração dos objetos na sessão treino (em segundos) e o valor do Índice de Discriminação calculado para a sessão teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (sal; à

esquerda), 0,015 mg/kg de MK-801 (MK) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose
de MK-801 (dnp+MK) 50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Relação entre o tempo total de locomoção nas sessões treino/teste e o Índice de Discriminação calculado para a sessão teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (SAL), 0,05 mg/kg de escopolamina (ESC) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de escopolamina (DNP+ESC), expressa como o coeficiente r de correlação de *Pearson* (e valor de p).....47

Tabela 2. Relação entre o tempo total de locomoção nas sessões treino/teste e o Índice de Discriminação calculado para a sessão teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (SAL), 0,015 mg/kg de MK-801 ou 0,50 mg/kg de donepezila (DNP) mais a mesma dose de MK-801 (DNP+MK-801), expressa como o coeficiente r de correlação de *Pearson* (o valor de p).....50

LISTA DE ABREVIATURAS

acetil-coA:	acetil-coenzima A
ACh:	acetilcolina
AChE:	acetilcolinesterase
AMPA-R:	receptor de ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
BuChE:	butirilcolinesterase
Ca ²⁺ :	cálcio
CA:	Campo Aberto
CEUA:	Comissão de Ética no Uso Animal
ChAT:	colina acetiltransferase
CHT:	transportador de colina de alta afinidade
CONCEA:	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
CPUnB:	Centro de Primatologia da Universidade de Brasília
DA:	Doença de Alzheimer
DMS:	teste de escolha de acordo com o modelo
DNMS:	teste de escolha diferente do modelo
DNP:	donepezila
EAAT:	transportadores de aminoácidos excitatórios
ESC:	escopolamina
FAL/UnB:	Fazenda Água Limpa da Universidade de Brasília
Glu:	glutamato
IBAMA:	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IM:	via intramuscular
LAM:	Labirinto Aquático de Morris
LTM:	lobo temporal medial
MK:	MK-801
mPFC:	córtex pré-frontal medial
Na ⁺ :	sódio

nbM:	núcleo basal de Meynert
NMDA-R:	receptor de N-metil-D-aspartato
PNH:	primatas não-humanos
REO:	Reconhecimento Espontâneo de Objetos
ROC:	Reconhecimento Objeto-Contexto
ROL:	Reconhecimento Objeto-Lugar
ROT:	Reconhecimento de Ordem Temporal
SAL:	solução salina
SC:	via subcutânea
SNC:	Sistema Nervoso Central
$t_{1/2}$:	meia-vida de eliminação
TGI:	trato gastrointestinal
$T_{máx}$:	tempo de concentração plasmática máxima
VAcHT:	transportadores vesiculares de acetilcolina
V_d :	volume de distribuição
VGlUT:	transportadores vesiculares de Glu
VPC:	tarefa de comparação visual pareada

SUMÁRIO

1. Introdução.....	1
1.1. Aspectos gerais da memória.....	1
1.2. Memória de reconhecimento.....	6
1.2.1. Teste de Reconhecimento Espontâneo de Objetos (REO).....	10
1.2.2. Influência do sexo no teste de REO.....	12
1.3. Via colinérgica e memória.....	13
1.3.1. Modulação farmacológica da via colinérgica com escopolamina.....	15
1.3.2. Modulação farmacológica da via colinérgica com donepezila.....	17
1.4. Via glutamatérgica e memória.....	18
1.4.1. Modulação farmacológica da via glutamatérgica com MK-801.....	20
1.5. Micos como modelos animais para o estudo da memória.....	22
2. Objetivos.....	25
2.1. Objetivo geral.....	25
2.2. Objetivos específicos.....	25
3. Relevância do Estudo.....	26
4. Materiais e Métodos.....	28
4.1. Aspectos éticos.....	28
4.2. Sujeitos e condições gerais de alojamento.....	28
4.3. Aparato experimental.....	29
4.4. Teste de Reconhecimento Espontâneo de Objetos (REO).....	31
4.5. Objetos-teste.....	33
4.6. Fármacos empregados.....	34
4.7. Procedimento experimental.....	34
4.7.1. Experimento 1: Desempenho geral e influência do sexo no teste de REO.....	34
4.7.2. Experimento 2: Efeito da ESC e DNP no teste de REO.....	35
4.7.3. Experimento 3: Efeito do MK-801 e da DNP no teste de REO.....	36

4.8. Registro e análise dos dados.....	38
4.9. Análise estatística.....	40
5. Resultados.....	42
5.1. Experimento 1: Desempenho geral e influência do sexo no teste de REO.....	42
5.2. Experimento 2: Efeito da ESC e DNP no teste de REO.....	45
5.3. Experimento 3: Efeito do MK-801 e da DNP no teste de REO.....	48
6. Discussão.....	51
6.1. Desempenho geral e influência do sexo no teste de REO.....	51
6.2. Efeito da ESC e DNP no teste de REO.....	57
6.3. Efeito do MK-801 e da DNP no teste de REO.....	62
7. Conclusão.....	68
8. Referências Bibliográficas.....	70
9. Anexo 1: Declarações emitidas pela CEUA.....	102

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos gerais da memória

A memória é definida como a capacidade em adquirir, guardar e usar uma determinada informação sobre o mundo (AMADIO e cols., 2004). O fenômeno em questão, sob um ponto de vista comportamental, também é entendido como a preservação de um comportamento aprendido ao longo do tempo. Portanto, é indicado pela mudança (ou ausência de mudança) após um intervalo entre o primeiro aprendizado e a ocasião-teste de resposta experimental (TANILA, 2018). Processos mnemônicos são observados na natureza de diversas formas, seja na organização e interação social (GONG e cols., 2019); no comportamento exploratório e predatório e na identificação de coespecíficos (HOCHNER e cols., 2006); ou na adaptação de animais ao seu ambiente via uso de mapas cognitivos (AGRAWAL, 2001; BERMUDEZ-RATTONI, 2014). Em primatas não-humanos (PNH), há indícios de que funções mnemônicas se especializaram a partir de técnicas de forrageamento/obtenção de alimento (ROSATI e cols., 2014). Contudo, a memória só atingiu níveis mais complexos em humanos (SQUIRE, 2004).

A memória não se trata de um processo único, podendo ser dividida em aquisição, consolidação e evocação. A aquisição é o período em que o indivíduo é primeiramente exposto à experiência ou estímulo a ser lembrado (ABEL e LATTAL, 2001). A consolidação, por si só, é entendida como um processo lento e adaptativo a nível sináptico e cerebral, o qual necessita de alterações endógenas para fortalecer o traço mnemônico (MCGAUGH, 2000). Dessa forma, a partir de modificações celulares, a informação é armazenada para ser utilizada a longo prazo. O processo de consolidação pode transcorrer de minutos a horas e dias (DUDAI e cols., 2015). Em diversas situações, um indivíduo deve se recordar da informação aprendida e esse fenômeno é chamado de evocação. Dessa forma, ela é definida como um processo de autoavaliação da memória e de uso da informação consolidada. Em seres vivos, a evocação pode ser vista na mudança de um comportamento

ou na adequação a um determinado padrão. Quando uma certa memória é evocada, ela pode levar à formação de novas lembranças que são causadas pelo próprio contexto de evocação (ABEL e LATTAL, 2001). Esse fenômeno é comumente chamado de reconsolidação. Trata-se de um processo ativo em que novas sinapses estão sendo geradas, sendo que a nova memória poderá suprimir a anterior (ALBERINI, 2011; DUDAI e cols., 2015; FROHARDT e cols., 2000; WILSON e cols., 1995).

O estudo experimental da memória em atividades diárias pôde elucidar que esta é um processo composto por mais de uma fase. Hermann Ebbinghaus foi um dos pioneiros na análise instrumental do estudo da memória por meio da aquisição de uma série de sílabas. Em suas observações, percebeu que se lembrar de novas informações em um primeiro momento não o certificava de que elas poderiam ser evocadas posteriormente (EBBINGHAUS, 2013). Esses achados permitiram com que a memória começasse a ser tratada como um processo que ocorre a curto e longo prazo (Figura 1; SQUIRE e WIXTED, 2011).

A memória de curto prazo, portanto, se trata de um fenômeno que faz referência a experiências recém-vividas e conhecimentos adquiridos há pouco tempo (ATKINSON e SHIFFRIN, 1968; VESELIS, 2015). Em contrapartida, a memória de longo prazo é definida como um armazenamento de conhecimento adquirido que pode durar por toda a vida. Outra diferença apontada entre os dois tipos de memória é a capacidade de armazenamento. Em lembranças mais curtas, o conhecimento adquirido decai exponencialmente em função do tempo. Para as memórias que perduram mais, é armazenada uma quantidade ilimitada de informações (COWAN, 2009). Um exemplo de memória de curto prazo seria a recordação de uma sequência pequena de letras ou números; e, para a de longo prazo, a própria data de aniversário.

Há ainda a memória operacional, também chamada de memória de trabalho. Quando necessário, ela é evocada para ser usada em procedimentos que necessitem de habilidades motoras e/ou intelectuais. A memória operacional guia atividades em um nível

inconsciente e não depende da quantidade de informação adquirida (CAMINA e GÜELL, 2017). Ela não se desprende totalmente da memória de curto prazo, podendo auxiliar em mecanismos processuais para a aquisição de conhecimentos de curta duração (COWAN, 2009). Contudo, também pode ser influenciada por informações de longo prazo (BADDELEY, 2010).

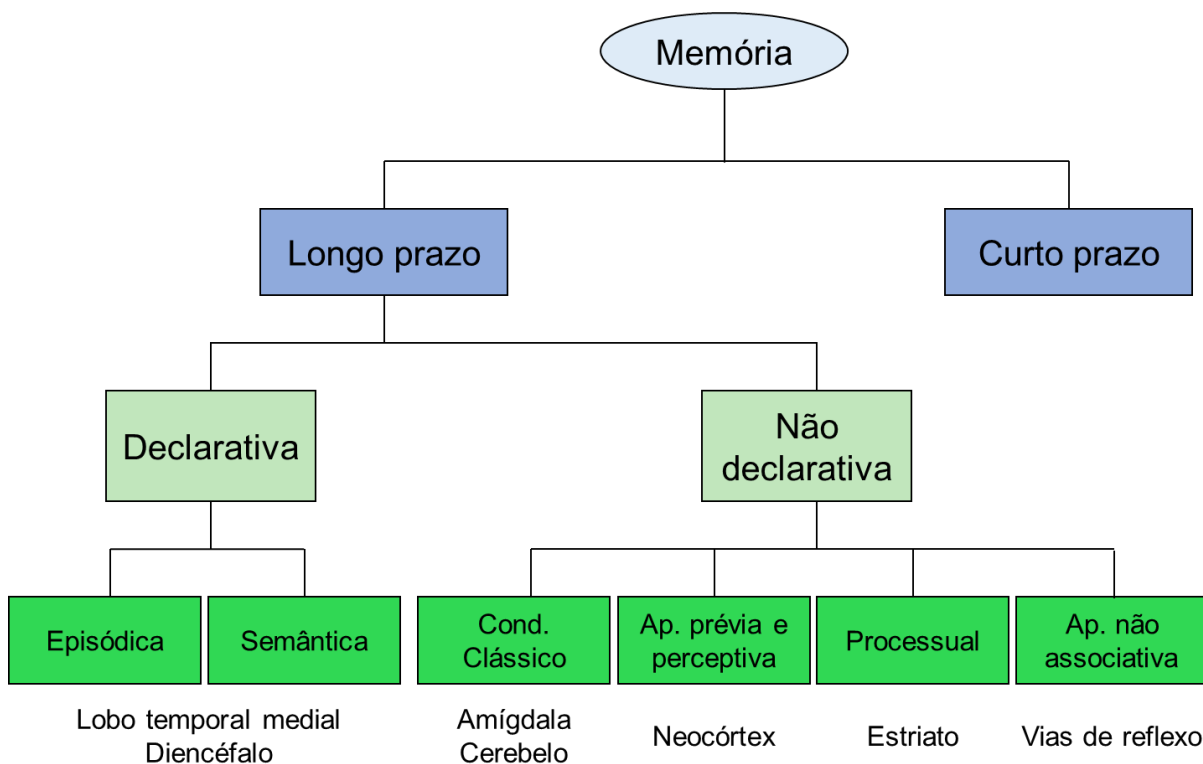


Figura 1. Taxonomia da memória com as áreas neurais envolvidas em cada uma delas. Ap.: aprendizagem; Cond.: Condicionamento. Adaptado de SQUIRE (2004).

Pesquisadores de diversas áreas têm se preocupado em entender como a memória se estruturaria no Sistema Nervoso Central (SNC). Afinal, essa função cognitiva seria composta por um fenômeno ou vários (SQUIRE e WIXTED, 2011)? Grande parcela dos conhecimentos sobre o tema se deu por estudos de lesão, sendo o maior exemplo o paciente H. M. Ele passou por uma cirurgia de ressecção bilateral do lobo temporal medial (LTM) e começou a apresentar amnésia anterógrada - não formação de novas memórias - e retrógrada - não recordação de fatos antes da cirurgia (SCOVILLE e MILNER, 1957). O

caso H. M., assim como inúmeros outros, elucidou pontos sobre a organização da memória de longo prazo, abrindo precedentes para que ela fosse dividida em declarativa (explícita) e não declarativa (procedural) (Figura 1; GRIFFITHS e cols., 1999).

A memória não declarativa é definida como uma informação expressa por meio de um desempenho, que é baseada em competências desenvolvidas pelos indivíduos, podendo ser incorporadas a diversas funções (SQUIRE, 2004; SQUIRE e WIXTED, 2011; TULVING, 1985). Para que ocorra, áreas cerebrais responsáveis por habilidades motoras e cognitivas devem ser reativadas (GASBARRI e cols., 2014). Quando um músico toca um instrumento, por exemplo, diversas áreas neurais em que o aprendizado já está consolidado são ativadas novamente (SQUIRE, 2004). A memória não declarativa é subdividida em: hábitos e habilidades, condicionamento, aprendizagem emocional, aprendizagem perceptual, além de outras formas de plasticidade comportamental, como a habituação e sensitização (SQUIRE, 2004; SQUIRE e WIXTED, 2011). O corpo estriado está envolvido nos hábitos e habilidades, o neocórtex, na aprendizagem perceptual, a amígdala, nas respostas emocionais e o cerebelo, nas esqueléticas (Figura 1; SQUIRE, 2004). A distinção entre memória declarativa e não declarativa pode ser identificada de diversas maneiras, além da neuroanatomia. Elas diferem ainda em características de operação e tipo de informação processada (TULVING, 1985). Apesar dos sistemas de memória declarativa e não declarativa operarem de forma independente, eles podem subsidiar diversos comportamentos paralelamente (SQUIRE e ZOLA, 1996; TULVING, 1985).

A memória declarativa, por outro lado, está relacionada ao conhecimento que pode ser evocado conscientemente sobre fatos e eventos, sendo descrita de forma simbólica pelo indivíduo. Dessa forma, ela está disponível para uso quando necessário, guiando o comportamento do indivíduo em uma série de contextos de forma consciente (SQUIRE, 2004; TULVING, 1985; TULVING e MARKOWITSCH, 1998). As estruturas cerebrais envolvidas nesse tipo de memória incluem áreas do LTM e do diencefalo (Figura 1), com

suas funções geralmente comprometidas em indivíduos com amnésia e demências (SQUIRE, 2004).

A memória declarativa é dividida em semântica e episódica (Figura 1). As duas categorias de memória parecem depender de estruturas do LTM e diencefálicas - tálamo, por exemplo. Supõe-se que essas estruturas neurais são responsáveis por diferentes aspectos de memórias declarativas (EICHENBAUM, 1997). Contudo, quando comparada com a semântica, a memória episódica requer a participação de mais sistemas cerebrais, como o lobo frontal (Figura 1; SQUIRE, 2004).

A memória semântica está relacionada a fatos sobre o mundo a partir de conhecimentos simbolicamente representáveis (SQUIRE, 2004; TULVING, 1985). A memória episódica tem como definição a habilidade de recuperar eventos passados bem determinados em relação ao seu conteúdo e ordem temporal e espacial (TULVING, 1972). Esse tipo de classificação é diferente da semântica, visto que é caracterizada pela experiência pessoal do indivíduo. (TULVING, 1972) fez uma analogia entre se lembrar e saber. De forma prática, o indivíduo sabe que a capital do Brasil é Brasília. Essa premissa se baseia na memória semântica. Já quando o sujeito conhece a cidade e possui experiências relacionadas a ela, a competência é do aspecto episódico da memória. A memória episódica também é caracterizada por uma viagem mental no tempo. Dessa forma, os componentes principais desse tipo de memória seriam “o que” (aconteceu), “quando” (ocorreu) e “onde” (se estabeleceu o evento) (CLAYTON e cols., 2007; GRIFFITHS e cols., 1999). Por muito tempo, houve o questionamento se animais poderiam fazer uma análise consciente de lembrança. Para fins conceituais, um fenômeno análogo em animais é referido como memória do tipo episódica (TULVING, 2005). Preconiza-se, portanto, que a memória episódica é um fenômeno puramente humano (TULVING, 1985).

1.2. Memória de reconhecimento

A memória de reconhecimento é definida como a habilidade em saber que algo já foi identificado anteriormente, seja um estímulo individual ou um evento (AMEEN-ALI e cols., 2015; BALDERAS e cols., 2015; WINTERS e cols., 2010). Assim, trata-se de um processo cognitivo fundamental para a codificação de acontecimentos e para guiar comportamentos prospectivos (AGGLETON e BROWN, 2006). Ela pode se referir tanto a estímulos visuais, quanto a outras formas sensoriais (BERMÚDEZ-RATTONI, 2004).

Essa habilidade pode estar debilitada em diversas neuropatologias. Uma delas é Doença de Alzheimer (DA), fenômeno observado tanto em PNH (CHAVOIX e cols., 2002; MEUNIER e cols., 1993), como em humanos (BARBEAU e cols., 2004; POISSONNET e cols., 2012). O mesmo tipo de memória pode estar acometido em indivíduos com Doença de Huntington (LIEW, VAN e cols., 2016) e esquizofrenia (CONKLIN e cols., 2002). Os mecanismos patofisiológicos da Doença de Parkinson também podem alterar negativamente a memória de reconhecimento (revisado em DAS e cols., 2019), a qual também pode estar alterada na depressão subclínica (RAMPONI e cols., 2010).

Alguns autores consideram que a memória de reconhecimento é um componente da memória episódica (BIRD, 2017; DUNN, 2004). Entretanto, outros defendem que elas só estão relacionadas em casos específicos (BROWN e AGGLETON, 2001; YONELINAS e LEVY, 2002). Há ainda quem defenda que ela é caracterizada por processos neurais associados à memória declarativa de uma forma geral (AMEEN-ALI e cols., 2015; SQUIRE, 2004; WINTERS e cols., 2010).

Os modelos mais conservadores definem a memória de reconhecimento como um processo único que é interligado a outros tipos de memória declarativa. Dessa forma, ela dependeria dos mesmos sistemas neurais (COWELL e cols., 2010; DONALDSON, 1996; HIRSHMAN e MASTER, 1997). Uma visão alternativa é de que ela seria subdividida em dois componentes e somente um deles seria afetado quando o sujeito possui amnésia anterógrada. Eles são: o julgamento de familiaridade do item e a recordação de informações

contextuais de espaço-tempo (BALDERAS e cols., 2015). A familiaridade estaria sintetizada na palavra “saber” (do inglês, *knowing*). Um exemplo seria reconhecer uma pessoa, mas não saber seu nome ou em qual contexto social a conheceu. A recordação, no entanto, seria resumida no termo “lembrar” (do inglês, *remembering*). Dessa forma, o indivíduo se recordaria de detalhes episódicos que remetem à pessoa encontrada (BROWN e AGGLETON, 2001).

Diversos pesquisadores defendem a *teoria de processos duais* da memória de reconhecimento (JACOBY e DALLAS, 1981; MANDLER, 1980; YONELINAS e cols., 1999). Ela surgiu a partir de estudos com animais, que apontaram que o hipocampo parece exercer uma função diferente de áreas extra-hipocampais nesse tipo de memória. Assim, a formação hipocampal parece ser importante para informações espaciais e contextuais, e estaria relacionado ao reconhecimento (AGGLETON e BROWN, 1999; EICHENBAUM e cols., 1994; GAFFAN, 1994). Lesões no hipocampo geram prejuízo em tarefas espaciais, o qual não é observado em testes de reconhecimento de objetos em sua forma mais pura (*roedores*: EICHENBAUM e cols., 2007; WINTERS e cols., 2004; *PNH*: ALVARADO e BACHEVALIER, 2005; BACHEVALIER e NEMANIC, 2008).

Por outro lado, estruturas como o córtex perirrinal seriam essenciais à familiaridade (AGGLETON e BROWN, 1999; EICHENBAUM e cols., 2007; porém ver MERKOW e cols., 2015). Dessa forma, as características individuais de um estímulo estão diretamente associadas a essa área (BALDERAS e cols., 2015). A *teoria de processos duais* é reforçada por estudos eletrofisiológicos (MILLER cols., 1991) e de lesão (MEUNIER e cols., 1993; ZOLA-MORGAN e cols., 1989).

Há ainda outras áreas implicadas na memória de reconhecimento. O córtex insular, que faz parte do neocórtex, também é apontado como uma área necessária para a consolidação da memória de reconhecimento visual e de paladar (BALDERAS e cols., 2008). Alguns estudos evidenciam o papel do córtex pré-frontal medial (mPFC, da sigla em inglês, *medial prefrontal cortex*) em processos de memória de reconhecimento em PNH

(MILLER e cols., 1996; XIANG e BROWN, 1998) e em roedores (BARKER e cols., 2007; DEVITO e EICHENBAUM, 2011).

Humanos, de uma forma geral, podem codificar milhares de estímulos em poucas horas (BRADY e cols., 2008). Dessa forma, o estudo da memória de reconhecimento se torna bastante viável. A investigação mais comum dessa função cognitiva é via pacientes com lesões, possibilitando a análise do papel das estruturas do LTM nos processos de recordação e familiaridade (MEUNIER e BARBEAU, 2013). O método de pesquisa mais predominante é composto por uma fase de estudo de um estímulo e, após um intervalo pré-determinado, a apresentação desse mesmo estímulo juntamente com novos itens. Dessa forma, o participante deve indicar a qual deles ele já foi exposto. Em humanos, há também variantes em relação ao estímulo a ser reconhecido. Esse pode ser: palavras (MEIER e cols., 2013), imagens (GLOEDE e GREGG, 2019), faces (PHILLIPS e cols., 1998), objetos (HUPBACH e cols., 2007) sinais sonoros (GLOEDE e GREGG, 2019), odores (LEVY e cols., 2004), etc.

Estudos de lesão com humanos apresentam diversas limitações, como a seleção do paciente, a qual não é randômica; o número amostral pequeno, podendo ser apenas 1 paciente; e a dificuldade de seleção de indivíduos com lesões em áreas cerebrais semelhantes (FRANK e cols., 2007; VAIDYA e BADRE, 2019). Além disso, há muitas questões éticas envolvidas, que impedem o estudo de vários tipos de comprometimentos cognitivos. Para que se tenha uma relação minuciosa entre as estruturas neurais e prejuízo de memória com um número maior de indivíduos, modelos animais devem ser utilizados (SQUIRE e WIXTED, 2011).

GAFFAN (1974) desenvolveu um teste em PNH chamado teste de *Escolha de Acordo com o Modelo* (DMS; da sigla em inglês, *delay matching to sample*). Primeiramente, um reforço alimentar é apresentado embaixo de um objeto, podendo ser obtido quando o objeto é deslocado pelo animal. Após um certo intervalo, apresenta-se um objeto adicional e o sujeito precisa identificar qual foi o objeto da fase de treinamento, demonstrando que se

recorda dele (EICHENBAUM e cols., 2007; WINTERS e cols., 2008; 2010). MISHKIN e DELACOUR (1975) modificaram o teste de DMS de uma forma que ele se tornasse uma tarefa que poderia ser facilmente aprendida por PNH. Dessa forma, os autores se pautaram na tendência natural desses animais em explorar itens novos. O teste de *Escolha Diferente do Modelo* (DNMS; da sigla em inglês, *delayed non-matching to sample*) se tornou um teste padrão para estudar memória de reconhecimento em PNH. Aqui, na fase de teste, um novo item é apresentado junto ao que já foi visto, e o indivíduo precisa deslocá-lo para receber o reforço. O intervalo entre as duas sessões é manipulável, variando de 30 s a 40 min, e o número de itens a serem recordados podem aumentar a depender do objetivo da pesquisa (BIRD, 2017; MEUNIER e BARBEAU, 2013).

A tarefa de comparação visual pareada (VPC; da sigla em inglês, *visual paired comparison*) é uma outra metodologia baseada na preferência natural por estímulos novos. Ela também é composta de uma fase treino e teste, porém não há aprendizagem de regras ou uso de um reforço atrelado à tarefa. Na primeira sessão, é apresentada uma imagem em um monitor para que o animal se familiarize. Na segunda, após um intervalo de retenção, esse item é replicado com um segundo estímulo visual, não visto anteriormente (MEUNIER e BARBEAU, 2013). Estudos revelam que o VPC pode ser mais sensível a lesões hipocâmpais do que o DNMS (NEMANIC e cols., 2004; ZOLA e cols., 2000). Contudo, a contribuição de outras áreas do LTM nessa tarefa ainda se associa ao que foi observado para o DNMS (NEMANIC e cols., 2004).

Os testes de DMS e DNMS foram adaptados para roedores. Nessa versão, algumas características experimentais tiveram que ser adaptadas, a exemplo do tipo de aparato e número de sessões (AGGLETON e cols., 1995; KESNER e cols., 1993; MUMBY e cols., 1990). Contudo, devido a algumas limitações, como o grande número de sessões de treinamento, necessidade de haver critério mínimo de acertos e dependência da motivação do animal (KINNAVANE e cols., 2015), outros tipos de testes comportamentais foram desenvolvidos (ENNACEUR e DELACOUR, 1988).

1.2.1. Teste de Reconhecimento Espontâneo de Objetos (REO)

A memória declarativa, de uma forma geral, pode ser adquirida apenas depois de uma exposição a um estímulo. Assim, diversas tarefas que analisam esse tipo de memória em animais utilizam desse princípio (WINTERS, 2010). O teste de *Reconhecimento Espontâneo de Objetos* (REO; em inglês: *spontaneous object recognition*) foi inicialmente desenvolvido por ENNACEUR e DELACOUR (1988) e se trata de uma das metodologias mais usadas para estudar a memória de reconhecimento em roedores (ANTUNES e BIALA, 2012).

A tarefa consiste, geralmente, em duas sessões. Na primeira, a sessão treino, são colocados dois objetos idênticos em locais distintos. Após um intervalo de retenção pré-estabelecido, substitui-se um dos objetos por um estímulo novo (ENNACEUR, 2010). Espera-se que os animais explorem mais o objeto novo, visto que é baseada na preferência natural em explorar itens novos no ambiente (AMEEN-ALI e cols., 2015; DERE e cols., 2007; WINTERS e cols., 2008).

O teste de REO é fundamentado em processos de familiaridade ao invés de recordação. Isso é devido à exploração do item em si ser o foco da tarefa, excluindo-se o seu contexto espacial (KINNAVANE e cols., 2015; WINTERS e cols., 2010). Ele seria considerado uma versão do VPC para roedores, visto que o teste em questão utiliza a exploração visual espontânea de PNH (WINTERS e cols., 2010).

Essa tarefa de memória de reconhecimento é útil para a investigação da memória de curto, médio e longo prazo, via manipulação do intervalo entre as duas sessões (ANTUNES e BIALA, 2012). A memória associada a apenas uma exposição é considerada muito mais vulnerável do que a que é vinculada a algum tipo de reforço (ENNACEUR e DELACOUR, 1988). Dessa forma, é um teste considerado mais sensível à manipulação farmacológica (ANTUNES e BIALA, 2012).

Como citado acima, o DNMS requer inúmeras sessões de treinamento e os sujeitos precisam estar privados de alimentação. Esses fatores podem criar vieses em relação ao

estado motivacional dos animais e ao tipo de função cognitiva que está sendo avaliada (BROWN e cols., 2012; ENNACEUR e AGGLETON, 1994; ENNACEUR e DELACOUR, 1988). Ademais, a aprendizagem de regras presente nessa tarefa possivelmente requer mais de um processo cognitivo para realizá-las. Assim, o comportamento gerado por uma manipulação farmacológica ou lesão no DNMS pode ter sido resultado dessa aprendizagem de regras e não da modificação de processos mnemônicos (ENNACEUR e MELIANI, 1992; KINNAVANE e cols., 2015). Portanto, o teste de REO é uma tarefa simples, rápida, sem necessidade de treinamento prévio e considerada menos estressante para os animais (AGGLETON e BROWN, 2006; ANTUNES e BIALA, 2012).

O teste de REO tem sido uma metodologia importante para o estudo do efeito de diversos fármacos e de lesões cerebrais em processos mnemônicos (GOULART e cols., 2010). Antagonistas colinérgicos e glutamatérgicos têm sido usados para inativar áreas como o córtex perirrinal (BARKER e cols., 2006b; WARBURTON e cols., 2003; WINTERS e BUSSEY, 2005b; c). O uso de fármacos inibidores da transmissão neuronal também pode indicar a relevância de diversas vias neurais para os processos de aquisição (WINTERS e BUSSEY, 2005a), consolidação (ABE e cols., 2004) e evocação (HANNESSON e cols., 2004) da memória de reconhecimento de objetos.

Os estudos de lesão via tarefa de REO estenderam ainda mais os resultados encontrados em PNH e roedores via DNMS, principalmente em relação à função de estruturas do LTM (revisado em WINTERS e cols., 2010). Dessa forma, pôde-se confirmar a dissociação de áreas como o hipocampo e o córtex perirrinal, assim como sua função na memória de reconhecimento (WINTERS e cols., 2004). Na grande maioria dos estudos com o teste de REO, quando o hipocampo é lesionado, não há prejuízo ao desempenho dos animais (BARKER e WARBURTON, 2011; FORWOOD e cols., 2005; GOOD e cols., 2007).

A memória de reconhecimento de objetos também pode ser avaliada por meio de um componente espacial. Desse modo, DIX e AGGLETON (1999) desenvolveram o teste de Reconhecimento Objeto-Lugar (ROL). A principal distinção entre essa tarefa e a de REO é

que, na fase teste, um dos dois objetos idênticos apresentados na sessão treino é deslocado para outro lugar do aparato. Espera-se que aqui o objeto no novo local seja mais explorado (BARKER e cols., 2007; BARKER e WARBURTON, 2011; BUSSEY e cols., 2000). Uma outra abordagem seria o teste de Reconhecimento de Ordem Temporal (ROT). Nessa tarefa, durante a sessão teste, roedores têm a tendência de explorar mais o estímulo primeiramente visto (MITCHELL e LAICONA, 1998). Há ainda o teste de Reconhecimento Objeto-Contexto (ROC). Na última fase, os indivíduos são submetidos a dois itens, mas apenas um deles está no contexto apresentado inicialmente. Dessa forma, os sujeitos exploram mais o item em um contexto novo (ROBERTSON e cols., 2015).

O teste de REO vem sendo usado em várias espécies de roedores (HEGAB e cols., 2018; REGER e cols., 2009). Todavia, somente nos últimos anos foi adaptado para espécies não-roedoras, como em coelhos (HOFFMAN e BASURTO, 2013; THOMPSON e cols., 2005), suínos (KORNUM e cols., 2007; MOUSTGAARD e cols., 2002; SØNDERGAARD e cols., 2012) e peixes (LUCON-XICCATO e DADDA, 2014; MAY e cols., 2016; MILETTO PETRAZZINI e cols., 2012). A tarefa de REO, até o presente momento, é inédita em PNH. Contudo, experimentos recentes aplicaram o teste de ROL em micos-estrela (MELAMED e cols., 2017a; b; VANNUCHI e cols., 2020).

1.2.2. Influência do sexo no teste de REO

Há diversas evidências que demonstram que mamíferos do sexo masculino e feminino diferem em aspectos neurais e comportamentais, observados em ensaios pré-clínicos e clínicos (CAHILL, 2006). Os esteroides gonadais alteram a anatomia e função do SNC desde muito cedo no seu desenvolvimento, podendo gerar mudanças a nível comportamental na fase adulta (DUFF e HAMPSON, 2001; LUINE, 2014).

Mulheres podem ter um desempenho melhor do que homens em testes de memória operacional (DUFF e HAMPSON, 2001 porém ver KAUFMAN, 2007; SPECK e cols., 2000),

sendo também superiores no reconhecimento de faces (HEISZ e cols., 2013) e de objetos (SILVERMAN e EALS, 1992). Contudo, homens demonstram melhor memória operacional relacionada a aspectos espaciais (VOYER e cols., 2017 porém ver BANTA LAVENEX e LAVENEX, 2010; KOBER e NEUPER, 2011). Roedores machos também apresentam melhor desempenho em tarefas desse cunho (BLOKLAND e cols., 2006; JONASSON, 2005).

Assim como em outras tarefas cognitivas, uma diferença entre os sexos já foi relatada para o teste de REO. Há indícios de que roedores fêmeas podem ter um melhor desempenho do que machos em diversos intervalos de retenção (BECK e LUINE, 2002; BETTIS e JACOBS, 2009, 2013; GHI e cols., 1999; PODHORNA e BROWN, 2002; SAUCIER e cols., 2007; SUTCLIFFE e cols., 2007). Em contrapartida, pode haver uma vantagem masculina no mesmo teste para camundongos (FRICK e GRESACK, 2003). Há ainda dados que indicam que não há divergências comportamentais entre os sexos no teste de REO para diversas espécies (*peixes*: LUCON-XICCATO e DADDA, 2016; *camundongos*: BENICE e cols., 2006; *roedores do gênero Eospalax*: HEGAB e cols., 2018).

1.3. Via colinérgica e memória

A transmissão colinérgica depende de proteínas envolvidas na síntese, estocagem, transporte e degradação do neurotransmissor acetilcolina (ACh; FERREIRA-VIEIRA e cols., 2016). A síntese se dá em neurônios colinérgicos a partir de acetil-coenzima A (acetil-CoA) e colina, pela ação da colina acetiltransferase (ChAT). A ACh é armazenada por transportadores vesiculares de acetilcolina (VAcHT), sofrendo exocitose posteriormente (DEIANA e cols., 2011; POTTER, 1970).

A ACh é rapidamente inativada na fenda sináptica pela acetilcolinesterase (AChE), enzima geralmente presente na membrana plasmática de neurônios (DEIANA e cols., 2011). Assim que a ACh é hidrolisada, cerca de 50% da colina derivada da hidrólise é recuperada

por recaptação pelo transportador de colina de alta afinidade (CHT) dependente de sódio (Na⁺; ABREU-VILLAÇA e cols., 2011).

Quando na fenda sináptica, a ACh pode ativar seus receptores. Os receptores de ACh são divididos, de acordo com a afinidade de agonistas e sua ação, em nicotínicos e muscarínicos (FERREIRA-VIEIRA e cols., 2016). Os receptores nicotínicos fazem parte de uma família de canais iônicos pentaméricos seletivos a cátions (DEIANA e cols., 2011). Assim que são ativados, há um aumento da permeabilidade celular a cátions, resultando em despolarização e excitação celular (ABREU-VILLAÇA e cols., 2011; DEIANA e cols., 2011). Os receptores nicotínicos podem ser expressos em diferentes regiões do SNC, assim como nos gânglios e músculos (COOPER e cols., 1991; WONNACOTT, 1997). No SNC, a sua ativação leva à liberação de diversos neurotransmissores (RADCLIFFE e DANI, 1998; WONNACOTT, 1997).

Já os receptores muscarínicos são receptores acoplados à proteína G, com sete domínios transmembrana que modulam diversos canais iônicos. Foram descritas cinco isoformas (M1-M5), as quais diferem entre si no tipo de proteína G que se ligam. Em consequência disso, o tipo de resposta intracelular que desencadeiam muda de acordo com o subtipo (CAULFIELD e BIRDSALL, 1998). Os tipos M1, M3 e M5 produzem uma resposta celular excitatória (ABREU-VILLAÇA e cols., 2011), enquanto os tipos M2 e M4 causam uma diminuição da excitabilidade celular (ABREU-VILLAÇA e cols., 2011; DEIANA e cols., 2011; FELDER, 1995). Os receptores do tipo M1/M3/M5 estão majoritariamente localizados nas pós-sinapses. Os do tipo M2/M4 são encontrados na pré-sinapse, atuando como auto receptores (PORTER e cols., 2002).

Neurônios colinérgicos estão distribuídos por várias regiões no SNC. Alguns deles são neurônios de projeção, que conectam duas regiões neurais. O grupo de neurônios mais conhecidos são os do prosencéfalo basal (BLAKE e BOCCIA, 2018). Dessa área, os neurônios projetam para o núcleo basal de Meynert (nbM), o qual é responsável pela

maioria das projeções que vão para o córtex e tálamo (NEES, 2015). O nbM está envolvido na fisiopatologia da DA (KLINKENBERG e BLOKLAND, 2010; LIU e cols., 2015).

O papel da ACh nos processos de memória e aprendizagem tem sido amplamente estudado. Sugere-se que esse neurotransmissor tem um papel importante no hipocampo, onde participa nos processos de aquisição e evocação de informações. Nesse modelo, chamado de hipótese colinérgica, a alta concentração de ACh facilitaria a aquisição de novas memórias, enquanto sua baixa concentração seria responsável pela evocação de memórias anteriores (KLINKENBERG e BLOKLAND, 2010). Mecanismos colinérgicos estão envolvidos na plasticidade sináptica no córtex perirrinal pela modulação do processo de consolidação (BALDERAS e cols., 2012; DERE e cols., 2007). Percebe-se, portanto, que a ACh é necessária para a aquisição e consolidação de uma informação recente (para mais detalhes ver BALDERAS e cols., 2015; BROWN e cols., 2012).

A administração sistêmica de antagonistas de ACh modula negativamente a memória de reconhecimento em humanos (ROBBINS e cols., 1997), PNH (AIGNER e MISHKIN, 1986; AIGNER e cols., 1991) e roedores (BARTOLINI e cols., 1996; HUSTON e AGGLETON, 1987; PITSIKAS e cols., 2001). O efeito oposto também é observado, visto que a administração de um inibidor da AChE melhorou o reconhecimento visual tanto em humanos (FUREY e cols., 2000), quanto em PNH (AIGNER e MISHKIN, 1986). A lesão de inervações colinérgicas por meio de imunotoxinas também gera um déficit de memória de reconhecimento em PNH (TURCHI e cols., 2005) e roedores (WINTERS e BUSSEY, 2005b).

1.3.1. Modulação farmacológica da via colinérgica com escopolamina

Agentes colinérgicos interferem em processos de memória de reconhecimento (AIGNER e cols., 1991; BARTOLINI e cols., 1996; PITSIKAS e cols., 2001). Dessa forma, no presente estudo, foi investigado o efeito de substâncias como a escopolamina (ESC) e a donepezila (DNP) nessa função cognitiva. A ESC é um antagonista competitivo não-seletivo

de receptores muscarínicos, tendo ação central e periférica (ANTOR e cols., 2014). Se administrada por via oral ou subcutânea (SC), sua absorção é rápida. Em humanos, a ESC atinge o tempo de concentração plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) em cerca de 30 min quando administrada oralmente (EBERT e cols., 2000). Para a via SC, o $T_{m\acute{a}x}$ é 15 min (EBERT e cols., 1998). Já para a via intramuscular (IM), está em torno de 20 min (EBERT e cols., 2001). A ESC atravessa a barreira hematoencefálica e sua meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de aproximadamente 9,5 h. Ela é metabolizada no fígado e excretada na urina (RENNER e cols., 2005).

Clinicamente, a ESC é usada principalmente para a profilaxia da náusea e êmese induzidos pela anestesia (PERGOLIZZI JR e cols., 2012; POWELL-DUNFORD e BUSHBY, 2017). Ela também pode ser usada como um antiespasmódico, no tratamento sintomático da síndrome parkinsoniana e em outras condições em que se deseja os seus efeitos anticolinérgicos depressores do SNC (MAGGI e MELI, 1983; ZHANG e cols., 2016). Os efeitos adversos mais comuns são: tontura, amnésia, vertigem e fadiga (RENNER e cols., 2005).

Além disso, a ESC é amplamente usada como modelo farmacológico experimental de dano cognitivo (MORE e cols., 2016). Em humanos, os danos cognitivos observados foram reversíveis e dose-dependente (EBERT e cols., 1998). Assim como em outros modelos, o efeito desse agente colinérgico parece atuar na aquisição vs. evocação, com uma amnésia que pode perdurar até 24 h (PETERSEN, 1977). Associadamente, a ESC prejudica tarefas de memória operacional espacial em roedores (ESTAPÉ e STECKLER, 2002) e PNH (AIGNER e MISHKIN, 1986). Em tarefas de reconhecimento como o DNMS, esse agente colinérgico já foi administrado central (TANG e AIGNER, 1996; TANG e cols., 1997) e sistemicamente (RUPNIAK e cols., 1991; RUPNIAK e cols., 1997).

Diversos autores têm atestado o efeito amnésico da ESC na tarefa de REO. Esse fármaco, quando administrado antes da sessão treino, compromete a formação da memória (TINSLEY e cols., 2011; WARBURTON e cols., 2003; WINTERS e cols., 2006). Entretanto,

o seu uso antes da sessão teste não provocou alterações nos níveis de exploração. Ademais, o antagonismo da transmissão colinérgica poderia até facilitar o processo de reconhecimento quando a administração ocorre horas após a fase treino (WINTERS e cols., 2006). O dano a esse processo mnemônico parece ser mais proeminente quando o intervalo de retenção é curto em comparação com os mais longos (TINSLEY e cols., 2011 porém ver WINTERS e cols., 2006).

1.3.2. Modulação farmacológica da via colinérgica com donepezila

A DNP é um inibidor reversível da AChE. Dessa forma, ela impede a hidrólise desse neurotransmissor, amplificando seus efeitos farmacológicos (ANAND e SINGH, 2013). Esse fármaco colinérgico apresenta um perfil farmacodinâmico mais interessante do que outros inibidores da AChE. Estima-se que a seletividade *in vitro* seja maior para essa enzima do que para a butirilcolinesterase (BuChE; KRYGER e cols., 1999; SUGIMOTO e cols., 1995). O perfil farmacocinético e biodisponibilidade desse fármaco também são atrativos, visto que pode ser administrado uma vez ao dia, tendo $t_{1/2}$ de 70 h (MIHARA e cols., 1993; SUGIMOTO e cols., 1995). Caso seja administrado oralmente, atinge o pico de ação em 4 h e seu tempo de ação terapêutica é estimado em 15 dias (PEPEU e GIOVANNINI, 2009; YOO e cols., 2007). O volume de distribuição (V_d) da DNP é baixo, sendo amplamente ligada a proteínas plasmáticas. Esse inibidor da AChE é biotransformado em diversos metabólitos pelas enzimas CYP2D6 e CYP3A4. A sua rota primária de eliminação é a renal, seguida pela fecal (GREIG, 2015).

A DNP é amplamente utilizada no tratamento da DA na fase moderada a avançada (CROWELL e cols., 2006). Assim sendo, é eficaz tanto na manutenção da cognição, quanto da qualidade de vida desses pacientes (BURNS e cols., 1999; YOO e cols., 2007). Há melhora em pacientes saudáveis em testes de destreza manual (BUCHANAN e cols., 2003), tarefas complexas (YESAVAGE e cols., 2002) e evocação de palavras com valor semântico (FITZGERALD e cols., 2008). Por ser pouco seletiva à BuChE, seus efeitos colinérgicos

periféricos são mais brandos (VILLALOBOS e cols., 1995). Não foram relatadas toxicidade renal ou hepática, diferentemente da tacrina (YOO e cols., 2007). Os efeitos adversos mais comuns são: náuseas, vômitos, diarreia e insônia (ROGERS e cols., 1998).

O uso da DNP gerou uma melhora cognitiva em um modelo de amnésia induzido por ESC em macacos *rhesus* quando testados em tarefas de reconhecimento e discriminação visual (LANGE e cols., 2015; RUPNIAK e cols., 1997). Quando PNH dessa mesma espécie foram testados em um paradigma DMS, o desempenho também melhorou (CALLAHAN e cols., 2013). Evidências experimentais demonstram que a DNP exibe efeito pró-mnésico em animais lesionados quando avaliados em testes de memória operacional e de referência (DAWSON e IVERSEN, 1993). A DNP, sob dose aguda e crônica, melhora o desempenho de roedores no labirinto aquático de Morris (LAM; SPOWART-MANNING e STAAY, VAN DER, 2005). A DNP também melhorou o desempenho de roedores no teste de REO de uma maneira dose-dependente (CALLAHAN e cols., 2013). Caso esse agente colinérgico seja administrado antes (PRICKAERTS e cols., 2005) ou logo após (AKKERMAN e cols., 2016) da fase treino, os animais apresentam melhor desempenho nesse teste.

1.4. Via glutamatérgica e memória

O glutamato (Glu) é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro de mamíferos. Portanto, é crucial para a comunicação de praticamente todas as redes neurais no SNC (GASPARINI e GRIFFITHS, 2013). O ciclo de síntese e degradação do Glu ocorre entre neurônios e células da glia, em um fenômeno conhecido como ciclo glutamato-glutamina (MCKENNA, 2007). Esse neurotransmissor também pode ser sintetizado a partir de glicose e alfa-cetoglutarato (MARMIROLI e CVALETTI, 2012). As células gliais produzem glutamina, que, quando metabolizada pela glutaminase, é transformada em Glu. O Glu é armazenado em vesículas por meio de transportadores vesiculares de Glu (VGluT), sendo o conteúdo da vesícula posteriormente liberado na fenda sináptica (MINAMI e cols., 2001; SHIGERI e cols., 2004).

Assim que liberado, o Glu pode atuar em seus receptores. Eles são divididos em ionotrópicos, os quais são canais permeáveis a cátions, e em metabotrópicos, que são receptores acoplados à proteína G (VIKELIS e MITSIKOSTAS, 2007). Já foram descritos três famílias de receptores ionotrópicos a partir de seus ligantes e perfil genotípico: o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA-R), o receptor de ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropionico (AMPA-R) e o receptor cainato (MARMIROLI e CAVALETTI, 2012; MELDRUM, 2000). Todos esses receptores são formados por quatro subunidades transmembrana, com variações em sua expressão que produzem suas próprias características (YOGEE SWARI e cols., 2009). Dos receptores ionotrópicos, o mais estudado é o NMDA-R. Quando ativado, ele permite a entrada de diversos cátions, sendo o mais importante para modelos neurofisiológicos o cálcio (Ca^{2+} ; JOHNSON e ASCHER, 1987). Enquanto o AMPA-R e o receptor cainato são responsáveis pela transmissão sináptica excitatória, o NMDA-R é envolvido principalmente em processos de plasticidade sináptica (BEAR e MALENKA, 1994). Dessa forma, a ativação de NMDA-R é necessária para que haja alterações em diversas áreas cerebrais (MARTIN e cols., 2000).

Os receptores metabotrópicos, por sua vez, são divididos em três grupos (I, II e III), sendo subdivididos em oito tipos de receptores a depender de suas cascatas intracelulares, homologia de sequência e farmacologia (GASPARINI e GRIFFITHS, 2013; HEUSS e cols., 1999). Os receptores do grupo I são majoritariamente localizados pós-sinápticamente, enquanto os dos grupos II e III são pré-sinápticos, atuando como auto-receptores (NEUGEBAUER e CARLTON, 2002; SCHOEPP e cols., 1999).

O excesso de Glu na fenda sináptica é re-captado por proteínas transmembrana chamadas de transportadores de aminoácidos excitatórios (EAAT, da sigla em inglês, *excitatory amino acid transporters*). Esses transportadores estão presentes tanto nos botões sinápticos de neurônios, quanto nas membranas de células da glia (KANAI e HEDIGER, 2004; KUGAYA e SANACORA, 2005; O'SHEA, 2002) A ação dos EAATs é de extrema importância, visto que é por meio deles que o Glu para de agir em células neurais,

protegendo-as contra seus efeitos excitotóxicos (MINAMI e cols., 2001). Depois que o Glu é internalizado, ele é convertido em glutamina novamente pela ação da glutamina sintetase nas células da glia (SANACORA e cols., 2008; YOGEE SWARI e cols., 2009).

A via glutamatérgica, diferentemente da via colinérgica, é amplamente distribuída no SNC. Contudo, receptores ionotrópicos para Glu podem ser encontrados em regiões específicas. As áreas com maior densidade de NMDA-R e AMPA-R são: córtex cerebral, hipocampo, amígdala, estriado e septo (MARMIROLI e CAVALETTI, 2012). De uma forma geral, o Glu participa de um sistema de sinalização rápida envolvido na transmissão de informações processadas em áreas como o neocórtex e o hipocampo (GASPARINI e GRIFFITHS, 2013).

Supõe-se que a transmissão glutamatérgica está envolvida nos mecanismos fisiopatológicos de diversos tipos de demência (KORNBUBER e WILTFANG, 1998). Receptores metabotrópicos de Glu também estão envolvidos em processos de plasticidade sináptica (O'CONNOR e cols., 2010). Isso foi demonstrado em um modelo *knockout* em tarefas de aversão condicionada (MASUGI e cols., 1999) e memória operacional (HÖLSCHER e cols., 2004).

Sabe-se, por meio de evidências experimentais, que o glutamato é essencial para o processamento da memória de reconhecimento no córtex perirrinal. Esse neurotransmissor excitatório está envolvido na aquisição e evocação desse tipo de memória (BARKER e cols., 2006b; WINTERS e BUSSEY, 2005c). O NMDA-R é importante na codificação da memória de reconhecimento de objetos a longo prazo (BARKER e cols., 2006b). Os receptores metabotrópicos também participam conjuntamente dessa função cognitiva (BARKER e cols., 2006a).

1.4.1. Modulação farmacológica da via glutamatérgica com MK-801

O MK-801 (MK), também conhecido como dizocilpina, é um potente antagonista não-competitivo de NMDA-R. Esse agente glutamatérgico tem sido considerado um modelo de

condições neurodegenerativas nas quais o NDMA-R esteja envolvido. Seu uso foi limitado apenas a animais e estudos *in vitro* devido aos seus efeitos psicotrópicos (BLOT e cols., 2013).

Estudos farmacocinéticos com o MK revelam que os parâmetros mudam de acordo com a espécie estudada e a via de administração. O $T_{m\acute{a}x}$ no plasma sanguíneo em roedores, a depender da via administrada, varia de 10 a 60 min (*oral*: HUCKER e cols., 1983; *intraperitoneal*: SCHWARTZ e WASTERLAIN, 1993; SVALBE e cols., 2019; VEZZANI e cols., 1989; WEGENER e cols., 2011; *subcutânea*: SVALBE e cols., 2019). O $t_{1/2}$ relatado em diversas espécies foi de 1,4 a 2 h no plasma (HUCKER e cols., 1983; SCHWARTZ e WASTERLAIN, 1993; VEZZANI e cols., 1989; WEGENER e cols., 2011) e de 2 h no tecido cerebral (VEZZANI e cols., 1989). Sua excreção é predominantemente na urina, podendo ser encontrado nas fezes também (HUCKER e cols., 1983), e o seu V_d é baixo (SCHWARTZ e WASTERLAIN, 1993; VEZZANI e cols., 1989).

Diversos estudos têm sido realizados com a atuação do MK na memória de PNH. O seu efeito amnésico já foi demonstrado em tarefas de memória espacial em macacos *rhesus* (BOYCE e cols., 1991; WANG e cols., 2007). Em testes de discriminação visual complexa e visuo-espacial em saguis, seu efeito foi danoso novamente (HARDER e cols., 1998a; HARDER e RIDLEY, 2000). Adicionalmente, um prejuízo no teste de DMS também já foi observado com esse fármaco em macacos *rhesus* (POPKE e cols., 2001; WANG e cols., 2012). Seu efeito amnésico no componente cognitivo espacial também já foi testado em roedores (BROSNAN-WATTERS e cols., 1996; CSERNANSKY e cols., 2006; PACKARD e TEATHER, 1997). O efeito deletério na memória via uso do MK-801 também já foi demonstrado em peixes (CHOI e cols., 2011).

O uso do MK no teste de REO tem sido amplamente difundido há mais de uma década (LIMA, DE e cols., 2005). Contudo, se administrado em altas doses, pode causar efeitos sensório-motores como hiperlocomoção e ataxia em doses extremamente altas, sendo utilizado como modelo psicomimético de sintomas positivos (ANDINÉ e cols., 1995).

Mas vale ressaltar que, a dose necessária para produzir comprometimento da memória é significativamente menor que a dose para induzir efeitos locomotores (LIU e cols., 2017). O MK via sistêmica antes ou após a primeira sessão do teste de REO gerou um déficit de memória. Em decorrência disso, supõe-se que os NMDA-Rs modulam tanto a aquisição, quanto a consolidação da memória de reconhecimento de objetos (LIMA, DE e cols., 2005). Contudo, quando a dizocilpina foi administrada imediatamente antes da sessão treino ou antes da sessão teste, a memória de reconhecimento foi facilitada (NILSSON e cols., 2007). Dessa forma, são necessários mais estudos quanto ao papel da modulação do NMDA-R nessa função cognitiva via tarefa de REO.

1.5. Micos como modelos animais para o estudo da memória

Estudos clínicos são extremamente necessários para que a relação de uma lesão cerebral com uma função cognitiva debilitada seja elucidada. Quando a lesão de um indivíduo é considerada, seu local e extensão geralmente são diagnosticados por técnicas de neuroimagem, com possivelmente outras neuropatologias ou lesões podendo ser desconsideradas (AGGLETON, 2008). Ademais, existem fatores restritivos éticos, morais, metodológicos e sociais envolvidos nessas investigações. Em humanos, não se pode realizar qualquer tipo de intervenção e os custos são mais elevados se comparados a outros tipos de modelos. Além disso, um controle rigoroso sobre as inúmeras variáveis experimentais envolvidas nesse tipo de pesquisa é limitado (NESTLER e HYMAN, 2010).

Os mecanismos fisiopatológicos que interferem no curso de uma doença podem ser detectados com maior fidedignidade em PNH do que em roedores (NESTLER e HYMAN, 2010). Além disso, PNH e humanos se assemelham em: fisiologia, neuroanatomia, capacidade cognitiva, complexidade social e habilidades perceptuais e sensoriais (T HART e cols., 2012; CAPITANIO e EMBORG, 2008; NESTLER e HYMAN, 2010; YAMAZAKI e cols., 2016). PNH são ainda o modelo animal mais preditivo quando são considerados parâmetros farmacocinéticos (UNO e cols., 2016; WARD e SMITH, 2004). A sua expectativa

de vida análoga a humanos permite com que estudos de envelhecimento sejam mais confiáveis (COLMAN, 2018; NESTLER e HYMAN, 2010).

O gênero *Callithrix*, dentre outras espécies, é composto pelo *C. jacchus* (mico-comum) e *C. penicillata* (mico-estrela), os quais são bastante comuns em pesquisa. Esses animais vivem naturalmente em grandes grupos de indivíduos em florestas tropicais, adaptando-se bem a áreas urbanas (SOLOMON e ROSA, 2014). Entre inúmeras vantagens, em relação a outros modelos de PNH, estão seu tamanho pequeno e baixo peso (250-450 g quando adulto). Consequentemente, sua manipulação é mais fácil; menos princípio ativo é utilizado, diminuindo os custos; e sua alimentação e manejo são menos onerosos que a de outros PNH (YAMAZAKI e WATANABE, 2009). Ademais, os saguis vivem de 10 a 12 anos em cativeiro e possuem alta taxa reprodutiva, com duas gestações gemelares ao ano (BURKART e FINKENWIRTH, 2015).

Micos se tornam sexualmente maduros aos 18 meses de idade (BURKART e FINKENWIRTH, 2015). Os gêmeos gerados são quimeras hematopoiéticas, resultando em uma baixa variabilidade genética entre grupos de um estudo. Há ainda benefícios filogenéticos, visto que eles compartilham cerca de 93% da sequência com o genoma humano (COLMAN, 2018). Apesar de possuírem cérebros lisencefálicos menores, seu lobo temporal é bem delimitado e há neurogênese adulta limitada a uma área, como em outros PNH (BURMAN e cols., 2011; MARLATT e cols., 2011; NEWMAN e cols., 2009). Ademais, seus mecanismos neurais se assemelham aos observados em humanos (YUN e cols., 2015). Outros fatores comparáveis são o número e densidade de neurônios corticais e a grande taxa de mielinização (PHILLIPS e cols., 2014; YAMAZAKI e WATANABE, 2009). Micos-comum já foram utilizados para mimetizar doenças neurodegenerativas como a DA (PHILIPPENS e cols., 2017).

Os micos já foram testados em diversos procedimentos que envolvem aprendizagem e memória, como em testes de memória operacional (BAKER, 2004; SPINELLI e cols., 2006), memória associativa (PRINS e cols., 2017) discriminação visual (MUNGER e cols.,

2017) e DMS (NAKAMURA e cols., 2018; YAMAZAKI e cols., 2016). A tarefa de memória de reconhecimento mais comum em indivíduos desse gênero é o DNMS. Um estudo elaborado por EASTON e colaboradores (2003) revelou que seu desempenho em um teste de memória é superior ao de outros PNH. O estudo da memória de reconhecimento espontâneo de objetos é recente, com apenas o teste de ROL tendo sido validado até o presente momento (MELAMED e cols., 2017a; b; VANNUCHI e cols., 2020). Assim, faz-se necessária a validação de outros testes de princípio semelhante.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O presente estudo teve como objetivo geral adaptar e validar, para PNH, o teste de REO – um procedimento experimental amplamente empregado para investigar a memória de reconhecimento de objetos em roedores. Desta forma, esse trabalho visou comparar o desempenho de micos-estrela (*C. penicillata*) adultos machos vs. fêmeas no teste de REO, assim como avaliar o efeito da administração sistêmica aguda de agentes colinérgicos e glutamatérgicos no desempenho dos sujeitos nesse mesmo teste.

2.2. Objetivos específicos

O trabalho pretendeu, de forma específica:

- a) estabelecer se um tempo de exposição de 10 min aos objetos e um intervalo de retenção de 6 h seriam adequados para demonstrar a ocorrência de uma memória de reconhecimento de objetos em micos-estrela adultos empregando o teste de REO;
- b) avaliar se, ao empregar os parâmetros experimentais indicados acima, o desempenho de micos-estrela adultos machos difere do desempenho das fêmeas nesse teste;
- c) determinar se a ESC (um antagonista dos receptores muscarínicos para ACh) e o MK (um antagonista de NMDA-R para Glu) prejudicam o desempenho dos sujeitos no teste de REO, quando administrados de forma sistêmica e aguda antes da sessão treino, conforme já demonstrado em outras espécies e testes de memória; e
- d) verificar o potencial da DNP (um inibidor da enzima AChE) em reverter um possível déficit de memória induzido farmacologicamente pela ESC ou pelo MK.

3. RELEVÂNCIA DO ESTUDO

A memória está intimamente relacionada com diversos aspectos necessários à sobrevivência de um indivíduo (AGRAWAL, 2001), como a forma com que interagem entre si e com o mundo externo (BERMUDEZ-RATTONI, 2014; GONG e cols., 2019). A memória de reconhecimento, mais especificamente, é a habilidade de saber que um certo estímulo já foi visto (AMEEN-ALI e cols., 2015; BALDERAS e cols., 2015). Trata-se de um processo cognitivo necessário para codificar acontecimentos ao longo da vida e guiar comportamentos futuros (AGGLETON e BROWN, 2006). Esse tipo de memória está envolvido em comportamentos exploratório e predatório, na identificação de coespecíficos (HOCHNER e cols., 2006) e na busca e obtenção de alimentos (ROSATI e cols., 2014; WRIGHT e cols., 2017). De fato, déficits são detectados em transtornos neuropsiquiátricos como a DA (BARBEAU e cols., 2004; POISSONNET e cols., 2012) e a esquizofrenia (CONKLIN e cols., 2002).

O número de pacientes neuropsiquiátricos em que os tratamentos disponíveis não são muito eficazes tem aumentado. Assim, faz-se necessário desenvolver novas terapias para esses transtornos (DAM, VAN e DEYN, DE, 2011). Para que se entenda integralmente uma função cognitiva, deve-se investigar os seus mecanismos moleculares, celulares, neurais e comportamentais. Contudo, várias pesquisas desse tipo ainda são inviáveis em humanos (CASTELLUCCI, 2008). Como citado anteriormente, há também aspectos éticos, morais, técnicos e sociais envolvidos. Portanto, estudos pré-clínicos em animais são de extrema importância (NESTLER e HYMAN, 2010).

Até o momento, já foram desenvolvidas diferentes metodologias para avaliar a memória de reconhecimento em animais. Estudos empregando esse tipo de modelo tem contribuído para o entendimento de diferentes aspectos relacionados à memória. Quando se elucidam os mecanismos neurais (estruturais e neuroquímicos) envolvidos nessa função cognitiva, a pesquisa em humanos também é beneficiada (MEUNIER e BARBEAU, 2013).

Estudos de memória de reconhecimento em animais são realizados via testes como o DNMS e o VPC (NEMANIC e cols., 2004). Todavia, há limitações atreladas a esse tipo de abordagem (BROWN e cols., 2012; ENNACEUR e AGGLETON, 1994; ENNACEUR e DELACOUR, 1988). O teste de REO surgiu a fim de preencher tais lacunas (ENNACEUR, 2010) e tem sido apontado como uma tarefa que mimetiza o processo de reconhecimento utilizado pelo homem (KINNAVANE e cols., 2015). Trata-se de um teste simples, rápido e sensível a manipulações farmacológicas (AMEEN-ALI e cols., 2015; DERE e cols., 2007; WINTERS e cols., 2008), e, inúmeras espécies já foram testadas (HOFFMAN e BASURTO, 2013; MAY e cols., 2016; REGER e cols., 2009; SØNDERGAARD e cols., 2012). Entretanto, ainda não foi empregado em PNH.

De fato, modelos murinos têm sido extensamente empregados em estudos sobre a memória de reconhecimento (T HART e cols., 2012; COLMAN, 2018; NESTLER e HYMAN, 2010). Porém, há muitas diferenças entre roedores e humanos. Além da grande variação filogenética entre eles (CAPITANIO e EMBORG, 2008), algumas estruturas neurais se distinguem muito (PHILLIPS e cols., 2014). Também são relatadas diferenças na organização neuroquímica (CASTNER e WILLIAMS, 2007; GEULA e cols., 1993; WU e cols., 2000), na fisiologia (CRABBE, 2010) e em alguns testes comportamentais (WEERTS e cols., 2007).

Dessa forma, PNH podem ser uma boa alternativa para estudos desse tipo (WANG e cols., 2017). Eles são semelhantes a humanos em diversos aspectos, como na capacidade cognitiva e realização de determinados comportamentos (CAPITANIO e EMBORG, 2008; NESTLER e HYMAN, 2010; YAMAZAKI e WATANABE, 2009). PNH do gênero *Callithrix* podem apresentar ainda mais vantagens pelo seu pequeno tamanho e baixo peso (YAMAZAKI e WATANABE, 2009). Ademais, possuem mecanismos neuroquímicos semelhantes a humanos (YUN e cols., 2015) e tem sido usados em testes de memória e aprendizagem (EASTON e cols., 2003; MELAMED e cols., 2017a; b; MUNGER e cols., 2017; NAKAMURA e cols., 2018).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal (CEUA) da Universidade de Brasília (processo SEI 23106.045614/2017-94; protocolo no. 37/2017; processo SEI 23106.117610/2018-04; protocolo no. 75/2018). Cópias das declarações emitidas pela CEUA encontram-se no Anexo 1. Todos os experimentos foram realizados de acordo com os preceitos éticos estipulados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e pela Lei Arouca (nº 11.794/2008), que regulamenta a experimentação animal no Brasil. O estudo em questão foi desenvolvido com animais mantidos no Centro de Primatologia da Universidade de Brasília (CPUUnB), o qual é credenciado pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) como criadouro de primatas para fins científicos (Registro IBAMA no. 1/53/1999/000006-2).

4.2. Sujeitos e condições gerais de alojamento

O presente trabalho utilizou como sujeitos de pesquisa 31 indivíduos adultos (>18 meses; ≥ 250 g), de ambos os sexos, da espécie *Callithrix penicillata* (mico-estrela; Figura 2). As fêmeas escolhidas para o estudo não passaram por controle do ciclo estral, com apenas algumas delas recebendo tratamento hormonal. Os animais foram mantidos no CPUUnB, o qual se localiza na Fazenda Água Limpa da Universidade de Brasília (FAL/UnB). Nesse centro, os viveiros estão circundados por mata de galeria, permitindo assim a manutenção dos animais sob condições naturais de temperatura, luminosidade e umidade. Os sujeitos que participaram do estudo já faziam parte do plantel, tendo sido repassados pelo IBAMA ou nascidos no próprio CPUUnB. Todos os indivíduos já haviam sido empregados em estudos anteriores, portanto, nenhum deles foi ingênuo. Como parte da rotina de manejo dos animais, eles foram previamente implantados com um microchip subcutâneo, permitindo sua identificação.



Figura 2. Indivíduos adultos da espécie *Callithrix penicillata*, alojados no Pavilhão de Calitriquídeos do CPUUnB. (Foto: Fernando Magela).

Os animais foram alojados aos pares ou em trios (grupos familiares ou mistos) no Pavilhão de Calitriquídeos do CPUUnB. Esse pavilhão é formado por 24 viveiros, separados por um corredor central, o qual é isolado do ambiente externo por duas portas de contenção. Os viveiros (1 m de largura x 2 m de profundidade x 2 m de altura) estão dispostos de forma a permitir o contato acústico e olfativo entre os animais, porém somente possibilita o contato visual entre animais de viveiros opostos do corredor central. Além disso, o recinto dos animais é provido de uma caixa-ninho suspensa feita de bambu e poleiros de madeira fixados em diferentes alturas. A alimentação consistiu em frutas, legumes, sementes e fonte de proteína (peito de frango, ovos e/ou larvas de tenébrio), sendo fornecida uma vez ao dia, às 07:00 h, e as sobras retiradas às 16:30 h. Ademais, água e ração para primatas de pequeno porte (Megazoo, Brasil) foram disponibilizados livremente aos indivíduos. As condições descritas para alojamento e manutenção dos animais estão de acordo com as normas e regulamentos do IBAMA.

4.3. Aparato experimental

Os experimentos descritos abaixo foram realizados no aparato do Campo Aberto (CA) (Figura 3). Esse consistiu em uma arena retangular de livre circulação (130 cm de

largura x 75 cm de profundidade x 40 cm de altura), suspensa a 1 m do chão. A arena do CA tinha três paredes de chapa de alumínio, enquanto a quarta parede e o teto foram feitas de vidro transparente de 4 e 6 mm, respectivamente. O chão foi confeccionado de tela metálica com uma malha de 2,5 cm². Uma porta tipo-guilhotina, localizada na parede oposta à de vidro, foi o ponto de acesso ao aparato (indicada pela seta na Figura 3). Para facilitar o rastreamento dos sujeitos dentro da arena, esse foi pintado de branco, excluindo-se a parede e o teto de vidro. O chão abaixo do aparato também foi pintado dessa cor com a mesma finalidade.

Além disso, a arena foi dividida - arbitrariamente - em cinco quadrantes (lado direito da Figura 3): quatro zonas externas com as mesmas dimensões (32,5 cm de largura x 37,5 cm de profundidade) e uma zona central maior (65 cm de largura x 75 cm de profundidade). Os quadrantes externos corresponderam aos quatro cantos da arena retangular, sendo os mesmos utilizados como possíveis locais de apresentação dos objetos-teste (vide *Teste de Reconhecimento Espontâneo de Objetos* abaixo). O quadrante central foi considerado como zona neutra, não havendo colocação de objetos nessa área.

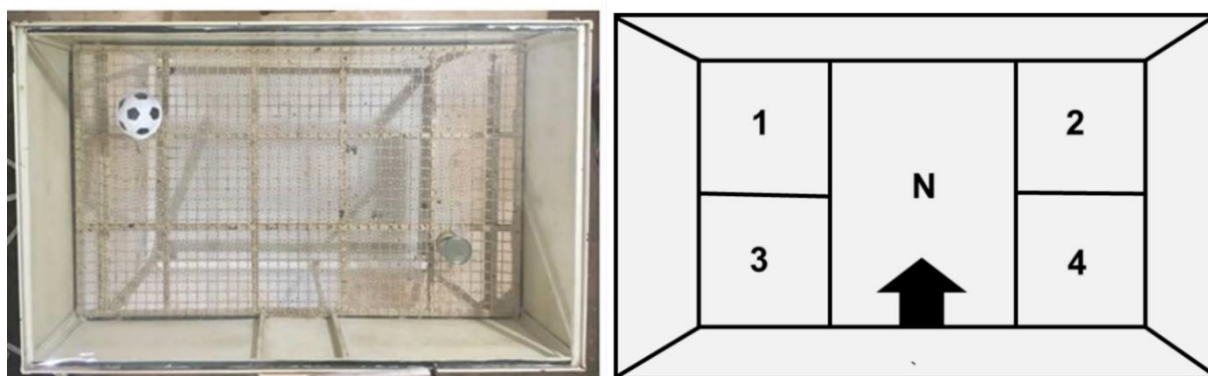


Figura 3. Aparato experimental do Campo Aberto usado no procedimento. À esquerda, fotografia da vista superior do aparato contendo dois objetos utilizados. À direita, representação esquemática do aparato com indicação da divisão espacial dos quadrantes; 1-4: quatro quadrante externos, onde os objetos poderiam ser posicionados; N: quadrante neutro; seta: porta do tipo-guilhotina que dava acesso ao aparato. No caso da fotografia à esquerda, os objetos foram colocados nos quadrantes 1 e 4.

O aparato do CA foi montado em uma sala de experimento localizada a 50 m do Pavilhão de Calitriquídeos do CPUUnB. Os sujeitos foram transportados dos seus viveiros de

moradia até essa sala, e depois de volta aos seus viveiros, em uma caixa-transporte (35 cm de largura x 20 cm de profundidade x 23 cm de altura). Essa caixa não permitiu que o animal visualizasse o ambiente externo durante o seu transporte e tinha uma porta do tipo-guilhotina que se acoplava diretamente à porta de acesso do aparato.

A observação e o registro das sessões foram realizados via um circuito interno de filmagem. Esse sistema consistiu em duas câmeras digitais (Logitech C920, Brasil), sendo uma fixada a aproximadamente 1,5 m acima do aparato (vista superior) e a outra a 1,5 m à frente da parede de vidro do CA (vista frontal). As duas câmeras foram conectadas diretamente a um computador portátil (*laptop*), que estava localizado em uma sala adjacente à sala de experimento. Todas as sessões foram observadas e registradas pelo experimentador nessa segunda sala. Como mencionado, os animais já estavam habituados a metodologias comportamentais e à experimentação científica.

4.4. Teste de Reconhecimento Espontâneo de Objetos (REO)

Todos os animais, independente do experimento realizado (vide *Procedimento Experimental* abaixo), foram submetidos ao teste de REO. Cada sujeito foi inicialmente submetido a uma sessão de 10 min de habituação ao aparato do CA. Nessa sessão, o aparato permaneceu vazio e o indivíduo pôde circular livremente por toda a arena. Nenhum dos animais foi ingênuo para esse tipo de investigação, sendo necessária apenas uma sessão deste tipo. Posteriormente, o mico foi submetido ao teste de REO, 24 ou 48 h após a sessão de habituação. Esse teste consistiu em duas sessões, de 10 min cada, com um intervalo de retenção de 6 h entre elas: uma sessão treino e uma sessão teste. (Figura 4).

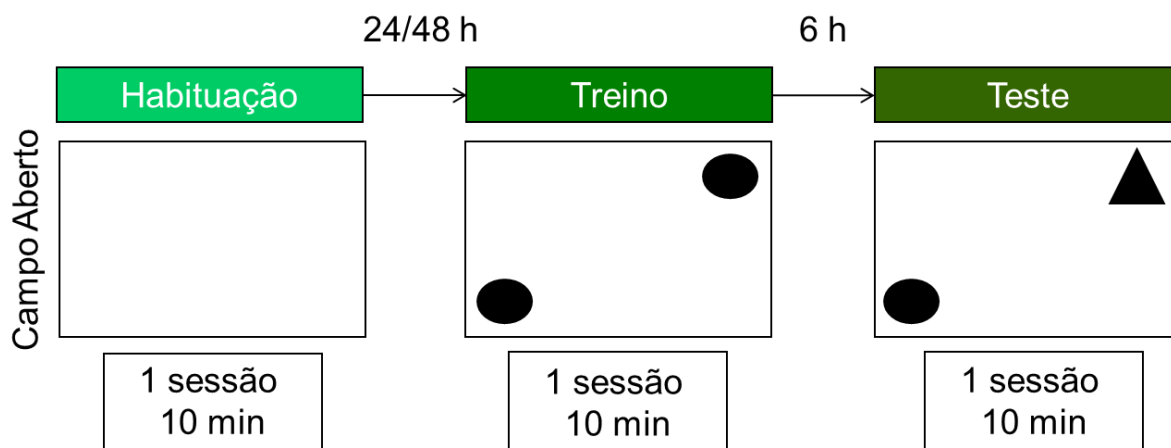


Figura 4. Representação esquemática do teste de Reconhecimento Espontâneo de Objeto (REO). Os retângulos representam o aparato experimental do campo aberto com a colocação dos objetos. Na sessão de habituação, o aparato permaneceu vazio. Na sessão treino, dois objetos idênticos foram colocados em quadrantes aleatórios. Na sessão teste, um dos objetos foi substituído. Cada sessão durou 10 min, com os intervalos entre elas explicitados parte superior do esquema. No exemplo acima, o objeto familiar está no quadrante 3, e, o novo, no quadrante 2.

Na sessão treino, duas cópias idênticas de um mesmo objeto foram colocadas no chão do aparato do CA – cada exemplar em um quadrante externo distinto. O quadrante onde cada objeto foi colocado na sessão treino foi estabelecido de forma aleatória, e, assim, a sua localização variou entre os sujeitos. Durante os 10 min da sessão treino, cada sujeito pôde, livremente, circular pelo aparato e explorar os dois objetos. No presente estudo, não houve padronização de tempo de exploração mínima nessa sessão.

Após um intervalo de retenção de 6 h, os sujeitos foram recolocados na arena do CA para realização da sessão teste. Para essa sessão, também foram usados dois objetos: um idêntico ao item visto anteriormente na sessão treino (objeto familiar) e outro diferente (objeto novo). Esses objetos foram posicionados nos mesmos dois quadrantes que haviam sido utilizados na sessão treino. Novamente, cada sujeito pôde, livremente, circular pelo aparato e explorar os dois objetos durante os 10 min da sessão (Figura 4).

Para cada sessão realizada (habituação, treino e teste), o animal foi capturado em seu viveiro de moradia por um experimentador com um puçá. Após, foi colocado dentro da caixa-transporte, levado até a sala de experimento e então liberado na arena do CA. Passado o intervalo de 10 min da sessão, o animal foi levado de volta ao seu viveiro de

moradia via caixa-transporte. É importante frisar que todos os sujeitos experimentais já são habituados a serem capturados pelo menos uma vez ao mês, para pesagem. Dessa forma, este procedimento se torna menos estressante a eles.

Após cada sessão, o aparato e os objetos foram higienizados com uma solução de álcool 70%, visto que mais de um animal foi testado no mesmo período. Os experimentos foram realizados durante a manhã, das 08:00 às 12:00 h, para as sessões de habituação e treino, ou à tarde, das 14:00 às 17:00 h, para a sessão teste. Os procedimentos experimentais descritos no item 4.7 foram separados entre si pelo período mínimo de 6 meses.

4.5. Objetos-teste

Os objetos usados como estímulos no teste de REO consistiram em duas cópias idênticas dos seguintes itens:

- a) lata de milho - 7 cm de diâmetro x 8 cm de altura;
- b) recipiente plástico na forma de uma bola de futebol - 13 cm de diâmetro x 10 cm de altura; e
- c) lata de achocolatado em pó - 8,5 cm de diâmetro x 16 cm de altura.

Desta forma, os objetos diferiram em termos de sua forma, cor e textura. Contudo, todos eram neutros em termos de relevância biológica. Além disso, todos foram enchidos com gesso/cimento para que tivessem peso suficiente para não serem deslocados pelos animais.

Para cada experimento foram utilizados somente dois itens, os quais estão indicados especificamente abaixo no item 4.7. Mas, independentemente do experimento realizado, para metade dos sujeitos um dos objetos foi considerado como o objeto *familiar* e o outro como o *novo*. Para a outra metade dos animais, a relação foi inversa.

4.6. Fármacos empregados

A depender do grupo experimental (vide *Procedimento experimental* abaixo), os sujeitos foram tratados com:

- a) solução salina 0,9% (SAL; vendido comercialmente);
- b) 0,05 mg/kg de hidrobrometo de escopolamina (ESC; Sigma-Aldrich, Brasil);
- c) 0,015 mg/kg de maleato de dizocilpina (MK-801; Sigma-Aldrich, EUA); ou
- d) 0,50 mg/kg de hidrocloreto de donepezila (DNP; Tocris, EUA).

Todos os fármacos foram dissolvidos em solução salina, a qual também foi empregada como veículo controle. Todos os tratamentos foram administrados subcutaneamente na região abdominal e em um volume de 0,5 mL/kg. Todas as administrações foram realizadas 20 min antes do início do procedimento comportamental descrito abaixo (Experimentos 2 e 3).

A dose das substâncias colinérgicas foi estabelecida com base em estudos prévios sobre os seus efeitos na memória em PNH (*escopolamina em micos*: HARDER e cols., 1998b; MELAMED e cols., 2017b; RIDLEY e cols., 1984a; b; 1986; SPINELLI e cols., 2006; *donepezila em macacos rhesus*: CALLAHAN e cols., 2013; LANGE e cols., 2015; SHIRAISHI e cols., 2005; VARDIGAN e cols., 2015). A dose de MK também foi estabelecida de acordo com estudos prévios em micos que indicavam um efeito amnésico sem alterações sensório-motoras concomitantes (HARDER e cols., 1998a; HARDER e RIDLEY, 2000).

4.7. Procedimento experimental

4.7.1. Experimento 1: Desempenho geral e influência do sexo no teste de REO

O objetivo específico desse experimento foi avaliar o desempenho dos micos no teste de REO, comparando-se também a resposta dos machos com a das fêmeas. Para isso, 16 sujeitos foram empregados, havendo oito machos e oito fêmeas.

Todos os animais foram submetidos ao procedimento descrito acima no item 4.4. Resumidamente, cada sujeito foi inicialmente submetido uma sessão de habituação ao CA,

que permaneceu vazio. Após 24 h, o mico foi submetido ao teste de REO, havendo uma sessão treino e uma sessão teste, realizadas em um intervalo de retenção de 6 h. Os objetos utilizados como estímulo no teste de REO desse experimento foram a lata de achocolatado em pó e o recipiente plástico em forma de bola de futebol. Nesse experimento, não houve a administração de fármacos.

4.7.2. Experimento 2: Efeito da ESC e DNP no teste de REO

Esse experimento teve como objetivo avaliar o efeito da administração aguda do antagonista de receptores muscarínicos, a ESC, no desempenho dos micos no teste de REO. Além disso, foi avaliado se a administração concomitante de DNP (inibidor da acetilcolinesterase) era capaz de reverter um possível efeito induzido pela ESC.

Para tanto, 15 micos (9 machos e 6 fêmeas) foram usados nesse experimento. Desses, doze foram animais novos e três já haviam sido empregados no estudo anterior. Os sujeitos foram aleatoriamente divididos em três grupos experimentais (n=5/grupo). Em cada grupo apenas um animal havia participado do experimento anterior, sendo isso designado randomicamente. Os grupos experimentais foram:

- a) SAL;
- b) ESC (0,05 mg/kg); ou
- c) DNP (0,50 mg/kg) + ESC (0,05 mg/kg).

Cada sujeito foi inicialmente submetido a uma sessão de habituação com o aparato vazio. O teste de REO foi realizado 24 h depois, com uma sessão treino e uma sessão teste, realizadas em um intervalo de 6 h (Figura 5), conforme já descrito acima no item 4.4. A lata de milho e o recipiente de plástico em forma de bola de futebol foram os objetos empregados no teste de REO desse experimento.

Para cada sujeito, a administração do tratamento pré-estabelecido foi realizada 20 min antes do início da sessão treino (Figura 5). No grupo DNP+ESC, a administração ocorreu uma seguida da outra. O tratamento foi ministrado nesse momento considerando

que a ESC exerce seu efeito amnésico principalmente por interferir no processo de aquisição/consolidação da memória (AIGNER e cols., 1991; WINTERS e cols., 2007). Além disso, em humanos, a ESC induz um efeito significativo sobre a atividade neuronal colinérgica 30 min após ser administrada de forma sistêmica (EBERT e cols., 2001). Outros trabalhos que utilizaram a DNP no teste de REO em animais também a administraram antes da sessão treino em intervalos semelhantes (FURUKAWA-HIBI e cols., 2011; PRICKAERTS e cols., 2005; PROVENSÍ e cols., 2016).

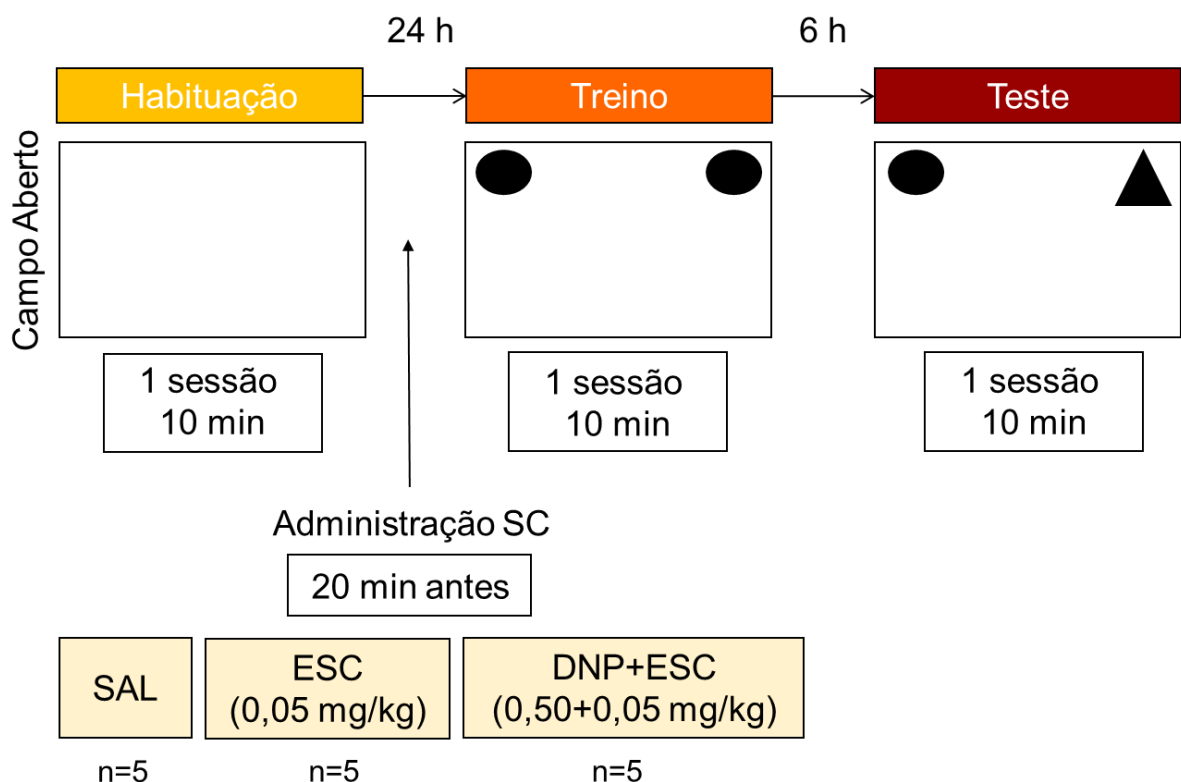


Figura 5. Representação esquemática do Teste de Reconhecimento Espontâneo de Objeto (REO) realizado no Experimento 2. Os retângulos superiores representam o aparato experimental com a colocação dos objetos. Na sessão de habituação, o aparato permaneceu vazio. No treino, dois objetos idênticos foram colocados em quadrantes aleatórios. No teste, um dos objetos foi substituído. Cada sessão durou 10 min, com os intervalos entre elas explicitados na parte superior do esquema. A administração dos fármacos ocorreu 20 min antes da sessão treino. SC: subcutânea; SAL: salina; ESC: escopolamina; DNP: donepezila. No exemplo acima, o objeto familiar está no quadrante 1, e, o novo, no quadrante 2.

4.7.3. Experimento 3: Efeito do MK-801 e da DNP no teste de REO

Nesse último experimento, foi testado o efeito da administração aguda do antagonista de receptores NDMA, o MK-801, no desempenho dos micos no teste de REO.

Também foi avaliado se a administração concomitante de DNP (inibidor da acetilcolinesterase) poderia reverter um possível efeito causado pelo MK-801.

Quinze animais (8 machos e 7 fêmeas) foram usados como sujeitos nesse experimento. Desses, cinco tinham sido testados no experimento 2, correspondendo aos animais do grupo SAL. De fato, considerando que nesse último experimento a via de administração, o veículo de diluição das substâncias, o momento da administração e o procedimento experimental foram os mesmos do experimento anterior, e com o intuito de se reduzir o número de animais, os dados do grupo SAL aqui correspondem aos mesmos dados/animais do experimento 2. Em termos dos outros 10 sujeitos, três foram animais novos e sete também haviam sido usados anteriormente no Experimento 1 ou 2. Assim, além do grupo SAL já testado anteriormente, esses 10 micos foram aleatoriamente alocados em outros dois grupos experimentais (n=5/grupo), conforme indicado a seguir:

- a) SAL (dados já coletados no Experimento 2);
- b) MK-801 (0,015 mg/kg);
- c) DNP (0,50 mg/kg) + MK-801 (0,015 mg/kg).

Como nos demais experimentos, cada sujeito foi submetido a uma sessão de habituação ao aparato vazio. Após um período de 24 ou 48 h, o mico foi avaliado no teste de REO, havendo uma sessão treino e uma sessão teste, realizadas em um intervalo de 6 h (Figura 6), conforme já descrito acima no item 4.4. Os objetos empregados nesse experimento foram a lata de milho e o recipiente de plástico em formato de bola de futebol.

Cada sujeito recebeu seu tratamento SC pré-estabelecido 20 min antes da sessão treino (Figura 6). O grupo DNP+MK recebeu os dois tratamentos um seguido do outro. Diversos estudos com o MK-801, nessa mesma tarefa de memória, administraram o tratamento no mesmo período (LIMA, DE e cols., 2005; LIU e cols., 2017; NILSSON e cols., 2007).

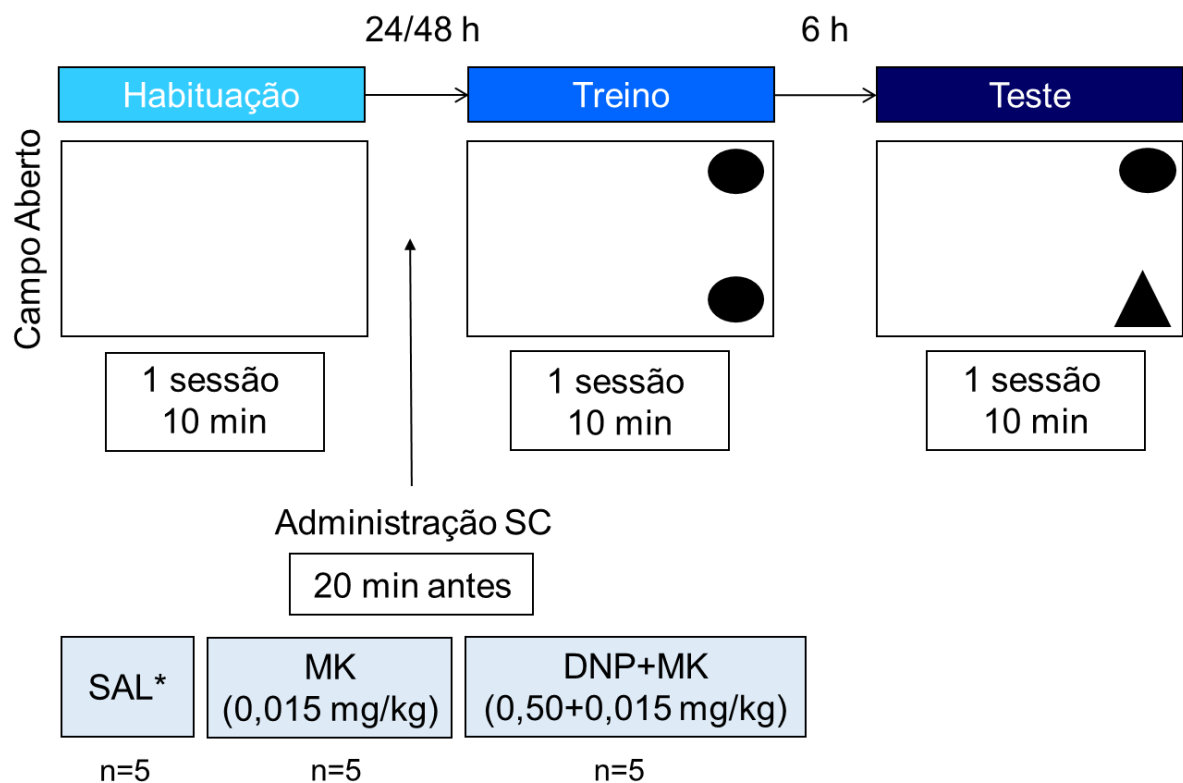


Figura 6. Representação esquemática do Teste de Reconhecimento Espontâneo de Objeto (REO) realizado no Experimento 3. Os retângulos superiores representam o aparato experimental com a colocação dos objetos. Na sessão de habituação, o aparato permaneceu vazio. No treino, dois objetos idênticos foram colocados em quadrantes aleatórios. No teste, um dos objetos foi substituído. Cada sessão durou 10 min, com os intervalos entre elas explicitados na parte superior do esquema. A administração dos fármacos ocorreu 20 min antes da sessão treino. SC: subcutânea; SAL: salina; MK: MK-801; DNP: donepezila. No exemplo acima, o objeto familiar está no quadrante 2, e, o novo, no quadrante 4.

4.8. Registro e análise dos dados

Todas as sessões foram registradas no software AnyMaze® (Stoelting Co., EUA; Figura 7) por um observador previamente treinado. O experimentador não estava cego para os grupos experimentais apresentados acima. Foram registrados manualmente nesse programa os seguintes comportamentos:

- exploração do objeto* – tempo que o sujeito ficou em contato físico com o objeto utilizando as mãos, pés, nariz e boca, assim como os episódios de *head-cock* (movimento pendular da cabeça de um lado ao outro olhando para o objeto), olhar direto (orientação fixa e rápida da cabeça direcionado ao objeto) e monitoramento visual (movimentos lentos de varredura da cabeça direcionados ao objeto); e

- b) *locomoção* – tempo que o sujeito permaneceu em movimento por um período superior a 2 s.

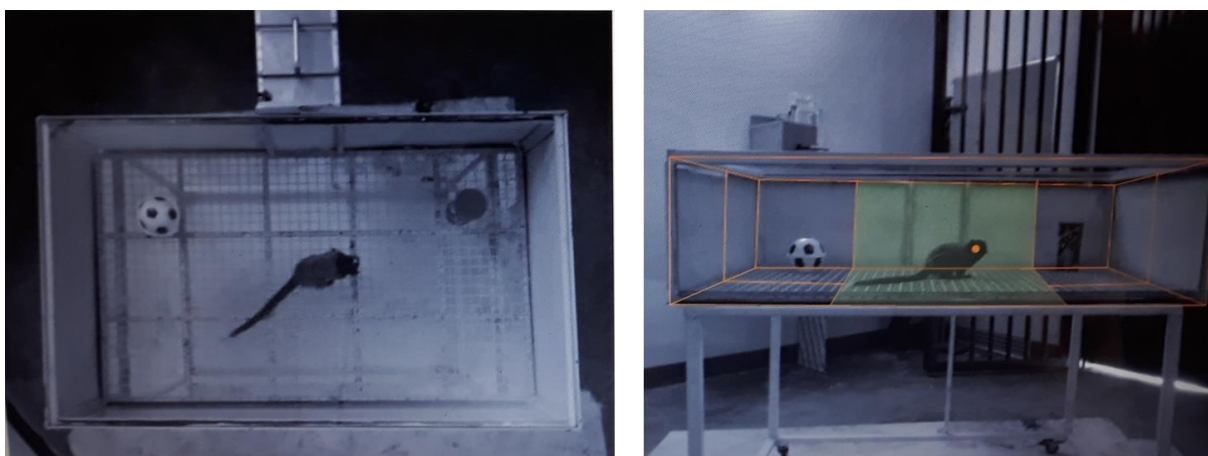


Figura 7. Imagens obtidas das câmeras para análise dos comportamentos no software AnyMaze®. As imagens foram obtidas durante uma sessão teste, havendo no aparato dois objetos distintos. Foto: André de Oliveira. À esquerda: vista superior. À direita: vista frontal.

Vale ressaltar que micos cativos possuem uma orientação predominantemente visual em resposta a estímulos novos em seu ambiente (FORSTER, 1995). Com base no que é visto e bem estabelecido em roedores, foi estabelecido que haveria uma memória de reconhecimento se, na sessão teste, o sujeito passasse significativamente mais tempo explorando o objeto novo do que o familiar (ENNACEUR e DELACOUR, 1987). A fim de minimizar a influência de variações interindividuais nos níveis basais de exploração, foi calculado o seguinte *Índice de Discriminação* para a sessão teste, de acordo com o que está apresentado abaixo (ENNACEUR e cols., 1997). Um índice de $\approx 0,0$ indica que o sujeito explorou igualmente os dois objetos (ao acaso), enquanto um índice $> 0,0$ demonstra que o sujeito explorou mais o objeto novo do que o familiar, e, $< 0,0$, mais o familiar do que o novo.

Índice de Discriminação:

$$\frac{\text{tempo de exploração do objeto novo} - \text{tempo de exploração do objeto familiar}}{\text{tempo de exploração dos dois objetos}}$$

Outro parâmetro comportamental que também foi analisado foi a latência para a 1ª exploração dos objetos familiar e novo na sessão teste. Esse dado também foi empregado por ENNACEUR e colaboradores (2005) para indicar uma memória de reconhecimento para objetos em roedores. No presente estudo, esse parâmetro correspondeu ao tempo que o animal levou para explorar cada objeto pela primeira vez após o início da sessão, utilizando-se para tanto a definição de *exploração do objeto* fornecida acima.

Os resultados foram expressos como a média dos valores e o erro padrão da média (\pm epm) ou como a mediana e a amplitude interquartis. A segunda forma de apresentação dos dados foi somente aplicada para os resultados de latência para a 1ª exploração.

4.9. Análise estatística

Todas as análises foram realizadas no programa SPSS (IBM, EUA; v. 25). Para cada experimento, os dados foram analisados separadamente para se estabelecer possíveis diferenças entre os grupos em termos:

- a) do tempo de exploração do objeto familiar vs. o novo na sessão teste;
- b) da latência para 1ª exploração do objeto familiar vs. o novo na sessão teste;
- c) do tempo total de exploração dos objetos na sessão treino vs. a sessão teste; e
- d) do tempo total de locomoção na sessão treino vs. a sessão teste.

Para todas as análises indicadas, foi empregado o teste de Análise de Variância (ANOVA) de duas vias de desenho misto (*mixed design two-way ANOVA*), sendo 'grupo experimental' a variável independente e 'objeto' (novo x familiar) ou 'sessão' (treino x teste) a variável dependente. Especificamente para a análise do resultado sobre a latência, os dados foram primeiramente log transformados (base 10) para somente depois serem analisados estatisticamente. Tal procedimento se faz necessário, uma vez que dados sobre latência possuem uma distribuição não-paramétrica. Entretanto, os resultados da latência para 1ª exploração foram apresentados graficamente abaixo como mediana e intervalo interquartis. Quando apropriado, o teste *post hoc* de Tukey ou de Dunnet foram utilizados.

A análise do *Índice de Discriminação* foi feita por meio de outros testes. Essa variável foi analisada por meio do teste t de uma amostra (*one-sample t test*), sendo cada grupo experimental comparado ao valor de zero (nível do acaso). Além disso, para cada experimento, os índices calculados foram comparados para detectar possíveis diferenças estatísticas entre os grupos experimentais usando uma ANOVA de uma via (*one-way ANOVA*).

Por fim, via o teste de correlação de Pearson, foi estabelecida para cada grupo experimental a relação entre o tempo total de exploração na sessão treino e o *Índice de Discriminação*. Isso foi feito pois existem indícios no teste de REO em roedores que os níveis de exploração na primeira sessão de exposição dos objetos (treino) poderiam vir a influenciar o desempenho geral da tarefa (ALBASSER e cols., 2009). O mesmo teste foi usado para correlacionar o tempo total de locomoção na sessão treino ou teste com o *Índice de Discriminação*. Isso foi realizado apenas nos dados dos experimentos 2 e 3, visto que há relatos de que os fármacos utilizados podem interferir na atividade locomotora dos animais (*escopolamina*: BESHEER e cols., 2001; DAY e cols., 1991; *MK-801*: LIU e cols., 2017). O nível de significância adotado em todos os testes foi de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. Experimento 1: Desempenho geral e influência do sexo no teste de REO

Quando foi considerado o tempo de exploração de cada objeto na sessão teste, infere-se que os micos de ambos os sexos exploraram significativamente mais o estímulo novo do que o familiar, havendo uma tendência de uma maior exploração por parte das fêmeas (*fator sexo*: $F_{1,14}=3,33$, $p=0,09$; *fator objeto*: $F_{1,14}=12,54$, $p=0,003$; *interação*: $F_{1,14}=1,06$, $p=0,32$; Figura 8, à esquerda). Em termos do *Índice de Discriminação*, ambos os sexos também exibiram um *Índice de Discriminação* acima de zero (*machos*: $t_7= 9,57$, $p<0,001$; *fêmeas*: $t_7=3,03$, $p=0,02$), não havendo uma diferença significativa entre o índice calculado para os machos e as fêmeas ($t_{14}=1,51$, $p=0,15$; Figura 8, ao centro).

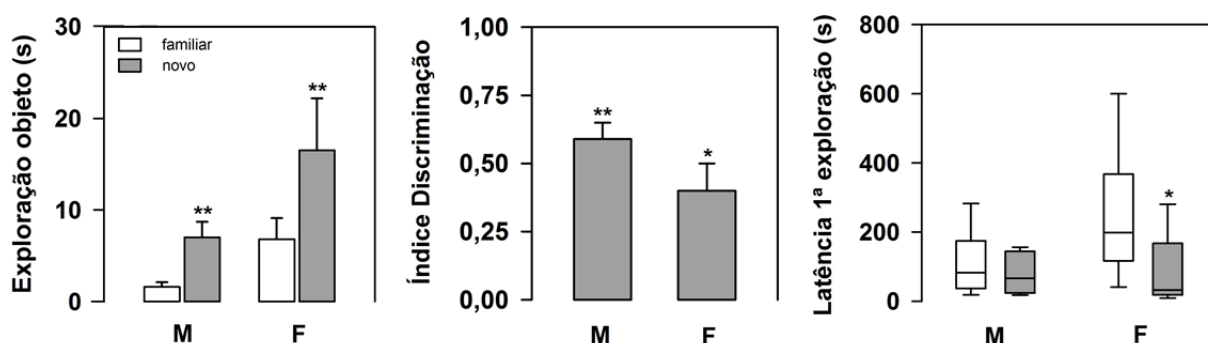


Figura 8. Tempo de exploração (média \pm e.p.m.; em segundos) dos objetos familiar e novo na sessão teste, o Índice de Discriminação (média \pm e.p.m) e a latência para a 1ª exploração (mediana \pm amplitude interquartis; em segundos) dos objetos familiar e novo na sessão teste dos micos machos (M) e fêmeas (F). Todos os animais foram submetidos à sessão teste da tarefa de REO 6 h após a sessão treino. $n=8$ /grupo. À esquerda: ** $p<0,01$ objeto novo vs. familiar. Ao centro: * $p<0,05$ vs. valor de zero; ** $p<0,01$ vs. valor de zero. À direita: * $p<0,05$ objeto novo vs. familiar.

Em termos da latência para a 1ª exploração na sessão teste, os machos iniciaram sua investigação dos objetos em tempos similares, enquanto que as fêmeas levaram significativamente menos tempo para começar a explorar o objeto novo, em relação ao familiar (*fator sexo*: $F_{1,14}=1,07$, $p=0,32$; *fator objeto*: $F_{1,14}=6,73$, $p=0,02$; *interação*: $F_{1,14}=3,43$; $p=0,08$; Figura 8, à direita).

O tempo total de exploração dos objetos observado na sessão treino não diferiu significativamente da que foi visto para a sessão teste, havendo contudo uma diferença

entre machos e fêmeas (*fator sexo*: $F_{1,14}=7,93$, $p=0,01$; *fator sessão*: $F_{1,14}=0,43$, $p=0,52$; *interação*: $F_{1,14}=0,02$; $p=0,88$; Figura 9, à esquerda). Assim, as fêmeas exploraram em geral significativamente mais que os machos em ambas as sessões do teste de REO. A atividade locomotora, apesar de ter apresentado o mesmo perfil, não demonstrou diferença significativa entre os sexos ou entre as sessões experimentais (*fator sexo*: $F_{1,14}=1,86$, $p=0,14$; *fator sessão*: $F_{1,14}=0,24$, $p=0,63$; *interação*: $F_{1,14}=0,00$, $p=1,00$; Figura 9, à direita).

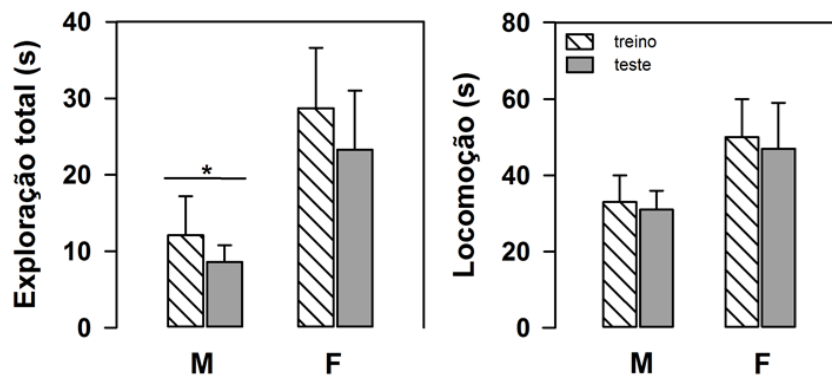


Figura 9. Média (\pm e.p.m.; em segundos) do tempo total de exploração dos objetos e de locomoção nas sessões treino e teste dos micos machos (M) e fêmeas (F). Todos os animais foram submetidos à sessão teste da tarefa de REO 6 h após a sessão treino. $n=8$ /grupo. À esquerda: $*p<0,05$ vs. fêmeas.

Adicionalmente, quando foi analisada a correlação entre o tempo total de exploração dos objetos na sessão treino e o *Índice de Discriminação*, não houve um efeito significativo (machos: $r=0,65$, $p=0,08$; fêmeas: $r=0,07$, $p=0,86$; Figura 10, à esquerda). Vale destacar que, para os machos, foi observado um resultado estatístico próximo de um valor significativo. Porém, quando o dado do indivíduo *outlier* foi retirado, ainda não houve correlação, com um valor bem distante de significativo (machos: $r=0,09$, $p=0,84$).

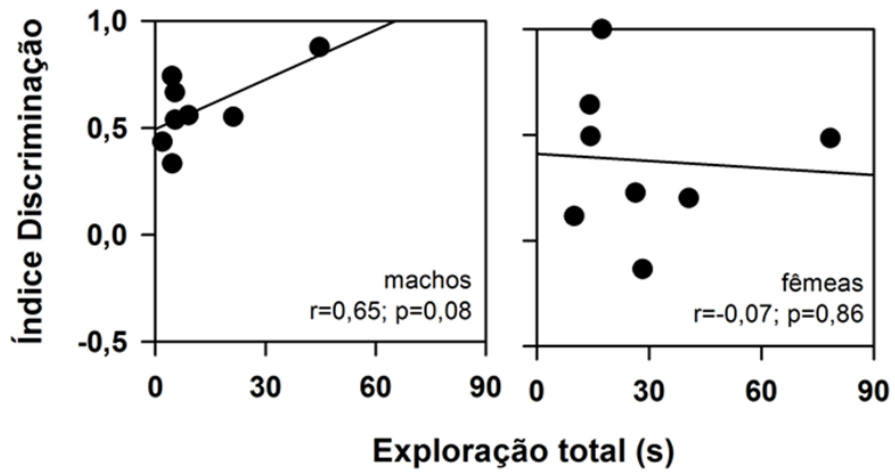


Figura 10. Correlação entre a exploração total dos objetos na sessão treino (em segundos) e o valor do Índice de Discriminação calculado para a sessão teste dos micos machos e fêmeas. Todos os animais foram submetidos à sessão teste da tarefa de REO 6 h após a sessão treino. $n=8$ /grupo.

5.2. Experimento 2: Efeito da ESC e DNP no teste de REO

A ACh é essencial para a formação de novas memórias. Portanto, encontrou-se que o tempo de exploração do objeto novo na sessão teste foi significativamente maior que o do objeto familiar, havendo inclusive uma interação significativa entre os fatores grupo x objeto (*fator grupo*: $F_{2,12}=0,57$, $p=0,58$; *fator objeto*: $F_{1,12}=10,49$, $p=0,01$; *interação*: $F_{2,12}=3,99$, $p=0,04$; Figura 11, à esquerda). Assim, a diferença detectada entre os objetos ocorreu somente nos grupos SAL e DNP+ESC. Os animais do grupo ESC exploraram os objetos novo e familiar de forma equitativa.

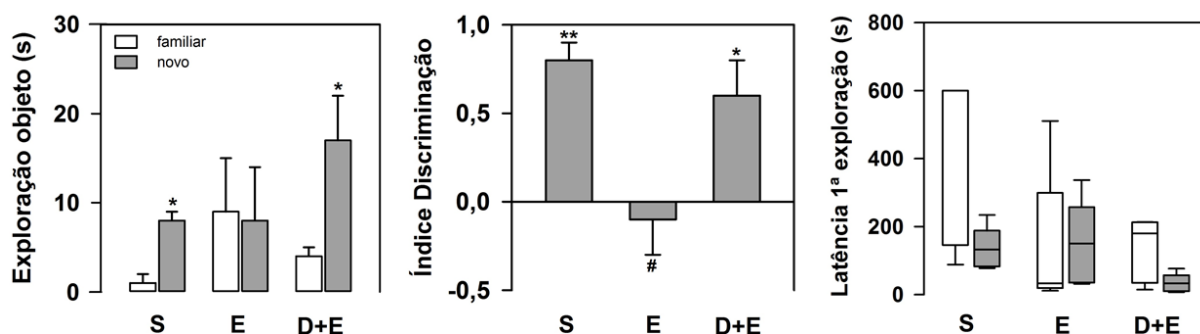


Figura 11. Tempo de exploração (média \pm e.p.m.; em segundos) dos objetos familiar e novo na sessão teste, o Índice de Discriminação (média \pm e.p.m) e a latência para a 1ª exploração (mediana \pm amplitude interquartil; em segundos) dos objetos familiar e novo na sessão teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (S), 0,05 mg/kg de escopolamina (E) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de escopolamina (D+E). Todos os animais foram submetidos à sessão teste da tarefa de REO 6 h após a sessão treino. $n=5$ /grupo. À esquerda: * $p<0,05$ objeto novo vs. familiar. Ao centro: * $p<0,05$ vs. valor de zero; ** $p<0,01$ vs. valor de zero; # $p<0,05$ vs. grupo S.

Esse resultado foi corroborado na análise do *Índice de Discriminação* calculado para a sessão teste (Figura 11, ao centro). O índice obtido para o grupo SAL foi significativamente acima de zero ($t_4=5,76$, $p=0,005$), assim como o do grupo DNP+ESC ($t_4=2,85$, $p=0,04$). Em contrapartida, essa mesma variável não diferiu do nível do acaso para o grupo ESC ($t_4= -0,33$, $p=0,76$). Além disso, foi detectada uma diferença significativa entre os índices calculados para esses três grupos ($F_{2,12}=6,17$, $p=0,01$). As análises *post hoc* revelaram que os índices dos grupos SAL e DNP+ESC tiveram valores semelhantes, os quais foram significativamente maiores que o encontrado para o grupo ESC (Figura 11, ao centro). Porém, a latência para a 1ª exploração na sessão teste não diferiu em termos dos

grupos experimentais ou dos objetos (*fator grupo*: $F_{2,12}=2,43$, $p=0,13$; *fator objeto*: $F_{1,14}=1,06$, $p=0,32$; *interação*: $F_{1,14}=1,41$; $p=0,28$; Figura 11, à esquerda).

Em termos do tempo total de exploração dos objetos, não foi detectada uma diferença significativa entre os grupos, nem entre as sessões (*fator grupo*: $F_{2,12}=1,04$, $p=0,38$; *fator sessão*: $F_{1,12}=1,39$, $p=0,26$; *interação*: $F_{2,12}=0,02$, $p=0,98$; Figura 12; à esquerda). Um perfil similar também foi visto em relação a locomoção (Figura 12; à direita). Assim, não houve uma diferença significativa as sessões treino e teste, independente do tratamento que foi administrado (*fator grupo*: $F_{2,12}=1,12$, $p=0,36$; *fator sessão*: $F_{1,12}=1,00$, $p=0,34$; *interação*: $F_{2,12}=1,09$, $p=0,37$).

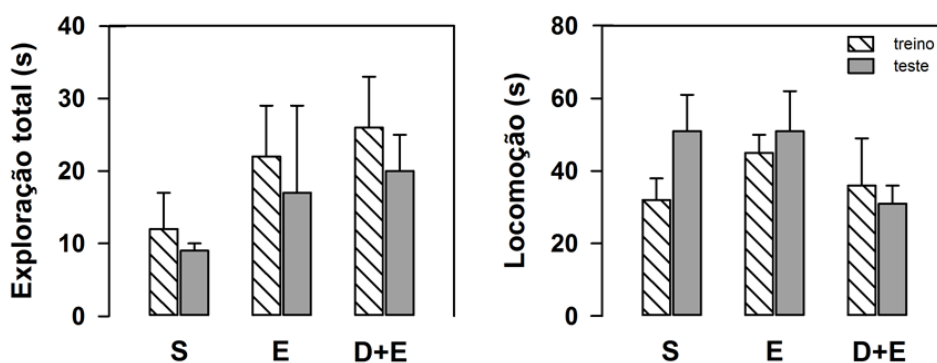


Figura 12. Média (\pm e.p.m.; em segundos) do tempo total de exploração dos objetos e de locomoção nas sessões treino e teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (S), 0,05 mg/kg de escopolamina (E) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de escopolamina (D+E). Todos os animais foram submetidos à sessão teste da tarefa de REO 6 h após a sessão treino. $n=5$ /grupo.

A correlação entre o tempo total de exploração dos objetos na sessão treino e o *Índice de Discriminação* revelou que somente para o grupo SAL houve uma relação (negativa) (*grupo SAL*: $r=0,65$, $p=0,08$; *grupo ESC*: $r=0,07$, $p=0,86$; *grupo DNP+ESC*: $r=0,24$, $p=0,70$; Figura 13, à esquerda). Assim, os sujeitos do grupo SAL que menos exploraram os objetos na sessão treino tiveram um maior *Índice de Discriminação* na sessão teste.

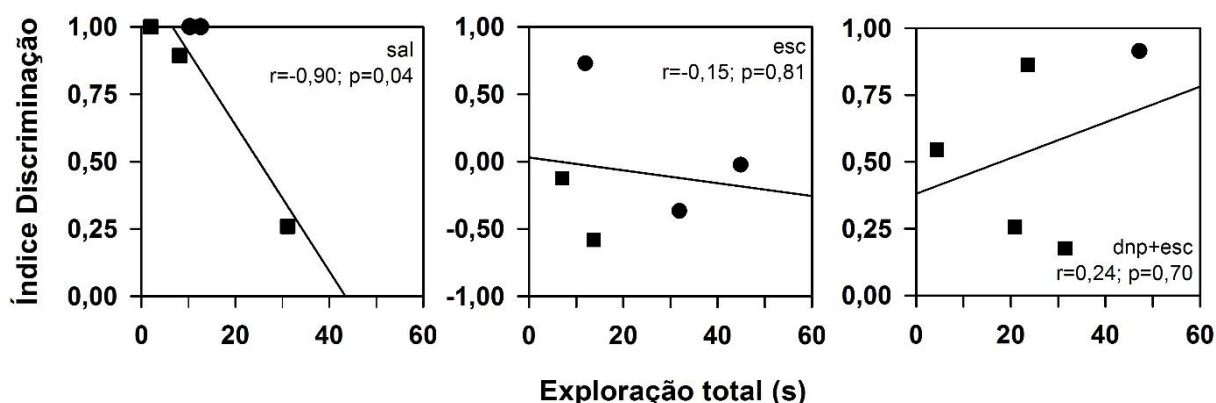


Figura 13. Relação entre o tempo total de exploração dos objetos na sessão treino (em segundos) e o valor do Índice de Discriminação calculado para a sessão teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (sal; à esquerda), 0,05 mg/kg de escopolamina (esc; ao centro) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de escopolamina (dnp+esc; à direita). Todos os animais foram submetidos à sessão teste da tarefa de REO 6 h após a sessão treino. n=5/grupo; símbolo quadrado: machos; símbolo redondo: fêmeas.

Ao correlacionar o tempo total de locomoção registrado na sessão treino e o *Índice de Discriminação*, não houve uma relação significativa para nenhum dos grupos (Tabela 1). Esse mesmo perfil também foi observado quando a locomoção na sessão teste foi correlacionada aos respectivos índices de discriminação de cada grupo experimental (Tabela 1).

Tabela 1. Relação entre o tempo total de locomoção nas sessões treino/teste e o Índice de Discriminação calculado para a sessão teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (SAL), 0,05 mg/kg de escopolamina (ESC) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de escopolamina (DNP+ESC), expressa como o coeficiente *r* de correlação de *Pearson* (e valor de *p*).

Grupo Experimental	Índice de Discriminação	
	x locomoção na sessão treino	x locomoção na sessão teste
SAL	0,28 (0,64)	0,05 (0,93)
ESC	-0,42 (0,48)	0,07 (0,91)
DNP+ESC	0,64 (0,25)	-0,35 (0,56)

5.3. Experimento 3: Efeito do MK-801 e da DNP no teste de REO

No que se refere à exploração dos objetos na sessão teste desse experimento, foi detectado um efeito significativo entre os objetos, e para interação entre os objetos vs. o grupo experimental (*fator grupo*: $F_{2,12}=0,70$, $p=0,51$; *fator objeto*: $F_{1,12}=3,15$, $p=0,10$; *interação*: $F_{2,12}=4,51$, $p=0,03$; Figura 14). Assim, a exploração do objeto novo foi significativamente maior que a do objeto familiar, mas apenas para o grupo SAL. Vale ressaltar que, para esse grupo, todos os dados apresentados aqui são os mesmos do *Experimento 2*. Para os grupos MK-801 e DNP+MK-801, a exploração dos dois objetos ocorreu de forma similar.

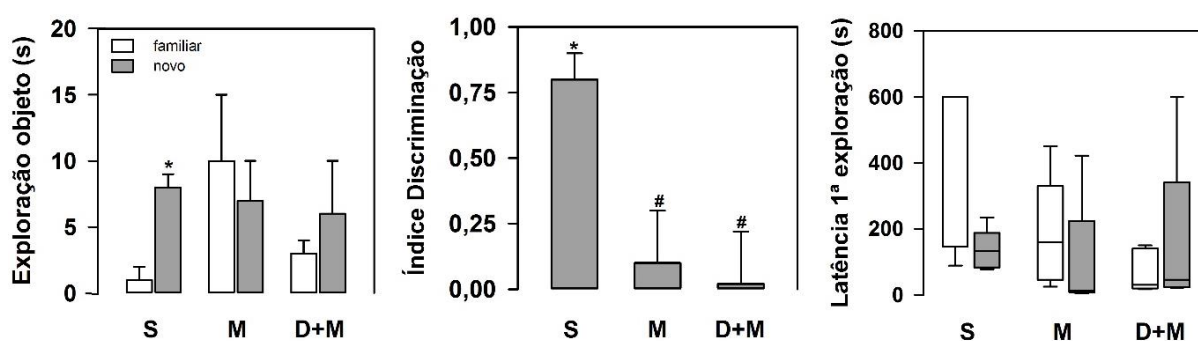


Figura 14. Tempo de exploração (média \pm e.p.m.; em segundos) dos objetos familiar e novo na sessão teste, o Índice de Discriminação (média \pm e.p.m) e a latência para a 1ª exploração (mediana \pm amplitude interquartis; em segundos) dos objetos familiar e novo na sessão teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (S), 0,015 mg/kg de MK-801 (M) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de MK-801 (D+M). Todos os animais foram submetidos à sessão teste da tarefa de REO 6 h após a sessão treino. $n=5$ /grupo. À esquerda: $*p<0,05$ objeto familiar vs. novo. Ao centro: $**p<0,01$ vs. valor de zero; $\#p<0,05$ vs. grupo S.

Esses resultados também são corroborados pelos valores do *Índice de Discriminação* calculados para a sessão teste (Figura 14, ao centro). Para esse experimento, o índice diferiu significativamente do nível do acaso somente para o grupo SAL (i.e., valor de zero; *grupo SAL*: $t_4=5,76$, $p=0,005$; *grupo MK-801*: $t_4=0,37$, $p=0,73$; *grupo DNP+MK-801*: $t_4= -0,16$, $p=0,88$). Ademais, o *Índice de Discriminação* diferiu significativamente entre os grupos experimentais ($F_{2,12}=6,56$, $p=0,01$). O valor do grupo SAL

foi maior que o dos outros dois grupos (Figura 14; ao centro), e esses não se diferenciaram entre si.

Referente a latência para a 1ª exploração dos objetos na sessão teste, os valores observados não diferiram entre os grupos experimentais ou entre os objetos (*fator grupo*: $F_{2,12}=2,43$, $p=0,13$; *fator objeto*: $F_{1,14}=1,06$, $p=0,32$; *interação*: $F_{1,14}=1,41$, $p=0,28$; Figura 14, à direita).

Para o tempo total de exploração de objetos, também não foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos ou as sessões experimentais (*fator grupo*: $F_{2,12}=0,82$, $p=0,46$; *fator sessão*: $F_{1,12}=2,02$, $p=0,18$; *interação*: $F_{2,12}=0,27$, $p=0,77$; Figura 15). O mesmo perfil de resposta foi observado em termos do tempo de locomoção, não havendo diferença significativa entre os grupos ou entre as sessões experimentais (*fator grupo*: $F_{2,12}=0,08$, $p=0,92$; *fator sessão*: $F_{1,12}=1,74$, $p=0,21$; *interação*: $F_{2,12}=0,51$, $p=0,62$; Figura 15).

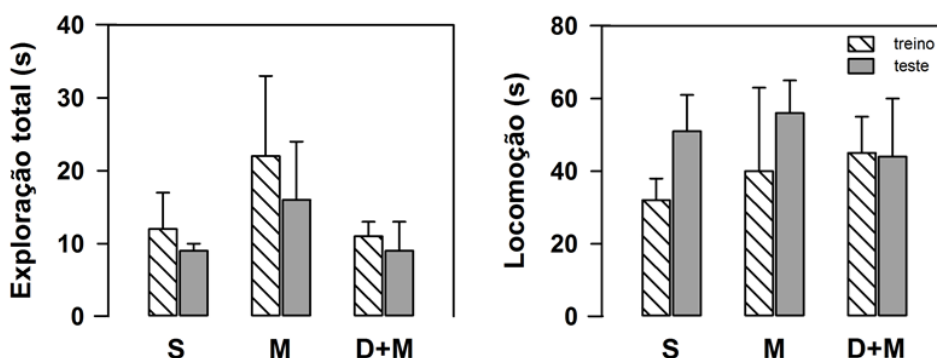


Figura 15. Média (\pm e.p.m.; em segundos) do tempo total de exploração dos objetos e de locomoção nas sessões treino e teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (S), 0,015 mg/kg de MK-801 (M) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de MK-801 (D+M). Todos os animais foram submetidos à sessão teste da tarefa de REO 6 h após a sessão treino. $n=5$ /grupo.

Ademais, o tempo total de exploração dos objetos na sessão treino e o *Índice de Discriminação* tiveram uma correlação significativa (negativa) apenas para o grupo SAL (i.e., corresponde aos mesmos dados do Experimento 2) (*grupo SAL*: $r=0,65$, $p=0,08$; *grupo MK-801*: $r=0,07$, $p=0,86$; *grupo DNP+MK-801*: $r=0,10$, $p=0,87$; Figura 16). A correlação entre o

tempo total de locomoção nas sessões treino/teste e o *Índice de Discriminação* também não revelou nenhum efeito significativo.

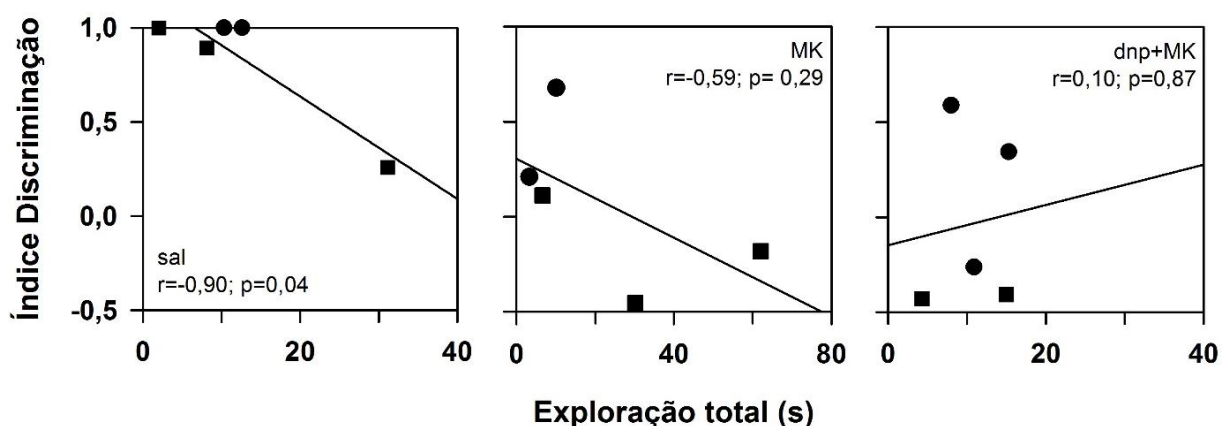


Figura 16. Correlação entre o tempo total de exploração dos objetos na sessão treino (em segundos) e o valor do Índice de Discriminação calculado para a sessão teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (sal; à esquerda), 0,015 mg/kg de MK-801 (MK) ou 0,50 mg/kg de donepezila mais a mesma dose de MK-801 (dnp+MK). Todos os animais foram submetidos à sessão teste da tarefa de REO 6 h após a sessão treino. n=5/grupo; símbolo quadrado: machos; símbolo redondo: fêmeas.

Tabela 2. Relação entre o tempo total de locomoção nas sessões treino/teste e o Índice de Discriminação calculado para a sessão teste dos micos que receberam, 20 min antes da sessão treino, uma administração aguda de salina (SAL), 0,015 mg/kg de MK-801 ou 0,50 mg/kg de donepezila (DNP) mais a mesma dose de MK-801 (DNP+MK-801), expressa como o coeficiente *r* de correlação de *Pearson* (e o valor de *p*).

Grupo Experimental	Índice de Discriminação	
	x locomoção na sessão treino	x locomoção na sessão teste
SAL*	0,28 (0,64)	0,05 (0,93)
MK-801	-0,41 (0,49)	-0,18 (0,78)
DNP+MK-801	0,69 (0,20)	0,84 (0,07)

*mesmos dados do grupo SAL utilizado no Experimento 2.

6. DISCUSSÃO

6.1. Desempenho geral e influência do sexo no teste de REO

De acordo com os resultados apresentados, micos-estrela, independente do sexo, demonstraram uma memória de reconhecimento no teste de REO. Isso foi evidenciado pelo tempo de exploração dos objetos na sessão teste, visto que os dois sexos exploraram mais o objeto novo do que o familiar. Ao se analisar o *Índice de Discriminação*, ambos os grupos também tiveram essa variável significativamente acima do valor de zero, e em um nível que não diferiu entre si. Dessa forma, a espécie *C. penicillata* é capaz de desempenhar o teste de REO quando o intervalo de retenção de 6 h é utilizado.

Trata-se da primeira validação comportamental dessa tarefa em PNH. Como mencionado anteriormente, esse teste desenvolvido por ENNACEUR e DELACOUR (1988) é majoritariamente empregado em roedores. Camundongos tiveram discriminação de objetos satisfatória no teste de REO em diferentes intervalos de retenção (1-2 min: GIGG e cols., 2020; SINGER e cols., 2007; 5 min: HAMMOND e cols., 2004; 2 h: LIN e cols., 2017; 4 h: ZHOU e cols., 2019; 24 h: HAMMOND e cols., 2004; HAN e cols., 2019; LI e cols., 2019). Ratos também exploraram mais o objeto novo em relação ao familiar em intervalos curtos (10 s: AINGE e cols., 2006; 1-5 min: AINGE e cols., 2006; DOOSTDAR e cols., 2019; NORMAN e EACOTT, 2005; 10 min: AINGE e cols., 2006; COSTA-FERREIRA e cols., 2019; 15 min: FORWOOD e cols., 2005; HOTTE e cols., 2005; 30 min: VILLANUEVA ESPINO e cols., 2019; 1 h: AINGE e cols., 2006; BERNSTEIN e cols., 2019; CHEN e cols., 2019; FORWOOD e cols., 2005 e longos (6 h: PITSIKAS e TARANTILIS, 2018; 24 h: AINGE e cols., 2006; FORWOOD e cols., 2005; HOSSEINI e cols., 2019; 48 h: FORWOOD e cols., 2005).

A preferência por um estímulo novo, via o teste de REO, já foi relatada em espécies não-roedoras também. Peixes foram capazes de discernir entre um estímulo familiar e novo em intervalos de 1 a 30 min (BRAIDA e cols., 2014; MAY e cols., 2016; MILETTO PETRAZZINI e cols., 2012; porém ver HAMILTON e cols., 2017). Contudo, não foi relatada

memória de reconhecimento de objetos quando a sessão teste foi realizada 2, 6 e 24 h depois da sessão treino (LUCON-XICCATO e DADDA, 2014; porém ver LUCON-XICCATO e DADDA, 2016). Coelhos foram capazes de realizar a tarefa após um intervalo de 5 min (HOFFMAN e BASURTO, 2014), diferentemente de quando intervalos maiores (20 min, 3 h, 6 h) foram empregados (HOFFMAN e BASURTO, 2013; porém ver THOMPSON e cols., 2005). Suínos parecem discriminar entre dois objetos quando a sessão treino e teste são separadas por um período de 10 a 40 min (KORNUM e cols., 2007; SØNDERGAARD e cols., 2012) e 48 h (FIL e cols., 2019). Por outro lado, não foram capazes de discriminar um item novo de um já apresentado em outros intervalos (1 h: GIFFORD e cols., 2007; KORNUM e cols., 2007; porém ver MOUSTGAARD e cols., 2002; 6 dias: GIFFORD e cols., 2007).

De acordo com resultados do presente estudo, o fator sexo não influenciou o desempenho dos micos-estrela. Esse padrão também foi replicado em outros estudos. Investigações com camundongos revelaram que não houve diferença no comportamento exploratório entre indivíduos machos e fêmeas usando diferentes intervalos de retenção (15 min: BREDY e cols., 2004; 3 h: LIU e cols., 2019; 24 h: LI e LIU, 2019). Também não foram encontradas diferenças em ratos em intervalos semelhantes (30 min: VILLANUEVA ESPINO e cols., 2019; 3 h: GONZALES e cols., 2015; 24 h: SANTOLLO e cols., 2019), e em roedores do gênero *Eospalax* em um intervalo de 10 min (HEGAB e cols., 2018). O efeito do sexo também já foi avaliado em espécies não-roedoras. Peixes de ambos os sexos tiveram comportamento exploratório voltado para o objeto novo, não diferindo entre si (LUCON-XICCATO e DADDA, 2016). Em suínos, não foram encontradas diferenças entre os sexos na exploração de objetos da sessão teste (SCHMITT e cols., 2019).

Sabe-se que a fase do ciclo estral pode interferir na função cognitiva (CAHILL, 2006). A densidade de espinhas dendríticas hipocâmpais pode ser modulada pela flutuação hormonal observada ao longo desse ciclo (GOULD e cols., 1990; WOOLLEY e cols., 1990). Ratas em estro parecem ter um melhor desempenho em tarefas de memória espacial do

que as em diestro (WARREN e JURASKA, 1997; porém ver BERRY e cols., 1997; SINGH e cols., 1994). Quando em metaestro, podem ter desempenho superior às que estão em proestro em um intervalo de retenção curto, não havendo diferença em intervalos mais longos (BARRETO-CORDERO e cols., 2019). Paralelamente, observa-se que mulheres possuem pior desempenho em tarefas espaciais na fase lútea (HAMPSON, 1990; HAMPSON e KIMURA, 1988). No presente estudo, essa variável não foi controlada, não podendo ser feita uma análise entre as fêmeas, as quais recebem tratamento hormonal para controle da natalidade.

Mas, vale destacar que há vários relatos na literatura de que o reconhecimento de objetos difere entre machos e fêmeas a depender do intervalo de retenção. Em intervalos curtos (2 min), foi relatada uma vantagem para machos no teste de REO (CYRENNE e BROWN, 2011). Quando utilizado um período de 90 min, somente as ratas foram capazes de distinguir entre os dois objetos. Camundongos fêmeas também possuem um desempenho superior quando utilizado um intervalo de retenção de 24 h (BETTIS e JACOBS, 2009; 2013). Em roedores do gênero *Microtus*, as fêmeas discriminaram entre dois itens no teste de REO em intervalos de retenção de 30 min e 24 h, enquanto os machos só o fizeram no período mais curto (GILLERA e cols., 2019). Dados com suínos também indicaram que, após 15 min, machos interagiram mais com o objeto novo do que as fêmeas (MARTIN e cols., 2015). Dessa forma, possivelmente as fêmeas retêm esse tipo de informação por mais tempo (GHI e cols., 1999).

Por outro lado, no estudo de BETTIS e JACOBS (2012), camundongos fêmeas tiveram um desempenho superior ao de machos quando os estímulos foram muito similares. Isso condiz com a hipótese de que haveria estratégias exploratórias sexo-dependentes. Enquanto fêmeas se guiam por pistas locais/próximas, machos o fazem pelas distais (SAUCIER e cols., 2007; VOYER e cols., 2007). Todavia, o padrão comportamental parece mudar quando os objetos são bastante diferentes, com indivíduos de ambos os sexos discriminando entre os dois objetos (BETTIS e JACOBS, 2012). Portanto, a depender da

espécie ou de parâmetros experimentais, como o intervalo de retenção e as características do objeto, pode haver uma superioridade feminina ou masculina na função cognitiva medida no teste de REO. Todavia, não foram encontradas divergências comportamentais quanto ao índice de memória no presente estudo.

Micos machos e fêmeas, quando submetidos a testes comportamentais de memória, podem demonstrar desempenho semelhante. Micos-comum (*C. jacchus*) já foram testados em discriminações simples de estímulos e não foi relatada diferença significativa entre os sexos (LACREUSE e cols., 2018; TAKEMOTO e cols., 2015; WORKMAN e cols., 2019). Entretanto, quando a mesma espécie realizou um teste de aprendizagem reversa, as fêmeas levaram mais tempo para atingir o critério comparado aos machos, além do desempenho prejudicado em versões mais complexas da tarefa (LACLAIR e cols., 2019; LACREUSE e cols., 2018; WORKMAN e cols., 2019). Em um estudo realizado pelo presente grupo de pesquisa, não houve diferença no desempenho de micos-estrela machos e fêmeas no teste de ROL (VANNUCHI e cols., 2020). Assim, uma diferença de desempenho entre os sexos pode depender também do teste experimental e da função cognitiva sendo avaliada. Estudos do perfil genotípico de saguis sugerem que a expressão gênica em áreas como o córtex frontal, com a influência de hormônios gonadais, se assemelha à do homem. Dessa forma, PNH do gênero *Callithrix* podem ser um bom modelo para pesquisas que abordam a diferença de sexo a nível molecular e comportamental (NOGUEIRA e cols., 2018).

Em humanos, os dados quanto à diferença entre mulheres e homens em tarefas de memória de reconhecimento são heterogêneos. Em alguns estudos, relatou-se um desempenho superior em mulheres (HEISZ e cols., 2013; MCGIVERN e cols., 1997; PIPER e cols., 2011). Também não foi observada diferença entre os sexos em tarefas de reconhecimento de faces com valência emocional (HIDALGO e cols., 2015; SAVASKAN e cols., 2008). Aqui, a diferença entre os sexos também parece ocorrer devido a estratégias comportamentais feitas pelo sexo feminino (HEISZ e cols., 2013; WEIRICH e cols., 2011).

Todavia, a suposta vantagem feminina diminui à medida que mais sessões de apresentação são realizadas (HEISZ e cols., 2013).

Quanto à latência para a 1ª exploração, observou-se no presente estudo que as fêmeas levaram significativamente menos tempo para explorar o objeto novo do que o familiar, o que não foi visto nos machos. Suínos, de ambos os sexos, exploram mais rapidamente o objeto novo do que o familiar na sessão teste do teste de REO, indicando que essa variável parece não ser afetada pelo fator sexo nesta espécie (MARTIN e cols., 2015; SCHMITT e cols., 2019). Micos-estrela machos e fêmeas, no teste de ROL, tiveram uma latência de exploração do objeto estacionário significativamente maior do que a do deslocado (VANNUCHI e cols., 2020).

A memória de reconhecimento parece não ter sido afetada pela motivação dos animais em realizar a tarefa. A exploração dos dois objetos não diferiu entre as sessões experimentais. Contudo, foi demonstrado que micos-estrela fêmeas tiveram uma exploração significativamente maior nas duas sessões, quando comparadas aos machos. Em estudos com roedores, fêmeas também exploraram significativamente mais os dois objetos apresentados durante a sessão treino (BETTIS e JACOBS, 2009; 2013; BREDY e cols., 2004). Em contrapartida, CYRENNE e BROWN (2011a) relataram que, em ratos, ambos os sexos tiveram uma tendência em explorar menos os objetos na sessão teste vs. treino (porém ver CYRENNE e BROWN, 2011b). Assim, as diferenças entre os sexos, quanto aos níveis de exploração, ainda não foram totalmente elucidadas.

Micos-estrela parecem demonstrar alguns comportamentos sociais sexo-dependentes. Eles formam grupo familiares cooperativos, criando a prole de forma monogâmica (ARRUDA e cols., 2005; SOUSA e cols., 2005). Possivelmente, as fêmeas possuem um controle de atenção maior do que machos, auxiliando nos cuidados com a prole (ARRUDA e cols., 2005). Contudo, devido à grande demanda energética que partos gemelares requerem, os machos do grupo - sendo da família ou não - carregam os filhotes (GOLDIZEN, 1990). A proposta seria, portanto, de que esses comportamentos sociais

dissemelhantes poderiam alterar a forma com que micos-estrela fêmeas interagem com os objetos. Quando a mesma espécie foi submetida ao teste de ROL, não houve diferença entre os sexos na exploração total dos objetos (VANNUCHI e cols., 2020).

O reconhecimento de objetos também não foi influenciado pela atividade locomotora dos micos-estrela, visto que ambos sexos não exibiram diferença entre as sessões treino e teste. Em roedores, também não houve diferença no mesmo teste (AGARWAL e cols., 2020; CYRENNE e BROWN, 2011a; GONZALES e cols., 2015).

Nos machos, houve uma tendência do *Índice de Discriminação* estar relacionado ao tempo de exploração total dos objetos no treino, mas isso não atingiu níveis significativos. Quando o sujeito *outlier* foi desconsiderado, distanciou-se ainda mais de um valor significativo. Assim, de forma geral, quanto mais tempo eles passaram explorando os objetos no treino, melhor foi o índice de memória visto nesse teste. ENNACEUR e DELACOUR (1988) relataram que possivelmente há um tempo mínimo de exploração para roedores, e assim o desempenho dos animais pode depender de parâmetros como o tempo de exposição aos objetos na sessão treino (AINGE e cols., 2006; GIFFORD e cols., 2007). Em crianças, a habituação a um objeto familiar pode determinar a intensidade do traço mnemônico, resultando em um posterior reconhecimento (COURAGE e HOWE, 1998). No caso dos micos, pode-se supor que também haja um tempo mínimo de exploração para favorecer a memória de reconhecimento no teste de REO. No presente estudo, isso pode ter sido mais evidente apenas nos machos, haja visto que em ambas as sessões eles exploraram os objetos por significativamente menos tempo do que as fêmeas.

Visto que uma diferença no desempenho entre os sexos depende de inúmeros fatores, fazem-se necessários novos trabalhos.

6.2. Efeito da ESC e DNP no teste de REO

Os micos tratados com SAL e DNP+ESC passaram significativamente mais tempo explorando o objeto novo vs. o familiar durante a sessão teste do teste de REO. Por outro lado, os animais que foram submetidos ao tratamento com ESC exibiram níveis semelhantes de exploração entre os dois itens. Esse perfil de exploração de cada grupo experimental foi corroborado pelo resultado do *Índice de Discriminação*. Apenas no grupo ESC o índice não diferiu significativamente do valor de zero, sugerindo assim um déficit de reconhecimento dos objetos.

O déficit de memória causado pela administração da ESC, observado no presente estudo, já foi visto em roedores (revisado em KLINKENBERG e BLOKLAND, 2010), PNH (BUCCAFUSCO e cols., 2008) e humanos (MINTZER e GRIFFITHS, 2003). A via colinérgica está envolvida na memória (AIGNER e cols., 1991), assim como nos mecanismos fisiopatológicos de distúrbios neurais como a DA (SCHELTENS e cols., 2016). Ademais, em termos de conectividade neural e dos sintomas cognitivos, o prejuízo observado com o uso desse fármaco é similar ao perfil encontrado na DA (BAJO e cols., 2015).

Em roedores, diversos trabalhos já avaliaram o efeito agudo da ESC no teste de REO. Em camundongos, a administração sistêmica de ESC prejudicou a memória de reconhecimento usando diferentes intervalos de retenção (*5 min*: KARIM e cols., 2017; *15 min*: BRUIN, DE e POUZET, 2006; NAZIR e cols., 2018; *1 h*: KO e cols., 2017; MISHRA e cols., 2018; *90 min*: MARTINI e cols., 2018; *24 h*: KARIM e cols., 2017; KIM e cols., 2019; KOUÉMOU e cols., 2017; MARTINI e cols., 2018; MUGWAGWA e cols., 2015; NAZIR e cols., 2018). Em ratos, o mesmo efeito foi relatado para intervalos diversos (*15 min*: OZAWA e cols., 2019; *1 h*: VANDA e cols., 2018; *4 h*: MANDAI e cols., 2019; NAKASHIMA e cols., 2019).

Estudos comportamentais revelaram que a ativação de receptores muscarínicos está intimamente relacionada à discriminação de objetos necessária para a realização do teste

de REO (ENNACEUR e MELIANI, 1992). Após a administração de antagonistas de receptores do tipo M1, foi relatado efeito amnésico, o qual não foi observado para antagonistas de M2. Assim sendo, esse efeito acontece via inativação de receptores M1 (WU e cols., 2012). A interferência desses receptores na memória também já foi comprovada em humanos via administração de ESC (HAREL e cols., 2013).

A influência da via colinérgica também já foi comprovada em espécies não-roedoras. A ESC, quando administrada em peixes, também prejudica a discriminação de objetos virtuais (BRAIDA e cols., 2014). Sob uma dose semelhante à do presente trabalho, teve efeito amnésico em um teste de discriminação visual de objetos em calitriquídeos (HARDER e cols., 1998a; RIDLEY e cols., 1984a; b). Foi visto um menor desempenho no mesmo teste em micos com lesão no prosencéfalo basal (RIDLEY e cols., 1985; 1986; porém ver ROBERTS e cols., 1990). A ESC também prejudicou aspectos da memória operacional de micos (SPINELLI e cols., 2006) e o desempenho de macacos *rhesus* no DNMS (MATSUOKA e AIGNER, 1996).

O antagonismo colinérgico em humanos tem sido bem descrito. Quando a ESC é administrada a participantes saudáveis, induz um desempenho inferior ao grupo placebo em tarefas de reconhecimento de palavras (MINTZER e GRIFFITHS, 2003) e imagens (SHERMAN e cols., 2003). Esse efeito parece agir de maneira dose- e intervalo-dependente (ROBBINS e cols., 1997; porém ver BEATTY e cols., 1986). O efeito deletério dose-dependente também foi observado em PNH. Quando administrada sistemicamente em macacos *rhesus*, induziu um pior desempenho no DNMS quanto mais alta foi a dose (AIGNER e MISHKIN, 1986).

A DNP, de acordo com os dados encontrados, foi capaz de reverter o efeito deletério induzido pela ESC na memória de reconhecimento de micos-estrela adultos. A DNP também conseguiu melhorar o déficit cognitivo causado pela ESC em modelo agudo no teste de REO em camundongos (KAUR e cols., 2017; KIM e cols., 2019; KWON e cols., 2018). Isso também foi observado quando ela foi administrada a ratos tratados com ESC. Nesse

modelo, o fenômeno parece ter ocorrido em diferentes intervalos de retenção (1 min: KENDALL e cols., 2011; 5 min: KARIM e cols., 2017; 1 h: NIROGI e cols., 2017; SAMBETH e cols., 2007; VANDA e cols., 2018; 90 min e 24 h: MARTINI e cols., 2018). Porém, VANMIERLO e colaboradores (2016) observaram que, em camundongos, uma baixa dose de DNP não foi capaz de reverter o efeito amnésico induzido pela ESC no teste de REO. Além disso, RASHID e colaboradores (2017) demonstraram que a DNP só melhorou a memória de reconhecimento de objetos de camundongos tratados com ESC em indivíduos machos.

Os dados com PNH em outras tarefas de memória se assemelham aos encontrados em roedores. Diferentes doses de DNP melhoraram o desempenho de macacos *rhesus* idosos no teste de DMS (CALLAHAN e cols., 2013). Além disso, nessa mesma espécie, déficits de memória induzidos pela ESC em tarefas de aprendizagem associativa (LANGE e cols., 2015), memória operacional (VARDIGAN e cols., 2015), memória visuo-espacial e DNMS (RUPNIAK e cols., 1997) foram revertidos pela DNP.

Até o presente momento, a DA é um transtorno neurodegenerativo que não possui cura. Dessa forma, os tratamentos disponíveis hoje, a exemplo da DNP, se trata de um controle sintomático (MASTERS e cols., 2015). A DNP, de forma geral, induziu uma melhora cognitiva em estudos clínicos com pacientes com DA (CROWELL e cols., 2006; WILKINSON, 1999) e pessoas com déficit cognitivo moderado (PA e cols., 2014). Em idosos saudáveis, ela reverteu o déficit de memória causado pela ESC em uma tarefa de memória operacional (SNYDER e cols., 2005).

No presente estudo, todos os fármacos foram administrados 20 min antes da sessão treino. Portanto, não se pode afirmar exatamente em qual processo os agentes colinérgicos interferiram - se na aquisição ou na consolidação. Assim como em roedores (WARBURTON e cols., 2003), a ESC parece interferir em processos de aquisição em PNH via DNMS (*macaco rhesus*: AIGNER e cols., 1991). Em humanos, a ESC atinge sua concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) 30 min após ser administrada (LIEM-MOOLENAAR e cols., 2011).

Também foi observado que, depois de 30 a 90 min de uma administração IM, a ESC alterou o perfil eletroencefalográfico de voluntários sadios (EBERT e cols., 2001). Visto as características farmacocinéticas da ESC e o momento de sua administração no presente trabalho, é possível que ela tenha influenciado mais o processo de consolidação dos micos.

Quando administrada sistemicamente logo após a sessão treino, o desempenho do grupo ESC não diferiu do grupo SAL. Supõe-se, portanto, que ela interfere nos processos iniciais da consolidação (WARBURTON e cols., 2003). Em ratos, a administração pós-treino no córtex perirrinal gerou uma facilitação do processo de reconhecimento de objetos (WINTERS e cols., 2006). Teoriza-se, portanto, que a interrupção da transmissão colinérgica nessa fase da memória pode ter impedido a aquisição de outras informações que atuariam como interferentes (WINTERS e cols., 2006; 2007).

A DNP possui um $T_{máx}$ semelhante ao da ESC quando administrada sistemicamente em roedores (AKKERMAN e cols., 2016; MATSUI e cols., 1999; NAKASHIMA e cols., 2006). A DNP melhorou o desempenho de roedores tratados com ESC se administrada momentos antes da sessão treino (30 min: KO e cols., 2017; 1 h: SAMBETH e cols., 2007; VANDA e cols., 2018). O efeito pró-mnésico parece ser observado somente quando administrada até 2 min depois da sessão treino (PRICKAERTS e cols., 2005). Assim sendo, supõe-se que a DNP age mais na aquisição da memória de reconhecimento, contudo, visto que sua $C_{máx}$ ainda perdura por poucos minutos (AKKERMAN e cols., 2016; PRICKAERTS e cols., 2005), pode agir na consolidação dessa memória.

A administração da ESC e DNP não alterou a primeira interação dos micos com os objetos, uma vez que a latência para a 1ª exploração foi semelhante entre os grupos experimentais e os estímulos. Não foram detectadas investigações em que os fármacos colinérgicos interferiram na latência para a exploração dos objetos no teste de REO. Como mencionado anteriormente, micos-estrela de ambos os sexos abordaram o objeto deslocado mais rapidamente vs. o estacionário no teste de ROL (VANNUCHI e cols., 2020). Esse parâmetro já foi utilizado em outro estudo com indivíduos do gênero *Callithrix*, contudo, não

como um índice de memória (DAY e cols., 2003). Em humanos, a latência de resposta em uma tarefa de reconhecimento foi inversamente correlacionada com a força do traço mnemônico (MERKOW e cols., 2015).

Vale ressaltar que os resultados comportamentais no teste de REO não foram influenciados por uma diminuição da motivação dos animais. Não houve diferença na exploração total dos objetos entre os grupos ou as sessões. Em ratos, a ESC diminuiu a exploração dos objetos na sessão treino (OZAWA e cols., 2019). Já no estudo de RASHID e AHMED (2019), o grupo ESC explorou menos os objetos na sessão teste. Nesse protocolo, a ESC foi administrada centralmente antes da sessão teste, podendo ter gerado uma diminuição na motivação dos animais (porém ver WARBURTON e cols., 2003). Em outros trabalhos com roedores, a ESC não interferiu no comportamento exploratório (MISHRA e cols., 2018; WARBURTON e cols., 2003; WINTERS e cols., 2006). Isso também foi constatado quando a DNP foi administrada em conjunto com a ESC em roedores (AKKERMAN e cols., 2016; HUANG e cols., 2016; KARIM e cols., 2017; KWON e cols., 2018; NAZIR e cols., 2018).

No presente estudo, o efeito comportamental dos fármacos colinérgicos também não parece ter sido modulado por alterações locomotoras, visto que não houve diferença entre os grupos ou as sessões. Quando submetidos ao teste de ROL, micos-estrela não demonstraram mudança na locomoção após administração de ESC (MELAMED e cols., 2017b). Em roedores, nem a ESC nem a DNP modificaram a locomoção (*escopolamina*: ISHOLA e cols., 2019a; b; OZAWA e cols., 2019; *donepezila+escopolamina*: HUANG e cols., 2016). Todavia, em ratos, há relatos que a ESC pode diminuir (BESHEER e cols., 2001) ou até aumentar (DAY e cols., 1991) a atividade locomotora. Ademais, doses altas de DNP em macacos *rhesus* (2,0 mg/kg) podem induzir efeitos colinérgicos, os quais incluem letargia (RUPNIAK e cols., 1997).

Quando o *Índice de Discriminação* foi correlacionado ao tempo total de exploração na sessão treino, só foi observado um valor significativo para o grupo SAL. A relação

encontrada foi negativa, portanto, os indivíduos desse grupo que tiveram menor tempo de exploração dos objetos na primeira sessão exibiram um melhor índice de memória. Assim, é possível que micos-estrela cativos não necessitem de muito tempo de exploração para demonstrar um bom desempenho. Em um estudo que utilizou o teste de REO em roedores, também não foram encontradas correlações para os grupos ESC e DNP+ESC (KENDALL e cols., 2011).

Também foram feitas correlações entre a locomoção nas duas sessões e o *Índice de Discriminação*. Para a sessão treino, não foram encontradas relações significativas para nenhum dos grupos. Dessa forma, o comportamento locomotor não foi capaz de influenciar o resultado de índice de memória. Isso também foi observado para a sessão teste. No estudo de OZAWA e colaboradores (2019), quando foi feita a mesma correlação em roedores para indivíduos que receberam SAL e ESC, não foram detectadas relações significativas.

Até onde se sabe, essa é a primeira vez em que a ESC e DNP foram empregadas no reconhecimento espontâneo de objetos em micos-estrela. Sendo assim, mais estudos precisam ser realizados para elucidar os efeitos que esses fármacos causam nesse tipo de memória.

6.3. Efeito do MK-801 e DNP no teste de REO

O último experimento do presente trabalho avaliou o efeito de um antagonista glutamatérgico (MK), e sua relação com a via colinérgica, no desempenho dos micos no teste de REO. Aqui, os grupos MK e DNP+MK exploraram de forma equivalente os dois objetos apresentados na sessão teste. Esse perfil foi visto tanto em termos do tempo de exploração, quanto do *Índice de Discriminação*. Vale lembrar que os dados do grupo SAL, que explorou significativamente mais o objeto novo na sessão teste, são os mesmos do

Experimento 2, não havendo um novo grupo controle para se reduzir o número de animais usados no presente estudo.

Portanto, o MK prejudicou a memória de reconhecimento de objeto dos micos no teste de REO. De forma geral, antagonistas de receptores glutamatérgicos tem demonstrado ser um bom modelo farmacológico para indução de um déficit cognitivo em diversos testes comportamentais (NEILL e cols., 2010). O NMDA-R, por exemplo, desempenha um papel importante nos processos de plasticidade sináptica, memória e aprendizagem (CADINU e cols., 2018; TSAI, 2016). Sendo assim, a dizocilpina (MK), um antagonista deste receptor, é empregada como um agente experimental no estudo de fenômenos comportamentais que envolvem a via glutamatérgica (STAAY, VAN DER e cols., 2011).

Em camundongos, o MK interferiu negativamente na memória de reconhecimento após diversos períodos de retenção (*1 h*: CIEŚLIK e cols., 2018; 2019; LATACZ e cols., 2018; POCHWAT e cols., 2018; *90 min*: GOU e cols., 2017; ROGÓŹ e cols., 2018; WANG e cols., 2019; *2 h*: KOO e cols., 2020; PARK e cols., 2014; *24 h*: GOELDNER e cols., 2008; OH e cols., 2013; *26 h*: NILSSON e cols., 2007). Quando empregado em ratos, o MK também prejudicou a discriminação entre objetos em diversos intervalos (*5 min*: BASURTO e cols., 2015; *30 min*: BHARNE e cols., 2016; *1 h*: RYCHTYK e cols., 2019; STAAY, VAN DER e cols., 2011; *90 min*: LIMA, DE e cols., 2005; *2 h*: CHAKI e cols., 2015; *3 h*: NICKERSON e cols., 2017; *24 h*: ERTUĞRUL e cols., 2011; LIMA, DE e cols., 2005; LIU e cols., 2017; USLANER e cols., 2009).

Todavia, alguns autores não relataram um déficit na memória de reconhecimento quando o MK foi utilizado. O desfecho observado parece depender da dose utilizada. Em ratos, baixas doses podem, inclusive, aumentar a exploração do objeto novo vs. o familiar (BHARNE e cols., 2016) ou não afetar esse parâmetro (LIMA, DE e cols., 2005; LIU e cols., 2017; STAAY, VAN DER e cols., 2011; porém ver RONCARATI e cols., 2009). A partir de uma dose limiar, contudo, o dano cognitivo tem sido amplamente descrito nesse modelo (*0,08 mg/kg*: CALLAHAN e cols., 2013; *0.1 mg/kg*: WOŹNIAK e cols., 2015). Ademais, em

micos, a dose também parece ser um fator determinante do efeito amnésico do MK (HARDER e cols., 1998b).

O momento da administração do MK também tem sido alvo de vários estudos que visam o entendimento do papel desta via na memória de reconhecimento. O MK tem sido caracterizado como um agente que atua na aquisição do processamento de memória e aprendizagem (HLIÁK e KREJČÍ, 2002; NILSSON e cols., 2007). Estudos farmacocinéticos sugerem que o seu $T_{máx}$ no plasma varia de 10 a 60 min em ratos (VEZZANI e cols., 1989; WENEGER e cols., 2011) e de 0,5 a 2 h em PNH (*macacos rhesus*: HUCKER e cols., 1983). Supõe-se que a administração sistêmica de MK em roedores só prejudica a memória de reconhecimento se ocorrer antes do treino (*camundongos*: NILSSON e cols., 2007). Contudo, em roedores, a administração pós-treino (*ratos*: ALACHKAR e cols., 2017; BOULTADAKIS e PITSIKAS, 2010; LIMA, DE e cols., 2005; NICKERSON e cols., 2017; PICHAT e cols., 2007; PITSIKAS e cols., 2008) ou pré-teste (*camundongos*: JEON e cols., 2017; KOO e cols., 2020; MUTLU e cols., 2011; PRADES e cols., 2017) ainda prejudica a memória de reconhecimento nessa tarefa. Dessa forma, apesar da sua ação na aquisição dessa função cognitiva, o MK pode ainda atuar em outras fases da memória. Assim, no presente estudo, o MK pode ter atuado na aquisição e/ou consolidação da memória de reconhecimento de objetos dos micos.

O MK também já foi empregado no teste de REO em espécies não-roedoras. Em peixes, ele resultou em uma exploração equitativa dos dois objetos na sessão teste (GASPARY e cols., 2018). Este fármaco também causou um déficit de memória em coelhos quando administrado 20 min antes da sessão treino (HOFFMAN e BASURTO, 2014).

Há alguns trabalhos com o uso do MK em PNH, em que seu efeito amnésico é descrito no DMS (WANG e cols., 2012), DNMS (MATSUOKA e AIGNER, 1996) e em tarefas de memória espacial (BOYCE e cols., 1991; WANG e cols., 2007) em *macacos rhesus*. Na mesma espécie, o MK induziu um efeito deletério dose-dependente em um teste de memória operacional (TUKADA e cols., 2005). Estudos da interferência do NMDA-R na

memória e aprendizagem em micos também já foram realizados. A dizocilpina, sob a mesma dose do presente trabalho, produziu menor desempenho no DMS, e na reversão dessa tarefa (HARDER e cols., 1998b; HARDER e RIDLEY, 2000).

No presente trabalho, a DNP não foi eficaz em reverter o prejuízo provocado pelo MK no teste de REO. Este mesmo resultado também foi visto na versão ROL, em que uma dose aguda de DNP não reverteu o efeito amnésico induzido pelo MK (HASHIMOTO e IWAMURA, 2016). Por outro lado, quando administrada de forma aguda em ratos, a DNP reverteu o déficit causado pelo MK no teste de REO (ALACHKAR e cols., 2017; BRUIN, DE e cols., 2016; EISSA e cols., 2018). Além disso, quando administrada após um tratamento subcrônico de MK, a DNP também foi capaz de reverter o déficit induzido pelo MK no teste de ROL (7 dias: (KARAMIHALEV e cols., 2014). O efeito protetor da DNP sobre o MK também já foi comprovado em roedores no teste de esquiva inibitória (*camundongos*: BROWN e cols., 2014) e em tarefas de memória espacial (*camundongos*: CSERNANSKY e cols., 2005) e operacional (*camundongos*: BRUIN, DE e cols., 2010; *ratos*: BRUIN, DE e cols., 2016). A discrepância de resultados da literatura em relação ao presente trabalho pode ter sido devido à espécie utilizada e aspectos metodológicos.

O estudo de BUCHANAN e colaboradores (2003) revelou que o uso da DNP resultou em uma melhora moderada em um teste de memória de reconhecimento verbal em pacientes com esquizofrenia. Esse é um distúrbio neuropsiquiátrico caracterizado pela apresentação de sintomas cognitivos (TRIPATHI e cols., 2018), os quais os tratamentos disponíveis atualmente não são muito eficazes (MELTZER, 1997; THAKURATHI e cols., 2013). Ademais, danos à memória de reconhecimento desses pacientes já foram demonstrados via tarefas comportamentais (CALKINS e cols., 2005; TAM e cols., 2015). Como a via colinérgica parece estar envolvida na patofisiologia deste transtorno (KARSON e cols., 1996; RAEDLER e cols., 2003), o uso de inibidores da AChE poderia ser uma abordagem viável. Entretanto, uma análise de diversos ensaios clínicos demonstrou que a DNP não levou a uma evolução do quadro de sintomas cognitivos vs. o grupo que recebeu

placebo ou antipsicóticos (THAKURATHI e cols., 2013). Novos estudos são necessários para atestar os efeitos protetivos de inibidores da AChE nos déficits cognitivos vistos na esquizofrenia (SINGH e cols., 2012).

Quando a latência para a 1ª exploração foi considerada, não houve diferenças entre os grupos SAL, MK ou DNP+MK ou entre os objetos familiar e novo. Dessa forma, os fármacos empregados não alteraram o primeiro contato visual/físico feito pelos micos. Esse parâmetro já foi considerado como um bom índice de memória em um estudo do grupo com outro teste de memória (VANNUCHI e cols., 2020). Entretanto, visto os dados apresentados, parece não ser um bom preditor desse processo quando modelos farmacológicos são utilizados. Assim sendo, novas investigações considerando essa variável devem ser elaboradas.

Os micos dos grupos SAL, MK e DNP+MK não diferiram entre si ou entre as sessões experimentais em relação ao tempo total de exploração dos objetos, conforme já relatado em camundongos (KOO e cols., 2020; WANG e cols., 2019) e ratos (EISSA e cols., 2018; KARASAWA e cols., 2008; LIMA, DE e cols. 2005; RYCHTYK e cols., 2019; USLANER e cols., 2009). Entretanto, alguns estudos observaram que o MK diminuiu (*camundongos*: ROGÓŹ e cols., 2018; *ratos*: STAAAY, VAN DER e cols., 2011), ou até mesmo aumentou (*camundongos*: REISS e cols., 2012) a exploração total na sessão treino.

Além disso, sabe-se que antagonistas glutamatérgicos podem causar efeitos psicomiméticos em roedores, como hiperlocomoção, comportamentos estereotipados e alterações sensório-motoras (GILMOUR e cols., 2009; ZHOU e cols., 2018). De fato, o MK induziu um aumento da locomoção em camundongos (CAO e cols., 2018; CIEŚLIK e cols., 2018; MANDAI e cols., 2019; ROGÓŹ e cols., 2018) e ratos (BASURTO e cols., 2015). Esse efeito pode estar relacionado com a dose empregada. O comportamento de hiperlocomoção em roedores foi observado apenas nos animais submetidos a doses maiores (*0,2 mg/kg*: WENEGER e cols., 2011; *0,3 mg/kg*: LIU e cols., 2017). Contudo, alguns estudos também demonstram um aumento da motilidade em doses menores (*camundongos*: GOELDNER e

cols., 2008; NILSSON e cols., 2007; *ratos*: BOULTADAKIS e PITSIKAS, 2010; GILMOUR e cols., 2009). Em peixes, o MK também induziu um aumento da distância percorrida no teste de REO em uma dose mais elevada (GASPARY e cols., 2018).

No presente trabalho, não foi detectada uma diferença de locomoção entre os grupos experimentais ou entre as sessões treino e teste. Em estudos prévios, efeitos motores em micos também não foram observados, porém alguns movimentos estereotipados foram relatados em uma dose mais elevada (0,030 mg/kg: HARDER e cols., 1998b), sendo essa dose o dobro da utilizada no presente estudo (0,015 mg/kg). Em macacos-de-cheiro, o MK induziu ataxia (BOYCE e cols., 1991), o que também foi visto em macacos cinomolgos (RUPNIAK e cols., 1993). Em macacos *rhesus*, uma diminuição da atividade motora foi relatada após a administração de 0,02 mg/kg de MK (WANG e cols., 2012).

Visto que os mesmos dados do *Experimento 2* foram utilizados para o grupo SAL, foi detectada uma correlação significativa (negativa) entre o tempo total de exploração dos objetos na sessão treino e o *Índice de Discriminação*. Para os grupos MK e DNP+MK, não foram encontrados resultados significativos. Portanto, os micos do grupo controle que exploraram menos na primeira sessão do teste de REO tiveram melhor índice de memória na segunda sessão. Quando a locomoção nas duas sessões do teste de REO foi relacionada com o *Índice de Discriminação*, não foi identificado nenhum efeito significativo. Dessa forma, a atividade locomotora dos indivíduos não foi influenciada pelo fármaco glutamatérgico e colinérgico.

Assim, o *Experimento 3* elucidou diversos pontos sobre a interação das vias glutamatérgica e colinérgica no teste de REO em micos-estrela.

7. CONCLUSÃO

Micos-estrela adultos foram capazes de realizar o teste de REO usando um tempo de exposição de 10 min aos objetos e após um intervalo de retenção de 6 h. Sendo assim, demonstraram uma memória de reconhecimento em uma tarefa de discriminação de objetos neutros. O fator sexo não influenciou o desempenho dos micos, pelo menos nas condições experimentais empregadas no presente estudo (i.e., 10 min exposição, 6 h intervalo de retenção), visto que machos e fêmeas realizaram o teste de REO de forma semelhante. Isso condiz com estudos prévios que empregaram esse mesmo procedimento, principalmente em modelos murinos. Contudo, novos estudos se fazem necessários uma vez que mudanças em alguns parâmetros metodológicos, como os citados acima, poderiam vir a alterar esse resultado.

O bloqueio sistêmico e agudo das vias colinérgica e glutamatérgica com o uso do antagonista muscarínico (ESC) e do antagonista de NMDA-R (MK), respectivamente, prejudicou o desempenho dos micos no teste de REO. Esse prejuízo foi devido, possivelmente, ao conhecido envolvimento dos neurotransmissores ACh e Glu nos processos neurais relacionados a memória de reconhecimento (de objetos). Dado o perfil farmacocinético das substâncias que foram empregadas, e ao fato delas terem sido administradas 20 min antes da sessão treino, esse efeito deletério provavelmente se deu nas etapas de aquisição e/ou consolidação da informação. A literatura científica acerca do uso dessas substâncias no teste de REO é extensa e corrobora os resultados encontrados no presente estudo com PNH.

A DNP, por sua vez, foi capaz de reverter um prejuízo à memória de reconhecimento dos micos causado pela ESC, mas não pelo MK. De fato, em diferentes modelos animais, a DNP - um inibidor da AChE - tem um demonstrado efeito benéfico sobre déficits cognitivos produzidos pela ESC. Além disso, ela é amplamente utilizada no tratamento clínico da DA, cuja neurofisiopatologia parece estar intimamente relacionada à neurotransmissão

colinérgica. Por outro lado, a DNP não teve efeito benéfico no modelo psicotomimético farmacológico de uso do MK-801, ao contrário do que já foi visto em outras investigações de mesmo cunho em roedores.

O teste de REO tem sido uma importante ferramenta no estudo da memória de reconhecimento. Já foi realizado com diversas espécies, sendo majoritariamente empregado em roedores. Além de ser simples, rápido e de baixo custo, não há a necessidade de reforço alimentar e sessões de treinamento prévio. Inclusive, com esse procedimento experimental, é possível investigar a ação de (novas) substâncias em diferentes fases da memória, a curto e a longo prazo. Portanto, a presente transposição do teste de REO para uso agora em PNH permitirá que novos estudos sejam realizados de forma mais translacional para a elucidação dos mecanismos neurofisiopatológicos relacionados à memória de reconhecimento, assim como o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

'T HART, B. A. *et al.* The marmoset monkey: a multi-purpose preclinical and translational model of human biology and disease. **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 21–22, p. 1160–1165, 2012.

ABE, H.; ISHIDA, Y.; IWASAKI, T. Perirhinal N-methyl-D-aspartate and muscarinic systems participate in object recognition in rats. **Neuroscience Letters**, v. 356, n. 3, p. 191–194, 2004.

ABEL, T.; LATTAL, K. M. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 11, n. 2, p. 180–187, 2001.

ABREU-VILLAÇA, Y.; FILGUEIRAS, C. C.; MANHÃES, A. C. Developmental aspects of the cholinergic system. **Behavioural Brain Research**, v. 221, n. 2, p. 367–378, 2011.

AGARWAL, P. *et al.* Sex-dependent effects of paternal deprivation and chronic variable stress on novel object recognition in adult California mice (*Peromyscus californicus*). **Hormones and Behavior**, v. 117, n. Setembro 2019, p. 104610, 2020.

AGGLETON, J. P. *et al.* A comparison of the effects of anterior thalamic, mamillary body and fornix lesions on reinforced spatial alternation. **Behavioural Brain Research**, v. 68, n. 1, p. 91–101, 1995.

AGGLETON, J. P. Understanding anterograde amnesia: Disconnections and hidden lesions. **The Quarterly Journal of Experimental Psychology**, v. 61, n. 10, p. 1441–1471, 2008.

AGGLETON, J. P.; BROWN, M. W. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. **The Behavioral and Brain Sciences**, v. 22, n. 3, p. 425–489, 1999.

_____. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 10, n. 10, p. 455–463, 2006.

AGRAWAL, A. A. Phenotypic Plasticity in the Interactions and Evolution of Species. **Science**, v. 294, n. 5541, p. 321 LP – 326, 2001.

AIGNER, T. G.; MISHKIN, M. The effects of physostigmine and scopolamine on recognition memory in monkeys. **Behavioral and Neural Biology**, v. 45, n. 1, p. 81–87, 1986.

AIGNER, T. G.; WALKER, D. L.; MISHKIN, M. Comparison of the effects of scopolamine administered before and after acquisition in a test of visual recognition memory in monkeys. **Behavioral and Neural Biology**, v. 55, n. 1, p. 61–67, 1991.

AINGE, J. A. *et al.* The role of the hippocampus in object recognition in rats: Examination of the influence of task parameters and lesion size. **Behavioural Brain Research**, v. 167, n. 1, p. 183–195, 2006.

AKKERMAN, S.; BLOKLAND, A.; PRICKAERTS, J. Possible overlapping time frames of acquisition and consolidation phases in object memory processes: A pharmacological approach. **Learning and Memory**, v. 23, n. 1, p. 29–37, 2016.

ALACHKAR, A. *et al.* The Histamine H3 receptor antagonist E159 reverses memory deficits

induced by dizocilpine in passive avoidance and novel object recognition paradigm in rats. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. Outubro, p. 1–12, 2017.

ALBASSER, M. M. *et al.* Magnitude of the Object Recognition Deficit Associated With Perirhinal Cortex Damage in Rats: Effects of Varying the Lesion Extent and the Duration of the Sample Period. **Behavioral Neuroscience**, v. 123, n. 1, p. 115–124, 2009.

ALBERINI, C. M. The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 5, n. 12, 2011.

ALVARADO, M. C.; BACHEVALIER, J. Selective neurotoxic damage to the hippocampal formation impairs performance of the transverse patterning and location memory tasks in rhesus macaques. **Hippocampus**, v. 15, n. 1, p. 118–131, 2005.

AMADIO, M. *et al.* Emerging targets for the pharmacology of learning and memory. **Pharmacological Research**, v. 50, n. 2, p. 111–122, 2004.

AMEEN-ALI, K. E.; EASTON, A.; EACOTT, M. J. Moving beyond standard procedures to assess spontaneous recognition memory. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 53, p. 37–51, 2015.

ANAND, P.; SINGH, B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. **Archives of Pharmacological Research**, v. 36, n. 4, p. 375–399, 2013.

ANDINÉ, P.; AXELSSON, R.; JACOBSON, I. The effect of anosmia on MK-801-induced behaviour in mice. **Neuroscience Letters**, v. 190, n. 2, p. 113–116, 1995.

ANTOR, M. A. *et al.* The effect of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting. **Frontiers in Pharmacology**, v. 5, p. 55, 2014.

ANTUNES, M.; BIALA, G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. **Cognitive Processing**, v. 13, n. 2, p. 93–110, 2012.

ARRUDA, M. F. *et al.* Two breeding females within free-living groups may not always indicate polygyny: alternative subordinate female strategies in common marmosets (*Callithrix jacchus*). **International Journal of Primatology**, v. 76, n. 1, p. 10–20, 2005.

ATKINSON, R. C.; SHIFFRIN, R. M. Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. **Psychology of Learning and Motivation**, v. 2, p. 89–195, 1968.

BACHEVALIER, J.; NEMANIC, S. Memory for spatial location and object-place associations are differently processed by the hippocampal formation, parahippocampal areas TH/TF and perirhinal cortex. **Hippocampus**, v. 18, n. 1, p. 64–80, 2008.

BADDELEY, A. Working memory. **Current Biology**, v. 20, n. 4, p. R136–R140, 2010.

BAJO, R. *et al.* Scopolamine effects on functional brain connectivity: a pharmacological model of Alzheimer's disease. **Scientific Reports**, v. 5, p. 9748, 1 jul. 2015.

BAKER, K. C. Benefits of positive human interaction for socially-housed chimpanzees. **Animal Welfare**, v. 13, n. 2, p. 239–245, 2004.

BALDERAS, I. *et al.* The consolidation of object and context recognition memory involve

different regions of the temporal lobe. **Learning & Memory**, v. 15, n. 9, p. 618–624, 2008.

_____. Muscarinic receptors activity in the perirhinal cortex and hippocampus has differential involvement in the formation of recognition memory. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 97, n. 4, p. 418–424, 2012.

BALDERAS, I.; RODRIGUEZ-ORTIZ, C. J.; BERMUDEZ-RATTONI, F. Consolidation and reconsolidation of object recognition memory. **Behavioural Brain Research**, v. 285, p. 213–222, 2015.

BANTA LAVENEX, P.; LAVENEX, P. Spatial relational learning and memory abilities do not differ between men and women in a real-world, open-field environment. **Behavioural Brain Research**, v. 207, n. 1, p. 125–137, 2010.

BARBEAU, E. *et al.* Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. **Neurology**, v. 62, n. 8, p. 1317–1322, 2004.

BARKER, G. R. I. *et al.* A temporally distinct role for group I and group II metabotropic glutamate receptors in object recognition memory. **Learning & Memory**, v. 13, n. 2, p. 178–186, 2006a.

_____. The different effects on recognition memory of perirhinal kainate and NMDA glutamate receptor antagonism: implications for underlying plasticity mechanisms. **The Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 13, p. 3561–3566, 2006b.

_____. Recognition memory for objects, place, and temporal order: a disconnection analysis of the role of the medial prefrontal cortex and perirhinal cortex. **The Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 11, p. 2948–2957, 2007.

BARKER, G. R. I.; WARBURTON, E. C. When is the hippocampus involved in recognition memory? **The Journal of neuroscience**, v. 31, n. 29, p. 10721–10731, 2011.

BARRETO-CORDERO, L. M. *et al.* Cyclic changes and actions of progesterone and allopregnanolone on cognition and hippocampal basal (stratum oriens) dendritic spines of female rats. **Behavioural Brain Research**, v. 379, n. 112355, 2019.

BARTOLINI, L.; CASAMENTI, F.; PEPEU, G. Aniracetam restores object recognition impaired by age, scopolamine, and nucleus basalis lesions. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, v. 53, n. 2, p. 277–283, 1996.

BASURTO, E.; FLORES, O. G.; HOFFMAN, K. L. Glycinamide prevents MK-801-induced hyperactivity and deficits in object recognition memory in an animal model of positive and cognitive symptoms of schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 166, n. 1, p. 349–350, 2015.

BEAR, M. F.; MALENKA, R. C. Synaptic plasticity: LTP and LTD. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 4, n. 3, p. 389–399, 1994.

BEATTY, W. W.; BUTTERS, N.; JANOWSKY, D. S. Patterns of memory failure after scopolamine treatment: implications for cholinergic hypotheses of dementia. **Behavioral and Neural Biology**, v. 45, n. 2, p. 196–211, mar. 1986.

BECK, K. D.; LUINE, V. N. Sex differences in behavioral and neurochemical profiles after

chronic stress: role of housing conditions. **Physiology & Behavior**, v. 75, n. 5, p. 661–673, 2002.

BENICE, T. S. *et al.* Sex-differences in age-related cognitive decline in C57BL/6J mice associated with increased brain microtubule-associated protein 2 and synaptophysin immunoreactivity. **Neuroscience**, v. 137, n. 2, p. 413–423, 2006.

BERMUDEZ-RATTONI, F. The forgotten insular cortex: Its role on recognition memory formation. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 109, p. 207–216, 2014.

_____. Molecular mechanisms of taste-recognition memory. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 5, n. 3, p. 209–217, 2004.

BERNSTEIN, D. L. *et al.* Methylendioxypropylvalerone (MDPV) impairs working memory and alters patterns of dopamine signaling in mesocorticolimbic substrates. **Neuroscience Research**, 2019.

BERRY, B.; MCMAHAN, R.; GALLAGHER, M. Spatial learning and memory at defined points of the estrous cycle: Effects on performance of a hippocampal-dependent task. **Behavioral Neuroscience**, v. 111, n. 2, p. 267–274, 1997.

BESHEER, J.; SHORT, K. R.; BEVINS, R. A. Dopaminergic and cholinergic antagonism in a novel-object detection task with rats. **Behavioural Brain Research**, v. 126, n. 1–2, p. 211–217, 2001.

BETTIS, T. J.; JACOBS, L. F. Sex-specific strategies in spatial orientation in C57BL/6J mice. **Behavioural Processes**, v. 82, n. 3, p. 249–255, 2009.

_____. Sex differences in memory for landmark arrays in C57BL/J6 mice. **Animal Cognition**, v. 16, n. 6, p. 873–882, 2013.

_____. Sex differences in object recognition are modulated by object similarity. **Behavioural Brain Research**, v. 233, n. 2, p. 288–292, 2012.

BHARNE, A. P. *et al.* Pro-cognitive action of CART is mediated via ERK in the hippocampus. **Hippocampus**, v. 26, n. 10, p. 1313–1327, 2016.

BIRD, C. M. The role of the hippocampus in recognition memory. **Cortex**, v. 93, n. 0, p. 155–165, 2017.

BLAKE, M. G.; BOCCIA, M. M. Basal Forebrain Cholinergic System and Memory. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, v. 37, p. 253–273, 2018.

BLOKLAND, A.; RUTTEN, K.; PRICKAERTS, J. Analysis of spatial orientation strategies of male and female Wistar rats in a Morris water escape task. **Behavioural Brain Research**, v. 171, n. 2, p. 216–224, 2006.

BLOT, K.; BAI, J.; OTANI, S. The effect of non-competitive NMDA receptor antagonist MK-801 on neuronal activity in rodent prefrontal cortex: an animal model for cognitive symptoms of schizophrenia. **Journal of Physiology-Paris**, v. 107, n. 6, p. 448–451, 2013.

BOULTADAKIS, A.; PITSIKAS, N. Effects of the Nitric Oxide Synthase Inhibitor L-NAME on Recognition and Spatial Memory Deficits Produced by Different NMDA Receptor Antagonists

in the Rat. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, p. 2357, 2010.

BOYCE, S. *et al.* Psychomotor activity and cognitive disruption attributable to NMDA, but not sigma, interactions in primates. **Behavioural Brain Research**, v. 42, n. 2, p. 115–121, 1991.

BRADY, T. F. *et al.* Visual long-term memory has a massive storage capacity for object details. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 38, p. 14325–14329, 2008.

BRAIDA, D. *et al.* A new model to study visual attention in zebrafish. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 55, p. 80–86, 2014.

BREDY, T. W. *et al.* Effect of neonatal handling and paternal care on offspring cognitive development in the monogamous California mouse (*Peromyscus californicus*). **Hormones and Behavior**, v. 46, n. 1, p. 30–38, 2004.

BROSNAN-WATTERS, G. *et al.* Acute behavioral effects of MK-801 in the mouse. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 53, n. 3, p. 701–711, 1996.

BROWN, J. W.; RUETER, L. E.; ZHANG, M. Predictive validity of a MK-801-induced cognitive impairment model in mice: Implications on the potential limitations and challenges of modeling cognitive impairment associated with schizophrenia preclinically. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 49, p. 53–62, 2014.

BROWN, M. W. *et al.* What pharmacological interventions indicate concerning the role of the perirhinal cortex in recognition memory. **Neuropsychologia**, v. 50, n. 13, p. 3122–3140, 2012.

BROWN, M. W.; AGGLETON, J. P. Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? **Nature Reviews Neuroscience**, v. 2, n. 1, p. 51–61, 2001.

BRUIN, N. DE; POUZET, B. Beneficial effects of galantamine on performance in the object recognition task in Swiss mice: Deficits induced by scopolamine and by prolonging the retention interval. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 85, n. 1, p. 253–260, 2006.

BRUIN, N. M. W. J. DE *et al.* SLV330, a cannabinoid CB1 receptor antagonist, ameliorates deficits in the T-maze, object recognition and Social Recognition Tasks in rodents. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 93, n. 4, p. 522–531, 2010.

DE BRUIN N. M. W. J., VAN LOEVEZIJN A., WICKE, K. M., *et al.* The selective 5-HT6 receptor antagonist SLV has putative cognitive- and social interaction enhancing properties in rodent models of cognitive impairment. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 133, p. 100–117, 2016.

BUCCAFUSCO, J. J. *et al.* The scopolamine-reversal paradigm in rats and monkeys: the importance of computer-assisted operant-conditioning memory tasks for screening drug candidates. **Psychopharmacology**, v. 199, n. 3, p. 481–494, 2008.

BUCHANAN, R. W. *et al.* An open-labeled trial of adjunctive donepezil for cognitive impairments in patients with schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 59, n. 1, p. 29–33, 2003.

BURKART, J. M.; FINKENWIRTH, C. Marmosets as model species in neuroscience and evolutionary anthropology. **Neuroscience Research**, v. 93, p. 8–19, 2015.

BURMAN, K. J. *et al.* Cortical input to the frontal pole of the marmoset monkey. **Cerebral Cortex**, v. 21, n. 8, p. 1712–1737, ago. 2011.

BURNS, A. *et al.* The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 10, n. 3, p. 237–244, 1999.

BUSSEY, T. J. *et al.* Distinct patterns of behavioural impairments resulting from fornix transection or neurotoxic lesions of the perirhinal and postrhinal cortices in the rat. **Behavioural Brain Research**, v. 111, n. 1–2, p. 187–202, 2000.

CADINU, D. *et al.* NMDA receptor antagonist rodent models for cognition in schizophrenia and identification of novel drug treatments, an update. **Neuropharmacology**, v. 142, p. 41–62, 2018.

CAHILL, L. Why sex matters for neuroscience. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 6, p. 477–484, 2006.

CALKINS, M. E. *et al.* Face Recognition Memory Deficits and Visual Object Memory Performance in Patients With Schizophrenia and Their Relatives. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 10, p. 1963–1966, 2005.

CALLAHAN, P. M. *et al.* Positive allosteric modulator of $\alpha 7$ nicotinic-acetylcholine receptors, PNU-120596 augments the effects of donepezil on learning and memory in aged rodents and non-human primates. **Neuropharmacology**, v. 67, p. 201–212, 2013.

CAMINA, E.; GÜELL, F. The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 438, 2017.

CAO, X. *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Fused Tricyclic Heterocycle Piperazine (Piperidine) Derivatives As Potential Multireceptor Atypical Antipsychotics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 22, p. 10017–10039, 2018.

CAPITANIO, J. P.; EMBORG, M. E. Contributions of non-human primates to neuroscience research. **Lancet**, v. 371, n. 9618, p. 1126–1135, 2008.

CASTELLUCCI, V. F. Chapter 16 Animal models and behaviour: Their importance for the study of memory. **Progress in Brain Research**, Elsevier, v. 169, n. 07, p. 269-275, 2008.

CASTNER, S. A.; WILLIAMS, G. V. From vice to virtue: Insights from sensitization in the nonhuman primate. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 31, n. 8, p. 1572–1592, 2007.

CAULFIELD, M. P.; BIRDSALL, N. J. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 50, n. 2, p. 279–290, 1998.

CHAKI, S. *et al.* Efficacy of a glycine transporter 1 inhibitor TASP0315003 in animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia. **Psychopharmacology**, v.

232, n. 15, p. 2849–2861, 2015.

CHAVOIX, C. *et al.* Excitotoxic lesions of the rhinal cortex in the baboon differentially affect visual recognition memory, habit memory and spatial executive functions. **The European Journal of Neuroscience**, v. 15, n. 7, p. 1225–1236, 2002.

CHEN, N. N. *et al.* Long-Term Effects of Zinc Deficiency and Zinc Supplementation on Developmental Seizure-Induced Brain Damage and the Underlying GPR39/ZnT-3 and MBP Expression in the Hippocampus. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, n. Setembro, p. 1–10, 2019.

CHOI, Y. SEOK; LEE, C. J.; KIM, Y. H. MK-801-induced learning impairments reversed by physostigmine and nicotine in zebrafish. **Animal Cells and Systems**, v. 15, n. 2, p. 115–121, 2011.

CIEŚLIK, P. *et al.* Mutual activation of glutamatergic mGlu4 and muscarinic M4 receptors reverses schizophrenia-related changes in rodents. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 10, p. 2897–2913, 2018.

_____. Simultaneous activation of mGlu2 and muscarinic receptors reverses MK-801-induced cognitive decline in rodents. **Neuropharmacology**, p. 107866, 2019.

CLAYTON, N. S.; SALWICZEK, L. H.; DICKINSON, A. Episodic memory. **Current biology**, v. 17, n. 6, p. R189–R191, 2007.

COLMAN, R. J. Non-human primates as a model for aging. **Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease**, v. 1864, n. 9 Pt A, p. 2733–2741, 2018.

CONKLIN, H. M. *et al.* Recognition memory for faces in schizophrenia patients and their first-degree relatives. **Neuropsychologia**, v. 40, n. 13, p. 2314–2324, 2002.

COOPER, E.; COUTURIER, S.; BALLIVET, M. Pentameric structure and subunit stoichiometry of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. **Nature**, v. 350, n. 6315, p. 235–238, 1991.

COSTA-FERREIRA, W. *et al.* The AT1 receptor antagonist losartan does not affect depressive-like state and memory impairment evoked by chronic stressors in rats. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, n. Junho, p. 1–10, 2019.

COURAGE, M. L.; HOWE, M. L. The Ebb and Flow of Infant Attentional Preferences: Evidence for Long-term Recognition Memory in 3-Month-Olds. **Journal of Experimental Child Psychology**, v. 70, n. 1, p. 26–53, 1998.

COWAN, N. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? Nelson. **Progress in Brain Research**, v. 6123, n. 07, p. 323–338, 2009.

COWELL, R. A.; BUSSEY, T. J.; SAKSIDA, L. M. Components of recognition memory: dissociable cognitive processes or just differences in representational complexity? **Hippocampus**, v. 20, n. 11, p. 1245–1262, 2010.

CRABBE, J. C. Consilience of rodent and human phenotypes relevant for alcohol dependence. **Addiction Biology**, v. 15, n. 2, p. 103–108, 2010.

CROWELL, T. A. *et al.* Beneficial effect of cholinesterase inhibitor medications on recognition memory performance in mild to moderate Alzheimer's disease: Preliminary findings. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 19, n. 1, p. 13–15, 2006.

CSERNANSKY, J. G. *et al.* Cholinesterase Inhibitors Ameliorate Behavioral Deficits Induced by MK-801 in Mice. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, p. 2135, 2005.

CYRENNE, D. L. M.; BROWN, G. R. Ontogeny of sex differences in response to novel objects from adolescence to adulthood in lister-hooded rats. **Developmental Psychobiology**, v. 53, n. 7, p. 670–676, 2011a.

_____. Effects of suppressing gonadal hormones on response to novel objects in adolescent rats. **Hormones and Behavior**, v. 60, n. 5, p. 625–631, 2011b.

DAM, D. VAN; DEYN, P. P. DE. Animal models in the drug discovery pipeline for Alzheimer's disease. **British Journal of Pharmacology**, v. 164, n. 4, p. 1285–1300, 2011.

DAS, T.; HWANG, J. J.; POSTON, K. L. Episodic recognition memory and the hippocampus in Parkinson's disease: A review. **Cortex**, v. 113, p. 191–209, 2019.

DAWSON, G. R.; IVERSEN, S. D. The effects of novel cholinesterase inhibitors and selective muscarinic receptor agonists in tests of reference and working memory. **Behavioural Brain Research**, v. 57, n. 2, p. 143–153, 1993.

DAY, J.; DAMSMA, G.; FIBIGER, H. C. Cholinergic activity in the rat hippocampus, cortex and striatum correlates with locomotor activity: an in vivo microdialysis study. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, v. 38, n. 4, p. 723–729, 1991.

DAY, R. L. *et al.* Neophilia, innovation and social learning: A study of intergeneric differences in callitrichid monkeys. **Animal Behaviour**, v. 65, n. 3, p. 559–571, 2003.

DEIANA, S.; PLATT, B.; RIEDEL, G. The cholinergic system and spatial learning. **Behavioural Brain Research**, v. 221, n. 2, p. 389–411, 10 ago. 2011.

DERE, E.; HUSTON, J. P.; SOUZA SILVA, M. A. DE. The pharmacology, neuroanatomy and neurogenetics of one-trial object recognition in rodents. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 31, n. 5, p. 673–704, 2007.

DEVITO, L. M.; EICHENBAUM, H. Memory for the Order of Events in Specific Sequences: Contributions of the Hippocampus and Medial Prefrontal Cortex. **The Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 9, p. 3169–3175, 2011.

DIX, S. L.; AGGLETON, J. P. Extending the spontaneous preference test of recognition: evidence of object-location and object-context recognition. **Behavioural Brain Research**, v. 99, n. 2, p. 191–200, 1999.

DONALDSON, W. The role of decision processes in remembering and knowing. **Memory & Cognition**, v. 24, n. 4, p. 523–533, 1996.

DOOSTDAR, N. *et al.* Global brain volume reductions in a sub-chronic phencyclidine animal model for schizophrenia and their relationship to recognition memory. **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 10, p. 1274–1287, 2019.

DUDAI, Y.; KARNI, A.; BORN, J. The Consolidation and Transformation of Memory. **Neuron**, v. 88, n. 1, p. 20–32, 2015.

DUFF, S. J.; HAMPSON, E. A sex difference on a novel spatial working memory task in humans. **Brain and Cognition**, v. 47, n. 3, p. 470–493, 2001.

DUNN, J. C. Remember-know: a matter of confidence. **Psychological review**, v. 111, n. 2, p. 524–542, 2004.

EASTON, A. *et al.* Behaviour of marmoset monkeys in a T-maze: Comparison with rats and macaque monkeys on a spatial delayed non-match to sample task. **Experimental Brain Research**, v. 150, n. 1, p. 114–116, 2003.

EBBINGHAUS, H. Memory: a contribution to experimental psychology. **Annals of neurosciences**, v. 20, n. 4, p. 155–156, 2013.

EBERT, U. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of scopolamine after subcutaneous administration. **Journal of clinical pharmacology**, v. 38, n. 8, p. 720–726, 1998.

EBERT, U., GROSSMANN, M., OERTEL, R. *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effects of scopolamine in healthy volunteers. **Journal of clinical pharmacology**, v. 41, n. 1, p. 51–60, 2001.

EBERT, U.; OERTEL, R.; KIRCH, W. Influence of grapefruit juice on scopolamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy male and female subjects. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, n. 11, p. 523–531, 2000.

EICHENBAUM, H. Declarative Memory: Insights from Cognitive Neurobiology. **Annual Review of Psychology**, v. 48, n. 1, p. 547–572, 1997.

EICHENBAUM, H.; OTTO, T.; COHEN, N. J. Two functional components of the hippocampal memory system. **Behavioral and Brain Sciences**, v. 17, n. 3, p. 449–517, 1994.

EICHENBAUM, H.; YONELINAS, A. P.; RANGANATH, C. The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. **Annual Review of Neuroscience**, v. 30, n. 1, p. 123–152, 2007.

EISSA, N. *et al.* The histamine H3 receptor antagonist DL77 ameliorates MK801-induced memory deficits in rats. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, n. Fevereiro, p. 1–11, 2018.

ENNACEUR, A. *et al.* Detailed analysis of the behavior of Lister and Wistar rats in anxiety, object recognition and object location tasks. **Behavioural Brain Research**, v. 159, n. 2, p. 247–266, 2005.

ENNACEUR, A. One-trial object recognition in rats and mice: Methodological and theoretical issues. **Behavioural Brain Research**, v. 215, n. 2, p. 244–254, 2010.

ENNACEUR, A.; AGGLETON, J. P. Spontaneous recognition of object configurations in rats: effects of fornix lesions. **Experimental Brain Research**, v. 100, n. 1, p. 85–92, 1994.

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. Effect of combined or separate administration of piracetam and choline on learning and memory in the rat. **Psychopharmacology**, v. 92, n. 1, p. 58–67,

1987.

_____. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. **Behavioural Brain Research**, v. 31, n. 1, p. 47–59, 1988.

ENNACEUR, A.; MELIANI, K. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. III. Spatial vs. non-spatial working memory. **Behavioural Brain Research**, v. 51, n. 1, p. 83–92, 1992.

ENNACEUR, A.; NEAVE, N.; AGGLETON, J. P. Spontaneous object recognition and object location memory in rats: the effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. **Experimental Brain Research**, v. 113, n. 3, p. 509–519, 1997.

ERTUĞRUL, A. *et al.* The influence of N-desmethylclozapine and clozapine on recognition memory and BDNF expression in hippocampus. **Brain Research Bulletin**, v. 84, n. 2, p. 144–150, 2011.

ESTAPÉ, N.; STECKLER, T. Cholinergic blockade impairs performance in operant DNMTTP in two inbred strains of mice. **Pharmacology, Biochemistry, And Behavior**, v. 72, n. 1–2, p. 319–334, maio 2002.

FELDER, C. C. Muscarinic acetylcholine receptors: signal transduction through multiple effectors. **FASEB Journal**, v. 9, n. 8, p. 619–625, 1995.

FERREIRA-VIEIRA, T. H. *et al.* Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. **Current Neuropharmacology**, v. 14, n. 1, p. 101–115, 2016.

FIL, J. E. *et al.* Evaluation of Dietary Bovine Milk Fat Globule Membrane Supplementation on Growth, Serum Cholesterol and Lipoproteins, and Neurodevelopment in the Young Pig. **Frontiers in Pediatrics**, v. 7, n. Outubro, p. 1–11, 2019.

FITZGERALD, D. B. *et al.* Effects of donepezil on verbal memory after semantic processing in healthy older adults. **Cognitive and Behavioral Neurology**, v. 21, n. 2, p. 57–64, 2008.

FORSTER, F. C. Exploratory behavior and learning in laboratory marmosets (*Callithrix jacchus jacchus*): Comparisons between experimental-cage and home-cage activity. **Primates**, v. 36, n. 4, p. 501–514, 1995.

FORWOOD, S. E.; WINTERS, B. D.; BUSSEY, T. J. Hippocampal lesions that abolish spatial maze performance spare object recognition memory at delays of up to 48 hours. **Hippocampus**, v. 15, n. 3, p. 347–355, 2005.

FRANK, M. J.; D'LAURO, C.; CURRAN, T. Cross-task individual differences in error processing: Neural, electrophysiological, and genetic components. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, v. 7, n. 4, p. 297–308, 2007.

FRICK, K. M.; GRESACK, J. E. Sex differences in the behavioral response to spatial and object novelty in adult C57BL/6 mice. **Behavioral Neuroscience**, v. 117, n. 6, p. 1283–1291, 2003.

FROHARDT, R. J.; GUARRACI, F. A.; BOUTON, M. E. The effects of neurotoxic hippocampal lesions on two effects of context after fear extinction. **Behavioral**

Neuroscience, v. 114, n. 2, p. 227-240, 2000.

FUREY, M. L. *et al.* Cholinergic enhancement improves performance on working memory by modulating the functional activity in distinct brain regions: a positron emission tomography regional cerebral blood flow study in healthy humans. **Brain Research Bulletin**, v. 51, n. 3, p. 213–218, 2000.

FURUKAWA-HIBI, Y. *et al.* Butyrylcholinesterase inhibitors ameliorate cognitive dysfunction induced by amyloid- β peptide in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 225, n. 1, p. 222–229, 2011.

GAFFAN, D. Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, v. 86, n. 6, p. 1100–1109, 1974.

_____. Scene-specific memory for objects: a model of episodic memory impairment in monkeys with fornix transection. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 6, n. 4, p. 305–320, 1994.

GASBARRI, A. *et al.* Habit learning and memory in mammals: behavioral and neural characteristics. **Neurobiology of Learning And Memory**, v. 114, p. 198–208, 2014.

GASPARINI, C. F.; GRIFFITHS, L. R. The biology of the glutamatergic system and potential role in migraine. **International Journal of Biomedical Science**, v. 9, n. 1, p. 1–8, 2013.

GASPARY, K. V. *et al.* Novel object recognition and object location tasks in zebrafish: Influence of habituation and NMDA receptor antagonism. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 155, p. 249–260, 2018.

GEULA, C.; SCHATZ, C. R.; MESULAM, M. M. Differential localization of NADPH-diaphorase and calbindin-D28k within the cholinergic neurons of the basal forebrain, striatum and brainstem in the rat, monkey, baboon and human. **Neuroscience**, v. 54, n. 2, p. 461–476, 1993.

GHI, P. *et al.* Sex differences in memory performance in the object recognition test. Possible role of histamine receptors. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 64, n. 4, p. 761–766, 1999.

GIFFORD, A. K.; CLOUTIER, S.; NEWBERRY, R. C. Objects as enrichment: Effects of object exposure time and delay interval on object recognition memory of the domestic pig. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 107, n. 3–4, p. 206–217, 2007.

GIGG, J. *et al.* Synaptic biomarker reduction and impaired cognition in the sub-chronic PCP mouse model for schizophrenia. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 1, p. 115-124, 2020.

GILLERA, S. E. A. *et al.* Sex-specific effects of perinatal FireMaster® 550 (FM 550) exposure on socioemotional behavior in prairie voles. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 550, n. Agosto, p. 106840, 2019.

GILMOUR, G. *et al.* Diverse and often opposite behavioural effects of NMDA receptor antagonists in rats: implications for “NMDA antagonist modelling” of schizophrenia. **Psychopharmacology**, v. 205, n. 2, p. 203–216, 2009.

GLOEDE, M. E.; GREGG, M. K. The fidelity of visual and auditory memory. **Psychonomic Bulletin & Review**, v. 26, n. 4, p. 1325–1332, 2019.

GOELDNER, C. *et al.* Nociceptin Receptor Impairs Recognition Memory via Interaction with NMDA Receptor-Dependent Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase Signaling in the Hippocampus. **The Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 9, p. 2190 LP – 2198, 2008.

GOLDIZEN, A. W. A comparative perspective on the evolution of tamarin and marmoset social systems. **International Journal of Primatology**, v. 11, n. 1, p. 63–83, 1990.

GONG, Z.; TAN, K.; NIEH, J. C. Hornets possess long-lasting olfactory memories. **The Journal of Experimental Biology**, v. 222, n. Pt 13, p. 200881, 2019.

GONZALES, E. L. T. *et al.* Repeated neonatal propofol administration induces sex-dependent long-term impairments on spatial and recognition memory in rats. **Biomolecules and Therapeutics**, v. 23, n. 3, p. 251–260, 2015.

GOOD, M. A. *et al.* Context- but not familiarity-dependent forms of object recognition are impaired following excitotoxic hippocampal lesions in rats. **Behavioral Neuroscience**, v. 121, n. 1, p. 218–223, 2007.

GOU, H. Y. *et al.* The antipsychotic-like effects in rodents of YQA31 involve dopamine D3 and 5-HT1A receptor. **Pharmacological Reports**, v. 69, n. 6, p. 1125–1130, 2017.

GOULART, B. K. *et al.* Ketamine impairs recognition memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels. **Neuroscience**, v. 167, n. 4, p. 969–973, 2010.

GOULD, E. *et al.* Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. **The Journal of Neuroscience**, v. 10, n. 4, p. 1286–1291, 1990.

GREIG, S. L. Memantine ER/Donpezil: A Review in Alzheimer's Disease. **CNS drugs**, v. 29, n. 11, p. 963–970, 2015.

GRIFFITHS, D.; DICKINSON, A.; CLAYTON, N. Episodic memory: what can animals remember about their past? v. 6613, n. Fevereiro, p. 74–80, 1999.

HAMILTON, T. J.; TRESGUERRES, M.; KLINE, D. I. Dopamine D1 receptor activation leads to object recognition memory in a coral reef fish. **Biology Letters**, v. 13, n. 7, 2017.

HAMMOND, R. S.; TULL, L. E.; STACKMAN, R. W. On the delay-dependent involvement of the hippocampus in object recognition memory. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 82, n. 1, p. 26–34, 2004.

HAMPSON, E. Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. **Psychoneuroendocrinology**, v. 15, n. 2, p. 97–111, 1990.

HAMPSON, E.; KIMURA, D. Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills. **Behavioral Neuroscience**, v. 102, n. 3, p. 456–459, jun. 1988.

HAN, R. WEN *et al.* Nociceptin impairs acquisition of novel object recognition memory in perirhinal cortex. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 162, n. Abril, p. 9–14, 2019.

HANNESSON, D. K.; HOWLAND, J. G.; PHILLIPS, A. G. Interaction between perirhinal and medial prefrontal cortex is required for temporal order but not recognition memory for objects in rats. **The Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 19, p. 4596–4604, 2004.

HARDER, J. A. *et al.* Learning impairments induced by glutamate blockade using dizocilpine (MK-801) in monkeys. **British Journal of Pharmacology**, v. 125, n. 5, p. 1013–1018, 1998a.

_____. The role of the central cholinergic projections in cognition: implications of the effects of scopolamine on discrimination learning by monkeys. **Brain Research Bulletin**, v. 45, n. 3, p. 319–326, 1998b.

HARDER, J. A.; RIDLEY, R. M. The 5-HT(1A) antagonist, WAY 100 635, alleviates cognitive impairments induced by dizocilpine (MK-801) in monkeys. **Neuropharmacology**, v. 39, n. 4, p. 547–552, 2000.

HAREL, B. T. *et al.* Effect of cholinergic neurotransmission modulation on visual spatial paired associate learning in healthy human adults. **Psychopharmacology**, v. 228, n. 4, p. 673–683, 2013.

HASHIMOTO, T.; IWAMURA, Y. AC-3933, a benzodiazepine partial inverse agonist, improves memory performance in MK-801-induced amnesia mouse model. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 144, p. 45–52, 2016.

HEGAB, I. M. *et al.* Examining object recognition and object-in-Place memory in plateau zokors, *Eospalax baileyi*. **Behavioural Processes**, v. 146, n. Setembro 2017, p. 34–41, 2018.

HEISZ, J. J.; POTTRUFF, M. M.; SHORE, D. I. Females Scan More Than Males: A Potential Mechanism for Sex Differences in Recognition Memory. **Psychological Science**, v. 24, n. 7, p. 1157–1163, 2013.

HEUSS, C. *et al.* G-protein-independent signaling mediated by metabotropic glutamate receptors. **Nature Neuroscience**, v. 2, n. 12, p. 1070–1077, 1999.

HIDALGO, V. *et a.* Acute stress affects free recall and recognition of pictures differently depending on age and sex. **Behavioural Brain Research**, v. 292, p. 393–402, 2015.

HIRSHMAN, E.; MASTER, S. Modeling the conscious correlates of recognition memory: reflections on the remember-know paradigm. **Memory & Cognition**, v. 25, n. 3, p. 345–351, 1997.

HLIÁK, Z.; KREJČÍ, I. MK-801 induced amnesia for the elevated plus-maze in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 131, n. 1–2, p. 221–225, 2002.

HOCHNER, B.; SHOMRAT, T. A. L.; FIORITO, G. The Octopus: A Model for a Comparative Analysis of. **The Biological Bulletin**, v. 210, n. Junho, p. 308–317, 2006.

HOFFMAN, K. L.; BASURTO, E. One-trial object recognition memory in the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) is disrupted by NMDA receptor antagonists. **Behavioural Brain Research**, v. 250, p. 62–73, 2013.

HOFFMAN, K. L.; BASURTO, E. Clozapine and glycinamide prevent MK-801-induced deficits in the novel object recognition (NOR) test in the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). **Behavioural Brain Research**, v. 271, p. 203–211, 2014.

HÖLSCHER, C. *et al.* Lack of the metabotropic glutamate receptor subtype 7 selectively impairs short-term working memory but not long-term memory. **Behavioural Brain Research**, v. 154, n. 2, p. 473–481, 2004.

HOSSEINI, L. *et al.* Nicotinamide Mononucleotide and Melatonin Alleviate Aging-induced Cognitive Impairment via Modulation of Mitochondrial Function and Apoptosis in the Prefrontal Cortex and Hippocampus. **Neuroscience**, v. 423, n. Outubro, p. 29–37, 2019.

HOTTE, M.; NAUDON, L.; JAY, T. M. Modulation of recognition and temporal order memory retrieval by dopamine D1 receptor in rats. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 84, n. 2, p. 85–92, 2005.

HUANG, L. *et al.* Sunitinib, a Clinically Used Anticancer Drug, Is a Potent AChE Inhibitor and Attenuates Cognitive Impairments in Mice. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 7, n. 8, p. 1047–1056, 2016.

HUCKER, H. B. *et al.* Disposition and metabolism of (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d] cyclohepten-5,10-imine in rats, dogs, and monkeys. **Drug Metabolism And Disposition**, v. 11, n. 1, p. 54–58, 1983.

HUPBACH, A. *et al.* Reconsolidation of episodic memories: a subtle reminder triggers integration of new information. **Learning & memory**, v. 14, n. 1–2, p. 47–53, 2007.

HUSTON, A. E.; AGGLETON, J. P. The effects of cholinergic drugs upon recognition memory in rats. **The Quarterly Journal of Experimental Psychology**, v. 39, n. 4, p. 297–314, 1987.

ISHOLA, I. O. *et al.* Isorhamnetin enhanced cortico-hippocampal learning and memory capability in mice with scopolamine-induced amnesia: Role of antioxidant defense, cholinergic and BDNF signaling. **Brain Research**, v. 1712, n. Fevereiro, p. 188–196, 2019.

ISHOLA, I. O.; JACINTA, A. A.; ADEYEMI, O. O. Cortico-hippocampal memory enhancing activity of hesperetin on scopolamine-induced amnesia in mice: role of antioxidant defense system, cholinergic neurotransmission and expression of BDNF. **Metabolic Brain Disease**, v. 34, n. 4, p. 979–989, 2019.

JACOBY, L. L.; DALLAS, M. On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning. **Journal of Experimental Psychology**, v. 110, n. 3, p. 306–340, 1981.

JEON, S. J. *et al.* Maslinic acid ameliorates NMDA receptor blockade-induced schizophrenia-like behaviors in mice. **Neuropharmacology**, v. 126, p. 168–178, 2017.

JOHNSON, J. W.; ASCHER, P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. **Nature**, v. 325, n. 6104, p. 529–531, 1987.

JONASSON, Z. Meta-analysis of sex differences in rodent models of learning and memory: a review of behavioral and biological data. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 28, n. 8, p. 811–825, 2005.

- KANAI, Y.; HEDIGER, M. A. The glutamate/neutral amino acid transporter family SLC1: molecular, physiological and pharmacological aspects. **European Journal of Physiology**, v. 447, n. 5, p. 469–479, 2004.
- KARAMIHALEV, S.; PRICKAERTS, J.; GOETHEM, N. P. VAN. Donepezil and the alpha-7 agonist PHA 568487, but not risperidone, ameliorate spatial memory deficits in a subchronic MK-801 mouse model of cognitive impairment in schizophrenia. **Behavioural Brain Research**, v. 272, p. 248–251, 2014.
- KARASAWA, J.; HASHIMOTO, K.; CHAKI, S. d-Serine and a glycine transporter inhibitor improve MK-801-induced cognitive deficits in a novel object recognition test in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 186, n. 1, p. 78–83, 2008.
- KARIM, N. *et al.* Molecular docking and anti-amnesic effects of nepitrin isolated from *Rosmarinus officinalis* on scopolamine-induced memory impairment in mice. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 96, n. Setembro, p. 700–709, 2017.
- KARSON, C. N. *et al.* Decreased mesopontine choline acetyltransferase levels in schizophrenia. Correlations with cognitive functions. **Molecular and chemical neuropathology**, v. 29, n. 2–3, p. 181–191, 1996.
- KAUFMAN, S. B. Sex differences in mental rotation and spatial visualization ability: Can they be accounted for by differences in working memory capacity? **Intelligence**, v. 35, n. 3, p. 211–223, 2007.
- KAUR, R.; SINGH, V.; SHRI, R. Anti-amnesic effects of *Ganoderma* species: A possible cholinergic and antioxidant mechanism. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 92, p. 1055–1061, 2017.
- KENDALL, I. *et al.* E-6801, a 5-HT₆ receptor agonist, improves recognition memory by combined modulation of cholinergic and glutamatergic neurotransmission in the rat. **Psychopharmacology**, v. 213, n. 2–3, p. 413–430, 2011.
- KESNER, R. P.; BOLLAND, B. L.; DAKIS, M. Memory for spatial locations, motor responses, and objects: triple dissociation among the hippocampus, caudate nucleus, and extrastriate visual cortex. **Experimental Brain Research**, v. 93, n. 3, p. 462–470, 1993.
- KIM, J. H. *et al.* Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seed attenuates memory impairment induced by scopolamine in mice via regulation of cholinergic dysfunction and oxidative stress. **Food and Function**, v. 10, n. 6, p. 3650–3659, 2019.
- KINNAVANE, L.; ALBASSER, M. M.; AGGLETON, J. P. Advances in the behavioural testing and network imaging of rodent recognition memory. **Behavioural Brain Research**, v. 285, p. 67–78, 2015.
- KLINKENBERG, I.; BLOKLAND, A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies. **Neuroscience And Biobehavioral Reviews**, v. 34, n. 8, p. 1307–1350, 2010.
- KO, Y. H. *et al.* Liquiritigenin ameliorates memory and cognitive impairment through cholinergic and BDNF pathways in the mouse hippocampus. **Archives of Pharmacal Research**, v. 40, n. 10, p. 1209–1217, 2017.

KOBER, S. E.; NEUPER, C. Sex differences in human EEG theta oscillations during spatial navigation in virtual reality. **International Journal of Psychophysiology**, v. 79, n. 3, p. 347–355, 2011.

KOO, B. *et al.* A botanical drug composed of three herbal materials attenuates the sensorimotor gating deficit and cognitive impairment induced by MK-801 in mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 72, n. 1, 149-160, 2020.

KORNBUBER, J.; WILTFANG, J. The role of glutamate in dementia. **Journal of Neural Transmission, Supplement**, n. 53, p. 277–287, 1998.

KORNUM, B. R. *et al.* The effect of the inter-phase delay interval in the spontaneous object recognition test for pigs. **Behavioural Brain Research**, v. 181, n. 2, p. 210–217, 2007.

KOUÉMOU, N. E. *et al.* Nootropic and neuroprotective effects of *Dichrocephala integrifolia* on scopolamine mouse model of Alzheimer's disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. Novembro, p. 1–10, 2017.

KRYGER, G.; SILMAN, I.; SUSSMAN, J. L. Structure of acetylcholinesterase complexed with E2020 (Aricept): implications for the design of new anti-Alzheimer drugs. **Structure**, v. 7, n. 3, p. 297–307, 1999.

KUGAYA, A.; SANACORA, G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. **CNS Spectrums**, v. 10, n. 10, p. 808–819, 2005.

KWON, Y. *et al.* Ethanolic extract of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* ameliorates cognitive dysfunction induced by cholinergic blockade in mice. **Journal of Medicinal Food**, v. 21, n. 10, p. 971–978, 2018.

LACLAIR, M. *et al.* Sex differences in cognitive flexibility and resting brain networks in middle-aged marmosets. **eNeuro**, v. 6, n. 4, 2019.

LACREUSE, A. *et al.* Glutamine/glutamate (Glx) concentration in prefrontal cortex predicts reversal learning performance in the marmoset. **Behavioural Brain Research**, v. 346, p. 11–15, 2018.

LANGE, H. S. *et al.* The M1 muscarinic positive allosteric modulator PQCA improves performance on translatable tests of memory and attention in rhesus monkeys. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 355, n. 3, p. 442–450, 2015.

LATACZ, G. *et al.* Search for a 5-HT alternative. In vitro and in vivo evaluation of novel pharmacological tools: 3-(1-alkyl-1H-imidazol-5-yl)-1H-indole-5-carboxamides, low-basicity 5-HT7 receptor agonists. **MedChemComm**, v. 9, n. 11, p. 1882–1890, 2018.

LEVY, D. A.; HOPKINS, R. O.; SQUIRE, L. R. Impaired odor recognition memory in patients with hippocampal lesions. **Learning & Memory**, v. 11, n. 6, p. 794–796, 2004.

LI, F.; LIU, L. Comparison of kainate-induced seizures, cognitive impairment and hippocampal damage in male and female mice. **Life Sciences**, v. 232, n. Março, p. 116621, 2019.

LI, Q. *et al.* Effect of α -asarone on ethanol-induced learning and memory impairment in mice and its underlying mechanism. **Life Sciences**, v. 238, p. 116898, 2019.

LIEM-MOOLENAAR, M. *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of central nervous system effects of scopolamine in healthy subjects. **British journal of clinical pharmacology**, v. 71, n. 6, p. 886–898, 2011.

LIEW, C. VAN *et al.* Evaluating Recall and Recognition Memory Using the Montreal Cognitive Assessment: Applicability for Alzheimer's and Huntington's Diseases. **American Journal Of Alzheimer's Disease and Other Dementias**, v. 31, n. 8, p. 658–663, 2016.

LIMA, M. N. M. DE *et al.* Pre- or post-training administration of the NMDA receptor blocker MK-801 impairs object recognition memory in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 156, n. 1, p. 139–143, 2005.

LIN, W.-S. *et al.* Ludwigia octovalvis extract improves glycemic control and memory performance in diabetic mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 207, p. 211–219, 2017.

LIU, A. K. L. *et al.* Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. **Acta Neuropathologica**, v. 129, n. 4, p. 527–540, 2015.

LIU, N. *et al.* Single housing-induced effects on cognitive impairment and depression-like behavior in male and female mice involve neuroplasticity-related signaling. **European Journal of Neuroscience**, n. Abril, p. 1–11, 2019.

LIU, W. *et al.* Psychotomimetic effects of different doses of MK-801 and the underlying mechanisms in a selective memory impairment model. **Behavioural Brain Research**, v. 320, p. 517–525, 2017.

LUCON-XICCATO, T.; DADDA, M. Assessing memory in zebrafish using the one-trial test. **Behavioural Processes**, v. 106, p. 1–4, jul. 2014.

____. Guppies show behavioural but not cognitive sex differences in a novel object recognition test. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, p. 1–12, 2016.

LUINE, V. N. Estradiol and cognitive function: past, present and future. **Hormones and Behavior**, v. 66, n. 4, p. 602–618, 2014.

MAGGI, C. A.; MELI, A. Assessment of potential selectivity of antispasmodics for the various sections of the gastrointestinal tract of the rat as a guideline for their clinical use. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie**, v. 262, n. 2, p. 221–231, 1983.

MANDAI, T. *et al.* In Vivo Pharmacological Comparison of TAK-071, a Positive Allosteric Modulator of Muscarinic M1 Receptor, and Xanomeline, an Agonist of Muscarinic M1/M4 Receptor, in Rodents. **Neuroscience**, v. 414, p. 60–76, 2019.

MANDLER, G. Recognizing: The judgment of previous occurrence. **Psychological Review**, v. 87, n. 3, p. 252–271, 1980.

MARLATT, M. W. *et al.* Distinct structural plasticity in the hippocampus and amygdala of the middle-aged common marmoset (*Callithrix jacchus*). **Experimental Neurology**, v. 230, n. 2, p. 291–301, 2011.

MARMIROLI, P.; CAVALETTI, G. The Glutamatergic Neurotransmission in the Central

- Nervous System. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 9, p. 1269–1276, 2012.
- MARTIN, J. E.; ISON, S. H.; BAXTER, E. M. The influence of neonatal environment on piglet play behaviour and post-weaning social and cognitive development. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 163, p. 69–79, 2015.
- MARTIN, S. J.; GRIMWOOD, P. D.; MORRIS, R. G. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. **Annual Review of Neuroscience**, v. 23, p. 649–711, 2000.
- MARTINI, F. *et al.* Ebselen inhibits the activity of acetylcholinesterase globular isoform G4 in vitro and attenuates scopolamine-induced amnesia in mice. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 7, p. 5598-5608, 2018.
- MASTERS, C. L. *et al.* Alzheimer's disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, p. 1–18, 2015.
- MASUGI, M. *et al.* Metabotropic glutamate receptor subtype 7 ablation causes deficit in fear response and conditioned taste aversion. **The Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 3, p. 955–963, 1999.
- MATSUI, K.; TANIGUCHI, S.; YOSHIMURA, T. Correlation of the intrinsic clearance of donepezil (Aricept) between in vivo and in vitro studies in rat, dog and human. **Xenobiotica**, v. 29, n. 11, p. 1059–1072, 1999.
- MATSUOKA, N.; AIGNER, T. G. D-cycloserine, a partial agonist at the glycine site coupled to N-methyl-D-aspartate receptors, improves visual recognition memory in rhesus monkeys. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 278, n. 2, p. 891–897, 1996.
- MAY, Z. *et al.* Object recognition memory in zebrafish. **Behavioural brain research**, v. 296, p. 199–210, 2016.
- MCGAUGH, J. L. Memory - A century of consolidation. **Science**, v. 287, n. 5451, p. 248–251, 2000.
- MCGIVERN, R. F. *et al.* Sex differences in visual recognition memory: Support for a sex-related difference in attention in adults and children. **Brain and Cognition**, v. 34, n. 3, p. 323–336, 1997.
- MCKENNA, M. C. The glutamate-glutamine cycle is not stoichiometric: fates of glutamate in brain. **Journal of Neuroscience Research**, v. 85, n. 15, p. 3347–3358, 2007.
- MEIER, B. *et al.* Recognition memory across the lifespan : the impact of word frequency and study-test interval on estimates of familiarity and recollection. **Frontiers in Psychology**, v. 4, n. Outubro, p. 1–15, 2013.
- MELAMED, J. L.; JESUS, F. M. DE; AQUINO, J.; *et al.* Differential modulatory effects of cocaine on marmoset monkey recognition memory. **Progress in Brain Research**, v. 235, p. 155–176, 2017a.
- MELAMED, J. L.; JESUS, F. M. DE; MAIOR, R. S.; *et al.* Scopolamine Induces Deficits in Spontaneous Object-Location Recognition and Fear-Learning in Marmoset Monkeys. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 395, 21 jun. 2017b.

MELDRUM, B. S. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n. 4S Suppl, p. 1007S–15S, 2000.

MELTZER, H. Y. Treatment-Resistant Schizophrenia - The Role of Clozapine. **Current Medical Research and Opinion**, v. 14, n. 1, p. 1–20, 1997.

MERKOW, M. B.; BURKE, J. F.; KAHANA, M. J. The human hippocampus contributes to both the recollection and familiarity components of recognition memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 46, p. 14378–14383, 2015.

MEUNIER, M. *et al.* Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. **The Journal of Neuroscience**, v. 13, n. 12, p. 5418–5432, 1993.

MEUNIER, M.; BARBEAU, E. Recognition memory and the medial temporal lobe: From monkey research to human pathology. **Revue Neurologique**, v. 169, n. 6–7, p. 459–469, 2013.

MIHARA, M. *et al.* Pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease, in healthy male volunteers. **International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, And Toxicology**, v. 31, n. 5, p. 223–229, 1993.

MILETTO PETRAZZINI, M. E. *et al.* Development and application of a new method to investigate cognition in newborn guppies. **Behavioural Brain Research**, v. 233, n. 2, p. 443–449, 2012.

MILLER, E. K.; ERICKSON, C. A.; DESIMONE, R. Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. **The Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 16, p. 5154–5167, 1996.

MILLER, E. K.; LI, L.; DESIMONE, R. A neural mechanism for working and recognition memory in inferior temporal cortex. **Science**, v. 254, n. 5036, p. 1377–1379, 1991.

MINAMI, T. *et al.* Characterization of the glutamatergic system for induction and maintenance of allodynia. **Brain Research**, v. 895, n. 1–2, p. 178–185, 2001.

MINTZER, M. Z.; GRIFFITHS, R. R. Lorazepam and scopolamine: A single-dose comparison of effects on human memory and attentional processes. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 11, n. 1, p. 56–72, 2003.

MISHKIN, M.; DELACOUR, J. An analysis of short-term visual memory in the monkey. **Journal of Experimental Psychology**, v. 1, n. 4, p. 326–334, 1975.

MISHRA, C. B. *et al.* The anti-epileptogenic and cognition enhancing effect of novel 1-[4-(4-benzo [1, 3] dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-urea (BPPU) in pentylenetetrazole induced chronic rat model of epilepsy. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 105, n. Maio, p. 470–480, 2018.

MITCHELL, J. B.; LAICONA, J. The medial frontal cortex and temporal memory: tests using spontaneous exploratory behaviour in the rat. **Behavioural Brain Research**, v. 97, n. 1–2, p. 107–113, 1998.

MORE, S. V. *et al.* Toxin-Induced Experimental Models of Learning and Memory Impairment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 9, p. 1447, 2016.

MOUSTGAARD, A. *et al.* Spontaneous object recognition in the Göttingen minipig. **Neural plasticity**, v. 9, n. 4, p. 255–259, 2002.

MUGWAGWA, A. T. *et al.* Antiamnesic Effects of a Hydroethanolic Extract of *Crinum macowanii* on Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice. **Journal of Neurodegenerative Diseases**, v. 2015, p. 242505, 2015.

MUMBY, D. G.; PINEL, J. P. J.; WOOD, E. R. Nonrecurring-items delayed nonmatching-to-sample in rats: A new paradigm for testing nonspatial working memory. **Psychobiology**, v. 18, n. 3, p. 321–326, 1990.

MUNGER, E. L. *et al.* Visual discrimination and reversal learning in aged common marmosets (*Callithrix jacchus*). **Neuroscience Research**, v. 124, p. 57–62, 2017.

MUTLU, O. *et al.* Effects of olanzapine, sertindole and clozapine on MK-801 induced visual memory deficits in mice. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 99, n. 4, p. 557–565, 2011.

NAKAMURA, K. *et al.* A method to train marmosets in visual working memory task and their performance. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 12, n. Março, p. 1–9, 2018.

NAKASHIMA, K. *et al.* Determination of donepezil hydrochloride in human and rat plasma, blood and brain microdialysates by HPLC with a short C30 column. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 41, n. 1, p. 201–206, 2006.

NAKASHIMA, M. *et al.* TAK-915, a phosphodiesterase 2A inhibitor, ameliorates the cognitive impairment associated with aging in rodent models. **Behavioural Brain Research**, v. 376, n. Setembro, p. 112192, 2019.

NAZIR, N. *et al.* Phytochemical analysis, molecular docking and anti-amnesic effects of methanolic extract of *Silybum marianum* (L.) Gaertn seeds in scopolamine induced memory impairment in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 210, p. 198–208, 2018.

NEES, F. The nicotinic cholinergic system function in the human brain. **Neuropharmacology**, v. 96, n. PB, p. 289–301, 2015.

NEILL, J. C. *et al.* Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: Focus on NMDA receptor antagonism. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 128, n. 3, p. 419–432, 2010.

NEMANIC, S.; ALVARADO, M. C.; BACHEVALIER, J. The hippocampal/parahippocampal regions and recognition memory: insights from visual paired comparison versus object-delayed nonmatching in monkeys. **The Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 8, p. 2013–2026, 2004.

NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E. Animal models of neuropsychiatric disorders. **Nature Neuroscience**, v. 13, p. 1161, 2010.

NEUGEBAUER, V.; CARLTON, S. M. Peripheral metabotropic glutamate receptors as drug

targets for pain relief. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 6, n. 3, p. 349–361, 2002.

NEWMAN, J. D. *et al.* A combined histological and MRI brain atlas of the common marmoset monkey, *Callithrix jacchus*. **Brain Research Reviews**, v. 62, n. 1, p. 1–18, 2009.

NICKERSON, C. A. *et al.* Prenatal choline supplementation attenuates MK-801-induced deficits in memory, motor function, and hippocampal plasticity in adult male rats. **Neuroscience**, v. 361, p. 116–128, 2017.

NILSSON, M. *et al.* Differential effects of the N-methyl-d-aspartate receptor antagonist MK-801 on different stages of object recognition memory in mice. **Neuroscience**, v. 149, n. 1, p. 123–130, 2007.

NIROGI, R. *et al.* Simultaneous monitoring of electroencephalographic characteristics in animals subjected to behavioral tests: A preclinical investigation. **Behavioural Pharmacology**, v. 28, n. 8, p. 661–669, 2017.

NOGUEIRA, V. B. *et al.* Sex-biased gene expression in the frontal cortex of common marmosets (*Callithrix jacchus*) and potential behavioral correlates. **Brain and Behavior**, v. 8, n. 12, p. 1–9, 2018.

NORMAN, G.; EACOTT, M. J. Dissociable effects of lesions to the perirhinal cortex and the postrhinal cortex on memory for context and objects in rats. **Behavioral Neuroscience**, v. 119, n. 2, p. 557–566, 2005.

O'CONNOR, R. M. *et al.* Metabotropic glutamate receptor 7: At the interface of cognition and emotion. **European Journal of Pharmacology**, v. 639, n. 1–3, p. 123–131, 2010.

O'SHEA, R. D. Roles and regulation of glutamate transporters in the central nervous system. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, v. 29, n. 11, p. 1018–1023, 2002.

OH, H. K. *et al.* Kami-ondam-tang, a traditional herbal prescription, attenuates the prepulse inhibition deficits and cognitive impairments induced by MK-801 in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 146, n. 2, p. 600–607, 2013.

OZAWA, T.; YAMADA, K.; ICHITANI, Y. D-Cycloserine reverses scopolamine-induced object and place memory deficits in a spontaneous recognition paradigm in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 187, n. Setembro, p. 172798, 2019.

PA, J. *et al.* Cholinergic enhancement of functional networks in older adults with MCI. **Annals of Neurology**, v. 73, n. 6, 2014.

PACKARD, M. G.; TEATHER, L. A. Posttraining Injections of MK-801 Produce a Time-Dependent Impairment of Memory in Two Water Maze Tasks. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 68, n. 1, p. 42–50, 1997.

PARK, S. J. *et al.* Oleanolic acid attenuates MK-801-induced schizophrenia-like behaviors in mice. **Neuropharmacology**, v. 86, p. 49–56, 2014.

PEPEU, G.; GIOVANNINI, M. G. Cholinesterase inhibitors and beyond. **Current Alzheimer research**, v. 6, n. 2, p. 86–96, 2009.

PERGOLIZZI JR, J. V *et al.* Perspectives on transdermal scopolamine for the treatment of

postoperative nausea and vomiting. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 24, n. 4, p. 334–345, 2012.

PETERSEN, R. C. Scopolamine induced learning failures in man. **Psychopharmacology**, v. 52, n. 3, p. 283–289, 1977.

PHILIPPENS, I. H. *et al.* Acceleration of Amyloidosis by Inflammation in the Amyloid-Beta Marmoset Monkey Model of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 55, n. 1, p. 101–113, 2017.

PHILLIPS, K. A. *et al.* Why primate models matter. **American Journal of Primatology**, v. 76, n. 9, p. 801–827, 2014.

PHILLIPS, M. L. *et al.* Investigation of facial recognition memory and happy and sad facial expression perception: an fMRI study. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 83, n. 3, p. 127–138, 1998.

PICHAT, P. *et al.* SSR180711, a novel selective $\alpha 7$ nicotinic receptor partial agonist: (II) efficacy in experimental models predictive of activity against cognitive symptoms of schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, v. 32, n. 1, p. 17–34, 2007.

PIPER, B. J. *et al.* Age, sex, and handedness differentially contribute to neurospatial function on the Memory Island and Novel-Image Novel-Location tests. **Physiology & Behavior**, v. 103, n. 5, p. 513–522, 2011.

PITSIKAS, N. *et al.* Effects of molsidomine on scopolamine-induced amnesia and hypermotility in the rat. **European Journal of Pharmacology**, v. 426, n. 3, p. 193–200, 2001.

_____. The selective 5-HT₆ receptor antagonist Ro 04-6790 attenuates psychotomimetic effects of the NMDA receptor antagonist MK-801. **Behavioural Brain Research**, v. 188, n. 2, p. 304–309, 2008.

PITSIKAS, N.; TARANTILIS, P. A. Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L. crocins and their combination with memantine on recognition memory in rats. **Behavioural Pharmacology**, v. 29, n. 5, p. 400–412, 2018.

POCHWAT, B. *et al.* Hyperforin potentiates antidepressant-like activity of lanicemine in mice. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 11, n. Dezembro, p. 1–16, 2018.

PODHORNA, J.; BROWN, R. E. Strain differences in activity and emotionality do not account for differences in learning and memory performance between C57BL/6 and DBA/2 mice. **Genes, Brain and Behavior**, v. 1, n. 2, p. 96–110, 2002.

POISSONNET, A. *et al.* Evaluation of visual recognition memory for the early diagnosis of Alzheimer's disease in patients over 75 years. **Revue Neurologique**, v. 168, n. 6–7, p. 483–487, 2012.

POPKE, E. J. *et al.* Differential effects of two NMDA receptor antagonists on cognitive-behavioral performance in young nonhuman primates II. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 23, n. 4, p. 333–347, 2001.

PORTER, A. C. *et al.* M1 muscarinic receptor signaling in mouse hippocampus and cortex.

Brain research, v. 944, n. 1–2, p. 82–89, 2002.

POTTER, L. T. Synthesis, storage and release of [14C]acetylcholine in isolated rat diaphragm muscles. **The Journal of Physiology**, v. 206, n. 1, p. 145–166, 1970.

POWELL-DUNFORD, N.; BUSHBY, A. Management of Sea Sickness in Susceptible Flight Crews. **Military Medicine**, v. 182, n. 11–12, p. e1846–e1850, 2017.

PRADES, R. *et al.* The prolyl oligopeptidase inhibitor IPR19 ameliorates cognitive deficits in mouse models of schizophrenia. **European Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 2, p. 180–191, 2017.

PRICKAERTS, J. *et al.* Dissociable effects of acetylcholinesterase inhibitors and phosphodiesterase type 5 inhibitors on object recognition memory: Acquisition versus consolidation. **Psychopharmacology**, v. 177, n. 4, p. 381–390, 2005.

PRINS, N. W. *et al.* Common marmoset (*Callithrix jacchus*) as a primate model for behavioral neuroscience studies. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 284, p. 35–46, 2017.

PROVENSI, G. *et al.* Donepezil, an acetylcholine esterase inhibitor, and ABT-239, a histamine H3 receptor antagonist/inverse agonist, require the integrity of brain histamine system to exert biochemical and procognitive effects in the mouse. **Neuropharmacology**, v. 109, p. 139–147, 2016.

RADCLIFFE, K. A.; DANI, J. A. Nicotinic Stimulation Produces Multiple Forms of Increased Glutamatergic Synaptic Transmission. **The Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 18, p. 7075 LP – 7083, 1998.

RAEDLER, T. J. *et al.* In vivo determination of muscarinic acetylcholine receptor availability in schizophrenia. **The American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 1, p. 118–127, 2003.

RAMPONI, C. *et al.* Recognition memory for pictorial material in subclinical depression. **Acta Psychologica**, v. 135, n. 3, p. 293–301, 2010.

RASHID, H.; AHMED, T. Muscarinic activity in hippocampus and entorhinal cortex is crucial for spatial and fear memory retrieval. **Pharmacological Reports**, v. 71, n. 3, p. 449–456, 2019.

RASHID, H.; MAHBOOB, A.; AHMED, T. Role of cholinergic receptors in memory retrieval depends on gender and age of memory. **Behavioural Brain Research**, v. 331, p. 233–240, 2017.

REGER, M. L.; HOVDA, D. A.; GIZA, C. C. Ontogeny of Rat Recognition Memory measured by the novel object recognition task. **Developmental Psychobiology**, v. 51, n. 8, p. 672–678, 2009.

REISS, D. *et al.* The nociceptin orphanin FQ peptide receptor agonist, Ro64-6198, impairs recognition memory formation through interaction with glutamatergic but not cholinergic receptor antagonists. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 98, n. 3, p. 254–260, 2012.

RENNER, U. D.; OERTEL, R.; KIRCH, W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 27, n. 5, p. 655–665, 2005.

RIDLEY, R. M. *et al.* An involvement of acetylcholine in object discrimination learning and memory in the marmoset. **Neuropsychologia**, v. 22, n. 3, p. 253–263, 1984a.

RIDLEY, R. M., BAKER, H. F., DREWETT, B *et al.* Effects of ibotenic acid lesions of the basal forebrain on serial reversal learning in marmosets. **Psychopharmacology**, v. 86, n. 4, p. 438–443, 1985.

RIDLEY, R. M., MURRAY, T. K., JOHNSON, J A. *et al.* Learning impairment following lesion of the basal nucleus of Meynert in the marmoset: modification by cholinergic drugs. **Brain Research**, v. 376, n. 1, p. 108–116, 1986.

RIDLEY, R. M.; BARRATT, N. G.; BAKER, H. F. Cholinergic learning deficits in the marmoset produced by scopolamine and ICV hemicholinium. **Psychopharmacology**, v. 83, n. 4, p. 340–345, 1984b.

ROBBINS, T. W. *et al.* Effects of scopolamine on delayed-matching-to-sample and paired associates tests of visual memory and learning in human subjects: comparison with diazepam and implications for dementia. **Psychopharmacology**, v. 134, n. 1, p. 95–106, 1997.

ROBERTS, A. C. *et al.* The effects of excitotoxic lesions of the basal forebrain on the acquisition, retention and serial reversal of visual discriminations in marmosets. **Neuroscience**, v. 34, n. 2, p. 311–329, 1990.

ROBERTSON, B.-A.; EACOTT, M. J.; EASTON, A. Putting memory in context: dissociating memories by distinguishing the nature of context. **Behavioural Brain Research**, v. 285, p. 99–104, 2015.

ROGERS, S. L. *et al.* A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. **Neurology**, v. 50, n. 1, p. 136–145, 1998.

ROGÓŻ, Z.; WAŚIK, A.; LORENC-KOCI, E. Combined treatment with aripiprazole and antidepressants reversed some MK-801-induced schizophrenia-like symptoms in mice. **Pharmacological Reports**, v. 70, n. 4, p. 623–630, 2018.

RONCARATI, R. *et al.* Procognitive and Neuroprotective Activity of a Novel $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist for Treatment of Neurodegenerative and Cognitive Disorders. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 329, n. 2, p. 459 LP – 468, 2009.

ROSATI, A. G.; RODRIGUEZ, K.; HARE, B. The ecology of spatial memory in four lemur species. **Animal Cognition**, v. 17, n. 4, p. 947–961, 2014.

RUPNIAK, N. M. *et al.* Induction of cognitive impairment by scopolamine and noncholinergic agents in rhesus monkeys. **Life Sciences**, v. 48, n. 9, p. 893–899, 1991.

_____. Anxiolytic-like and antinociceptive effects of MK-801 accompanied by sedation and ataxia in primates. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 44, n. 1, p. 153–156, 1993.

RUPNIAK, N. M. J.; TYE, S. J.; FIELD, M. J. Enhanced performance of spatial and visual

recognition memory tasks by the selective acetylcholinesterase inhibitor e2020 in rhesus monkeys. **Psychopharmacology**, v. 131, n. 4, p. 406–410, 1997.

RYCHTYK, J. *et al.* 5-HT6 receptor agonist and antagonist improve memory impairments and hippocampal BDNF signaling alterations induced by MK-801. **Brain Research**, v. 1722, n. Abril, 2019.

SAMBETH, A. *et al.* Cholinergic drugs affect novel object recognition in rats: Relation with hippocampal EEG? **European Journal of Pharmacology**, v. 572, n. 2–3, p. 151–159, 2007.

SANACORA, G. *et al.* Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 7, n. 5, p. 426–437, 2008.

SANTOLLO, J. *et al.* Gonadal hormones in female rats protect against dehydration-induced memory impairments in the novel object recognition paradigm. **Hormones and Behavior**, v. 114, n. Março, p. 104547, 2019.

SAUCIER, D. *et al.* Female advantage for object location memory in peripersonal but not extrapersonal space. **Journal of The International Neuropsychological Society**, v. 13, n. 4, p. 683–686, 2007.

SAVASKAN, E. *et al.* Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 3, p. 368–374, 2008.

SCHELTENS, P. *et al.* Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 388, n. 10043, p. 505–517, 2016.

SCHMITT, O.; O'DRISCOLL, K.; BAXTER, E. M. Exploratory study of the effects of intra-uterine growth retardation and neonatal energy supplementation of low birth-weight piglets on their post-weaning cognitive abilities. **Animal Cognition**, v. 22, n. 3, p. 373–385, 2019.

SCHOEPP, D. D.; JANE, D. E.; MONN, J. A. Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. **Neuropharmacology**, v. 38, n. 10, p. 1431–1476, 1999.

SCHWARTZ, P. H.; WASTERLAIN, C. G. Determination of serum and brain concentrations of neuroprotective and non-neuroprotective doses of MK-801. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 115, n. 1, p. 26–31, 1993.

SCOVILLE, W. B.; MILNER, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 11–21, 1957.

SHERMAN, S. J. *et al.* Scopolamine impairs human recognition memory: Data and modeling. **Behavioral Neuroscience**, v. 117, n. 3, p. 526–539, 2003.

SHIGERI, Y.; SEAL, R. P.; SHIMAMOTO, K. Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. **Brain Research Reviews**, v. 45, n. 3, p. 250–265, 2004.

SHIRAISHI, T. *et al.* Estimation of plasma IC50 of donepezil hydrochloride for brain acetylcholinesterase inhibition in monkey using N-[11C]methylpiperidin-4-yl acetate ([11C]MP4A) and PET. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 2154–2161, 2005.

SILVERMAN, I.; EALS, M. Sex differences in spatial abilities: Evolutionary theory and data.

In: The Adapted Mind: Evolutionary Psychology and The Generation of Culture. New York, NY, US: Oxford University Press, p. 533–549, 1992.

SINGER, P. *et al.* Enhanced Recognition Memory Following Glycine Transporter 1 Deletion in Forebrain Neurons. **Behavioral Neuroscience**, v. 121, n. 5, p. 815–825, 2007.

SINGH, J.; KOUR, K.; JAYARAM, M. B. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, n. 1, p. CD007967–CD007967, 2012.

SINGH, M. *et al.* Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague-Dawley rats. **Brain Research**, v. 644, n. 2, p. 305–312, 1994.

SNYDER, P. J. *et al.* Reversal of scopolamine-induced deficits with a single dose of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor. **Alzheimer's and Dementia**, v. 1, n. 2, p. 126–135, 2005.

SOLOMON, S. G.; ROSA, M. G. P. A simpler primate brain: the visual system of the marmoset monkey. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 8, p. 96, 2014.

SØNDERGAARD, L. V.; LADEWIG, J.; DAGNÆS-HANSEN, F.; HERSKIN, METTE S.; *et al.* Object recognition as a measure of memory in 1-2 years old transgenic minipigs carrying the APPsw mutation for Alzheimer's disease. **Transgenic Research**, v. 21, n. 6, p. 1341–1348, 2012.

SOUSA, M. B. C. *et al.* Behavioral strategies and hormonal profiles of dominant and subordinate common marmoset (*Callithrix jacchus*) females in wild monogamous groups. **American Journal of Primatology**, v. 67, n. 1, p. 37–50, 2005.

SPECK, O. *et al.* Gender differences in the functional organization of the brain for working memory. **Neuroreport**, v. 11, n. 11, p. 2581–2585, 2000.

SPINELLI, S. *et al.* Enhancing effects of nicotine and impairing effects of scopolamine on distinct aspects of performance in computerized attention and working memory tasks in marmoset monkeys. **Neuropharmacology**, v. 51, n. 2, p. 238–250, 2006.

SPOWART-MANNING, L.; STAAY, F. J. VAN DER. Spatial discrimination deficits by excitotoxic lesions in the Morris water escape task. **Behavioural Brain Research**, v. 156, n. 2, p. 269–276, 2005.

SQUIRE, L. R. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 82, n. 3, p. 171–177, 1 nov. 2004.

SQUIRE, L. R.; WIXTED, J. T. The cognitive neuroscience of human memory since H.M. **Annual Review of Neuroscience**, v. 34, p. 259–288, 2011.

SQUIRE, L. R.; ZOLA, S. M. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 93, n. 24, p. 13515–13522, 1996.

STAAY, F. J. VAN DER *et al.* Effects of the cognition impairer MK-801 on learning and memory in mice and rats. **Behavioural Brain Research**, v. 220, n. 1, p. 215–229, 2011.

SUGIMOTO, H. *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of acetylcholinesterase inhibitors: 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-yl)methyl]piperidine hydrochloride and related compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 24, p. 4821–4829, 1995.

SUTCLIFFE, J. S.; MARSHALL, K. M.; NEILL, J. C. Influence of gender on working and spatial memory in the novel object recognition task in the rat. **Behavioural Brain Research**, v. 177, n. 1, p. 117–125, 2007.

SVALBE, B. *et al.* Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, MK-801, on spatial memory and influence of the route of administration. **Behavioural Brain Research**, v. 372, n. Julho, 2019.

TAKEMOTO, A. *et al.* Individual variability in visual discrimination and reversal learning performance in common marmosets. **Neuroscience Research**, v. 93, p. 136–143, 2015.

TAM, S. K. E. *et al.* Chapter Fifteen - Sleep and Circadian Rhythm Disruption and Recognition Memory in Schizophrenia. *In*: SEHGAL, A. B. T.-M. IN E. (Ed.). **Circadian Rhythms and Biological Clocks, Part B**. [s.l.] Academic Press, 2015. v. 552p. 325–349, 2015.

TANG, Y.; AIGNER, T. G. Release of cerebral acetylcholine increases during visually mediated behavior in monkeys. **Neuroreport**, v. 7, n. 13, p. 2231–2235, 1996.

TANG, Y.; MISHKIN, M.; AIGNER, T. G. Effects of muscarinic blockade in perirhinal cortex during visual recognition. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 23, p. 12667–12669, 1997.

TANILA, H. Testing cognitive functions in rodent disease models: Present pitfalls and future perspectives. **Behavioural Brain Research**, v. 352, n. Abril 2017, p. 23–27, 2018.

THAKURATHI, N.; VINCENZI, B.; HENDERSON, D. C. Assessing the prospect of donepezil in improving cognitive impairment in patients with schizophrenia. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 22, n. 2, p. 259–265, 2013.

THOMPSON, B. L.; LEVITT, P.; STANWOOD, G. D. Prenatal cocaine exposure specifically alters spontaneous alternation behavior. **Behavioural Brain Research**, v. 164, n. 1, p. 107–116, 2005.

TINSLEY, C. J. *et al.* Differing time dependencies of object recognition memory impairments produced by nicotinic and muscarinic cholinergic antagonism in perirhinal cortex. **Learning & Memory**, v. 18, n. 7, p. 484–492, 2011.

TRIPATHI, A.; KAR, S. K.; SHUKLA, AND R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 16, n. 1, p. 7–17, 2018.

TSAI, G. E. Ultimate Translation: Developing Therapeutics Targeting on N-Methyl-d-Aspartate Receptor. **Advances in Pharmacology**, v. 76, p. 257–309, 2016.

TSUKADA, H. *et al.* Chronic NMDA antagonism impairs working memory, decreases extracellular dopamine, and increases D1 receptor binding in prefrontal cortex of conscious monkeys. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, n. 10, p. 1861–1869, 2005.

TULVING, E. Episodic and semantic memory. *In: Organization of memory*. Oxford, England: Academic Press. p. xiii, 423–xiii, 423, 1972.

_____. Memory and consciousness. **Canadian Psychology/Psychologie canadienne**, v. 26, n. 1, p. 1–12, 1985.

_____. Episodic Memory and Auto-noesis: Uniquely Human? *In: The missing link in cognition: Origins of self-reflective consciousness*: Oxford University Press. p. 3–56, 2005.

TULVING, E.; MARKOWITSCH, H. J. Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. **Hippocampus**, v. 8, n. 3, p. 198–204, 1998.

TURCHI, J.; SAUNDERS, R. C.; MISHKIN, M. Effects of cholinergic deafferentation of the rhinal cortex on visual recognition memory in monkeys. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 6, p. 2158–2161, 2005.

UNO, Y.; UEHARA, S.; YAMAZAKI, H. Utility of non-human primates in drug development: Comparison of non-human primate and human drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes. **Biochemical Pharmacology**, v. 121, p. 1–7, 2016.

USLANER, J. M. *et al.* Dose-dependent effect of CDPPB, the mGluR5 positive allosteric modulator, on recognition memory is associated with GluR1 and CREB phosphorylation in the prefrontal cortex and hippocampus. **Neuropharmacology**, v. 57, n. 5, p. 531–538, 2009.

VAIDYA, A. R.; BADRE, D. Neural systems for memory-based value judgment and decision-making. **bioRxiv**, p. 712661, 2019.

VANDA, D. *et al.* Novel non-sulfonamide 5-HT₆ receptor partial inverse agonist in a group of imidazo[4,5-b]pyridines with cognition enhancing properties. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 144, n. 2018, p. 716–729, 2018.

VANMIERLO, T. *et al.* The PDE4 inhibitor roflumilast improves memory in rodents at non-emetic doses. **Behavioural Brain Research**, v. 303, p. 26–33, 2016.

VANNUCHI, C. R. S. *et al.* Sex, diurnal variation and retention interval differently affect performance of marmoset monkeys in a recognition memory task for object location. **Behavioural Brain Research**, n. Outubro, p. 112334, 2020.

VARDIGAN, J. D. *et al.* Improved cognition without adverse effects: novel M1 muscarinic potentiator compares favorably to donepezil and xanomeline in rhesus monkey. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 11, p. 1859–1866, 2015.

VESELIS, R. A. Memory formation during anaesthesia: plausibility of a neurophysiological basis. **British Journal of Anaesthesia**, v. 115 Suppl, n. Suppl 1, p. i13–i19, 2015.

VEZZANI, A. *et al.* Kinetics of MK-801 and its effect on quinolinic acid-induced seizures and neurotoxicity in rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 249, n. 1, p. 278–283, 1989.

VIKELIS, M.; MITSIKOSTAS, D. D. The role of glutamate and its receptors in migraine. **CNS & Neurological Disorders Drug Targets**, v. 6, n. 4, p. 251–257, 2007.

VILLALOBOS, A. *et al.* 5,7-dihydro-3-[2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]ethyl]-6H- pyrrolo[3,2-f]-1,2-benzisoxazol-6-one: a potent and centrally-selective inhibitor of acetylcholinesterase with an improved margin of safety. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 15, p. 2802–2808, 1995.

VILLANUEVA ESPINO, L. A.; SILVA GÓMEZ, A. B.; BRAVO DURÁN, D. A. Cognitive training increases dendritic arborization in the dorsal hippocampal CA1 and CA3 neurons of female and male Long-Evans rats. **Synapse**, p. e22140–e22140, 2019.

VOYER, D. *et al.* Gender differences in object location memory: a meta-analysis. **Psychonomic Bulletin & Review**, v. 14, n. 1, p. 23–38, 2007.

VOYER, D.; VOYER, S. D.; SAINT-AUBIN, J. Sex differences in visual-spatial working memory: A meta-analysis. **Psychonomic Bulletin & Review**, v. 24, n. 2, p. 307–334, 2017.

WANG, C.; ZHANG, X.; LIU, F. Application of advanced preclinical models and methods in anesthetic neurotoxicity research. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 61, n. April, p. 1–6, 2017.

WANG, J. H. *et al.* Learning large-scale spatial relationships in a maze and effects of MK-801 on retrieval in the rhesus monkey. **Developmental Neurobiology**, v. 67, n. 13, p. 1731–1741, 2007.

_____. Interactive effects of morphine and scopolamine, MK-801, propranolol on spatial working memory in rhesus monkeys. **Neuroscience Letters**, v. 523, n. 2, p. 119–124, 2012.

_____. A Natural Product with High Affinity to Sigma and 5-HT₇ Receptors as Novel Therapeutic Drug for Negative and Cognitive Symptoms of Schizophrenia. **Neurochemical Research**, v. 44, n. 11, p. 2536–2545, 2019.

WARBURTON, E. C. *et al.* Cholinergic neurotransmission is essential for perirhinal cortical plasticity and recognition memory. **Neuron**, v. 38, n. 6, p. 987–996, 2003.

WARD, K. W.; SMITH, B. R. A comprehensive quantitative and qualitative evaluation of extrapolation of intravenous pharmacokinetic parameters from rat, dog, and monkey to humans. I. Clearance. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 32, n. 6, p. 603–611, 2004.

WARREN, S. G.; JURASKA, J. M. Spatial and nonspatial learning across the rat estrous cycle. **Behavioral Neuroscience**, v. 111, n. 2, p. 259–266, 1997.

WEERTS, E. M.; FANTEGROSSI, W. E.; GOODWIN, A. K. The Value of Nonhuman Primates in Drug Abuse Research. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 15, n. 4, p. 309–327, 2007.

WEGENER, N. *et al.* Evaluation of brain pharmacokinetics of (+)MK-801 in relation to behaviour. **Neuroscience Letters**, v. 503, n. 1, p. 68–72, 2011.

WEIRICH, S. *et al.* Sex Influence on Face Recognition Memory Moderated by Presentation Duration and Reencoding. **Neuropsychology**, v. 25, n. 6, p. 806–813, 2011.

WILKINSON, D. G. Expert Opinion on Pharmacotherapy The pharmacology of donepezil : a new treatment for Alzheimer ' s disease. **Expert Opinion On Pharmacotherapy**, v. 1, n.

1999, p. 121–135, 1999.

WILSON, A.; BROOKS, D. C.; BOUTON, M. E. The role of the rat hippocampal system in several effects of context in extinction. **Behavioral Neuroscience**, v. 109, n. 5, p. 828–836, 1995.

WINTERS, B. D. *et al.* Double dissociation between the effects of peri-postrhinal cortex and hippocampal lesions on tests of object recognition and spatial memory: heterogeneity of function within the temporal lobe. **The Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 26, p. 5901–5908, 2004.

_____. Scopolamine infused into perirhinal cortex improves object recognition memory by blocking the acquisition of interfering object information. **Learning & Memory**, v. 14, n. 9, p. 590–596, 2007.

WINTERS, B. D. Implications of animal object memory research for human amnesia. **Neuropsychologia**, v. 48, n. 8, p. 2251–2261, 2010.

WINTERS, B. D.; BUSSEY, T. J. Transient inactivation of perirhinal cortex disrupts encoding, retrieval, and consolidation of object recognition memory. **The Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 1, p. 52–61, 5 jan. 2005a.

_____. Removal of cholinergic input to perirhinal cortex disrupts object recognition but not spatial working memory in the rat. **The European Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 8, p. 2263–2270, abr. 2005b.

_____. Glutamate receptors in perirhinal cortex mediate encoding, retrieval, and consolidation of object recognition memory. **The Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 17, p. 4243–4251, 27 abr. 2005c.

WINTERS, B. D.; SAKSIDA, L. M.; BUSSEY, T. J. Paradoxical facilitation of object recognition memory after infusion of scopolamine into perirhinal cortex: implications for cholinergic system function. **The Journal of neuroscience**, v. 26, n. 37, p. 9520–9529, 13 set. 2006.

_____. Object recognition memory: Neurobiological mechanisms of encoding, consolidation and retrieval. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 32, n. 5, p. 1055–1070, 2008.

_____. Implications of animal object memory research for human amnesia. **Neuropsychologia**, v. 48, n. 8, p. 2251–2261, 2010.

WONNACOTT, S. Presynaptic nicotinic ACh receptors. **Trends in neurosciences**, v. 20, n. 2, p. 92–98, 1997.

WOOLLEY, C. S. *et al.* Naturally occurring fluctuation in dendritic spine density on adult hippocampal pyramidal neurons. **The Journal of neuroscience**, v. 10, n. 12, p. 4035–4039, 1990.

WORKMAN, K. P. *et al.* One-year change in cognitive flexibility and fine motor function in middle-aged male and female marmosets (*Callithrix jacchus*). **American Journal of Primatology**, v. 81, n. 2, p. 1–13, 2019.

WOŹNIAK, M. *et al.* Involvement of GABA B Receptor Signaling in Antipsychotic-like Action

of the Novel Orthosteric Agonist of the mGlu 4 Receptor, LSP4-2022 . **Current Neuropharmacology**, v. 14, n. 5, p. 413–426, 2015.

WRIGHT, A. A. *et al.* Corvids Outperform Pigeons and Primates in Learning a Basic Concept. **Psychological Science**, v. 28, n. 4, p. 437–444, 2017.

WU, C. K.; HERSH, L. B.; GEULA, C. Cyto- and chemoarchitecture of basal forebrain cholinergic neurons in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). **Experimental Neurology**, v. 165, n. 2, p. 306–326, 2000.

WU, W. *et al.* Differential effects of m1 and m2 receptor antagonists in perirhinal cortex on visual recognition memory in monkeys. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 98, n. 1, p. 41–46, 2012.

XIANG, J.-Z.; BROWN, M. W. Differential neuronal encoding of novelty, familiarity and recency in regions of the anterior temporal lobe. **Neuropharmacology**, v. 37, n. 4–5, p. 657–676, 5 abr. 1998.

YAMAZAKI, Y. *et al.* Sustained performance by common marmosets in a delayed matching to position task with variable stimulus presentations. **Behavioural Brain Research**, v. 297, p. 277–284, 2016.

YAMAZAKI, Y.; WATANABE, S. Marmosets as a next-generation model of comparative cognition. **Japanese Psychological Research**, v. 51, n. 3, p. 182–196, 2009.

YESAVAGE, J. A. *et al.* Donepezil and flight simulator performance: effects on retention of complex skills. **Neurology**, v. 59, n. 1, p. 123–125, 2002.

YOGESHWARI, P. *et al.* Current approaches with the glutamatergic system as targets in the treatment of neuropathic pain. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 13, n. 8, p. 925–943, 2009.

YONELINAS, A. P. *et al.* Recognition memory for faces: when familiarity supports associative recognition judgments. **Psychonomic Bulletin & Review**, v. 6, n. 4, p. 654–661, 1999.

YONELINAS, A. P.; LEVY, B. J. Dissociating familiarity from recollection in human recognition memory: different rates of forgetting over short retention intervals. **Psychonomic Bulletin & Review**, v. 9, n. 3, p. 575–582, 2002.

YOO, J. H.; VALDOVINOS, M. G.; WILLIAMS, D. C. Relevance of donepezil in enhancing learning and memory in special populations: a review of the literature. **Journal Of Autism And Developmental Disorders**, v. 37, n. 10, p. 1883–1901, 2007.

YUN, J.-W.; AHN, J.-B.; KANG, B.-C. Modeling Parkinson's disease in the common marmoset (*Callithrix jacchus*): overview of models, methods, and animal care. **Laboratory Animal Research**, v. 31, n. 4, p. 155–165, 2015.

ZHANG, L.-L. *et al.* The Combination of Scopolamine and Psychostimulants for the Prevention of Severe Motion Sickness. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 22, n. 8, p. 715–722, 2016.

ZHOU, D. *et al.* GLYX-13 ameliorates schizophrenia-like phenotype induced by MK-801 in

mice: role of hippocampal NR2B and DISC1. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 11, n. April, p. 1–12, 2018.

ZHOU, M. *et al.* The Neuroprotective Effect of L-Stepholidine on Methamphetamine-Induced Memory Deficits in Mice. **Neurotoxicity Research**, v. 36, n. 2, p. 376–386, 2019.

ZOLA-MORGAN, S. *et al.* Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. **The Journal of Neuroscience**, v. 9, n. 12, p. 4355–4370, 1989.

ZOLA, S. M. *et al.* Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. **The Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 1, p. 451–463, 2000.

ANEXO 1

Brasília, 7 de março de 2018.



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

DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto intitulado "MEMÓRIA DE RECONHECIMENTO EM PRIMATAS NÃOHUMANOS (*CALLITHRIX PENICILLATA*) E SUA MODULAÇÃO POR COMPOSTOS AMNÉSICOS E PRÓ-MNÉSICOS.", Protocolo n.º 37/2017, 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* (24). A presente aprovação é válida pelo período de: 01/07/2017 a 01/07/2019.



Prof. Dr. Cássio José da Silva
Coordenador 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.



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

Brasília, 10 de dezembro de 2018.

DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto intitulado "PARTICIPAÇÃO DA VIA ESFINGOLIPÍDICA NA MEMÓRIA DE RECONHECIMENTO DE PRIMATAS NÃO-HUMANOS (CALLITHRIX PENICILLATA)," Protocolo n.º 75/2018, 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* (24). A presente aprovação é válida pelo período de: 01/11/2018 a 01/12/2020.



Prof. Dr. Cássio José da Silva
Coordenador 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.