



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
LABORATÓRIO DE NEUROCIÊNCIAS**

**PAPEL DO SISTEMA HISTAMINÉRGICO NA MEMÓRIA EMOCIONAL  
DE CAMUNDONGOS EXPOSTOS E REEXPOSTOS AO LABIRINTO  
EM CRUZ ELEVADO**

**Anna Carolyna Lepesteur Gianlorenço**

**São Carlos  
2009**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
LABORATÓRIO DE NEUROCIÊNCIAS**

**PAPEL DO SISTEMA HISTAMINÉRGICO NA MEMÓRIA EMOCIONAL  
DE CAMUNDONGOS EXPOSTOS E REEXPOSTOS AO LABIRINTO  
EM CRUZ ELEVADO**

**Anna Carolyn Lepesteur Gianlorenço**

**Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Fisioterapia da  
Universidade Federal de São Carlos,  
como parte dos requisitos para a  
obtenção do Título de Mestre em  
Fisioterapia.**

**Orientadora: Profa. Dra. Rosana  
Mattioli**

**São Carlos  
2009**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

G433ps

Gianlorenço, Anna Carolyna Lepesteur.

Papel do sistema histaminérgico na memória emocional de camundongos expostos e reexpostos ao labirinto em cruz elevado / Anna Carolyna Lepesteur Gianlorenço. -- São Carlos : UFSCar, 2010.

92 f.

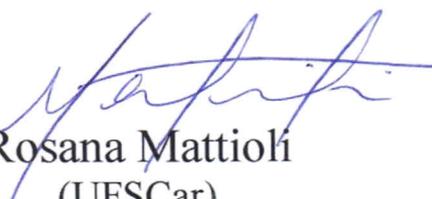
Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2010.

1. Ansiedade. 2. Aprendizagem e memória. 3. L-Histidina. 4. Clorfeniramina. 5. Labirinto em cruz elevado. I. Título.

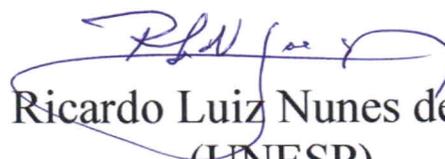
CDD: 615.78 (20ª)

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA PARA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE ANNA CAROLYNA LEPESTEUR GIANLORENÇO, APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA DESTA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, AOS 26 DE FEVEREIRO DE 2010.

BANCA EXAMINADORA:



Rosana Mattioli  
(UFSCar)



Ricardo Luiz Nunes de Souza  
(UNESP)



Flávia Roberta Faganello Navega  
(UNESP)

Dedico esse trabalho a meu pai Luiz e minha irmã Bruna pelo apoio e incentivo em todos os momentos da minha vida, por estarem sempre do meu lado e pelo amor que sempre me dedicaram. Vocês são minha vida.

## AGRADECIMENTOS

---

À Deus, que está sempre comigo, em todos os momentos, que é meu porto seguro, que me proporcionou uma vida maravilhosa e que me ensinou a sempre acreditar.

À minha orientadora Professora Rosana Mattioli, por ter me dado a oportunidade de realizar o mestrado, conhecer a pesquisa experimental e iniciar um sonho. Obrigada pelos ensinamentos, dedicação, compreensão, incentivo e apoio em todos os momentos.

À Professora Azair Liane Matos do Canto de Souza por abrir as portas do seu laboratório e pela colaboração nesse trabalho.

Aos Professores Ricardo Luiz Nunes de Souza e Flávia Roberta Faganello Navega, por participarem da minha banca de mestrado e da minha banca de qualificação, pelo tempo despendido e pela contribuição a este trabalho.

À Professora Luciana Pereira do Vale Cofiel, pelas contribuições como banca da qualificação.

Ao meu querido pai Luiz, que sempre priorizou minha felicidade e incentivou meus estudos. Obrigada por seu amor e por sua dedicação. Você é um exemplo de vida para mim.

À minha irmã Bruna, minha verdadeira amiga, companheira e “aluna”. Obrigada pelo incentivo e pela ajuda em todos os momentos.

Ao meu namorado Lucas, por estar sempre do meu lado, pela força, pelo carinho e por sempre acreditar em mim.

À amiga e conselheira Flávia Roberta Faganello Navega, que me incentivou nessa etapa da minha vida e esteve sempre disposta a me ouvir e ajudar.

Aos amigos do Laboratório de Neurociências Marcos, Lu, Fer, Kelly, Nadi, Diogo, Lucas, Fernanda Daher e Glesler pelos momentos compartilhados, idéias e sugestões trocadas.

Aos colegas do Laboratório de Psicologia da Aprendizagem que me receberam e estiveram sempre dispostos a auxiliar.

À amiga Kelly, que com carinho e atenção, sempre me auxiliou pacientemente. Obrigada por tudo!

Ao amigo Marcos, pelo auxílio durante todo meu trabalho.

Aos professores, colegas e funcionários do PPG-FT pela convivência e colaboração em minha formação.

Às secretárias do PPG-FT, Kelly e Cristiane, sempre dispostas a ajudar.

Aos técnicos do Laboratório de Neurociências e do LPA da UFSCar: Tereza Fatori, José Carlos Gaban e Adriana Maria Corsi, pelo auxílio técnico.

À todos que contribuíram de alguma forma para a realização desse trabalho.

Ao auxílio concedido pelo CNPq, Processo 300312/2007-5.

Ao auxílio concedido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo-FAPESP, Processo 2008/01526-8.

*A parte experimental deste trabalho foi desenvolvida no Laboratório de Psicologia da Aprendizagem (LPA) do departamento de Psicologia da UFSCar, sob orientação da Profa. Dra. Rosana Mattioli e colaboração da Profa. Dra. Azair Liane Matos do Canto de Souza. Os créditos referentes às disciplinas foram obtidos junto ao Programa de Pós- Graduação em Fisioterapia. Este trabalho contou com o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), CNPq e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo- FAPESP, Processo 2008/01526-8.*

Pedras no caminho?  
Guardo todas, um dia  
Vou construir um castelo...

*Fernando Pessoa*

## RESUMO

---

O objetivo desse estudo foi verificar a influência de substâncias histaminérgicas sobre a ansiedade e a memória emocional de camundongos expostos e reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado (LCE). Para isso, foram realizados dois experimentos. O experimento 1 avaliou os efeitos da L-histidina sobre a ansiedade e a memória emocional e a influência do antagonista H<sub>1</sub> (Clorfeniramina) para esses efeitos. O experimento 2 avaliou o efeito do tratamento crônico com Clorfeniramina (CPA) sobre a ansiedade e a memória emocional. Os experimentos foram realizados com camundongos da cepa *Suíço-albino* (25-35g), utilizando o modelo do LCE em dois dias consecutivos, exposição (T1) e reexposição (T2). No experimento 1, os animais receberam injeção combinada, intraperitonealmente (i.p.), pré-teste em T1 de: SAL/SAL (salina+salina), LH/SAL (L-histidina 500mg/kg+salina) e LH/CPA (L-histidina+Clorfeniramina 16mg/kg). A injeção combinada consistiu na aplicação da primeira injeção, após 30 minutos uma segunda injeção, e depois de 10 minutos exposição ao LCE. Cada animal foi posicionado no centro do labirinto com a face voltada para o braço aberto e teve cinco minutos para exploração. Depois de 24 horas (T2), os animais receberam o mesmo tratamento farmacológico do dia anterior e foram reexpostos ao LCE, seguindo os procedimentos descritos. No experimento 2, o procedimento consistiu na aplicação de injeções crônicas de SAL ou CPA, i.p., por 15 dias. Após esse período, no primeiro dia de teste (T1), os animais receberam injeção i.p. de SAL ou CPA e 40 minutos depois foram expostos ao LCE por 5 minutos. Em T2, os animais receberam o mesmo tratamento farmacológico do dia anterior e foram reexpostos ao LCE. Para cada dose de CPA (8mg/kg e 16mg/kg) foi realizado um grupo controle. Nos dois experimentos, os testes foram gravados para a análise das medidas etológicas e espaço-temporais [número de entradas nos braços abertos (EBA), fechados (EBF) e número total de entradas (TE); tempo gasto nos braços abertos (TBA), fechados (TBF) e no centro (TC), e suas respectivas porcentagens]. A ansiedade foi avaliada pela atividade nos braços abertos (BA) em T1 (EBA, %EBA, TBA e %TBA), a diminuição da exploração dos braços abertos na reexposição foi considerada indicativo de aprendizagem e memória, e as EBF avaliaram a atividade locomotora. Para análise dos dados foi utilizada a ANOVA (*Two-way*) seguida pelo teste de comparações múltiplas Student-Newman-Keuls (SNK) ( $p < 0,05$ ). Os resultados do experimento 1 mostraram que nas variáveis referentes à exploração dos braços abertos (EBA, %EBA, TBA e %TBA) não houve diferença significativa entre os grupos em T1. O grupo controle SAL/SAL e o grupo LH/CPA apresentaram redução significativa dessas medidas em T2, o que não foi observado no grupo tratado com LH/SAL. Não houve alteração significativa na atividade locomotora em nenhum dos grupos. Os resultados do experimento 2 mostraram que não houve diferença significativa entre os grupos nas variáveis relativas à ansiedade, e que não houve alteração significativa na atividade locomotora. Somente o grupo tratado exclusivamente com CPA (16mg/kg) apresentou redução significativa nas medidas EBA, %EBA, TBA e %TBA entre os dias de teste (SNK < 0,05). Os resultados do experimento 1 indicaram que a LH provocou um déficit na aquisição e/ou evocação da informação aversiva dos braços abertos, e que a Clorfeniramina foi capaz de reverter esse efeito, sugerindo ação da LH via receptor H<sub>1</sub>. Os resultados do experimento 2 indicaram que o tratamento crônico de CPA não alterou os níveis de ansiedade de camundongos expostos ao LCE e que a informação aversiva dos BA obtida em T1 foi evocada apenas pelos animais tratados exclusivamente com CPA (16mg/Kg).

**Palavras-chave:** memória, ansiedade, L-histidina, Clorfeniramina, Labirinto em Cruz Elevado

## ABSTRACT

---

The aim of this study was to assess the influence of histaminergic substances on anxiety and emotional memory in mice exposed and re-exposed to the Elevated Plus-Maze (EPM). For this, two experiments were conducted. Experiment 1 evaluated the effects of L-histidine on anxiety and emotional memory and contribution of the H<sub>1</sub> antagonist (chlorpheniramine) for these effects. Experiment 2 evaluated the effect of chronic treatment with chlorpheniramine (CPA) on anxiety and emotional memory. The experiments were performed with *Swiss-albino* mice (25-35g), using the model of the EPM in two consecutive days, exposure (T1) and re-exposure (T2). In experiment 1, animals received combined intraperitoneal injection pretrial in T1: SAL/SAL (saline + saline), LH/SAL (L-histidine 500mg/kg + saline) and LH/CPA (L-histidine + Chlorpheniramine 16mg/kg). The combined injection was executed by one first injection, followed by a second injection 30 minutes later. The test was performed in the EPM 10 minutes after the last injection. Each animal was positioned on the center platform of the maze facing the open arm and had five minutes to explore. After 24 hours (T2), the animals received the same pharmacological treatment of the previous day and were re-exposed to the EPM, following the procedures described. In experiment 2, the procedure was the application of chronic injections of SAL or CPA, intraperitoneally (i.p.) for 15 days. After this period, on the first day of test (T1), the animals were injected i.p. with SAL or CPA and 40 minutes later were exposed to EPM for 5 minutes. In T2, the animals received the same pharmacological treatment the previous day and were re-exposed to the EPM. For each dose of CPA (8mg/kg and 16mg/kg) the animals were separated into four groups based on chronic treatment. In both experiments, the tests were recorded for the analysis of ethological measures and conventional measures [number of entries in open arms (OAE), enclosed (EAE) and total number of entries (TE), time spent in open arms (OAT), enclosed (EAT) and central area (CT), and their respective percentages]. Anxiety was assessed by the activity in the open arms (OA) in T1 (OAE, %OAE, OAT and %OAT), and decreased exploration of open arms on re-exposure was considered indicative of learning and memory. For data analysis, ANOVA (Two-way) followed by multiple comparison test Student-Newman-Keuls (SNK) ( $p < 0.05$ ) were used. The results of experiment 1 did not show difference between the groups in the variables related to exploration in the open arms (OAE, %OAE, OAT and %OAT). The control group SAL/SAL and the LH/CPA group had a significant reduction in these variables in T2, which was not observed in the group treated with LH/SAL. There was no significant change in locomotor activity in either group. The results of experiment 2 showed no significant difference between groups in variables related to anxiety, and there was no significant change in locomotor activity. Only the group treated exclusively with CPA (16mg/kg) showed significant reduction in measures OAE, %OAE, OAT and %OAT between test days (SNK  $< 0.05$ ). The results of experiment 1 indicated that the L-histidine caused a deficit in acquisition or recall of information of aversive open arms, and that chlorpheniramine was able to reverse this effect, suggesting the action of LH via the H<sub>1</sub> receptor. The results of experiment 2 indicated that the chronic application of CPA did not affect the anxiety levels of mice exposed to the EPM and the information of aversive OA obtained in T1 was recalled only for animals treated exclusively with CPA (16mg/kg).

**Keywords:** memory, anxiety, L-histidine, Chlorpheniramine, Elevated Plus-Maze

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1</b> - Esquema da distribuição das fibras nervosas histaminérgicas no cérebro de rato.....	20
<b>Figura 2</b> - Modelo Experimental Labirinto em Cruz Elevado.....	26
<b>Figura 3</b> - Esquema do procedimento experimental.....	29
<b>Figura 4</b> - Médias e erro padrão para o número de entradas nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2) – Experimento 1.....	34
<b>Figura 5</b> - Médias e erro padrão para a porcentagem de entradas nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2) – Experimento 1.....	34
<b>Figura 6</b> - Médias e erro padrão para o tempo gasto (segundos) nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2) – Experimento 1.....	35
<b>Figura 7</b> - Médias e erro padrão para a porcentagem de tempo gasto nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2) – Experimento 1.....	35
<b>Figura 8</b> - Médias e erro padrão para o número de entradas nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2) – Experimento 2 (CPA 16mg/kg).....	38
<b>Figura 9</b> - Médias e erro padrão para a porcentagem de entradas nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2) – Experimento 2 (CPA 16mg/kg).....	38
<b>Figura 10</b> - Médias e erro padrão para o tempo gasto (segundos) nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2) – Experimento 2 (CPA 16mg/kg).....	39
<b>Figura 11</b> - Médias e erro padrão para a porcentagem de tempo gasto nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2) – Experimento 2 (CPA 16mg/kg).....	39

## LISTA DE TABELAS

---

<b>Tabela 1</b> - Grupos experimentais Experimento 1.....	28
<b>Tabela 2</b> - Grupos experimentais Experimento 2- Tratamento Crônico (CPA).....	30
<b>Tabela 3</b> - Efeitos da L-histidina e do antagonista H <sub>1</sub> (Clorfeniramina) sobre o comportamento de camundongos expostos e reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado...	33
<b>Tabela 4</b> - Efeitos do tratamento crônico com CPA 8 mg/kg sobre o comportamento de camundongos expostos e reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado.....	37
<b>Tabela 5</b> - Efeitos do tratamento crônico com CPA 16 mg/kg sobre o comportamento de camundongos expostos e reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado.....	40

## LISTA DE APÊNDICES

---

<b>Apêndice A</b> - Tabelas com resultados da ANOVA de duas vias para medidas repetidas...	59
<b>Apêndice B</b> - Registro das medidas convencionais durante a exposição e reexposição de camundongos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado (Experimento 1).....	60
<b>Apêndice C</b> - Registro das medidas etológicas durante a exposição e a reexposição de camundongos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado (Experimento 1).....	66
<b>Apêndice D</b> - Registro das medidas convencionais durante a exposição e reexposição de camundongos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado (Experimento 2 - CPA 8mg/kg).....	69
<b>Apêndice E</b> - Registro das medidas etológicas durante a exposição e a reexposição de camundongos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado (Experimento 2 - CPA 8mg/kg).....	77
<b>Apêndice F</b> - Registro das medidas convencionais durante a exposição e reexposição de camundongos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado (Experimento 2 - CPA 16mg/kg).....	80
<b>Apêndice G</b> - Registro das medidas etológicas durante a exposição e a reexposição de camundongos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado (Experimento 2 - CPA 16mg/kg).....	88

## LISTA DE ANEXO

---

<b>Anexo A</b> - Parecer da Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFSCar.....	91
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

LCE - Labirinto em Cruz Elevado  
LH - L-Histidina  
CPA - Clorfeniramina  
T1 - Teste 1 (Exposição)  
T2 - Teste 2 (Reexposição)  
SAL - Salina  
i.p. - Intraperitoneal, intraperitonealmente  
EBA - Entradas nos braços abertos  
EBF - Entradas nos braços fechados  
TE - Total de entradas  
TBA - Tempo nos braços abertos  
TBF - Tempo nos braços fechados  
TC - Tempo no centro do labirinto  
%EBA - Porcentagem de entradas nos braços abertos  
%TBA - Porcentagem de tempo nos braços abertos  
%TBF - Porcentagem de tempo nos braços fechados  
%TC - Porcentagem de tempo no centro do labirinto  
%EBF - Porcentagem de entradas nos braços fechados  
BA - Braços abertos  
SNK - Student-Newman-Keuls  
SNC - Sistema nervoso central  
HA - Histamina  
TM - Núcleo tuberomamilar  
Cb - Cerebelo  
Cc - Córtex cerebral  
Hi - Hipocampo  
Hy - Hipotálamo  
Ic - Colículo inferior  
Mo - Medula oblonga  
Ob - Bulbo olfatório  
Pil - Glândula pituitária  
Sc - Colículo superior  
Sp - Cordão espinhal  
St - Estriado  
Th - Tálamo  
i.c.v. - Intracerebroventricular  
BF - Braços fechados  
CMS - Estresse Crônico Moderado

## SUMÁRIO

---

<b>I INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
1.1 Aprendizagem e Memória .....	17
1.2 Emoção e Memória .....	17
1.3 Sistema Histaminérgico .....	19
1.4 Clorfeniramina .....	20
1.5 Modelo Experimental: Labirinto em Cruz Elevado .....	21
1.6 Sistema Histaminérgico na Ansiedade, Aprendizagem e Memória .....	22
<b>II OBJETIVO .....</b>	<b>24</b>
2.1 Objetivos gerais .....	24
2.2 Objetivos específicos .....	24
<b>III MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>25</b>
3.1 Aspectos Éticos e Local da Pesquisa .....	25
3.2 Amostra .....	25
3.3 Equipamentos .....	25
3.4 Análise Comportamental .....	26
3.5 Experimento 1 .....	27
3.5.1 Tratamento Farmacológico .....	27
3.5.2 Procedimentos .....	27
3.6 Experimento 2 .....	28
3.6.1 Tratamento Farmacológico .....	28
3.6.2 Procedimentos .....	29
<b>IV ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>31</b>
<b>V RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
5.1 Experimento 1 .....	32
5.2 Experimento 2 .....	36

5.2.1 Efeitos do tratamento crônico com CPA 8 mg/kg .....	36
5.2.2 Efeitos do tratamento crônico com CPA 16 mg/kg .....	36
<b>VI DISCUSSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>VII CONCLUSÕES .....</b>	<b>47</b>
<b>VIII REFERÊNCIAS .....</b>	<b>48</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>91</b>

## I - INTRODUÇÃO

---

### 1.1 Aprendizagem e Memória

A aprendizagem é a aquisição de novos conhecimentos do meio, e tem como resultado a modificação do comportamento (BRANDÃO, 2000). A memória, segundo Bear e colaboradores (2002), é a retenção de informações aprendidas. Para o estabelecimento da aprendizagem e da memória, os fatores básicos são a aquisição, a consolidação e a evocação da informação adquirida (MCGAUGH, 2000).

A memória pode ser classificada em declarativa, memória para fatos e eventos, e não-declarativa, que se divide em várias categorias, entre elas a memória de procedimento, caracterizada como a memória para habilidades, hábitos e comportamentos (BEAR *et al.*, 2002). A memória declarativa é chamada de memória explícita, pois envolve o pensamento consciente, já a memória não-declarativa é também chamada de memória implícita, pois resulta diretamente da experiência e é frequentemente adquirida de forma inconsciente (LOMBROSO, 2004).

Diversos fatores podem influenciar os processos de formação da memória, como por exemplo, lesões, drogas, neurotransmissores e componentes emocionais. Sugere-se que a memória para eventos com componente emocional é mais eficiente do que para eventos neutros (QUEVEDO *et al.*, 2003).

### 1.2 Emoção e Memória

A função primária das emoções é a adaptação do comportamento às situações de relevância para o indivíduo (AGUADO, 2002). As emoções estão relacionadas com uma ampla variedade de experiências e podem ser classificadas em estados emocionais positivos, como alegria, e negativos, como medo, sendo que no primeiro há uma tendência para atração e o segundo está associado com aversão (LANG, 1995).

Segundo Martinez (2006), as emoções são fenômenos complexos no qual se inter-relacionam resultados de processos fisiológicos, a interpretação cognitiva destes processos e as circunstâncias nas quais se desenvolvem. As inter-relações entre as emoções e as respostas comportamentais adaptativas fazem parte da evolução natural. Essas respostas são moldadas

por processos emocionais e as escolhas de respostas são determinadas pelas situações e história do indivíduo.

A ansiedade é caracterizada como um estado emocional subjetivamente desagradável, acompanhado por um sentimento de apreensão, insegurança e um conjunto de alterações fisiológicas e comportamentais (NUTT, 1990). Segundo Lader (1981), a causa principal deste estado emocional é a antecipação de um perigo. Segundo Graeff (1989) e Blanchard e colaboradores (1990), a diferenciação entre ansiedade e medo, está relacionada às diferentes situações que desencadeiam estes sentimentos. A ansiedade é desencadeada por situações onde perigo é apenas potencial e vago, enquanto o medo é desencadeado por situações específicas, claras e evidentes de perigo e ameaça.

Os comportamentos de uma mesma espécie aparecem de diferentes formas e apresentam bases hormonais e neurais distintas. O comportamento emocional está relacionado com o tipo de experiência vivida pelo animal (ZHU *et al.*, 2006). Segundo McGaugh (2004), a liberação de hormônios do estresse, pela experiência emocional, desempenha papel importante na mediação dos efeitos da estimulação emocional da memória de longa duração.

O estado de alerta, a ansiedade e o estresse são importantes moduladores das fases iniciais da formação da memória e da evocação (MCGAUGH, 2000). Há evidências de que alguns aspectos neurohumorais e hormonais, presentes no momento da consolidação, devem ser repetidos no momento da evocação da memória, para que esta seja mais efetiva. Porém, a simples exposição a uma nova situação ou ambiente, sem estresse adicional, pode também ter profundos efeitos modulatórios (IZQUIERDO, 1989).

A memória emocional se refere aos processos de aquisição, consolidação e evocação de memórias associadas à experiência emocional do indivíduo. Ela pode ser avaliada com aproximações experimentais específicas que representem os “estados emocionais”, analisando as respostas comportamentais e fisiológicas do indivíduo (CONDE *et al.*, 2001). Segundo Cahill (1995), as memórias emocionais são estabelecidas através da amígdala e são mais resistentes ao esquecimento. A influência neuromodulatória dentro da amígdala regula a consolidação da memória por meio de projeções enviadas para muitas regiões cerebrais envolvidas no armazenamento da informação (MCGAUGH, 2004).

Os diferentes processos de memória, que são mediados pelo complexo amigdalóide, são influenciados por diversos sistemas de neurotransmissores e neuromoduladores. Estudos, tanto em animais como em humanos, indicam que a interação entre os hormônios relacionados com o estresse e a ativação na amígdala podem ter efeitos sobre a consolidação da memória emocional (MCGAUGH, 2004; CONDE *et al.*, 2001). Portanto, estudos

farmacológicos têm sido realizados a fim de investigar a função de neurotransmissores sobre os processos de aprendizagem e memória. Dentre eles, agonistas e antagonistas histaminérgicos têm sido alvo de atenção, uma vez que o sistema histaminérgico está relacionado a uma série de funções do sistema nervoso central, incluindo aprendizagem, memória e ansiedade (SERAFIM *et al.*, 2009; HASS e PANULA, 2003; MALBERG-AIELLO *et al.*, 2002).

### 1.3 Sistema Histaminérgico

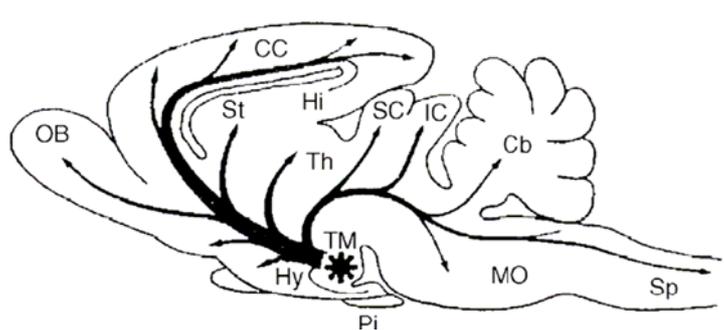
O sistema histaminérgico no Sistema Nervoso Central (SNC) consiste de neurônios responsáveis pela produção da histamina (HA), uma monoamina de origem biológica, que tem um importante papel modulador (PRELL e GREEN, 1986). Essa amina não atravessa a barreira hematoencefálica, sendo formada no cérebro pela descarboxilação do aminoácido L-histidina, seu precursor. A degradação de histamina ocorre por meio da ação da enzima N-metiltransferase, e sua síntese pode ser inibida pela enzima  $\alpha$ -fluormetilhistidina (WADA *et al.*, 1991).

A atuação da histamina no SNC se dá pela estimulação de quatro classes de receptores, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> e H<sub>4</sub> que diferem farmacologicamente, na localização e nas respostas intracelulares mediadas (STRAKHOVA *et al.*, 2009; LEURS *et al.*, 1995). Esse último tipo de receptor histaminérgico, cuja ação parecia estar restrita ao sistema imunológico (LIM *et al.*, 2005), foi recentemente observado no SNC de ratos e humanos (STRAKHOVA *et al.*, 2009).

O receptor histaminérgico H<sub>1</sub> está presente no sistema límbico, incluindo núcleos do hipotálamo, núcleos septais, amígdala e em áreas hipocâmpais. Os receptores H<sub>2</sub> estão localizados no corpo estriado e área límbica (BROWN *et al.*, 2001). O receptor H<sub>3</sub> é um auto-receptor que regula a síntese e a liberação de histamina neural (ARRANG *et al.*, 1985), encontrado em segmentos do globo pálido, hipocampo e áreas corticais (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1990). Os receptores H<sub>4</sub> estão localizados em maior quantidade na medula espinhal, hipocampo, córtex, tálamo e amígdala (STRAKHOVA *et al.*, 2009).

O sistema histaminérgico apresenta distribuição similar em vários vertebrados estudados (PANULA *et al.*, 1990). Nos cérebros de mamíferos, os corpos celulares histaminérgicos são encontrados no núcleo tuberomamilar (TM) do hipotálamo posterior e possuem projeções para a maioria das regiões do sistema nervoso central.

O sistema neural histaminérgico dos roedores é similar ao sistema encontrado no cérebro humano (PANULA *et al.*, 1984). Os neurônios histaminérgicos presentes no núcleo tuberomamilar de ratos enviam projeções por meio da via ascendente ventral para o hipotálamo, banda diagonal e septo olfatório, enquanto a via dorsal inerva a amígdala, o hipotálamo e o hipocampo (BROWN *et al.*, 2001). As fibras descendentes projetam-se principalmente para medula (KHOLER *et al.*, 1985) (Figura 1).



**Figura 1.** Esquema da distribuição das fibras nervosas histaminérgicas no encéfalo de rato (secção sagital). Abreviações: Cb=cerebelo; CC=córtex cerebral; Hi= Hipocampo; Hy=hipotálamo; IC=colículo inferior; MO=bulbo; OB=bulbo olfatório; Pi= glândula pituitária; SC=colículo superior; SP=cordão espinhal; St=estriado; Th=tálamo; TM=núcleo tuberomamilar (Yanai & Tashiro, 2007).

O sistema histaminérgico atua nas alterações comportamentais (ONODERA *et al.*, 1994), motivação (WHITE e RUMBOLD, 1988), funções cognitivas (PASSANI *et al.*, 2000), na modulação da atividade psicomotora (ALVAREZ *et al.*, 1994), nos processos de recuperação funcional (PIRATELLO e MATTIOLI, 2004), no medo e ansiedade (IMAIZUME e ONODERA, 1993; OISHI *et al.*, 1986) e na aprendizagem e memória (MEDALHA *et al.*, 2000; MATTIOLI *et al.*, 1998; DE ALMEIDA e IZQUIERDO, 1986).

#### 1.4 Clorfeniramina

A Clorfeniramina (CPA) é um anti-histamínico que atua como antagonista do receptor  $H_1$  (ARAMENDIA, 1986) e pertence ao grupo das alquilaminas. Os anti-histamínicos deste grupo são considerados os mais potentes e causam estimulação central (GOTH, 1981). Sua aplicação clínica é no tratamento de rinite alérgica, urticária e outros tipos de alergias. A clorfeniramina pode apresentar ações adicionais, como efeito sobre o sistema nervoso central (sonolência, distúrbios de coordenação, tontura e falta de concentração) (GOTH, 1981).

Segundo Taylor e colaboradores (1985), quando administrada em humanos de forma continuada provoca tolerância, que se manifesta entre sete e 21 dias depois de se iniciar a aplicação. Vários estudos têm relacionado a aplicação de CPA a ansiedade e a processos de aprendizagem e memória (FAGANELLO e MATTIOLI, 2007; PRIVOU *et al.*, 1998; FRISCH *et al.*, 1997), porém há poucas evidências sobre os efeitos de um tratamento crônico e sua atuação nesses processos. O frequente uso desse anti-histamínico justifica os estudos referentes à suas propriedades terapêuticas e aos seus efeitos adversos.

### **1.5 Modelo Experimental: Labirinto em Cruz Elevado**

O modelo de Labirinto em Cruz Elevado (LCE), validado para ratos (PELLOW *et al.*, 1985) e para camundongos (LISTER, 1987), é baseado na aversão natural dos roedores a espaços abertos, de modo que os espaços fechados poderiam representar lugares protegidos. Lister (1990) sugeriu que a relutância a exploração dos braços abertos é a combinação da aversão a espaços abertos e a altura do labirinto. Porém, somente a altura não é suficientemente intensa como estímulo ansiogênico (FALTER *et al.*, 1992).

Estudos observaram que o medo inato para os espaços abertos gera estado de ansiedade no rato (FILE, 1993; GRIEBEL *et al.*, 1993). Neste modelo experimental, estudos com fármacos ansiolíticos clássicos, como os benzodiazepínicos, aumentaram a exploração e o tempo de permanência nos braços abertos (BA), enquanto fármacos ansiogênicos inverteram esse comportamento (FILE, 1993; PELLOW *et al.*, 1985).

Atualmente o LCE é um dos modelos mais utilizados para avaliar a ansiedade, entretanto sua utilidade tem se ampliado para o entendimento das bases biológicas da emoção relacionada com dor, aprendizagem e memória e outros subtipos de transtornos (MENDES-GOMES e NUNES-DE-SOUZA, 2005; BANNERMAN *et al.*, 2004; CAROBREZ *et al.*, 2001).

Alguns estudos avaliaram a memória usando o paradigma T1/T2 no LCE (SERAFIM *et al.*, 2009; BERTOGLIO *et al.*, 2006; LAMPREA *et al.*, 2000). Resultados obtidos por Bertoglio e Carobrez (2002) mostraram uma progressiva esquiva aos braços abertos, que começa por volta do terceiro minuto da exposição (T1), e que ainda está presente no primeiro minuto da reexposição (T2), sendo o paradigma T1/T2 uma abordagem adequada para avaliar ansiedade e memória (BERTOGLIO *et al.*, 2006).

## 1.6 Sistema Histaminérgico na Aprendizagem, Memória e Ansiedade

O papel do sistema histaminérgico durante a aprendizagem e memória tem sido estudado, porém com resultados contraditórios. Por exemplo, o bloqueio crônico da enzima sintetizadora da histamina induziu tanto a facilitação (CACABELOS e ALVAREZ, 1991) como a inibição da aquisição da esQUIVA ativa em ratos (KAMEI *et al.*, 1993). A injeção intracerebroventricular (i.c.v.) pré-teste e pré-retenção de histamina facilitou processos de memória social em ratos (PRAST *et al.*, 1996) e o estudo de Coelho e colaboradores (2001) mostrou um efeito reforçador da L-histidina no modelo de preferência condicionada por lugar em peixes. Entretanto, resultados recentes de um estudo realizado com camundongos para verificar o efeito da L-histidina sobre a ansiedade e a evocação da memória em camundongos reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado, indicaram que a L-histidina não apresenta efeito ansiolítico, mas induz um déficit na evocação da memória estado-dependente. Neste estudo, houve comprometimento na habilidade de evocar a memória durante a reexposição quando os animais estavam sob o efeito da L-histidina (SERAFIM *et al.*, 2009). Assim, essas diferenças podem estar relacionadas à ansiedade e ao componente emocional que cada tarefa representa.

O envolvimento do sistema neural histaminérgico no estado de ansiedade de animais foi estudado por Malmberg-Aiello e colaboradores (2002), que mostraram que substâncias capazes de aumentar a transmissão histaminérgica reduziram o tempo de permanência no compartimento claro em modelo de transição claro/escuro em camundongos, indicando um provável efeito ansiogênico. Em um estudo fisiológico, foi relatado que a destruição da sub-região E2 rostroventral do núcleo tuberomamilar em ratos, que é o local de origem do sistema histaminérgico, induziu um efeito ansiolítico no teste de Labirinto em Cruz Elevado (LCE). Esse efeito parece estar relacionado à diminuição da atividade histaminérgica causada pela lesão (FRISCH *et al.*, 1998).

Faganello e Mattioli (2007) estudaram o efeito da CPA em peixes que sofreram ablação telencefálica, usando uma tarefa de esQUIVA inibitória e uma de condicionamento operante e sugeriram que a CPA apresenta um efeito ansiolítico via estruturas mesencefálicas e/ou diencefálicas. Em um estudo realizado por Medalha e colaboradores (2003) em peixes, o grupo tratado com CPA apresentou valores inferiores no nível de um metabólito da serotonina no diencéfalo quando comparado ao grupo tratado com salina. Isto sugere que a CPA pode apresentar um efeito ansiolítico, uma vez que a serotonina está envolvida nos processos de ansiedade (GRAEFF, 2002).

Com base nesses estudos, o sistema neural histaminérgico parece atuar na modulação da ansiedade e dos componentes relacionados com a memória emocional. Assim, investigamos os efeitos da L-histidina e do antagonista H<sub>1</sub> (Clorfeniramina) sobre a ansiedade e a memória emocional.

Considerando que a Clorfeniramina (CPA) é um anti-histamínico largamente utilizado pela população, que seu uso crônico provoca tolerância (TAYLOR *et al.*, 1985) e que o tratamento crônico com antagonistas pode levar a supersensibilidade de receptores, investigamos os efeitos da administração crônica com CPA sobre a ansiedade e sua influência sobre o processo de aquisição da memória em camundongos expostos e reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado.

## II - OBJETIVO

---

### 2.1 Objetivos gerais

Verificar a influência de substâncias histaminérgicas sobre a ansiedade e a memória emocional de camundongos expostos e reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado.

### 2.2 Objetivos específicos

**Experimento 1:** Avaliar os efeitos da L-histidina na ansiedade e memória emocional e a influência do antagonista H<sub>1</sub> (Clorfeniramina) para esses efeitos, em camundongos expostos e reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado (LCE).

**Experimento 2:** Avaliar o efeito do tratamento crônico com Clorfeniramina (CPA) sobre a ansiedade e a memória emocional de camundongos expostos e reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado (LCE).

### III - MATERIAL E MÉTODOS

---

#### 3.1 Aspectos Éticos e Local da Pesquisa

Todos os procedimentos experimentais desse estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética na Experimentação Animal da Universidade Federal de São Carlos (CEEA nº 010/2008 - Anexo A). A pesquisa foi desenvolvida no laboratório de Neurociências do Departamento de Fisioterapia e no Laboratório de Psicologia da Aprendizagem, na Universidade Federal de São Carlos - UFSCar.

#### 3.2 Amostra

Foram utilizados 147 camundongos ingênuos (*Suíço Albino*), com peso entre 25 e 35g no momento do teste, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de São Carlos. Os animais foram mantidos em ambiente controlado com ciclo de luz de 12 horas (luzes acesas às 7:00 horas), temperatura a  $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$  e umidade a  $50 \pm 5\%$ , com alimento e água disponíveis, exceto durante as breves sessões do teste. O experimento foi realizado na fase clara, no período entre 8:00 e 12:00 horas.

#### 3.3 Equipamentos

Foi utilizado o Labirinto em Cruz Elevado (LCE) construído em madeira, com dois braços abertos (BA) (30x5x0,25cm) e dois braços fechados (BF) com proteções laterais de vidro (30x5x15cm), unidos por uma região central (5x5cm) e elevado a uma altura de 38,5cm do solo (Figura 2). Durante o experimento a luminosidade na plataforma central do labirinto foi de 100 lux.



**Figura 2.** Labirinto em Cruz Elevado (LCE).

### 3.4 Análise Comportamental

Os comportamentos dos animais foram identificados por meio da análise das gravações, usando o programa X-PLO-RAT, desenvolvido no Laboratório de Comportamento Exploratório da USP/Ribeirão Preto (BECERRA-GARCIA *et al.*, 2005).

Cruz-Morales e colaboradores (2002), Rodgers e Johnson (1995) e Cruz e colaboradores (1994) em seus estudos utilizaram a análise espaço-temporal associada à análise etológica para avaliar as respostas comportamentais dos animais expostos ao LCE.

Na análise espaço-temporal, foram quantificadas as seguintes variáveis: número de entradas nos braços abertos (EBA), número de entradas nos braços fechados (EBF) e número de total de entradas (TE), tempo total gasto nos braços abertos (TBA), nos braços fechados (TBF) e no centro (TC) do labirinto. A entrada no braço do labirinto foi definida como a presença das quatro patas fora da região central do labirinto. A partir dessas medidas foi calculada a porcentagem de entradas nos braços abertos (%EBA) e fechados (%EBF) = [(Frequência de entradas no braço/Total de entradas) x 100] e a porcentagem de tempo gasto nos braços abertos (%TBA), fechados (%TBF) e na região central do labirinto (%TC) = [(Tempo no compartimento/300) x 100].

O índice primário de ansiedade no LCE compreende a avaliação espaço-temporal da exploração dos braços abertos no primeiro dia e as entradas nos braços fechados é considerada um índice de atividade locomotora (RODGERS e DALVI, 1997). Segundo diversos autores (MARTINEZ, 2006; BERTOGLIO *et al.*, 2006; BERTOGLIO e CAROBREZ, 2002; LAMPREA *et al.*, 2000), o indicativo de memória no LCE está

relacionado à exploração dos braços abertos na reexposição. Assim, se o comportamento for afetado em T2 (diminuição de entradas e de tempo relativo de permanência nos BA), pode-se inferir que o armazenamento e a consolidação da informação aversiva para os braços abertos, obtida na primeira exposição, foi lembrada adequadamente

A análise etológica foi realizada por meio da identificação dos seguintes comportamentos dos animais durante a exploração do labirinto: Levantar (definido como a realização de um levantamento total ou parcial dos membros dianteiros), Mergulhar (definido como o movimento exploratório de cabeça e ombros para fora e debaixo do labirinto) e Esticar (considerado um índice de avaliação de risco, observado quando o animal adquire uma postura exploratória, esticando todo o seu comprimento e retornando a posição anterior sem qualquer movimento das patas traseiras) (CRUZ-MORALES *et al.*, 2002; RODGERS e JOHNSON, 1995).

### **3.5 Experimento 1: Efeitos da L-histidina na ansiedade e memória emocional e influência do antagonista H<sub>1</sub> (Clorfeniramina) para esses efeitos**

#### **3.5.1 Tratamento Farmacológico**

L-histidina (LH) (precursor de Histamina) (RBI, USA) e Clorfeniramina (CPA) sal de maleato (Sigma, MO, USA) foram dissolvidas em salina (0,9%). A solução salina foi utilizada como controle (SAL). As injeções foram administradas intraperitonealmente (i.p.) no volume de 2ml/kg de peso corporal. A dose final utilizada para a LH foi de 500mg/kg (SERAFIM *et al.*, 2009) e para CPA 16 mg/kg (FAGANELLO e MATTIOLI, 2007). O volume utilizado está relacionado a solubilidade da LH.

As soluções foram mantidas sob refrigeração em tubos codificados até o momento da sua utilização, de modo que o experimentador não teve conhecimento do conteúdo dos tubos nem no momento do experimento e nem durante a análise das imagens.

#### **3.5.2 Procedimentos**

O teste comportamental no LCE foi realizado em dois dias consecutivos: teste 1 (T1) e teste 2 (T2). Para facilitar a adaptação, os animais foram transportados para o laboratório e deixados pelo menos 1 hora antes do início dos testes. No primeiro dia (T1), os animais receberam injeção combinada intraperitoneal no volume de 2ml/kg de: SAL/SAL

(salina+salina), LH/SAL (L-histidina500mg/kg+salina) e LH/CPA (L-histidina500mg/kg+Clorfeniramina16mg/kg). A injeção combinada consistiu na aplicação da primeira injeção, após 30 minutos aplicação da segunda injeção, e depois de 10 minutos exposição ao LCE. Cada camundongo foi individualmente transportado em uma caixa de paredes opacas e posicionado no centro do labirinto com a face voltada para o braço aberto. Foram permitido 5 minutos para exploração do animal ao LCE. Entre o teste de cada animal, o labirinto foi limpo com álcool 20%. Os comportamentos dos animais foram gravados com uma filmadora posicionada acima do labirinto, permitindo a identificação dos comportamentos dos animais. Depois de 24 horas (T2), os animais receberam o mesmo tratamento farmacológico do dia anterior e foram reexpostos ao LCE, seguindo os mesmos procedimentos descritos (Tabela 1).

**Tabela 1** Grupos experimentais Experimento 1.

<u>Exposição (T1)</u>	<u>Reexposição (T2)</u>	<u>Grupos (n)</u>
SALINA+SALINA	SALINA+SALINA	SAL/SAL (15)
L-histidina+SALINA	L-histidina+SALINA	LH/SAL (14)
L-histidina+Clorfeniramina	L-histidina+Clorfeniramina	LH/CPA (14)

### 3.6 Experimento 2: Tratamento crônico com Clorfeniramina (8mg/kg e 16mg/kg)

#### 3.6.1 Tratamento Farmacológico

Clorfeniramina (CPA) sal de maleato (Sigma, MO, USA) foi dissolvida em salina (0,9%) nas doses de 8mg/kg (MEDALHA *et al.*, 2000) e 16 mg/kg (FAGANELLO e MATTIOLI, 2007). A solução salina foi usada como controle. CPA e salina (SAL) foram administradas intraperitonealmente (i.p.) no volume de 2ml/kg de peso corporal.

As soluções foram mantidas sob refrigeração em tubos codificados até o momento da sua utilização, de modo que o experimentador não teve conhecimento do conteúdo dos tubos nem no momento do experimento e nem durante a análise das imagens.

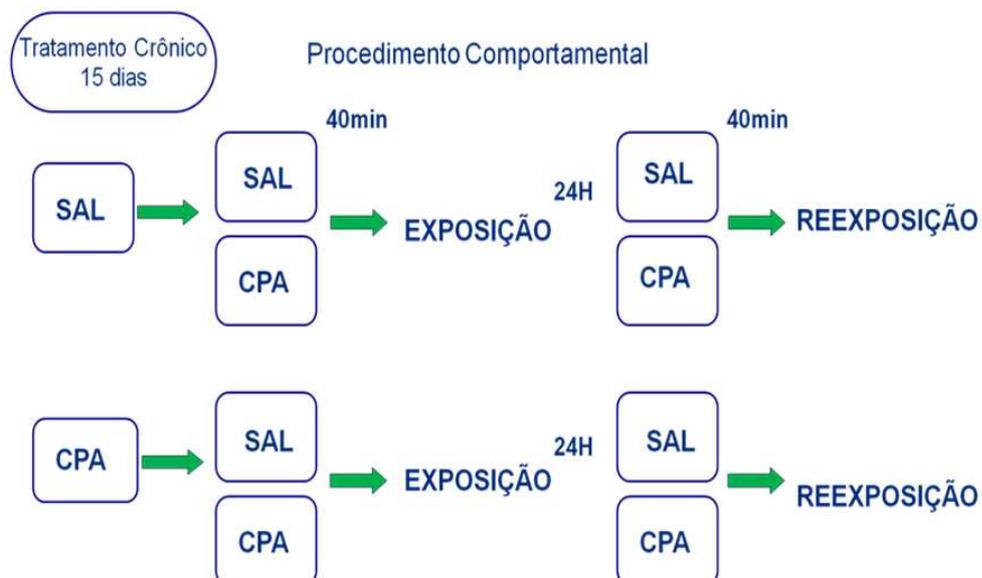
### 3.6.2 Procedimentos

Para o procedimento de injeção crônica, inicialmente os animais foram aleatoriamente agrupados em gaiolas coletivas (41x34x16cm). Durante o período da manhã, os animais foram pesados, receberam injeção i.p. de SAL ou CPA e tiveram suas gaiolas limpas. Esse procedimento foi realizado por um período de 15 dias consecutivos (TAYLOR *et al.*, 1985).

Ao final do período de administração crônica das drogas, os animais foram reagrupados e submetidos ao teste comportamental em dois dias consecutivos, teste 1 (T1) e teste 2 (T2), respectivamente exposição e reexposição ao LCE. Em T1, os animais foram injetados com SAL ou CPA e 40 minutos depois, cada camundongo foi individualmente transportado em uma caixa de paredes opacas e posicionado no centro do labirinto com a face voltada para o braço aberto. Foram permitido 5 minutos para exploração do animal ao LCE. Entre o teste de cada animal, o labirinto foi limpo com álcool 20%. Os comportamentos dos animais foram gravados com uma filmadora posicionada acima do labirinto.

Depois de 24 horas (T2), os animais foram novamente injetados com SAL ou CPA e reexpostos ao LCE, seguindo os mesmos procedimentos descritos anteriormente (Figura 3).

**Figura 3** Esquema do procedimento experimental



Para cada dose de CPA administrada (8mg/kg e 16 mg/kg) havia um grupo controle. Assim oito grupos foram formados baseados no tratamento crônico: CPA 8mg/kg (SAL+SAL, SAL+CPA, CPA+CPA, CPA+SAL); CPA 16mg/kg (SAL+SAL, SAL+CPA, CPA+CPA, CPA+SAL) (Tabela 2).

**Tabela 2** Grupos experimentais Experimento 2 (Tratamento crônico CPA).

<b>Tratamento Crônico</b>	<b>Injeção pré T1</b>	<b>Injeção pré T2</b>	<b>Grupos (n)</b>
<b>SAL</b>	SAL	SAL	SAL+SAL (12)
	CPA 8 mg/kg	CPA 8 mg/kg	SAL+CPA (14)
<b>CPA 8mg/kg</b>	CPA 8 mg/kg	CPA 8 mg/kg	CPA+CPA (15)
	SAL	SAL	CPA+SAL (15)
<b>SAL</b>	SAL	SAL	SAL+SAL (14)
	CPA 16 mg/kg	CPA 16 mg/kg	SAL+CPA (11)
<b>CPA 16mg/kg</b>	CPA 16 mg/kg	CPA 16 mg/kg	CPA+CPA (12)
	SAL	SAL	CPA+SAL (11)

#### IV - ANÁLISE ESTATÍSTICA

---

Para análise dos dados foi utilizado o teste Levene para verificar a homogeneidade da variância. Em seguida, foi aplicado o teste de Análise de Variância de duas vias para medidas repetidas (ANOVA *two-way*), seguido pelo teste de comparações múltiplas de Student-Newman-Keuls (SNK) ( $p < 0,05$ ).

## V - RESULTADOS

---

### 5.1 Experimento 1: Efeitos da L-histidina e do antagonista H<sub>1</sub> (Clorfeniramina) sobre os comportamentos de camundongos expostos e reexpostos ao LCE

Os resultados mostram o efeito das injeções combinadas SAL/SAL (salina + salina), LH/SAL (L-histidina 500mg/kg + salina) e LH/CPA (L-histidina 500mg/kg + Clorfeniramina 16mg/kg) sobre os comportamentos de camundongos expostos e reexpostos ao LCE.

A ANOVA de duas vias (fator A: Grupo; fator B: Dia) indicou diferença significativa entre os dias de teste para as seguintes variáveis: EBA [ $F_{(1,84)}= 23,57$ ;  $p<0,0001$ ], %EBA [ $F_{(1,84)}= 16,72$ ;  $p=0,0002$ ], TBA [ $F_{(1,84)}=23,32$ ;  $p<0,0001$ ], e %TBA [ $F_{(1,84)}=23,30$ ;  $p<0,0001$ ]. Entretanto a diferença entre os grupos não foi significativa ( $p>0,05$ ), o que indica que não houve alteração no estado de ansiedade dos animais.

O teste Student-Newman-Keuls (SNK) mostrou que os grupos tratados com injeção combinada de SAL/SAL e LH/CPA apresentaram redução significativa na exploração dos braços abertos: EBA (Figura 4), %EBA (Figura 5), TBA (Figura 6) e %TBA (Figura 7) em T2 ( $p <0,05$ ), o que sugere que estes animais foram capazes de recordar a informação aversiva obtida em T1. Entretanto, essa diferença não foi observada no grupo tratado com LH/SAL.

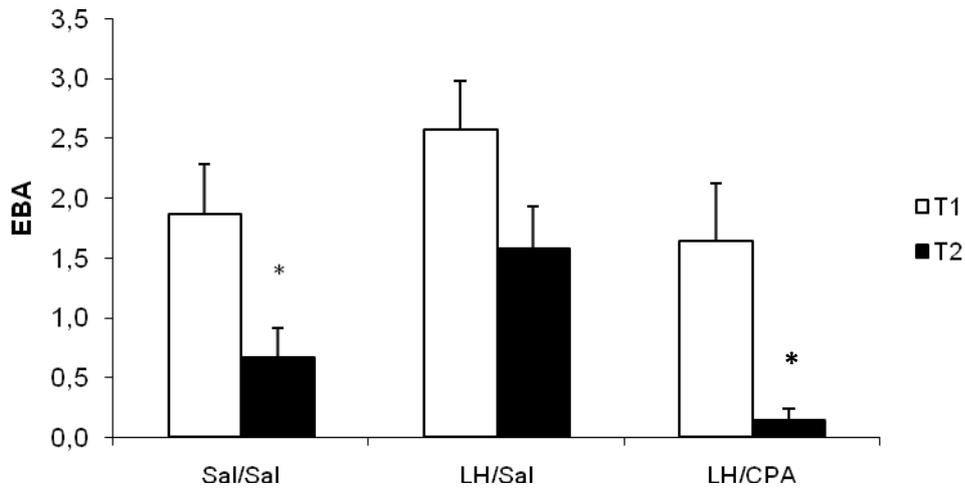
Com relação à EBF não houve diferença significativa entre os grupos [ $F_{(2,126)}= 0,27$ ;  $p>0,05$ ], indicando que não houve alteração na atividade locomotora dos animais. A ANOVA não indicou diferença significativa para nenhum dos fatores na análise dos comportamentos etológicos: levantar total e mergulhar desprotegido ( $p>0,05$ ) para os grupos tratados deste experimento. Para o comportamento de esticar desprotegido a ANOVA indicou diferença significativa entre os dias de teste (T1 e T2) [ $F_{(1,84)}= 13,74$ ;  $p=0,0006$ ]. O teste Student-Newman-Keuls (SNK) mostrou que o grupo tratado com injeção combinada de LH/CPA apresentou redução significativa na frequência deste comportamento (Tabela 3).

**Tabela 3:** Efeitos da injeção combinada sobre o comportamento de camundongos expostos e reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado.

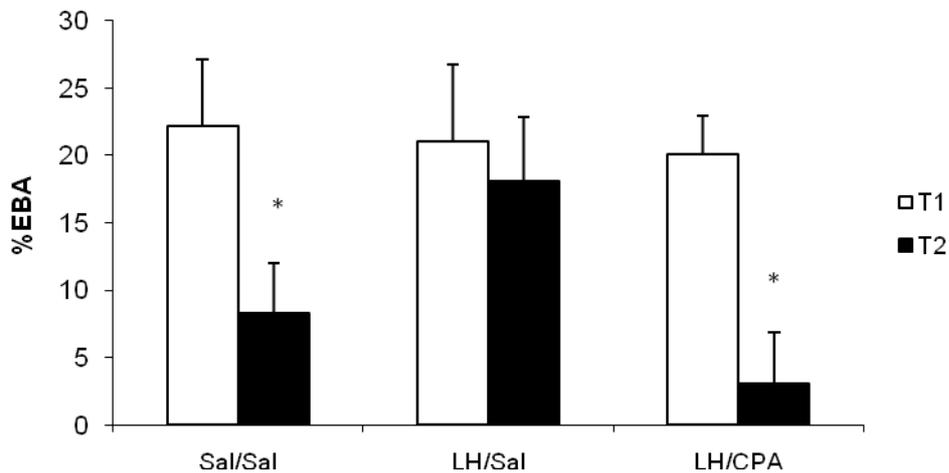
	<i>SAL/SAL</i>		<i>LH/SAL</i>		<i>LH/CPA</i>	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2
EBF	7,3 ± 1,1	6,0 ± 1,2	9,0 ± 0,8	6,4 ± 1,3	7,0 ± 1,2	7,2 ± 1,5
TBF	225,0 ± 10,5	266,7 ± 5,5	189,8 ± 12,0	225,9 ± 19,5	153,1 ± 20,3	263,4 ± 8,6
%TBF	75,0 ± 3,5	88,9 ± 1,8	63,3 ± 4,0	75,3 ± 6,5	51,0 ± 6,8	87,8 ± 2,9
TC	45,1 ± 6,4	27,8 ± 4,3	86,5 ± 10,6	60,9 ± 19,8	125,3 ± 19,6	35,6 ± 8,8
TE	9,2 ± 1,3	6,7 ± 1,4	11,6 ± 1,0	8,0 ± 1,6	8,6 ± 1,2	7,3 ± 1,5
Esticar (desprotegido)	1,4 ± 0,3	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,3	0,2 ± 0,1	1,2 ± 0,4	0,0 ± 0,0*
Mergulhar (desprotegido)	0,3 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,2	0,0 ± 0,0
Levantar total	7,7 ± 1,7	6,9 ± 1,5	6,6 ± 1,4	4,5 ± 1,7	5,4 ± 1,5	10,4 ± 2,1

\*p<0,05.

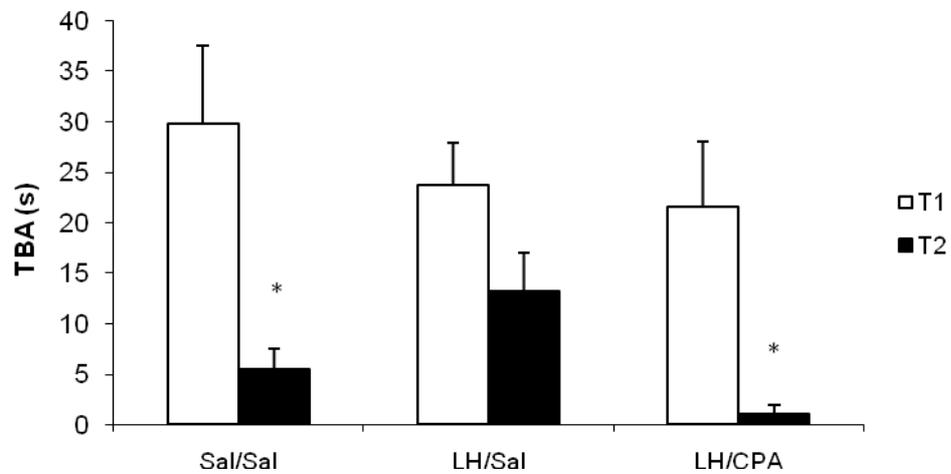
EBF (número de entradas nos braços fechados); TBF (tempo gasto nos braços fechados); %TBF (porcentagem de tempo gasto nos braços fechados); TC (tempo gasto no centro); TE (total de entradas EBA+EBF); Esticar (desprotegido) (esticar nos braços abertos); Mergulhar (desprotegido) (mergulhar nos braços abertos); Levantar total (número total de levantamentos)



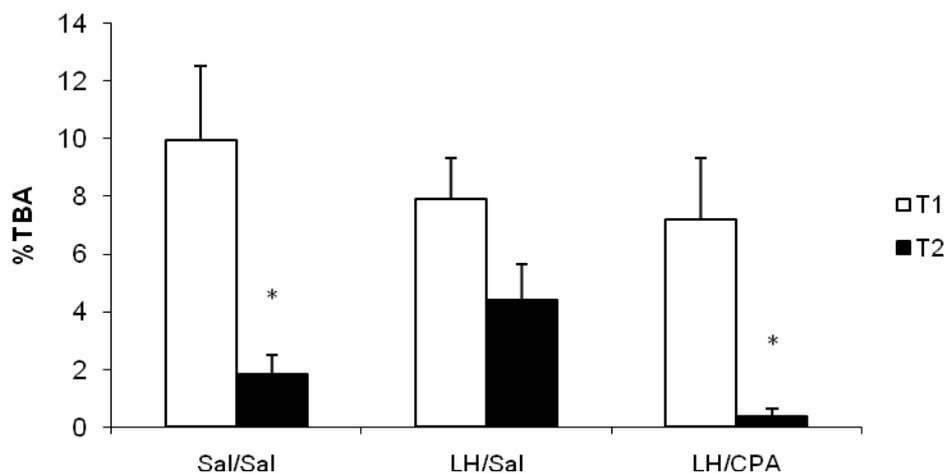
**Figura 4:** Médias e erro padrão para o número de entradas nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2). O Grupo SAL/SAL recebeu injeção combinada pré teste de salina+salina em T1 e T2; o Grupo LH/SAL recebeu injeção combinada pré teste de L-histidina500mg/kg+salina em T1 e T2; e o Grupo LH/CPA recebeu injeção combinada pré teste de L-histidina500mg/kg+Clorfeniramina16mg/kg em T1 e T2.  
\* diferença significativa entre T1 e T2 (SNK, <0,05).



**Figura 5:** Médias e erro padrão para a porcentagem de entradas nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2). O Grupo SAL/SAL recebeu injeção combinada pré teste de salina+salina em T1 e T2; o Grupo LH/SAL recebeu injeção combinada pré teste de L-histidina500mg/kg+salina em T1 e T2; e o Grupo LH/CPA recebeu injeção combinada pré teste de L-histidina500mg/kg+Clorfeniramina16mg/kg em T1 e T2.  
\* diferença significativa entre T1 e T2 (SNK, <0,05).



**Figura 6:** Médias e erro padrão para o tempo gasto nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2). O Grupo SAL/SAL recebeu injeção combinada pré teste de salina+salina em T1 e T2; o Grupo LH/SAL recebeu injeção combinada pré teste de L-histidina500mg/kg+salina em T1 e T2; e o Grupo LH/CPA recebeu injeção combinada pré teste de L-histidina500mg/kg+Clorfeniramina16mg/kg em T1 e T2. \* diferença significativa entre T1 e T2 (SNK, <0,05).



**Figura 7:** Médias e erro padrão para a porcentagem de tempo gasto nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2). O Grupo SAL/SAL recebeu injeção combinada pré teste de salina+salina em T1 e T2; o Grupo LH/SAL recebeu injeção combinada pré teste de L-histidina500mg/kg+salina em T1 e T2; e o Grupo LH/CPA recebeu injeção combinada pré teste de L-histidina500mg/kg+Clorfeniramina16mg/kg em T1 e T2. \* diferença significativa entre T1 e T2 (SNK, <0,05).

## 5.2 Experimento 2:

### 5.2.1 Efeitos do tratamento crônico com CPA 8 mg/kg sobre os comportamentos de camundongos expostos e reexpostos ao LCE.

A ANOVA de duas vias (fator A: Grupo; fator B: Dia) não indicou diferenças significativas nos efeitos do tratamento com CPA 8 mg/kg em T1 entre os grupos SAL+SAL, SAL+CPA, CPA+CPA e CPA+SAL para as medidas convencionais para avaliação da ansiedade: EBA, %EBA, TBA e %TBA, indicando que o tratamento com CPA 8 mg/kg não apresentou efeitos sobre a ansiedade ( $p > 0,05$ ). Para essas variáveis, também não foram encontradas diferenças significativas entre T1 e T2 (fator dia) ( $p > 0,05$ ) e não houve interação entre os fatores A e B ( $p > 0,05$ ).

Para EBF [ $F_{(3,220)}=2,65$ ;  $p > 0,05$ ] não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, o que indica que não houve mudanças na atividade locomotora. A ANOVA não indicou diferenças significativas para as medidas etológicas, levantar total, mergulhar e esticar desprotegido, entre os grupos e entre os dias nos animais tratados com CPA 8 mg/kg (Tabela 4).

### 5.2.2 Efeitos do tratamento crônico com CPA 16 mg/kg sobre os comportamentos de camundongos expostos e reexpostos ao LCE.

A ANOVA de duas vias (fator A: Grupo; fator B: Dia) não indicou diferenças significativas entre os grupos em T1 para as medidas convencionais de avaliação da ansiedade: EBA, %EBA, TBA e %TBA ( $p > 0,05$ ), o que indica que o tratamento com CPA 16mg/kg não alterou o estado de ansiedade dos animais. Para essas variáveis, a ANOVA mostrou diferenças significativas entre os dias de teste: EBA [ $F_{(1,94)}=12,55$ ;  $p=0,001$ ], %EBA [ $F_{(1,94)}=22,79$ ;  $p < 0,0001$ ], TBA [ $F_{(1,94)}=24,26$ ;  $p < 0,0001$ ], e %TBA [ $F_{(1,94)}=24,27$ ;  $p < 0,0001$ ]. O teste post-hoc (SNK) indicou diferença apenas para o grupo CPA+CPA. Esses animais mostraram uma redução na exploração dos braços abertos do labirinto em T2 comparado a T1 ( $p < 0,05$ ) (Figuras 8, 9, 10 e 11).

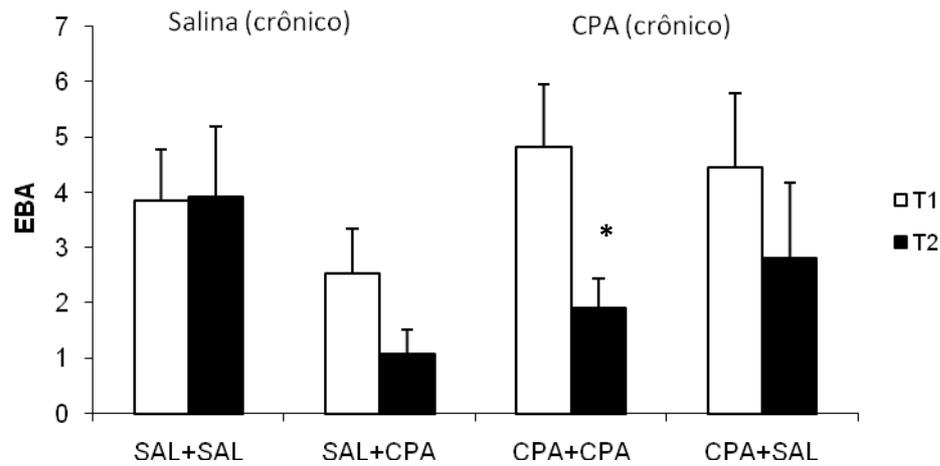
Não houve mudanças significativas na atividade locomotora com o tratamento com CPA 16 mg/kg representada pelas EBF [ $F_{(3,188)}= 0,75$ ;  $p > 0,05$ ]. A ANOVA não mostrou diferenças estatísticas em nenhum dos fatores para as medidas etológicas, levantar total, mergulhar e esticar desprotegido, para os animais tratados com CPA nesta dose (Tabela 5).

**Tabela 4:** Efeitos do tratamento crônico com CPA 8mg/kg sobre o comportamento de camundongos expostos e reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado

	Salina Crônico				CPA Crônico			
	SAL+SAL		SAL+CPA		CPA+CPA		CPA+SAL	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
EBF	7,2 ± 0,9	8,5 ± 1,2	8,4 ± 0,6	9,6 ± 1,2	8,0 ± 0,9	5,4 ± 0,6	6,9 ± 0,9	5,7 ± 0,9
TBF	126,9 ± 17,0	189,6 ± 19,5	115,2 ± 12,3	160,8 ± 18,1	128,5 ± 16,2	204,0 ± 17,5	109,8 ± 11,8	174,4 ± 22,7
%TBF	42,3 ± 5,7	63,2 ± 6,5	38,4 ± 4,1	53,6 ± 6,0	42,8 ± 5,4	68,0 ± 5,8	36,6 ± 3,9	58,1 ± 7,6
TC	107,5 ± 10,3	77,1 ± 19,0	153,0 ± 12,8	113,3 ± 16,5	118,4 ± 14,6	67,2 ± 12,2	132,6 ± 15,7	91,0 ± 20,0
TE	10,8 ± 1,2	11,3 ± 1,3	11,3 ± 0,9	12,0 ± 1,1	11,3 ± 1,2	7,6 ± 1,2	10,4 ± 1,1	8,3 ± 1,1
Esticar (desprotegido)	2,7 ± 0,5	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,3	2,0 ± 0,7	2,4 ± 0,6	1,2 ± 0,6	1,5 ± 0,3	0,9 ± 0,3
Mergulhar (desprotegido)	0,6 ± 0,3	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,3	0,4 ± 0,3
Levantar total	6,6 ± 1,7	6,4 ± 1,7	3,4 ± 1,0	4,1 ± 1,2	5,7 ± 1,2	5,7 ± 1,6	5,5 ± 1,0	6,3 ± 1,6

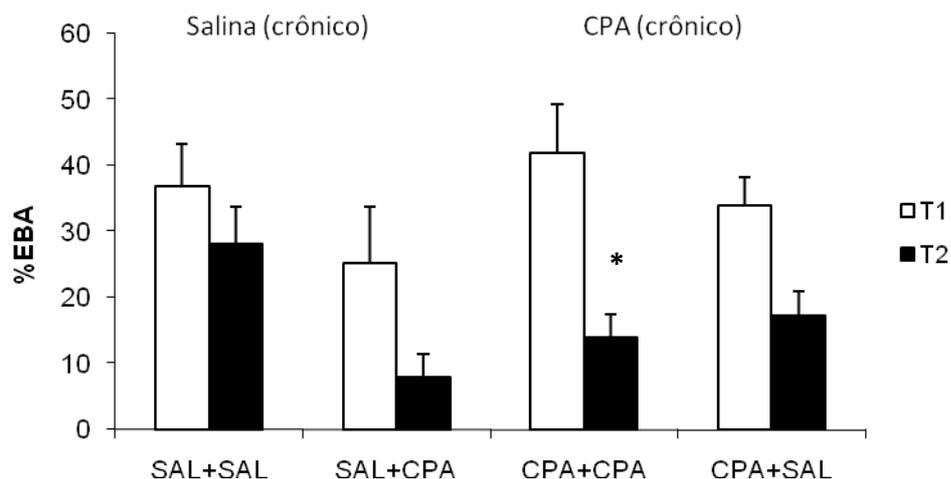
\*p<0,05.

EBF (número de entradas nos braços fechados); TBF (tempo gasto nos braços fechados); %TBF (porcentagem de tempo gasto nos braços fechados); TC (tempo gasto no centro); TE (total de entradas EBA+EBF); Esticar (desprotegido) (esticar nos braços abertos); Mergulhar (desprotegido) (mergulhar nos braços abertos); Levantar total (número total de levantamentos)



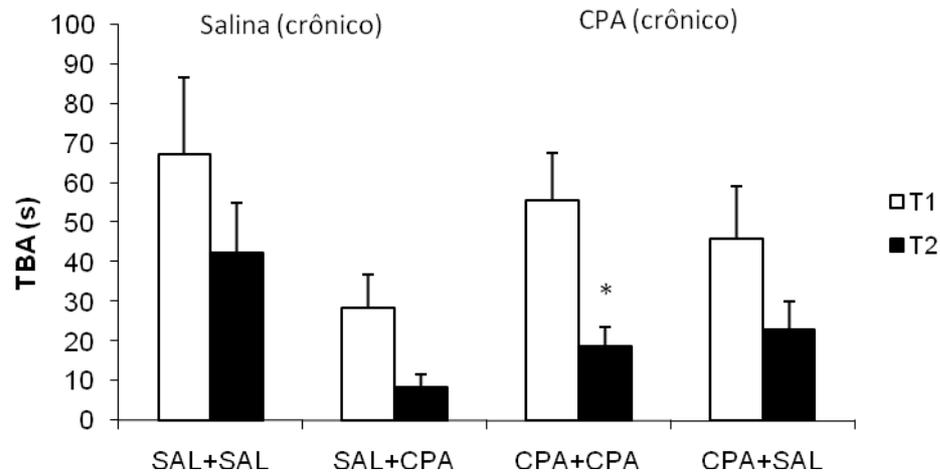
**Figura 8:** Médias e erro padrão para o número de entradas nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2). Grupo SSS (tratamento crônico com SAL, injeção pré-teste de SAL em T1 e T2); grupo SCC (tratamento crônico com SAL, injeção pré-teste de CPA 16mg/Kg em T1 e T2); grupo CCC (tratamento crônico com CPA 16mg/Kg, injeção pré-teste de CPA 16mg/Kg em T1 e T2); grupo CSS (tratamento crônico com CPA 16mg/Kg, injeção pré-teste de SAL em T1 e T2).

\* diferença significativa entre T1 e T2 (SNK, <0,05).



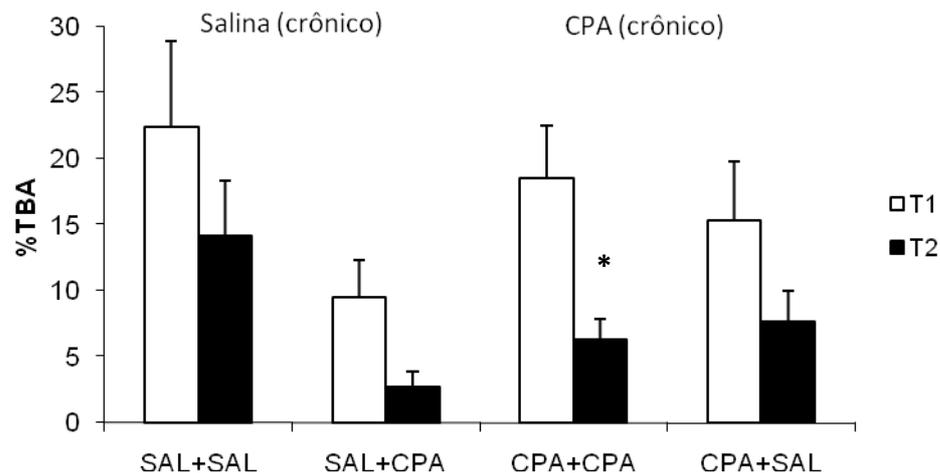
**Figura 9:** Médias e erro padrão para a porcentagem de entradas nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2). Grupo SSS (tratamento crônico com SAL, injeção pré-teste de SAL em T1 e T2); grupo SCC (tratamento crônico com SAL, injeção pré-teste de CPA 16mg/Kg em T1 e T2); grupo CCC (tratamento crônico com CPA 16mg/Kg, injeção pré-teste de CPA 16mg/Kg em T1 e T2); grupo CSS (tratamento crônico com CPA 16mg/Kg, injeção pré-teste de SAL em T1 e T2).

\* diferença significativa entre T1 e T2 (SNK, <0,05).



**Figura 10:** Médias e erro padrão para o tempo gasto (segundos) nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2). Grupo SSS (tratamento crônico com SAL, injeção pré-teste de SAL em T1 e T2); grupo SCC (tratamento crônico com SAL, injeção pré-teste de CPA 16 mg/Kg em T1 e T2); grupo CCC (tratamento crônico com CPA 16mg/Kg, injeção pré-teste de CPA 16mg/Kg em T1 e T2); grupo CSS (tratamento crônico com CPA 16mg/Kg, injeção pré-teste de SAL em T1 e T2).

\* diferença significativa entre T1 e T2 (SNK, <0,05).



**Figura 11:** Médias e erro padrão para a porcentagem de tempo gasto nos braços abertos do LCE durante a exposição (T1) e reexposição (T2). Grupo SSS (tratamento crônico com SAL, injeção pré-teste de SAL em T1 e T2); grupo SCC (tratamento crônico com SAL, injeção pré-teste de CPA 16mg/Kg em T1 e T2); grupo CCC (tratamento crônico com CPA 16mg/Kg, injeção pré-teste de CPA 16mg/Kg em T1 e T2); grupo CSS (tratamento crônico com CPA 16mg/Kg, injeção pré-teste de SAL em T1 e T2). \* diferença significativa entre T1 e T2 (SNK, <0,05).

**Tabela 5:** Efeitos do tratamento crônico com CPA 16mg/kg sobre o comportamento de camundongos expostos e reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado

	Salina Crônico				CPA Crônico			
	SAL+SAL		SAL+CPA		CPA+CPA		CPA+SAL	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
EBF	6,7 ± 1,1	7,9 ± 1,1	8,1 ± 1,6	11,6 ± 1,6	7,1 ± 1,0	10,0 ± 1,1	7,6 ± 1,1	9,8 ± 2,2
TBF	114,1 ± 13,6	165,8 ± 17,8	173,1 ± 22,1	216,3 ± 15,5	122,8 ± 17,3	199,2 ± 20,0	164,5 ± 17,5	225,3 ± 14,0
%TBF	38,0 ± 4,5	55,3 ± 5,9	57,7 ± 7,4	72,1 ± 5,2	40,9 ± 5,8	66,4 ± 6,7	54,8 ± 5,9	75,1 ± 4,7
TC	118,6 ± 16,3	91,8 ± 15,2	98,4 ± 17,0	75,4 ± 14,5	121,7 ± 18,4	81,9 ± 20,4	89,5 ± 15,5	51,8 ± 8,6
TE	10,6 ± 1,8	11,8 ± 2,0	10,6 ± 1,9	12,6 ± 1,8	11,9 ± 1,7	11,9 ± 1,3	12,1 ± 2,2	12,6 ± 3,5
Esticar (desprotegido)	0,5 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,8 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2
Mergulhar (desprotegido)	0,3 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,0 ± 0,0	0,3 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,5 ± 0,5	0,2 ± 0,2
Levantar total	7,2 ± 1,7	7,6 ± 1,8	7,7 ± 3,9	4,4 ± 1,8	4,7 ± 1,3	1,9 ± 0,8	9,5 ± 1,6	9,2 ± 2,0

\*p<0,05.

EBF (número de entradas nos braços fechados); TBF (tempo gasto nos braços fechados); %TBF (porcentagem de tempo gasto nos braços fechados); TC (tempo gasto no centro); TE (total de entradas EBA+EBF); Esticar (desprotegido) (esticar nos braços abertos); Mergulhar (desprotegido) (mergulhar nos braços abertos); Levantar total (número total de levantamentos).

## VI - DISCUSSÃO

---

O LCE é um teste que permite avaliar o comportamento do animal associado a um componente emocional, visto que o comportamento expresso durante o teste é resultante de um conflito entre a motivação para explorar o labirinto e a tendência natural em evitar os braços abertos em função do medo (BERTOGLIO e CAROBREZ, 2000; LISTER, 1987). Um aspecto geral da exploração dos animais no LCE é a clara preferência aos braços fechados. Estudos indicam que drogas que aumentam a atividade nos braços abertos são compostos ansiolíticos, enquanto aquelas que diminuem essa atividade apresentam característica ansiogênica (MENDES-GOMES e NUNES-DE-SOUZA, 2005; DALCÓL *et al.*, 2003; MENARD e TREIT, 1999; BRANDÃO *et al.*, 1994).

A análise etológica tem um importante papel na análise das respostas comportamentais inatas ou adquiridas. Comportamentos que representam avaliação de risco como o esticar e o mergulhar, têm sido considerados como medida de ansiedade (BLANCHARD *et al.*, 1991; COLE e RODGERS, 1993). As medidas etológicas são geralmente mais sensíveis a ação de drogas ansiolíticas, e seu uso em associação com as medidas convencionais é muito importante para confirmar alguns resultados relacionados à ansiedade (RODGERS *et al.*, 1997).

No Experimento 1, os tratamentos utilizados com LH (500mg/kg) e CPA (16mg/kg) não apresentaram efeito sobre o estado de ansiedade do animal, uma vez que não houve diferença significativa entre os grupos na exposição (T1) na atividades dos BA (EBA, %EBA, TBA e %TBA). Moghaddam e colaboradores (2008), Rostami e colaboradores (2006) e Zarrindast e colaboradores (2005) sugeriram efeito ansiogênico da histamina quando aplicada na amígdala e no hipocampo de ratos expostos ao LCE. Porém, a administração periférica da L-histidina, que é o precursor da histamina e, portanto, aumenta os níveis desse neurotransmissor, também não apresentou efeitos sobre a ansiedade de camundongos no estudo de Serafim e colaboradores (2009).

No presente estudo, com relação aos comportamentos etológicos, a aplicação da LH não alterou os parâmetros de esticar desprotegido, mergulhar desprotegido e levantar, visto que não houve diferença entre os grupos para esses comportamentos. Estudos mostram que essas medidas são sensíveis a fármacos com ação ansiolítica (BERTOGLIO e CAROBREZ, 2000; CRUZ-MORALES *et al.*, 2002). Assim, associados aos resultados das medidas

convencionais, observa-se que a LH não teve ação sobre a ansiedade. A diferença encontrada entre os dias, para o comportamento de esticar desprotegido no grupo LH/CPA pode ser explicada pela baixa exploração destes animais aos braços abertos do LCE na reexposição (T2).

Depois da exploração inicial ao labirinto o animal adquire, consolida e evoca algum tipo de memória relacionada com áreas potencialmente aversivas ao labirinto (FILE *et al.*, 1990). O aumento da esquiva dos BA em uma segunda exposição é observado em vários estudos, sugerindo que a reexposição está associada à mudanças comportamentais indicativas de uma aprendizagem aversiva. Essa possibilidade foi reforçada quando testes separados por intervalos de 1 ou 2 semanas mostraram redução marcante da exploração aos braços abertos. Além disso, com a administração no primeiro dia de teste de dose de benzodiazepínico considerada amnésica (Clordiazepóxido 75mg/kg), observou-se que esse comportamento não se manifestou (FILE, 1993; FILE *et al.*, 1990).

Os resultados do Experimento 1 demonstraram que o grupo tratado com LH/SAL não apresentou diferenças entre os dias de teste (T1 e T2) nas medidas EBA, %EBA, TBA e %TBA, enquanto o grupo controle SAL/SAL e o grupo LH/CPA apresentaram redução significativa dessas medidas. Assim, a aplicação de LH parece ter causado um déficit na aquisição e/ou evocação da informação aversiva dos braços abertos. A aplicação de CPA pode ter revertido esse efeito, já que os animais que receberam CPA reduziram a atividade nos BA na reexposição. Esses resultados sugerem uma ação inibitória da LH na aprendizagem e memória emocional via receptor  $H_1$ .

Estes resultados corroboram o estudo de Serafim e colaboradores (2009), onde a injeção sistêmica de L-Histidina provocou déficit de evocação da memória estado-dependente em camundongos submetidos e reexpostos ao LCE. Outros estudos também relacionam o papel do sistema neural histaminérgico no controle inibitório de processos de memória. Kamei e Tasaka (1993) demonstraram que a administração i.c.v. pré-teste de histamina levou a diminuição da resposta de latência no teste de esquiva ativa em ratos idosos. No estudo de Alvarez e Banzan (2008) a aplicação i.c.v. de histamina no hipocampo de ratos demonstrou que esse tratamento interferiu prejudicando a consolidação da resposta de esquiva, afetando a latência e a eficiência da memória. Esta interferência foi mediada por receptores histaminérgicos  $H_1$  e  $H_2$ , já que o pré-tratamento com pirilamina e ranitidina bloqueou esse efeito inibitório.

Assim os resultados do experimento 1 sugerem que a LH provocou um déficit na aquisição e/ou evocação da informação aversiva dos braços abertos, e que a Clorfeniramina foi capaz de reverter esse efeito, sugerindo ação da LH via receptor  $H_1$ .

No experimento 2, o tratamento crônico com CPA nas doses de 8mg/kg e 16mg/kg, não apresentou efeito sobre a ansiedade, uma vez que não houve diferença significativa na atividade nos braços abertos em T1 (EBA, %EBA, TBA e %TBA) e nos comportamentos etológicos entre os grupos. Estes resultados diferem de estudos que indicaram que a CPA provocou efeito ansiolítico, quando aplicada unilateralmente (0.1 e 20  $\mu$ g) no *nucleus basalis magnocellularis* de ratos submetidos ao LCE (PRIVOU *et al.*, 1998), e aplicada i.p. em peixes, na dose de 16mg/kg, em um procedimento de esquia inibitória (FAGANELLO e MATTIOLI, 2007). A diferença entre os nossos resultados e estes estudos pode ser devido aos diferentes procedimentos experimentais e espécies utilizadas.

Os resultados do nosso estudo mostraram que os animais do grupo controle não apresentaram redução da exploração dos BA, o que permite inferir que esses animais não adquiriram o comportamento de esquia aos braços abertos. Entretanto, os animais que receberam injeção crônica de CPA (16mg/kg) e injeção pré-teste em T1 e T2 da mesma droga apresentaram redução significativa da exploração dos braços abertos do LCE (EBA, %EBA, TBA e %TBA), em T2 quando comparado a T1. Esses animais tratados exclusivamente com CPA (16mg/kg) adquiriram e evocaram a informação aversiva dos braços abertos obtida na primeira exposição. Os grupos tratados com CPA (8mg/kg) não apresentaram redução significativa da exploração dos braços abertos em T2 quando comparado a T1. Em todos os grupos de animais analisados não houve diferença significativa no número de entradas nos braços fechados, o que indica que os tratamentos não alteraram a atividade locomotora dos animais. Segundo Rosa e colaboradores (2000), esse parâmetro é importante para determinar se o efeito da droga estudada está sendo mascarado por alterações induzidas por ela na atividade locomotora dos animais.

Estudos revelam que o estresse pode prejudicar a aprendizagem e a memória. Em estudo realizado por Lapin (1995), em que o parâmetro utilizado como critério de aprendizagem e memória no LCE foi a latência (definida como o tempo utilizado para o animal se deslocar do final do braço aberto até o braço fechado), os resultados demonstraram que animais submetidos a procedimentos de manipulação, injeção intraperitoneal de salina e injeção *sham* (inserção da agulha sem infusão de líquido) apresentaram aumento da latência na segunda exposição ao LCE quando comparado a animais ingênuos. Segundo o autor, esses procedimentos induziram um efeito amnésico neste protocolo, e os grupos controle em

experimentos farmacológicos tratados com salina possuem um perfil comportamental ansioso e de estresse no LCE quando comparados a animais ingênuos.

Cofiel e Mattioli (2009), em um estudo com peixes submetidos ou não a estresse de confinamento, mostraram que animais estressados tratados com salina tiveram um prejuízo na aprendizagem. Os animais submetidos ao estresse apresentaram latências mais altas para entrar na área de alimentação que animais não estressados. Outros estudos têm mostrado que diferentes tipos de estresse são capazes de retardar ou impedir a aprendizagem (PAUL *et al.*, 2002; LAUDIEN *et al.*, 1986) e que esses prejuízos cognitivos causados pelo estresse estão relacionados a alterações específicas na homeostasia cerebral, envolvendo sistemas neuroimunes e neuroendócrinos, bem como neurogênese (LI *et al.*, 2008). Além disso, em estudo de Kompagne e colaboradores (2008), observou-se que a exposição a estressores crônicos prejudica a habilidade de ratos de responder normalmente a situações agudas de estresse, o que pode ter ocorrido com os animais do nosso estudo frente à exploração do LCE.

Em nosso estudo, o prejuízo na aquisição da esquiava aos braços abertos do LCE pode ter acontecido, visto que o grupo controle não apresentou redução significativa nos parâmetros de exploração dos braços abertos na reexposição. Isso indica que o procedimento de injeção crônica e manipulação diária dos animais pode ter representado uma forma de estresse moderado, prejudicando a memória emocional desses animais. Estudos demonstram que o estresse moderado por um período prolongado pode levar a prejuízo cognitivo em ratos e camundongos (ORSETTI *et al.*, 2007; SONG *et al.*, 2006). Esse tipo de estresse tem sido frequentemente avaliado por meio de um procedimento chamado Estresse Moderado Crônico (CMS). Esse procedimento expõe os roedores a vários estressores moderados e imprevisíveis, que se alternam e ocorrem apenas por certo período de tempo, sendo um modelo validado para estudar a depressão (ELIZALDE *et al.*, 2008; SONG *et al.*, 2006; ALONSO *et al.*, 2004).

Em um estudo que investigou os possíveis mecanismos do procedimento de CMS em comportamentos cognitivos em camundongos *Suíço-Albino* usando teste de reconhecimento de objeto e teste de localização do objeto, os resultados indicaram que esse procedimento provocou prejuízo do desempenho cognitivo e produziu amnésia na aquisição da informação em ambos os testes (LI *et al.*, 2008). Elizalde e colaboradores (2008) relataram que o estresse crônico moderado induziu mudanças no perfil comportamental, incluindo anedonia (perda de interesse em um estímulo de recompensa) e prejuízo da memória no teste de reconhecimento de um novo objeto. Segundo estes autores, o estresse crônico moderado exerceu influência na memória episódica de curto e longo prazo, comprovada pelo déficit no desempenho no teste

de reconhecimento de um novo objeto na última semana de estresse e um mês após o final desse procedimento. Nesse estudo observou-se ainda que a administração crônica de um antidepressivo (paroxetina) melhorou os déficits cognitivos induzidos pelo procedimento. Outros estudos mostraram também que o uso de antidepressivos pode reverter o déficit na memória de reconhecimento de ratos (ORSETTI *et al.*, 2007) e na memória espacial de ratos e camundongos (ORSETTI *et al.*, 2007; SONG *et al.*, 2006) submetidos a estresse crônico.

Alguns estudos têm descrito um efeito antidepressivo da CPA (HIRANO *et al.*, 2007; HELBOM, 2006; CHARLTON, 2005), entretanto há poucas informações disponíveis. Segundo Suzuki e colaboradores (1999) e Fujisaki e colaboradores (2002), a CPA inibe a recaptção das monoaminas assim como os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos de recaptção de serotonina. Em estudo de Rogoz e colaboradores (1981), a CPA exerceu efeito antidepressivo no teste de nado forçado em ratos. A CPA também apresentou efeito antidepressivo reduzindo a duração da imobilidade no teste de suspensão em camundongos (HIRANO *et al.*, 2006). Outro estudo também indicou esse efeito da CPA no mesmo teste (HIRANO *et al.*, 2007).

Assim, uma hipótese para nossos resultados seria que a CPA na dose de 16mg/kg pode ter exercido ação antidepressiva e atuado revertendo o bloqueio na aquisição da informação aversiva do LCE, causado pelo procedimento de manipulação diária e injeção crônica, assim como os déficits de memória decorrentes do procedimento de CMS são revertidos com o tratamento com antidepressivos. Entretanto estudos adicionais específicos são necessários para verificar essa hipótese.

Nossos resultados do experimento 2 mostraram que apenas os animais tratados cronicamente com CPA na dose de 16mg/kg que receberam a mesma droga pré T1 e T2 foram capazes de adquirir e evocar a informação aversiva dos braços abertos obtida em T1. Isso pode ter ocorrido pela evocação da memória de forma estado-dependente. A memória estado-dependente é um fenômeno onde a recuperação de uma memória exige que esse organismo esteja em um estado semelhante àquele em que a memória foi inicialmente adquirida (RESAYOF *et al.*, 2008). Ou seja, uma resposta que tenha sido observada em um dado estado pode ser evocada apenas quando o organismo está numa situação semelhante.

Segundo Shulz e colaboradores (2000), no fenômeno estado-dependente a recuperação da informação adquirida é possível somente se o sujeito estiver no mesmo contexto sensorial e no mesmo estado fisiológico da fase de codificação. Este fenômeno tem sido demonstrado depois da administração de drogas, como a morfina (PATTI *et al.*, 2006) e histamina (ZARRINDAST *et al.*, 2006; KHALILZADEH *et al.*, 2006). Por exemplo, a morfina produz

um estado de memória em que os animais podem aprender e recuperar uma resposta específica e a evocação será prejudicada se o animal não estiver recebendo a mesma dose da droga (ZARRINDAST *et al.*, 2006).

Zarrindast e colaboradores (2006) demonstraram que a HA induz aprendizagem estado-dependente. Neste estudo, quando administrada i.c.v. pré treino em um teste de esquiva passiva a HA comprometeu a evocação da memória em camundongos, o que corrobora alguns estudos em que a histamina exerceu prejuízo na aprendizagem e na formação da memória (HUSTON *et al.*, 1997; CACABELOS e ALVAREZ, 1991). Porém, esses resultados indicaram também facilitação na evocação da memória quando a histamina foi aplicada tanto pré-treino como pré-teste (histamina-histamina) comparada com as condições onde a histamina foi aplicada somente pré-treino. Essa memória estado-dependente foi demonstrada também em estudo de Zarrindast e colaboradores (2005) que demonstrou envolvimento do antagonista H<sub>1</sub> durante a evocação da memória.

Portanto, nossos resultados sugerem que a CPA exerceu efeito facilitatório na evocação da memória estado-dependente, já que os animais tratados exclusivamente com CPA (16mg/kg) foram capazes de se lembrar da experiência prévia ao labirinto depois de 24 horas, quando estiveram expostos às mesmas condições ambientais e farmacológicas do dia anterior. Corroborando o estudo de Serafim e colaboradores (2009), onde a L-histidina provocou um déficit de memória estado-dependente em camundongos expostos e reexpostos ao Labirinto em Cruz Elevado.

## VII - CONCLUSÕES

---

### **Experimento 1:**

- A aplicação de LH provocou um déficit na aquisição e/ou evocação da informação aversiva dos braços abertos no modelo de exposição/reexposição no LCE, e a Clorfeniramina foi capaz de reverter esse efeito, sugerindo ação da LH via receptor  $H_1$ .

### **Experimento 2 - Hipóteses:**

- A manipulação diária e a injeção crônica dos animais pode ter impedido a aquisição da informação aversiva do LCE, e a aplicação crônica de CPA (Dose: 16mg/kg) reverteu esse efeito.
- O tratamento crônico com CPA (16mg/kg) facilitou a aquisição e evocação da memória de forma estado-dependente nos animais pré-tratados com essa droga nos dias de exposição e reexposição ao LCE.

## VIII - REFERÊNCIAS

---

AGUADO, L. Procesos cognitivos y sistemas cerebrales de la emoción. **Revista de Neurologia**, v. 34, p. 1161-1170, 2002.

ALONSO, R. et al. Blockade of CRF1 or V1b receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression. **Molecular Psychiatry**, v. 9, p. 278-286, 2004.

ALVAREZ, X. A. et al. Effects of neurotoxic lesions in the posterior hypothalamic region on psychomotor activity and learning. **Agents and Actions**, v. 43, p. 21-23, 1994.

ALVAREX, E. O.; BANZAN, A. M. The activation of histamine-sensitive sites of the ventral hippocampus modulates the consolidation of a learned active avoidance response in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 189, p. 92-99, 2008.

ARAMENDIA, P. Anti-histamínicos in: **Farmacologia e Terapêutica Clínica**. 2 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 409-412, 1986.

ARRANG, J.M.; BARBARG, M.; SCHWARTZ, J.C. Autoregulation of histamine release in brain by presynaptic H3 receptors. **Neuroscience**, v. 15, p. 553-562, 1985.

BANNERMAN et al. Regional dissociations within the hippocampus – memory and anxiety. **Neuroscience Biobehavior**, v. 28, p. 273-283, 2004.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências-Desvendando o sistema nervoso**. Traduzido de Neuroscience: exploring the brain. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, p. 740-807, 2002.

BECERRA-GARCIA, A.M.; CARDENAS, F.R.; MORATO, S. Effect of different illumination levels on the rat behavior in the elevated plus-maze. **Physiology and Behavior**, v. 80, p. 265-270, 2005.

BERTOGLIO, L.J.; CAROBREZ, A.P. Previous maze experience required to increase open arms avoidance in rats submitted to the elevated plus-maze model of anxiety. **Behavioural Brain Research**, v. 108, p. 197-203, 2000.

BERTOGLIO, L.J.; CAROBREZ, A.P. Prior maze experience required to alter midazolam effects in rats submitted to the elevated plus-maze. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 72, p. 449-455, 2002.

BERTOGLIO, L.J.; JOCA, S.L.R.; GUIMARÃES, F.S. Further evidence that anxiety and memory are regionally dissociated within the hippocampus. **Behavioural Brain Research**, v. 175, p.183-188, 2006.

BLANCHARD, D.C.; BLANCHARD, R.J.; RODGERS, R.J. Risk assessment and animal models of anxiety. In: OLIVIER, B.; MOS, J.; SLANGEN, J.L. editors. **Animals models in psychopharmacology**. Bale: Birkhauser; p. 117-134, 1991.

BLANCHARD, D.C.; BLANCHARD, R.J.; RODGERS, R.J. Pharmacological and Neural control of anti-predator defense in the rat. **Aggressive Behavior**, v. 16, p. 165-176, 1990.

BRANDÃO, M. L. **Psicofisiologia**, 2 ed. São Paulo: Atheneu, p. 87-103, 2000.

BRANDÃO, M. L. et al. The neural substrate of defensive behavior in midbrain tectum. **Neuroscience Biobehavior Reviews**, v. 18, p. 339-346, 1994.

BROWN, R.E.; STEVENS, D.R.; HAAS, H.L. The physiology of brain histamine. **Progress in Neurobiology**, v. 63, p. 637-627, 2001.

CACABELOS, R.; ALVAREZ, X. A., Histidine decarboxylase inhibition induced by alpha-fluoromethylhistidine provokes learning-related hypokinetic activity. **Agents Actions**, v. 33, n. 1-2, p. 131-134, 1991.

CAHILL, L. The neurobiology of emotionally influenced memory. **Annals of the New York Academic of Sciences**, v. 125, p. 238-245, 1995.

CAROBREZ, A.P.; TEIXEIRA, K.V.; GRAEFF, F.G. Modulation of defensive behavior by periaqueductal gray NMDA/glycine-B receptor. **Neuroscience Biobehavior**, n. 25, p. 697-709, 2001.

CHARLTON, B.G. Self-management and pregnancy-safe interventions for panic, phobia and other anxiety-disorders might include over-the-counter (OTC) "SSRI" antihistamines such as diphenhydramine and chlorpheniramine. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 112, p. 323, 2005.

COELHO, J. L.; MEDALHA, C. C.; MATTIOLI, R., 2001. Analysis of the effects of CPA and L-histidine on goldfish tested on a conditioned place preference model. **Behavioral Brain Research**, v. 124, p. 161-165, 2001.

COFIEL, L.P.; MATTIOLI, R. L-histidine enhances learning in stressed zebrafish. **Behavioral Brain Research**, v. 42, p. 128-134, 2009.

COLE, J.C.; RODGERS, R.J. An ethological analysis of the effects of chlordiazepoxide and bretazenil (Ro-6028) in the murine elevated plus-maze. **Behavioural Pharmacology**, v. 4, p. 573-580, 1993.

CONDE, C.A. et al. La via visual puede ser el disparador de ansiogenesis en el modelo del laberinto en cruz elevado. **Salud UIS**, v. 33, p. 191-196, 2001.

CRUZ, A.P.M.; FREI, F.; GRAEFF, F.G. Ethopharmacological analysis of rat behavior on the plus-maze. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 49, p. 171-176, 1994.

CRUZ-MORALES, S.E.; SANTOS, N.R.; BRANDÃO, M.L. One trial Tolerance to midazolam is due to enhancement of fear and reduction of anxiolytic-sensitive behaviors in the elevated plus-maze rest in the rat. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 72, p. 973-978, 2002.

DAL-CÓL, M.L.C. et al. Lack of midazolam-induced anxiolysis in the plus-maze Trial 2 is dependent on the length of Trial 1. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 74, p. 395-400, 2003.

DE ALMEIDA, M. A. M. R.; IZQUIERDO, I. Memory facilitation by histamine. **Archives of International Pharmacodynamics**, v. 283, p. 193-198, 1986.

ELIZALDE, N. et al. Long-lasting behavioral effects and recognition memory deficit induced by chronic mild stress in mice: effect of antidepressant treatment. **Psychopharmacology**, v. 199, p. 1-14, 2008.

FAGANELLO, F.R.; MATTIOLI, R. Anxiolytic-like effect of Chlorpheniramine in inhibitory avoidance in goldfish submitted to telencephalic ablation. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 31, p. 269-274, 2007.

FALTER, U., GOWER, A.J., GOBERT, J. R. Resistance of baseline activity in the elevated plus-maze. **Behavioural Pharmacology**, v. 3, p. 128-123, 1992.

FILE, S.E.; MABBUTT, SP.S.; HITCHCOTT, P.K. Characterization of the phenomenon of “one trial tolerance” to the anxiolytic effect of chlordizapoxide in the elevated plus-maze. **Psychopharmacology**, v. 102, p. 98-101, 1990.

FILE, S.E. The interplay of learning and anxiety in the elevated plus-maze. **Behavioural Brain Research**, v. 58, p. 199-202, 1993.

FRISCH, C.; HASENÖHRL, R. U.; HUSTON, J. P. The histamine H<sub>1</sub> antagonist chlorpheniramine facilitates learning in aged rats. **Neuroscience letters**, v. 229, p. 89-92, 1997.

FRISCH, C. et al. Facilitation of learning after lesions of the tuberomammillary nucleus region in adult and aged rats. **Experimental Brain Research**, v. 118, p. 447-456, 1998.

FUJISAKI, Y.; ITOH, Y.; OISHI, R. In vivo evidence for a lack of central effect of ebastine, an antihistaminic agent, in rats: a microdialysis study. **Japan Journal of Pharmacology**, v. 90, p. 353-356, 2002.

GOTH, A. Anti-histamínicos in: **Farmacologia Médica**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 148-164, 1981.

GRAEFF, F.G. Ansiolíticos. In: **Drogas Psicotrópicas e seu modo de ação**. EPU, São Paulo, p. 61-83, 1989.

GRAEFF, F. On serotonin and experimental anxiety. **Psychopharmacology**, v. 163, p. 467-476, 2002.

GRIEBEL, G. et al. Some critical determinants of the behavior of rats in the elevated plus-maze. **Behavioral Processes**, v. 29, p. 37-48, 1993.

HASS, H.; PANULA, P. The Role of Histamine and Tuberomammillary Nucleus in the Nervous System. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, p. 121-130, 2003.

HELBOM, E. Chlorpheniramine, selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs) and over-the-counter (OTC) treatment. **Medical hypotheses**, v. 66, p. 689-690, 2006.

HIRANO, S. et al. Effects of histamine H<sub>1</sub> receptor antagonists on depressive-like behavior in diabetic mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 83, p. 214-220, 2006.

HIRANO, S. et al. Involvement of dopamine D<sub>1</sub> receptors and  $\alpha_1$ -adrenoreceptors in the antidepressant-like effects of chlorpheniramine in the mouse suspension test. **European Journal of Pharmacology**, v. 562, p. 72-76, 2007.

HUSTON, J.P.; WAGNER, U.; HASENÖHRL, R.U. The tuberomammillary nucleus projections in the control of learning, memory and reinforcement processes; evidence for an inhibitory role. **Behavioural Brain Research**, v. 83, p. 97-105, 1997.

IMAIZUME, M.; ONODERA, K. The behavioural and biochemical effects of thioperamine, a histamine H<sub>3</sub> receptor antagonist, in a light/dark test measuring anxiety in mice. **Life Science**, v. 53, n. 22, p. 1675-1683, 1993.

IZQUIERDO, I. Different forms of post-training memory processing. **Behavioral and Neural Biology**, v. 51, p. 171-202, 1989.

KAMEI, C.; TASAKA, K. Effect of histamine on memory retrieval in old rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 16, p. 128-132, 1993.

KAMEI, C.; OKUMURA, Y.; TASAKA, K. Influence of the histamine depletion on learning and memory recollection in rats. **Psychopharmacology**, v. 111, p. 376-382, 1993.

KHALILZADEH, A.; ZARRINDAST, M.R.; DJAHANGUIRI, B. Effects of intracerebroventricular administration of ultra low doses of histaminergic drugs on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 166, p. 184-187, 2006.

KHOLER, C. et al. The cytoarchitecture of tuberomammillary nucleus in the rat. **Neuroscience**, v. 16, p. 85-110, 1985.

KOMPAGNE, H. et al. Chronic mild stress generates clear depressive but ambiguous anxiety-like behavior rats. **Behavioural Brain Research**, v. 193, p. 311-314, 2008.

LADER, M.H. Clinical anxiety and benzodiazepines. In: PALMER, G.C. **Neuropharmacology of Central Nervous System and Behavioral Disorders**. New York, Academic Press, p. 225-241, 1981.

LAMPREA, M.R. et al. Dissociation of memory and anxiety in a repeated elevated plus maze paradigm: forebrain cholinergic mechanisms. **Behavioural Brain Research**, v. 117, p. 97-105, 2000.

LANG, P.J. The emotion probe (1995). In: GALLAGHER, M.; CHIBA, A. A. The amygdala and emotion. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 6, p. 221-227, 1996.

LAPIN, I. P. Only controls: effects of handling, sham injection and intraperitoneal injection of saline on behavior of mice in an elevated plus-maze. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 34, p. 73-77, 1995.

LAUDIEN, H. et al. Influence of isolation stress and inhibited protein biosynthesis on learning and memory in goldfish. **Physiology Behavior**, v. 38, p. 621-628, 1986.

LEURS, R.; SMIT, M.J.; TIMMERMAN, H. Molecular pharmacological aspects of histamine receptors. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 66, n. 33, p. 413-463, 1995.

LI, S. et al. Chronic mild stress impairs cognition in mice: From brain homeostasis to behavior. **Life Sciences**, v. 82, p. 934-942, 2008.

LIM, H. D et al. Evaluation of Histamine H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>-, and H<sub>3</sub>-Receptor Ligands at the Human Histamine H<sub>4</sub> Receptor: Identification of 4-Methylhistamine as the First Potent and Selective H<sub>4</sub> Receptor Agonist. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 314, p. 1310–1321, 2005.

LISTER, R.G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology**, v. 92, p. 180-185, 1987.

LISTER, R. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 46, p. 321-340, 1990.

LOMBROSO, P. Aprendizado e memória. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 3, p. 207-210, 2004.

MALMBERG-AIELLO, P. et al. Mouse light/dark box reveals anxiogenic-like effects by activation of histamine H1 receptors. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 71, p. 321-326, 2002.

MARTINEZ, M.C.V. **Avaliação dos efeitos de variações temporais relacionadas a apresentação de estímulos aversivos sobre a memória emocional de ratos expostos ao labirinto em cruz elevado.** Dissertação (Mestrado em Biologia Animal), Universidade de Brasília, Brasília, 2006.

MARTINEZ-MIR, M.I. et al. Three histamine receptors (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>) visualized in the brain of human and non human primates. **Brain Research**, v. 526, p. 322-327, 1990.

MATTIOLI, R. et al. Conditioned place preference analysis in the goldfish with the H<sub>1</sub> histamine antagonist chlorpheniramine. **Brain Research Bulletin**, v. 45, p. 41-44, 1998.

MCGAUGH, J.L. Memory – A century of consolidation. **Science**, v. 287, p. 248-251, 2000.

MCGAUGH, J.L. The Amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. **Annual Review of Neuroscience**, v.27, p. 1-28, 2004.

MEDALHA, C. C.; COELHO, J. L.; MATTIOLI, R. Analysis of the role of histamine in inhibitory avoidance in goldfish. **Progress in Neuro- Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 24, p. 295-305, 2000.

MEDALHA, C.C.; SANTANGELO, E.M.; MATTIOLI, R., Neurochemical analysis of brain monoamines after L-histidine and chlorpheniramine administration in goldfish. **Neuroscience Letters**, v. 349, p. 179-182, 2003.

MENARD, J.; TREIT, D. Effects of centrally administered anxiolytic compounds in animal model of anxiety. **Neuroscience Biobehavior Reviews**, v. 23, p. 591-613, 1999.

MENDES-GOMES, J.; NUNES-DE-SOUZA, R.L. Concurrent nociceptive stimulation impairs the anxiolytic effect of midazolam injected into the periaqueductal gray in mice. **Brain Research**, v. 1047, p. 97-104, 2005.

MOGHADDAM, A.H. et al. GABA and Histamine Interaction in the Basolateral Amygdala of Rats in the Plus-Maze Test of Anxiety-Like Behaviors. **Pharmacology**, v. 82, p. 59-66, 2008.

NUTT, D.J. The pharmacology of human anxiety. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 47, p. 233-266, 1990.

ONODERA, K. et al. Neuropharmacology of the histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders. **Program in Neurobiology**, v. 43, p. 685-702, 1994.

OISHI, R. et al. Diazepam-induced decrease in histamine turnover in mouse brain. **European Journal Pharmacology**, v. 124, p. 337-342, 1986.

ORSETTI, M. et al. Modification of spatial recognition memory and object discrimination after chronic administration of haloperidol, amitriptyline, sodium valproate or olanzapine in normal and anhedonic rats. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 10, p. 345-357, 2007.

PANULA, P.; YANG, H-YT.; COSTA, E. Histamine-containing neurons in the rat hypothalamus. **Proceeding of National Academy of Science of the United States of America**, v. 81, p. 2572-2576, 1984.

PANULA, P., et al. A histamine-containing neural system in human brain. **Neuroscience**, v. 34, p. 127-131, 1990.

PASSANI, M.B. et al. Central histaminergic system and cognition. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 24, p. 107-113, 2000.

PATTI, C.L. et al. Effects of morphine on the plus-maze discriminative avoidance task: role of state-dependent learning. **Psychopharmacology**, v. 184, p. 1-12, 2006.

PAUL, V.N.; CHOPRA, K.; KULKARNI, S.K. Histaminergic modulation of stress-induced analgesia and cognitive dysfunction. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, v. 24, p. 413-419, 2002.

PELLOW, S. et al. Validation of open-closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 14, p. 149-167, 1985.

PIRATELLO, A.C.; MATTIOLI, R. Effects of Chlorpheniramine and L-histidine on vestibular compensation in goldfish, *Carassius auratus*. **Neuroscience Letters**, v. 367, p. 160-163, 2004.

PRAST, H; ARGYRION, A; PHILIPPU, A. Histaminergic neurons facilitate social memory in rats. **Brain Research**, v. 734, p. 316-318, 1996.

PRELL, G.D., GREEN, J.P. Histamine as a neuroregulator, **Annual Review of Neuroscience**, v. 9, p. 209-254, 1986.

PRIVOU, C. et al. H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> histaminergic antagonists applied to the nucleus basalis magnocellularis region modulate anxiety and reinforcement related process. **Neuropharmacology**, v. 37, p. 1019-1032, 1998.

QUEVEDO, J. et al. Differential effects of emotional arousal in short and long-term memory in healthy adults. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 79, p. 132-135, 2003.

REZAYOF, A. et al. Ethanol state-dependent memory: Involvement of dorsal hippocampal muscarinic and nicotinic receptors. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 89, p. 441-447, 2008.

ROSA, V.P. et al. Temporal analysis of the rat's behavior in the plus-maze: effect of midazolam. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 67, p. 177-182, 2000.

RODGERS, R.J.; JOHNSON, J.T. Factor Analysis of Spatiotemporal and Ethological Measures in the Marine Elevated Plus-Maze Test of Anxiety. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 52, p. 297-303, 1995.

RODGERS, R.J.; DALVI, A. Anxiety, defense and the elevated plus-maze. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v.21, p. 801-810, 1997.

RODGERS, R.J.; CAO, B.J.; DALVI, A. Animal models of anxiety: an ethological perspective. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 30, p. 289-304, 1997.

ROGOZ, Z.; SKUZA, G.; SOWINSKA, H. Effects of antihistaminic drugs in tests for antidepressant action. **Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy**, v. 33, p. 321-335, 1981.

ROSTAMI, P.; HAJZADEH-MOGHADDAM, A.; ZARRINDAST, M-R. The effects of histaminergic agents in ventral hippocampus of rats in the elevated plus-maze test of anxiety-like behaviour. **Physiology Behavior**, v. 87, p. 891-896, 2006.

SERAFIM, K. R. et al. L-Histidine provokes state-dependent memory retrieval deficit in mice re-exposed to the elevated plus-maze. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, *accept* 2009.

SHULZ, D.E. et al. A neuronal analogue of state-dependent learning. **Nature**, v. 403, p. 549-553, 2000.

SONG, L. et al. Impairment of spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 83, p. 186-193, 2006.

STRAKHOVA et al. Localization of Histamine H<sub>4</sub> receptor in central nervous system of human and rat. **Brain Research**, v. 1250, p. 41-48, 2009.

SUZUKI, T. et al. Evaluation of the histamine H<sub>1</sub>-antagonist-induced place preference in rats. **Japan Journal of Pharmacology**, v. 81, p. 332-338, 1999.

TAYLOR, R.J. et al., The development of subsensitivity to chlorpheniramine. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 76, p. 103-107, 1985.

WADA, H.T. et al. Is the histaminergic neurons system a regulatory centre for whole-brain activity? **Trends Neuroscience**, v. 14, p. 415-418, 1991.

WHITE, J. M.; RUMBOLD, G. R. Behavioural effects of histamine and its antagonists: a review. **Psychopharmacology**, v. 95, p. 1-14, 1988.

YANAI, K.; TASHIRO, M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: An insight from human positron emission tomography studies. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 113, p. 1-15, 2007.

ZARRINDAST, M.R. et al. The effects of histaminergic agents in the central amygdala of rats in the elevated plus-maze test of anxiety. **Behavioural Pharmacology**, v. 16, n. 8, p. 643-649, 2005.

ZARRINDAST, M.R. et al. Influence of Morphine-or apomorphine- induced sensitization on histamine state-dependent learning in the step-down passive avoidance test. **Behavioural Brain Research**, v. 171, p. 50-55, 2006.

ZARRINDAST, M-R. et al. Influence of intracerebroventricular administration of histaminergic drugs on morphine state-dependent memory in the step-down passive avoidance test. **Pharmacology**, v. 74, n. 2, p. 106-112, 2005.

ZHU, S.W. et al. Influence of differential housing on emotional behavior and neurotrophin levels in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 169, p. 10-20, 2006.

## **APÊNDICES**

**APÊNDICE A** - Tabelas com resultados da ANOVA de duas vias para medidas repetidas.

**Tabela 1:** Experimento 1 - Injeção combinada.

	Grupo		Dia		Grupo x Dia	
	F[2,126]	Valor p	F[1,84]	Valor p	F[2,126]	Valor p
EBA	5,26	0,09	23,57	<0.0001*	0,52	0,60
%EBA	1,64	0,21	16,72	0,0002*	2,40	0,10
TBA	1,23	0,30	23,32	<0.0001*	1,16	0,32
%TBA	1,23	0,30	23,30	<0.0001*	1,16	0,32
EBF	0,27	0,77	2,60	0,11	1,12	0,34
TE	0,87	0,43	8,37	0,06	0,60	0,55
Esticar (desprotegido)	2,97	0,06	13,74	0,0006*	0,01	0,37
Mergulhar (desprotegido)	0,17	0,84	5,71	0,06	0,17	0,84
Levantar total	0,69	0,51	0,50	0,49	5,08	0,06

\*p<0,05, diferença significativa

**Tabela 2:** Experimento 2 - Tratamento crônico CPA 8mg/kg.

	Grupo		Dia		Grupo x Dia	
	F[3,220]	Valor p	F[1,110]	Valor p	F[3,220]	Valor p
EBA	0,30	0,82	7,94	0,06	0,18	0,91
%EBA	1,73	0,17	3,42	0,07	0,26	0,86
TBA	0,83	0,48	1,20	0,11	0,81	0,50
%TBA	0,66	0,58	1,67	0,13	0,76	0,52
EBF	2,65	0,08	0,39	0,53	1,67	0,17
TE	1,30	0,28	2,72	0,18	4,37	0,08
Esticar (desprotegido)	0,69	0,56	0,66	0,58	2,64	0,06
Mergulhar (desprotegido)	0,70	0,56	1,82	0,18	1,10	0,36
Levantar total	0,92	0,44	0,32	0,57	0,16	0,92

\*p<0,05, diferença significativa.

**Tabela 3:** Experimento 2 - Tratamento crônico CPA 16mg/kg.

	Grupo		Dia		Grupo x Dia	
	F[3,188]	Valor p	F[1,94]	Valor p	F[3,188]	Valor p
EBA	0,95	0,42	12,55	0,001*	2,13	0,11
%EBA	2,31	0,09	22,79	<0.0001*	1,12	0,35
TBA	1,89	0,15	24,26	<0.0001*	0,46	0,71
%TBA	1,89	0,15	24,27	<0.0001*	0,46	0,71
EBF	0,75	0,53	1,37	0,21	0,59	0,63
TE	0,07	0,98	1,14	0,29	0,24	0,87
Esticar (desprotegido)	2,47	0,17	2,50	0,12	0,49	0,69
Mergulhar (desprotegido)	0,37	0,77	1,18	0,27	0,17	0,92
Levantar total	2,04	0,12	2,76	0,10	1,06	0,37

\*p<0,05, diferença significativa.

**APÊNDICE B** - Registro das medidas convencionais durante a exposição e a reexposição de camundongos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado - Experimento 1, com injeção combinada pré-teste (T1 e T2).

Tabela 1A a 1F - Medidas convencionais.

**Tabela 1A**

<b>SAL/SAL</b>	<b>Exposição</b>										
	<b>Sujeito</b>	<b>TE</b>	<b>EBA</b>	<b>EBF</b>	<b>TBA</b>	<b>TBF</b>	<b>TC</b>	<b>%EBA</b>	<b>%EBF</b>	<b>%TBA</b>	<b>%TBF</b>
1	10	1	9	9,69	230,64	59,67	10,00	90,00	3,23	76,88	19,89
2	6	0	6	0,00	245,98	54,02	0,00	100,00	0,00	81,99	18,01
3	12	4	8	78,69	120,60	100,71	33,33	66,67	26,23	40,20	33,57
4	10	3	7	40,19	195,22	64,59	30,00	70,00	13,40	65,07	21,53
5	16	4	12	44,11	193,08	62,81	25,00	75,00	14,70	64,36	20,94
6	13	3	10	23,60	241,59	34,81	23,08	76,92	7,87	80,53	11,60
7	3	2	1	89,66	191,30	19,05	66,67	33,33	29,89	63,77	6,35
8	12	1	11	12,05	238,19	49,76	8,33	91,67	4,02	79,40	16,59
9	7	0	7	0,00	248,80	51,20	0,00	100,00	0,00	82,93	17,07
10	12	2	10	5,73	260,11	34,16	16,67	83,33	1,91	86,70	11,39
11	3	1	2	15,56	274,44	10,00	33,33	66,67	5,19	91,48	3,33
12	2	0	2	0,00	239,39	60,61	0,00	100,00	0,00	79,80	20,20
13	2	1	1	29,09	267,91	3,00	50,00	50,00	9,70	89,30	1,00
14	12	1	11	73,75	183,94	42,31	8,33	91,67	24,58	61,31	14,10
15	18	5	13	26,22	244,44	29,34	27,78	72,22	8,74	81,48	9,78
<b>Média</b>	<b>9,20</b>	<b>1,87</b>	<b>7,33</b>	<b>29,89</b>	<b>225,04</b>	<b>45,07</b>	<b>22,17</b>	<b>77,83</b>	<b>9,96</b>	<b>75,01</b>	<b>15,02</b>
<b>DPM</b>	<b>5,12</b>	<b>1,60</b>	<b>4,12</b>	<b>29,80</b>	<b>40,72</b>	<b>24,70</b>	<b>19,16</b>	<b>19,16</b>	<b>9,93</b>	<b>13,57</b>	<b>8,23</b>
<b>EPM</b>	<b>1,32</b>	<b>0,41</b>	<b>1,06</b>	<b>7,69</b>	<b>10,51</b>	<b>6,38</b>	<b>4,95</b>	<b>4,95</b>	<b>2,56</b>	<b>3,50</b>	<b>2,13</b>

Tabela 1B

SAL/SAL	Reexposição										
	Sujeito	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF
1	3	0	3	0,00	284,74	15,26	0,00	100,00	0,00	94,91	5,09
2	5	0	5	0,00	288,13	11,88	0,00	100,00	0,00	96,04	3,96
3	1	0	1	0,00	263,30	36,70	0,00	100,00	0,00	87,77	12,23
4	7	0	7	0,00	258,70	41,30	0,00	100,00	0,00	86,23	13,77
5	12	1	11	8,19	269,50	22,32	8,33	91,67	2,73	89,83	7,44
6	12	3	9	7,97	272,56	19,47	25,00	75,00	2,66	90,85	6,49
7	4	2	2	21,45	211,34	67,20	50,00	50,00	7,15	70,45	22,40
8	4	0	4	0,00	294,13	5,88	0,00	100,00	0,00	98,04	1,96
9	13	0	13	0,00	278,23	21,77	0,00	100,00	0,00	92,74	7,26
10	19	2	17	12,89	242,60	44,51	10,53	89,47	4,30	80,87	14,84
11	1	0	1	0,00	290,99	9,02	0,00	100,00	0,00	97,00	3,01
12	2	0	2	0,00	274,36	25,64	0,00	100,00	0,00	91,45	8,55
13	3	0	3	0,00	259,50	40,50	0,00	100,00	0,00	86,50	13,50
14	9	1	8	12,77	249,84	37,39	11,11	88,89	4,26	83,28	12,46
15	5	1	4	19,55	262,72	17,73	20,00	80,00	6,52	87,57	5,91
<b>Média</b>	<b>6,67</b>	<b>0,67</b>	<b>6,00</b>	<b>5,52</b>	<b>266,71</b>	<b>27,77</b>	<b>8,33</b>	<b>91,67</b>	<b>1,84</b>	<b>88,90</b>	<b>9,26</b>
<b>DPM</b>	<b>5,26</b>	<b>0,98</b>	<b>4,77</b>	<b>7,77</b>	<b>21,44</b>	<b>16,55</b>	<b>14,11</b>	<b>14,11</b>	<b>2,59</b>	<b>7,15</b>	<b>5,52</b>
<b>EPM</b>	<b>1,36</b>	<b>0,25</b>	<b>1,23</b>	<b>2,01</b>	<b>5,53</b>	<b>4,27</b>	<b>3,64</b>	<b>3,64</b>	<b>0,67</b>	<b>1,84</b>	<b>1,42</b>

Tabela 1C

LH/SAL	Exposição											
	Sujeito	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
	1	10	1	9	11,13	171,78	117,10	10,00	90,00	3,71	57,26	39,03
	2	12	4	8	28,06	214,14	57,80	33,33	66,67	9,35	71,38	19,27
	3	5	1	4	9,24	150,36	140,41	20,00	80,00	3,08	50,12	46,80
	4	10	3	7	27,22	143,30	129,48	30,00	70,00	9,07	47,77	43,16
	5	14	3	11	9,25	204,61	86,14	21,43	78,57	3,08	68,20	28,71
	6	20	4	16	31,56	199,59	68,84	20,00	80,00	10,52	66,53	22,95
	7	14	3	11	53,94	183,47	62,59	21,43	78,57	17,98	61,16	20,86
	8	10	3	7	28,84	140,19	130,97	30,00	70,00	9,61	46,73	43,66
	9	10	1	9	16,36	262,39	21,25	10,00	90,00	5,45	87,46	7,08
	10	5	0	5	0,00	269,80	30,20	0,00	100,00	0,00	89,93	10,07
	11	11	3	8	37,37	177,71	84,92	27,27	72,73	12,46	59,24	28,31
	12	14	5	9	34,28	129,03	136,69	35,71	64,29	11,43	43,01	45,56
	13	15	4	11	41,47	168,56	89,97	26,67	73,33	13,82	56,19	29,99
	14	12	1	11	2,84	242,02	55,14	8,33	91,67	0,95	80,67	18,38
	<b>Média</b>	<b>11,57</b>	<b>2,57</b>	<b>9,00</b>	<b>23,68</b>	<b>189,78</b>	<b>86,53</b>	<b>21,01</b>	<b>78,99</b>	<b>7,89</b>	<b>63,26</b>	<b>28,84</b>
	<b>DPM</b>	<b>3,90</b>	<b>1,50</b>	<b>2,99</b>	<b>15,87</b>	<b>44,84</b>	<b>39,53</b>	<b>10,55</b>	<b>10,55</b>	<b>5,29</b>	<b>14,95</b>	<b>13,18</b>
	<b>EPM</b>	<b>1,04</b>	<b>0,40</b>	<b>0,80</b>	<b>4,24</b>	<b>11,98</b>	<b>10,57</b>	<b>2,82</b>	<b>2,82</b>	<b>1,41</b>	<b>3,99</b>	<b>3,52</b>

Tabela 1D

LH/SAL	Reexposição										
	Sujeito	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF
1	17	3	14	39,83	233,31	26,86	17,65	82	13,28	77,77	8,95
2	4	1	3	5,50	282,91	11,60	25,00	75	1,83	94,30	3,87
3	1	0	1	0,00	188,58	111,42	0,00	100	0,00	62,86	37,14
4	1	0	1	0,00	273,00	27,00	0,00	100	0,00	91,00	9,00
5	13	5	8	46,58	217,50	35,92	38,46	62	15,53	72,50	11,97
6	18	2	16	12,72	262,18	25,11	11,11	89	4,24	87,39	8,37
7	9	2	7	13,66	256,28	30,06	22,22	78	4,55	85,43	10,02
8	2	1	1	6,23	13,11	280,66	50,00	50	2,08	4,37	93,55
9	13	2	11	23,42	238,24	38,34	15,38	85	7,81	79,41	12,78
10	1	0	1	0,00	298,03	1,97	0,00	100	0,00	99,34	0,66
11	12	2	10	12,77	231,34	55,90	16,67	83	4,26	77,11	18,63
12	10	2	8	12,05	145,28	142,67	20,00	80	4,02	48,43	47,56
13	5	1	4	6,95	247,35	45,70	20,00	80	2,32	82,45	15,23
14	6	1	5	4,55	275,92	19,53	16,67	83	1,52	91,97	6,51
<b>Média</b>	<b>8,00</b>	<b>1,57</b>	<b>6,43</b>	<b>13,16</b>	<b>225,93</b>	<b>60,91</b>	<b>18,08</b>	<b>81,92</b>	<b>4,39</b>	<b>75,31</b>	<b>20,30</b>
<b>DPM</b>	<b>5,97</b>	<b>1,34</b>	<b>5,00</b>	<b>14,34</b>	<b>73,04</b>	<b>73,94</b>	<b>14,00</b>	<b>14,00</b>	<b>4,78</b>	<b>24,35</b>	<b>24,65</b>
<b>EPM</b>	<b>1,60</b>	<b>0,36</b>	<b>1,34</b>	<b>3,83</b>	<b>19,52</b>	<b>19,76</b>	<b>3,74</b>	<b>3,74</b>	<b>1,28</b>	<b>6,51</b>	<b>6,59</b>

Tabela 1E

LH/CPA	Exposição											
	Sujeito	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
	1	11	1	10	5,05	209,26	85,69	9,09	90,91	1,68	69,75	28,56
	2	8	4	4	75,64	133,35	91,01	50,00	50,00	25,21	44,45	30,34
	3	6	1	5	19,33	255,22	25,45	16,67	83,33	6,44	85,07	8,48
	4	12	0	12	0,00	175,32	124,68	0,00	100,00	0,00	58,44	41,56
	5	11	2	9	22,66	169,97	107,38	18,18	81,82	7,55	56,66	35,79
	6	0	0	0	0,00	0,00	300,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00
	7	4	1	3	12,89	107,60	179,51	25,00	75,00	4,30	35,87	59,84
	8	17	0	17	0,00	214,39	85,61	0,00	100,00	0,00	71,46	28,54
	9	4	2	2	29,24	33,94	236,83	50,00	50,00	9,75	11,31	78,94
	10	7	1	6	38,94	200,61	60,45	14,29	85,71	12,98	66,87	20,15
	11	9	2	7	17,47	180,31	102,22	22,22	77,78	5,82	60,10	34,07
	12	12	1	11	5,70	215,42	78,88	8,33	91,67	1,90	71,81	26,29
	13	7	1	6	9,16	187,19	103,66	14,29	85,71	3,05	62,40	34,55
	14	13	7	6	66,15	61,23	172,61	53,85	46,15	22,05	20,41	57,54
	<b>Média</b>	<b>8,64</b>	<b>1,64</b>	<b>7,00</b>	<b>21,59</b>	<b>153,13</b>	<b>125,28</b>	<b>20,14</b>	<b>72,72</b>	<b>7,20</b>	<b>51,04</b>	<b>41,76</b>
	<b>DPM</b>	<b>4,41</b>	<b>1,86</b>	<b>4,47</b>	<b>23,93</b>	<b>75,80</b>	<b>73,44</b>	<b>18,63</b>	<b>27,41</b>	<b>7,98</b>	<b>25,27</b>	<b>24,48</b>
	<b>EPM</b>	<b>1,18</b>	<b>0,50</b>	<b>1,20</b>	<b>6,40</b>	<b>20,26</b>	<b>19,63</b>	<b>4,98</b>	<b>7,33</b>	<b>2,13</b>	<b>6,75</b>	<b>6,54</b>

Tabela 1F

LH/CPA		Reexposição									
Sujeito	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	11	0	11	0,00	273,00	27,00	0,00	100,00	0,00	91,00	9,00
2	10	0	10	0,00	254,65	45,35	0,00	100,00	0,00	84,88	15,12
3	1	0	1	0,00	285,28	14,72	0,00	100,00	0,00	95,09	4,91
4	1	0	1	0,00	289,97	10,03	0,00	100,00	0,00	96,66	3,34
5	1	0	1	0,00	296,47	3,53	0,00	100,00	0,00	98,82	1,18
6	1	1	1	11,30	287,00	1,70	33,33	100,00	3,77	95,67	0,57
7	15	0	15	0,00	260,70	39,30	0,00	100,00	0,00	86,90	13,10
8	18	0	18	0,00	268,20	31,80	0,00	100,00	0,00	89,40	10,60
9	5	0	5	0,00	225,50	74,50	0,00	100,00	0,00	75,17	24,83
10	11	0	11	0,00	222,64	77,36	0,00	100,00	0,00	74,21	25,79
11	10	1	9	3,44	272,11	24,45	10,00	90,00	1,15	90,70	8,15
12	1	0	1	0,00	296,89	3,11	0,00	100,00	0,00	98,96	1,04
13	8	0	8	0,00	269,00	31,00	0,00	100,00	0,00	89,67	10,33
14	9	0	9	0,00	186,03	113,97	0,00	100,00	0,00	62,01	37,99
<b>Média</b>	<b>7,29</b>	<b>0,14</b>	<b>7,21</b>	<b>1,05</b>	<b>263,39</b>	<b>35,56</b>	<b>3,10</b>	<b>99,29</b>	<b>0,35</b>	<b>87,80</b>	<b>11,85</b>
<b>DPM</b>	<b>5,70</b>	<b>0,36</b>	<b>5,67</b>	<b>3,09</b>	<b>32,04</b>	<b>32,89</b>	<b>9,10</b>	<b>2,67</b>	<b>1,03</b>	<b>10,68</b>	<b>10,96</b>
<b>EPM</b>	<b>1,52</b>	<b>0,10</b>	<b>1,52</b>	<b>0,83</b>	<b>8,56</b>	<b>8,79</b>	<b>2,43</b>	<b>0,71</b>	<b>0,28</b>	<b>2,85</b>	<b>2,93</b>

**APÊNDICE C** - Registro das medidas etológicas durante a exposição e a reexposição de camundongos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado - Experimento 1, com injeção combinada pré-teste (T1 e T2).

Tabela 2A a 2E - Medidas etológicas.

**Tabela 2A**

<b>Esticar desprotegido</b>						
<b>Grupos Experimentais</b>						
<b>Sujeito</b>	<b>SAL/SAL</b>		<b>LH/SAL</b>		<b>LH/CPA</b>	
	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
1	1	2	1	0	0	0
2	1	0	0	0	4	0
3	1	0	4	0	0	0
4	1	0	3	0	0	0
5	0	2	3	0	0	0
6	2	2	1	1	2	0
7	3	2	1	0	1	0
8	2	0	0	0	0	0
9	1	0	0	0	4	0
10	0	2	0	2	1	0
11	4	2	1	0	2	0
12	3	1	0	0	0	0
13	1	0	0	0	0	0
14	0	1	1	0	3	0
15			1	0		
<b>Média</b>	<b>1,4</b>	<b>1,0</b>	<b>1,1</b>	<b>0,2</b>	<b>1,2</b>	<b>0,0</b>
<b>DPM</b>	<b>1,2</b>	<b>1,0</b>	<b>1,3</b>	<b>0,6</b>	<b>1,5</b>	<b>0,0</b>
<b>EPM</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,1</b>	<b>0,4</b>	<b>0,0</b>

Tabela 2B

<b>Mergulhar desprotegido</b>						
<b>Grupos Experimentais</b>						
<b>Sujeito</b>	<b>SAL/SAL</b>		<b>LH/SAL</b>		<b>LH/CPA</b>	
	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	1	0	0	0	0	0
6	1	0	0	0	3	0
7	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
11	0	0	1	0	0	0
12	0	0	1	0	0	0
13	1	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0
15	0	0				
<b>Média</b>	<b>0,3</b>	<b>0,0</b>	<b>0,1</b>	<b>0,0</b>	<b>0,2</b>	<b>0,0</b>
<b>DPM</b>	<b>0,5</b>	<b>0,0</b>	<b>0,4</b>	<b>0,0</b>	<b>0,8</b>	<b>0,0</b>
<b>EPM</b>	<b>0,1</b>	<b>0,0</b>	<b>0,1</b>	<b>0,0</b>	<b>0,2</b>	<b>0,0</b>

Tabela 2C

<b>Levantar total</b>						
<b>Grupos Experimentais</b>						
<b>Sujeito</b>	<b>SAL/SAL</b>		<b>LH/SAL</b>		<b>LH/CPA</b>	
	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
1	8	8	2	3	12	11
2	16	12	6	2	1	10
3	6	8	5	0	0	5
4	3	4	1	2	1	8
5	11	9	1	0	2	5
6	15	16	13	21	6	5
7	4	0	5	3	2	13
8	23	18	3	0	6	5
9	4	9	17	8	0	20
10	7	2	9	12	3	11
11	6	4	14	0	10	4
12	0	0	0	2	14	1
13	0	1	11	0	17	31
14	2	1	6	10	1	16
15	10	11				
<b>Média</b>	<b>7,7</b>	<b>6,9</b>	<b>6,6</b>	<b>4,5</b>	<b>5,4</b>	<b>10,4</b>
<b>DPM</b>	<b>6,4</b>	<b>5,8</b>	<b>5,4</b>	<b>6,2</b>	<b>5,7</b>	<b>7,9</b>
<b>EPM</b>	<b>1,7</b>	<b>1,5</b>	<b>1,4</b>	<b>1,7</b>	<b>1,5</b>	<b>2,1</b>

**APÊNDICE D** - Registro das medidas convencionais durante a exposição e a reexposição de camundongos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado - Experimento 2, com injeção crônica de Clorfeniramina (8mg/kg).

Tabela 3A a 3H - Medidas convencionais.

**Tabela 3A**

<b>SAL+SAL</b>	<b>Exposição</b>										
	<b>Sujeito</b>	<b>TE</b>	<b>EBA</b>	<b>EBF</b>	<b>TBA</b>	<b>TBF</b>	<b>TC</b>	<b>%EBA</b>	<b>%EBF</b>	<b>%TBA</b>	<b>%TBF</b>
1	16	7	9	73,37	127,08	99,55	43,75	56,25	24,46	42,36	33,18
2	12	6	6	67,62	93,24	139,14	50,00	50,00	22,54	31,08	46,38
3	9	3	6	70,83	151,73	77,44	33,33	66,67	23,61	50,58	25,81
4	7	4	3	83,67	68,30	148,03	57,14	42,86	27,89	22,77	49,34
5	9	1	8	5,31	131,89	162,80	11,11	88,89	1,77	43,96	54,27
6	1	1	0	262,36	0,00	37,64	100,00	0,00	87,45	0,00	12,55
7	15	3	12	20,75	195,74	83,51	20,00	80,00	6,92	65,25	27,84
8	13	4	9	30,98	132,44	136,58	30,77	69,23	10,33	44,15	45,53
9	12	3	9	34,28	164,05	101,67	25,00	75,00	11,43	54,68	33,89
10	14	7	7	92,91	83,58	123,52	50,00	50,00	30,97	27,86	41,17
11	10	1	9	3,05	214,00	82,96	10,00	90,00	1,02	71,33	27,65
12	11	3	8	41,97	160,58	97,45	27,27	72,73	13,99	53,53	32,48
<b>Média</b>	<b>10,75</b>	<b>3,58</b>	<b>7,17</b>	<b>65,59</b>	<b>126,88</b>	<b>107,52</b>	<b>38,20</b>	<b>61,80</b>	<b>21,86</b>	<b>42,29</b>	<b>35,84</b>
<b>DPM</b>	<b>4,05</b>	<b>2,15</b>	<b>3,16</b>	<b>68,87</b>	<b>58,82</b>	<b>35,63</b>	<b>24,72</b>	<b>24,72</b>	<b>22,96</b>	<b>19,61</b>	<b>11,88</b>
<b>EPM</b>	<b>1,17</b>	<b>0,62</b>	<b>0,91</b>	<b>19,88</b>	<b>16,98</b>	<b>10,29</b>	<b>7,14</b>	<b>7,14</b>	<b>6,63</b>	<b>5,66</b>	<b>3,43</b>

Tabela 3B

Sujeito	SAL+SAL			Reexposição							
	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	16	4	12	72,09	172,75	55,16	25,00	75,00	24,03	57,58	18,39
2	11	4	7	26,55	207,09	66,36	36,36	63,64	8,85	69,03	22,12
3	5	1	4	30,27	187,83	81,90	20,00	80,00	10,09	62,61	27,30
4	11	5	6	64,52	164,74	70,75	45,45	54,55	21,51	54,91	23,58
5	13	1	12	14,63	219,90	65,47	7,69	92,31	4,88	73,30	21,82
6	2	2	0	21,63	0,00	278,38	100,00	0,00	7,21	0,00	92,79
7	13	3	10	20,42	245,19	34,39	23,08	76,92	6,81	81,73	11,46
8	11	5	6	40,75	178,39	80,86	45,45	54,55	13,58	59,46	26,95
9	14	2	12	19,59	228,48	51,92	14,29	85,71	6,53	76,16	17,31
10	15	3	12	44,78	179,38	75,84	20,00	80,00	14,93	59,79	25,28
11	8	0	8	0,00	270,30	29,70	0,00	100,00	0,00	90,10	9,90
12	17	4	13	45,03	220,72	34,26	23,53	76,47	15,01	73,57	11,42
<b>Média</b>	<b>11,33</b>	<b>2,83</b>	<b>8,50</b>	<b>33,35</b>	<b>189,56</b>	<b>77,08</b>	<b>30,07</b>	<b>69,93</b>	<b>11,12</b>	<b>63,19</b>	<b>25,69</b>
<b>DPM</b>	<b>4,46</b>	<b>1,64</b>	<b>4,03</b>	<b>20,90</b>	<b>67,68</b>	<b>65,96</b>	<b>25,90</b>	<b>25,90</b>	<b>6,97</b>	<b>22,56</b>	<b>21,99</b>
<b>EPM</b>	<b>1,29</b>	<b>0,47</b>	<b>1,16</b>	<b>6,03</b>	<b>19,54</b>	<b>19,04</b>	<b>7,48</b>	<b>7,48</b>	<b>2,01</b>	<b>6,51</b>	<b>6,35</b>

Tabela 3C

Sujeito	SAL+CPA			Exposição							
	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	12	4	8	30,78	116,11	153,11	33,33	66,67	10,26	38,70	51,04
2	13	3	10	18,27	157,89	123,84	23,08	76,92	6,09	52,63	41,28
3	10	5	5	61,14	51,03	187,83	50,00	50,00	20,38	17,01	62,61
4	13	3	10	28,38	204,72	66,91	23,08	76,92	9,46	68,24	22,30
5	9	1	8	8,67	98,52	192,81	11,11	88,89	2,89	32,84	64,27
6	3	0	3	0,00	46,64	253,36	0,00	100,00	0,00	15,55	84,45
7	10	1	9	5,58	100,25	194,17	10,00	90,00	1,86	33,42	64,72
8	15	4	11	33,09	183,41	83,50	26,67	73,33	11,03	61,14	27,83
9	9	0	9	0,00	133,99	166,02	0,00	100,00	0,00	44,66	55,34
10	14	3	11	31,38	140,99	127,64	21,43	78,57	10,46	47,00	42,55
11	15	4	11	75,86	87,92	136,22	26,67	73,33	25,29	29,31	45,41
12	14	5	9	43,55	103,94	152,52	35,71	64,29	14,52	34,65	50,84
13	9	3	6	57,98	113,72	128,30	33,33	66,67	19,33	37,91	42,77
14	12	4	8	50,80	74,02	175,18	33,33	66,67	16,93	24,67	58,39
<b>Média</b>	<b>11,29</b>	<b>2,86</b>	<b>8,43</b>	<b>31,82</b>	<b>115,22</b>	<b>152,96</b>	<b>23,41</b>	<b>76,59</b>	<b>10,61</b>	<b>38,41</b>	<b>50,99</b>
<b>DPM</b>	<b>3,24</b>	<b>1,70</b>	<b>2,38</b>	<b>23,91</b>	<b>45,91</b>	<b>47,92</b>	<b>14,16</b>	<b>14,16</b>	<b>7,97</b>	<b>15,30</b>	<b>15,97</b>
<b>EPM</b>	<b>0,87</b>	<b>0,46</b>	<b>0,64</b>	<b>6,39</b>	<b>12,27</b>	<b>12,81</b>	<b>3,78</b>	<b>3,78</b>	<b>2,13</b>	<b>4,09</b>	<b>4,27</b>

Tabela 3D

Sujeito	SAL+CPA			Reexposição							
	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	9	1	8	3,48	243,28	53,24	11,11	88,89	1,16	81,09	17,75
2	14	0	14	0,00	224,67	75,33	0,00	100,00	0,00	74,89	25,11
3	12	1	11	8,03	160,49	131,48	8,33	91,67	2,68	53,50	43,83
4	11	4	7	51,72	217,31	30,97	36,36	63,64	17,24	72,44	10,32
5	16	1	15	6,36	196,94	96,71	6,25	93,75	2,12	65,65	32,24
6	3	0	3	0,00	42,31	257,69	0,00	100,00	0,00	14,10	85,90
7	20	1	19	3,30	217,78	78,92	5,00	95,00	1,10	72,59	26,31
8	11	1	10	5,83	232,64	61,53	9,09	90,91	1,94	77,55	20,51
9	11	3	8	22,28	154,02	123,70	27,27	72,73	7,43	51,34	41,23
10	13	3	10	32,13	154,19	113,69	23,08	76,92	10,71	51,40	37,90
11	14	6	8	66,05	89,72	144,24	42,86	57,14	22,02	29,91	48,08
12	14	1	13	6,45	158,72	134,83	7,14	92,86	2,15	52,91	44,94
13	12	6	6	104,80	120,42	74,78	50,00	50,00	34,93	40,14	24,93
14	8	5	3	51,58	38,70	209,72	62,50	37,50	17,19	12,90	69,91
<b>Média</b>	<b>12,00</b>	<b>2,36</b>	<b>9,64</b>	<b>25,86</b>	<b>160,80</b>	<b>113,34</b>	<b>20,64</b>	<b>79,36</b>	<b>8,62</b>	<b>53,60</b>	<b>37,78</b>
<b>DPM</b>	<b>3,94</b>	<b>2,13</b>	<b>4,52</b>	<b>31,69</b>	<b>67,66</b>	<b>61,68</b>	<b>20,13</b>	<b>20,13</b>	<b>10,56</b>	<b>22,55</b>	<b>20,56</b>
<b>EPM</b>	<b>1,05</b>	<b>0,57</b>	<b>1,21</b>	<b>8,47</b>	<b>18,08</b>	<b>16,48</b>	<b>5,38</b>	<b>5,38</b>	<b>2,82</b>	<b>6,03</b>	<b>5,49</b>

Tabela 3E

CPA+CPA			Exposição								
Sujeito	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	2	0	2	0,00	21,55	278,45	0,00	100,00	0,00	7,18	92,82
2	11	3	8	7,89	229,07	63,04	27,27	72,73	2,63	76,36	21,01
3	12	3	9	48,11	134,80	117,10	25,00	75,00	16,04	44,93	39,03
4	14	4	10	107,12	113,31	79,57	28,57	71,43	35,71	37,77	26,52
5	9	3	6	62,94	138,17	98,89	33,33	66,67	20,98	46,06	32,96
6	14	4	10	50,31	108,61	141,07	28,57	71,43	16,77	36,20	47,02
7	10	5	5	141,28	106,74	51,98	50,00	50,00	47,09	35,58	17,33
8	10	4	6	46,48	103,22	150,30	40,00	60,00	15,49	34,41	50,10
9	12	1	11	6,86	194,47	98,67	8,33	91,67	2,29	64,82	32,89
10	5	4	1	125,83	24,55	149,63	80,00	20,00	41,94	8,18	49,88
11	15	3	12	8,80	133,58	157,62	20,00	80,00	2,93	44,53	52,54
12	22	10	12	117,64	96,62	85,74	45,45	54,55	39,21	32,21	28,58
13	11	4	7	59,99	97,06	142,95	36,36	63,64	20,00	32,35	47,65
14	11	1	10	13,59	226,67	59,74	9,09	90,91	4,53	75,56	19,91
15	11	0	11	0,00	198,72	101,28	0,00	100,00	0,00	66,24	33,76
<b>Média</b>	<b>11,27</b>	<b>3,27</b>	<b>8,00</b>	<b>53,12</b>	<b>128,47</b>	<b>118,40</b>	<b>28,80</b>	<b>71,20</b>	<b>17,71</b>	<b>42,82</b>	<b>39,47</b>
<b>DPM</b>	<b>4,46</b>	<b>2,43</b>	<b>3,44</b>	<b>49,07</b>	<b>62,78</b>	<b>56,58</b>	<b>20,89</b>	<b>20,89</b>	<b>16,36</b>	<b>20,93</b>	<b>18,86</b>
<b>EPM</b>	<b>1,15</b>	<b>0,63</b>	<b>0,89</b>	<b>12,67</b>	<b>16,21</b>	<b>14,61</b>	<b>5,39</b>	<b>5,39</b>	<b>4,22</b>	<b>5,40</b>	<b>4,87</b>

Tabela 3F

CPA+CPA			Reexposição								
Sujeito	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	1	0	1	0,00	203,53	96,47	0,00	100,00	0,00	67,84	32,16
2	6	0	6	0,00	291,66	8,34	0,00	100,00	0,00	97,22	2,78
3	6	0	6	0,00	273,25	26,75	0,00	100,00	0,00	91,08	8,92
4	14	5	9	28,14	123,64	148,22	35,71	64,29	9,38	41,21	49,41
5	5	2	3	31,42	157,35	111,23	40,00	60,00	10,47	52,45	37,08
6	10	4	6	58,53	105,42	136,04	40,00	60,00	19,51	35,14	45,35
7	5	2	3	86,09	179,77	34,14	40,00	60,00	28,70	59,92	11,38
8	9	4	5	55,20	166,50	78,30	44,44	55,56	18,40	55,50	26,10
9	2	0	2	0,00	283,59	16,41	0,00	100,00	0,00	94,53	5,47
10	9	2	7	26,52	229,41	44,08	22,22	77,78	8,84	76,47	14,69
11	7	0	7	0,00	257,23	42,77	0,00	100,00	0,00	85,74	14,26
12	19	11	8	128,48	101,43	70,08	57,89	42,11	42,83	33,81	23,36
13	10	1	9	0,98	239,79	59,23	10,00	90,00	0,33	79,93	19,74
14	4	0	4	0,00	291,59	8,41	0,00	100,00	0,00	97,20	2,80
15	7	2	5	16,88	155,72	127,41	28,57	71,43	5,63	51,91	42,47
<b>Média</b>	<b>7,60</b>	<b>2,20</b>	<b>5,40</b>	<b>28,82</b>	<b>203,99</b>	<b>67,19</b>	<b>21,26</b>	<b>78,74</b>	<b>9,61</b>	<b>68,00</b>	<b>22,40</b>
<b>DPM</b>	<b>4,58</b>	<b>2,96</b>	<b>2,44</b>	<b>38,46</b>	<b>67,85</b>	<b>47,27</b>	<b>20,76</b>	<b>20,76</b>	<b>12,82</b>	<b>22,62</b>	<b>15,76</b>
<b>EPM</b>	<b>1,18</b>	<b>0,76</b>	<b>0,63</b>	<b>9,93</b>	<b>17,52</b>	<b>12,20</b>	<b>5,36</b>	<b>5,36</b>	<b>3,31</b>	<b>5,84</b>	<b>4,07</b>

Tabela 3G

CPA+SAL			Exposição								
Sujeito	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	6	4	2	235,63	35,66	28,72	66,67	33,33	78,54	11,89	9,57
2	6	3	3	19,96	45,19	234,86	50,00	50,00	6,65	15,06	78,29
3	12	3	9	43,80	146,06	110,14	25,00	75,00	14,60	48,69	36,71
4	11	4	7	51,92	115,28	132,80	36,36	63,64	17,31	38,43	44,27
5	12	4	8	100,14	106,81	93,05	33,33	66,67	33,38	35,60	31,02
6	17	9	8	104,42	111,72	83,86	52,94	47,06	34,81	37,24	27,95
7	4	1	3	19,77	191,36	88,87	25,00	75,00	6,59	63,79	29,62
8	12	2	10	90,56	136,50	72,94	16,67	83,33	30,19	45,50	24,31
9	15	5	10	29,22	125,95	144,83	33,33	66,67	9,74	41,98	48,28
10	10	3	7	30,17	123,58	146,25	30,00	70,00	10,06	41,19	48,75
11	12	6	6	69,39	111,67	118,93	50,00	50,00	23,13	37,22	39,64
12	18	4	14	22,09	130,56	147,35	22,22	77,78	7,36	43,52	49,12
13	4	2	2	18,11	13,70	268,19	50,00	50,00	6,04	4,57	89,40
14	9	3	6	29,19	121,31	149,50	33,33	66,67	9,73	40,44	49,83
15	8	0	8	0,00	132,01	167,99	0,00	100,00	0,00	44,00	56,00
<b>Média</b>	<b>10,40</b>	<b>3,53</b>	<b>6,87</b>	<b>57,62</b>	<b>109,82</b>	<b>132,55</b>	<b>34,99</b>	<b>65,01</b>	<b>19,21</b>	<b>36,61</b>	<b>44,18</b>
<b>DPM</b>	<b>4,32</b>	<b>2,13</b>	<b>3,36</b>	<b>58,86</b>	<b>45,62</b>	<b>60,84</b>	<b>16,82</b>	<b>16,82</b>	<b>19,62</b>	<b>15,21</b>	<b>20,28</b>
<b>EPM</b>	<b>1,12</b>	<b>0,55</b>	<b>0,87</b>	<b>15,20</b>	<b>11,78</b>	<b>15,71</b>	<b>4,34</b>	<b>4,34</b>	<b>5,07</b>	<b>3,93</b>	<b>5,24</b>

Tabela 3H

Sujeito	CPA+SAL			Reexposição							
	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	10	4	6	65,61	171,02	63,37	40,00	60,00	21,87	57,01	21,12
2	3	1	2	4,80	69,45	225,75	33,33	66,67	1,60	23,15	75,25
3	5	2	3	21,44	255,94	22,63	40,00	60,00	7,15	85,31	7,54
4	13	4	9	38,25	179,17	82,58	30,77	69,23	12,75	59,72	27,53
5	10	7	3	121,02	46,22	132,76	70,00	30,00	40,34	15,41	44,25
6	13	6	7	73,17	124,50	102,33	46,15	53,85	24,39	41,50	34,11
7	8	2	6	38,49	238,42	23,09	25,00	75,00	12,83	79,47	7,70
8	6	3	3	51,58	51,22	197,20	50,00	50,00	17,19	17,07	65,73
9	4	0	4	0,00	265,42	34,58	0,00	100,00	0,00	88,47	11,53
10	14	5	9	60,67	154,41	84,92	35,71	64,29	20,22	51,47	28,31
11	9	1	8	13,73	254,59	31,67	11,11	88,89	4,58	84,86	10,56
12	16	2	14	19,94	216,60	63,46	12,50	87,50	6,65	72,20	21,15
13	4	1	3	2,88	279,28	17,84	25,00	75,00	0,96	93,09	5,95
14	8	1	7	4,75	264,38	30,88	12,50	87,50	1,58	88,13	10,29
15	2	1	1	2,81	45,55	251,64	50,00	50,00	0,94	15,18	83,88
<b>Média</b>	<b>8,33</b>	<b>2,67</b>	<b>5,67</b>	<b>34,61</b>	<b>174,41</b>	<b>90,98</b>	<b>32,14</b>	<b>67,86</b>	<b>11,54</b>	<b>58,14</b>	<b>30,33</b>
<b>DPM</b>	<b>4,34</b>	<b>2,09</b>	<b>3,46</b>	<b>34,57</b>	<b>88,03</b>	<b>77,32</b>	<b>18,43</b>	<b>18,43</b>	<b>11,52</b>	<b>29,34</b>	<b>25,77</b>
<b>EPM</b>	<b>1,12</b>	<b>0,54</b>	<b>0,89</b>	<b>8,93</b>	<b>22,73</b>	<b>19,96</b>	<b>4,76</b>	<b>4,76</b>	<b>2,98</b>	<b>7,58</b>	<b>6,65</b>

**APÊNDICE E** - Registro das medidas etológicas durante a exposição e a reexposição de camundongos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado - Experimento 2, com injeção crônica de Clorfeniramina (8mg/kg).

Tabela 4A a 4E - Medidas etológicas.

**Tabela 4A**

<b>Esticar desprotegido</b>								
<b>Grupos Experimentais</b>								
<b>Sujeito</b>	<b>SAL+SAL</b>		<b>SAL+CPA</b>		<b>CPA+CPA</b>		<b>CPA+SAL</b>	
	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
1	4	4	1	0	0	0	3	1
2	5	2	1	1	3	0	0	0
3	4	0	2	0	1	0	2	1
4	1	1	1	4	6	0	3	3
5	0	2	0	1	2	1	1	0
6	2	1	0	0	2	2	3	1
7	4	2	0	1	4	0	0	1
8	2	2	3	0	2	2	3	3
9	1	0	0	1	0	0	2	0
10	5	2	3	4	2	1	1	2
11	2	0	2	4	4	0	1	1
12	2	1	1	1	8	9	3	1
13			2	9	1	0	0	0
14			4	2	1	0	1	0
15					0	3	0	0
<b>Média</b>	<b>2,7</b>	<b>1,4</b>	<b>1,4</b>	<b>2,0</b>	<b>2,4</b>	<b>1,2</b>	<b>1,5</b>	<b>0,9</b>
<b>DPM</b>	<b>1,7</b>	<b>1,2</b>	<b>1,3</b>	<b>2,5</b>	<b>2,3</b>	<b>2,4</b>	<b>1,2</b>	<b>1,0</b>
<b>EPM</b>	<b>0,5</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,7</b>	<b>0,6</b>	<b>0,6</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>

Tabela 4B

<b>Mergulhar desprotegido</b>								
<b>Grupos Experimentais</b>								
<b>Sujeito</b>	<b>SAL+SAL</b>		<b>SAL+CPA</b>		<b>CPA+CPA</b>		<b>CPA+SAL</b>	
	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
1	3	0	0	0	0	0	1	0
2	2	1	0	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	4	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	4
6	0	0	0	0	1	2	5	2
7	1	0	0	0	3	0	0	0
8	0	0	0	0	1	0	0	0
9	0	0	0	2	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	1	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	1	1	0
13			0	1	0	0	0	0
14			0	0	0	0	0	0
15					0	0	0	0
<b>Média</b>	<b>0,6</b>	<b>0,1</b>	<b>0,0</b>	<b>0,2</b>	<b>0,6</b>	<b>0,2</b>	<b>0,5</b>	<b>0,4</b>
<b>DPM</b>	<b>1,0</b>	<b>0,3</b>	<b>0,0</b>	<b>0,6</b>	<b>1,2</b>	<b>0,6</b>	<b>1,3</b>	<b>1,1</b>
<b>EPM</b>	<b>0,3</b>	<b>0,1</b>	<b>0,0</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>

Tabela 4C

Levantar total								
Grupos Experimentais								
Sujeito	SAL+SAL		SAL+CPA		CPA+CPA		CPA+SAL	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
1	8	13	6	1	0	1	1	4
2	9	15	11	14	6	8	2	0
3	5	1	0	2	7	3	3	0
4	1	0	10	8	5	7	15	14
5	3	5	2	9	1	0	7	0
6	0	0	0	0	11	1	9	6
7	14	12	2	9	0	0	3	4
8	13	9	2	2	3	6	5	1
9	0	0	0	1	1	0	2	17
10	0	0	6	3	0	1	7	12
11	15	12	2	1	9	10	10	9
12	11	10	3	0	14	17	6	16
13			3	8	7	20	1	5
14			0	0	9	7	9	6
15					13	5	2	0
<b>Média</b>	<b>6,6</b>	<b>6,4</b>	<b>3,4</b>	<b>4,1</b>	<b>5,7</b>	<b>5,7</b>	<b>5,5</b>	<b>6,3</b>
<b>DPM</b>	<b>5,8</b>	<b>6,0</b>	<b>3,6</b>	<b>4,5</b>	<b>4,8</b>	<b>6,2</b>	<b>4,1</b>	<b>6,0</b>
<b>EPM</b>	<b>1,7</b>	<b>1,7</b>	<b>1,0</b>	<b>1,2</b>	<b>1,2</b>	<b>1,6</b>	<b>1,0</b>	<b>1,6</b>

**APÊNDICE F** - Registro das medidas convencionais durante a exposição e a reexposição de camundongos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado - Experimento 2, com injeção crônica de Clorfeniramina (16mg/kg).

Tabela 5A a 5H - Medidas convencionais

**Tabela 5A**

<b>SAL+SAL</b>	<b>Exposição</b>										
	<b>Sujeito</b>	<b>TE</b>	<b>EBA</b>	<b>EBF</b>	<b>TBA</b>	<b>TBF</b>	<b>TC</b>	<b>%EBA</b>	<b>%EBF</b>	<b>%TBA</b>	<b>%TBF</b>
1	8	0	8	0,00	162,94	137,06	0,00	100,00	0,00	54,31	45,69
2	17	7	10	67,88	128,64	103,49	41,18	58,82	22,63	42,88	34,50
3	3	1	2	14,03	24,64	261,33	33,33	66,67	4,68	8,21	87,11
4	9	3	6	116,80	114,06	69,14	33,33	66,67	38,93	38,02	23,05
5	9	2	7	14,19	157,84	127,97	22,22	77,78	4,73	52,61	42,66
6	10	4	6	46,02	135,28	118,70	40,00	60,00	15,34	45,09	39,57
7	26	13	13	143,48	121,90	34,62	50,00	50,00	47,83	40,63	11,54
8	12	5	7	50,77	136,82	112,42	41,67	58,33	16,92	45,61	37,47
9	7	3	4	27,19	96,58	176,23	42,86	57,14	9,06	32,19	58,74
10	10	5	5	78,55	69,10	152,36	50,00	50,00	26,18	23,03	50,79
11	2	0	2	0,00	129,70	170,30	0,00	100,00	0,00	43,23	56,77
12	1	1	0	270,84	0,00	29,16	100,00	0,00	90,28	0,00	9,72
13	19	4	15	34,33	170,36	95,31	21,05	78,95	11,44	56,79	31,77
14	15	6	9	78,28	149,27	72,45	40,00	60,00	26,09	49,76	24,15
<b>Média</b>	<b>10,57</b>	<b>3,86</b>	<b>6,71</b>	<b>67,31</b>	<b>114,08</b>	<b>118,61</b>	<b>36,83</b>	<b>63,17</b>	<b>22,44</b>	<b>38,03</b>	<b>39,54</b>
<b>DPM</b>	<b>6,90</b>	<b>3,42</b>	<b>4,18</b>	<b>72,36</b>	<b>50,79</b>	<b>61,00</b>	<b>24,24</b>	<b>24,24</b>	<b>24,12</b>	<b>16,93</b>	<b>20,33</b>
<b>EPM</b>	<b>1,84</b>	<b>0,91</b>	<b>1,12</b>	<b>19,34</b>	<b>13,57</b>	<b>16,30</b>	<b>6,48</b>	<b>6,48</b>	<b>6,45</b>	<b>4,52</b>	<b>5,43</b>

Tabela 5B

Sujeito	SAL+SAL			Reexposição							
	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	4	0	4	0,00	216,10	83,90	0,00	100,00	0,00	72,03	27,97
2	10	4	6	33,47	137,31	129,22	40,00	60,00	11,16	45,77	43,07
3	12	4	8	47,17	136,26	116,57	33,33	66,67	15,72	45,42	38,86
4	11	4	7	42,31	189,40	68,28	36,36	63,64	14,10	63,13	22,76
5	11	3	8	19,75	241,32	38,94	27,27	72,73	6,58	80,44	12,98
6	15	6	9	62,58	195,08	42,34	40,00	60,00	20,86	65,03	14,11
7	33	19	14	115,32	115,80	68,88	57,58	42,42	38,44	38,60	22,96
8	9	1	8	29,27	160,53	110,20	11,11	88,89	9,76	53,51	36,73
9	11	2	9	10,08	216,13	73,80	18,18	81,82	3,36	72,04	24,60
10	2	0	2	0,00	52,84	247,16	0,00	100,00	0,00	17,61	82,39
11	7	3	4	31,47	120,08	148,45	42,86	57,14	10,49	40,03	49,48
12	9	6	3	170,44	49,06	80,50	66,67	33,33	56,81	16,35	26,83
13	17	1	16	11,86	249,50	38,64	5,88	94,12	3,95	83,17	12,88
14	14	2	12	19,92	241,65	38,42	14,29	85,71	6,64	80,55	12,81
<b>Média</b>	<b>11,79</b>	<b>3,93</b>	<b>7,86</b>	<b>42,40</b>	<b>165,79</b>	<b>91,81</b>	<b>28,11</b>	<b>71,89</b>	<b>14,13</b>	<b>55,26</b>	<b>30,60</b>
<b>DPM</b>	<b>7,30</b>	<b>4,75</b>	<b>4,07</b>	<b>47,32</b>	<b>66,58</b>	<b>56,98</b>	<b>20,76</b>	<b>20,76</b>	<b>15,77</b>	<b>22,19</b>	<b>18,99</b>
<b>EPM</b>	<b>1,95</b>	<b>1,27</b>	<b>1,09</b>	<b>12,65</b>	<b>17,79</b>	<b>15,23</b>	<b>5,55</b>	<b>5,55</b>	<b>4,22</b>	<b>5,93</b>	<b>5,08</b>

Tabela 5C

SAL+CPA			Exposição								
Sujeito	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	5	1	4	37,73	235,94	26,33	20,00	80,00	12,58	78,65	8,78
2	10	0	10	0,00	262,69	37,31	0,00	100,00	0,00	87,56	12,44
3	15	4	11	60,94	171,50	67,57	26,67	73,33	20,31	57,17	22,52
4	11	1	10	11,45	218,87	69,68	9,09	90,91	3,82	72,96	23,23
5	6	2	4	15,69	137,48	146,83	33,33	66,67	5,23	45,83	48,94
6	20	2	18	8,33	219,82	71,86	10,00	90,00	2,78	73,27	23,95
7	5	5	0	71,45	0,00	228,55	100,00	0,00	23,82	0,00	76,18
8	21	9	12	75,11	100,94	123,96	42,86	57,14	25,04	33,65	41,32
9	15	3	12	11,95	201,83	86,22	20,00	80,00	3,98	67,28	28,74
10	6	1	5	20,58	170,23	109,19	16,67	83,33	6,86	56,74	36,40
11	3	0	3	0,00	184,83	115,17	0,00	100,00	0,00	61,61	38,39
<b>Média</b>	<b>10,64</b>	<b>2,55</b>	<b>8,09</b>	<b>28,48</b>	<b>173,10</b>	<b>98,42</b>	<b>25,33</b>	<b>74,67</b>	<b>9,49</b>	<b>57,70</b>	<b>32,81</b>
<b>DPM</b>	<b>6,31</b>	<b>2,66</b>	<b>5,28</b>	<b>28,24</b>	<b>73,26</b>	<b>56,47</b>	<b>28,04</b>	<b>28,04</b>	<b>9,41</b>	<b>24,42</b>	<b>18,82</b>
<b>EPM</b>	<b>1,90</b>	<b>0,80</b>	<b>1,59</b>	<b>8,52</b>	<b>22,09</b>	<b>17,03</b>	<b>8,45</b>	<b>8,45</b>	<b>2,84</b>	<b>7,36</b>	<b>5,68</b>

Tabela 5D

Sujeito	SAL+CPA			Reexposição							
	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	4	0	4	0,00	263,61	36,39	0,00	100,00	0,00	87,87	12,13
2	17	0	17	0,00	246,01	53,99	0,00	100,00	0,00	82,00	18,00
3	19	3	16	30,39	215,10	54,51	15,79	84,21	10,13	71,70	18,17
4	20	1	19	3,44	282,00	14,56	5,00	95,00	1,15	94,00	4,85
5	8	0	8	0,00	162,33	137,67	0,00	100,00	0,00	54,11	45,89
6	18	4	14	23,95	204,43	71,62	22,22	77,78	7,98	68,14	23,87
7	8	0	8	0,00	226,11	73,89	0,00	100,00	0,00	75,37	24,63
8	6	2	4	17,19	94,99	187,83	33,33	66,67	5,73	31,66	62,61
9	18	2	16	16,08	212,14	71,78	11,11	88,89	5,36	70,71	23,93
10	10	0	10	0,00	227,83	72,17	0,00	100,00	0,00	75,94	24,06
11	11	0	11	0,00	245,09	54,91	0,00	100,00	0,00	81,70	18,30
<b>Média</b>	<b>12,64</b>	<b>1,09</b>	<b>11,55</b>	<b>8,28</b>	<b>216,33</b>	<b>75,39</b>	<b>7,95</b>	<b>92,05</b>	<b>2,76</b>	<b>72,11</b>	<b>25,13</b>
<b>DPM</b>	<b>5,85</b>	<b>1,45</b>	<b>5,22</b>	<b>11,44</b>	<b>51,27</b>	<b>48,06</b>	<b>11,43</b>	<b>11,43</b>	<b>3,81</b>	<b>17,09</b>	<b>16,02</b>
<b>EPM</b>	<b>1,76</b>	<b>0,44</b>	<b>1,57</b>	<b>3,45</b>	<b>15,46</b>	<b>14,49</b>	<b>3,45</b>	<b>3,45</b>	<b>1,15</b>	<b>5,15</b>	<b>4,83</b>

Tabela 5E

Sujeito	CPA+CPA			Exposição							
	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	13	3	10	45,81	173,08	81,11	23,08	76,92	15,27	57,69	27,04
2	20	9	11	67,14	134,14	98,72	45,00	55,00	22,38	44,71	32,91
3	14	5	9	49,03	139,45	111,52	35,71	64,29	16,34	46,48	37,17
4	8	3	5	22,73	113,33	163,94	37,50	62,50	7,58	37,78	54,65
5	12	5	7	71,41	134,04	94,56	41,67	58,33	23,80	44,68	31,52
6	23	15	8	152,04	66,50	81,46	65,22	34,78	50,68	22,17	27,15
7	8	2	6	12,94	241,20	45,86	25,00	75,00	4,31	80,40	15,29
8	12	5	7	59,43	94,40	146,17	41,67	58,33	19,81	31,47	48,72
9	2	2	0	18,33	0,00	281,67	100,00	0,00	6,11	0,00	93,89
10	16	4	12	76,77	163,39	59,84	25,00	75,00	25,59	54,46	19,95
11	7	0	7	0,00	129,16	170,84	0,00	100,00	0,00	43,05	56,95
12	8	5	3	90,44	84,36	125,20	62,50	37,50	30,15	28,12	41,73
<b>Média</b>	<b>11,92</b>	<b>4,83</b>	<b>7,08</b>	<b>55,51</b>	<b>122,75</b>	<b>121,74</b>	<b>41,86</b>	<b>58,14</b>	<b>18,50</b>	<b>40,92</b>	<b>40,58</b>
<b>DPM</b>	<b>5,87</b>	<b>3,90</b>	<b>3,37</b>	<b>41,43</b>	<b>59,84</b>	<b>63,69</b>	<b>25,39</b>	<b>25,39</b>	<b>13,81</b>	<b>19,95</b>	<b>21,23</b>
<b>EPM</b>	<b>1,69</b>	<b>1,13</b>	<b>0,97</b>	<b>11,96</b>	<b>17,27</b>	<b>18,38</b>	<b>7,33</b>	<b>7,33</b>	<b>3,99</b>	<b>5,76</b>	<b>6,13</b>

Tabela 5F

CPA+CPA		Reexposição									
Sujeito	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	18	3	15	35,41	222,86	41,73	16,67	83,33	11,80	74,29	13,91
2	12	2	10	24,44	231,39	44,17	16,67	83,33	8,15	77,13	14,72
3	12	3	9	32,70	173,86	93,44	25,00	75,00	10,90	57,95	31,15
4	11	0	11	0,00	242,77	57,24	0,00	100,00	0,00	80,92	19,08
5	16	5	11	44,99	207,36	47,65	31,25	68,75	15,00	69,12	15,88
6	15	5	10	33,53	143,64	122,83	33,33	66,67	11,18	47,88	40,94
7	15	1	14	6,41	255,20	38,39	6,67	93,33	2,14	85,07	12,80
8	8	1	7	3,73	269,52	26,75	12,50	87,50	1,24	89,84	8,92
9	10	0	10	0,00	239,52	60,49	0,00	100,00	0,00	79,84	20,16
10	10	2	8	23,86	200,94	75,20	20,00	80,00	7,95	66,98	25,07
11	15	1	14	22,00	192,61	85,39	6,67	93,33	7,33	64,20	28,46
12	1	0	1	0,00	10,73	289,27	0,00	100,00	0,00	3,58	96,42
<b>Média</b>	<b>11,92</b>	<b>1,92</b>	<b>10,00</b>	<b>18,92</b>	<b>199,20</b>	<b>81,88</b>	<b>14,06</b>	<b>85,94</b>	<b>6,31</b>	<b>66,40</b>	<b>27,29</b>
<b>DPM</b>	<b>4,52</b>	<b>1,78</b>	<b>3,74</b>	<b>16,18</b>	<b>69,13</b>	<b>70,76</b>	<b>11,83</b>	<b>11,83</b>	<b>5,39</b>	<b>23,04</b>	<b>23,59</b>
<b>EPM</b>	<b>1,31</b>	<b>0,51</b>	<b>1,08</b>	<b>4,67</b>	<b>19,95</b>	<b>20,43</b>	<b>3,42</b>	<b>3,42</b>	<b>1,56</b>	<b>6,65</b>	<b>6,81</b>

Tabela 5G

CPA+SAL		Exposição									
Sujeito	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	12	1	11	10,31	253,83	35,86	8,33	91,67	3,44	84,61	11,95
2	12	4	8	50,30	169,16	80,55	33,33	66,67	16,77	56,39	26,85
3	8	2	6	12,58	188,69	98,73	25,00	75,00	4,19	62,90	32,91
4	7	4	3	67,17	121,84	110,98	57,14	42,86	22,39	40,61	36,99
5	33	17	16	133,96	122,54	43,51	51,52	48,48	44,65	40,85	14,50
6	15	7	8	121,41	113,35	65,25	46,67	53,33	40,47	37,78	21,75
7	9	2	7	16,95	242,47	40,58	22,22	77,78	5,65	80,82	13,53
8	6	2	4	19,67	70,36	209,97	33,33	66,67	6,56	23,45	69,99
9	10	3	7	29,33	187,14	83,53	30,00	70,00	9,78	62,38	27,84
10	10	3	7	15,27	212,06	72,67	30,00	70,00	5,09	70,69	24,22
11	11	4	7	29,39	127,88	142,73	36,36	63,64	9,80	42,63	47,58
<b>Média</b>	<b>12,09</b>	<b>4,45</b>	<b>7,64</b>	<b>46,03</b>	<b>164,48</b>	<b>89,49</b>	<b>33,99</b>	<b>66,01</b>	<b>15,34</b>	<b>54,83</b>	<b>29,83</b>
<b>DPM</b>	<b>7,38</b>	<b>4,46</b>	<b>3,47</b>	<b>43,95</b>	<b>58,17</b>	<b>51,25</b>	<b>13,86</b>	<b>13,86</b>	<b>14,65</b>	<b>19,39</b>	<b>17,08</b>
<b>EPM</b>	<b>2,23</b>	<b>1,34</b>	<b>1,05</b>	<b>13,25</b>	<b>17,54</b>	<b>15,45</b>	<b>4,18</b>	<b>4,18</b>	<b>4,42</b>	<b>5,85</b>	<b>5,15</b>

Tabela 5H

Sujeito	CPA+SAL			Reexposição							
	TE	EBA	EBF	TBA	TBF	TC	%EBA	%EBF	%TBA	%TBF	%TC
1	10	2	8	15,70	246,96	37,34	20,00	80,00	5,23	82,32	12,45
2	12	2	10	22,26	248,91	28,83	16,67	83,33	7,42	82,97	9,61
3	4	1	3	46,77	134,05	119,19	25,00	75,00	15,59	44,68	39,73
4	6	0	6	0,00	272,29	27,71	0,00	100,00	0,00	90,76	9,24
5	44	16	28	77,90	164,16	57,94	36,36	63,64	25,97	54,72	19,31
6	6	2	4	32,06	182,45	85,49	33,33	66,67	10,69	60,82	28,50
7	15	3	12	32,42	209,68	57,90	20,00	80,00	10,81	69,89	19,30
8	1	0	1	0,00	266,02	33,98	0,00	100,00	0,00	88,67	11,33
9	15	1	14	4,66	265,03	30,31	6,67	93,33	1,55	88,34	10,10
10	10	2	8	10,75	235,42	53,83	20,00	80,00	3,58	78,47	17,94
11	16	2	14	9,31	253,76	36,92	12,50	87,50	3,10	84,59	12,31
<b>Média</b>	<b>12,64</b>	<b>2,82</b>	<b>9,82</b>	<b>22,89</b>	<b>225,34</b>	<b>51,77</b>	<b>17,32</b>	<b>82,68</b>	<b>7,63</b>	<b>75,11</b>	<b>17,26</b>
<b>DPM</b>	<b>11,48</b>	<b>4,47</b>	<b>7,41</b>	<b>23,53</b>	<b>46,40</b>	<b>28,41</b>	<b>11,99</b>	<b>11,99</b>	<b>7,84</b>	<b>15,47</b>	<b>9,47</b>
<b>EPM</b>	<b>3,46</b>	<b>1,35</b>	<b>2,24</b>	<b>7,09</b>	<b>13,99</b>	<b>8,57</b>	<b>3,61</b>	<b>3,61</b>	<b>2,36</b>	<b>4,66</b>	<b>2,86</b>

**APÊNDICE G** - Registro das medidas etológicas durante a exposição e a reexposição de camundongos submetidos ao Labirinto em Cruz Elevado - Experimento 2, com injeção crônica de Clorfeniramina (16mg/kg).

Tabela 6A a 6E - Medidas etológicas.

**Tabela 6A**

<b>Esticar desprotegido</b>								
<b>Grupos Experimentais</b>								
<b>Sujeito</b>	<b>SAL+SAL</b>		<b>SAL+CPA</b>		<b>CPA+CPA</b>		<b>CPA+SAL</b>	
	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
1	0	0	0	0	0	2	0	0
2	0	0	0	0	1	0	0	1
3	0	0	0	0	0	1	0	0
4	0	0	1	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	2	0	0
6	0	0	0	1	3	1	2	0
7	1	0	1	0	1	0	0	1
8	0	0	1	1	1	0	1	0
9	2	0	0	1	1	0	2	0
10	3	0	0	0	2	1	0	1
11	0	0	0	0	0	0	1	1
12	0	0			1	0		
13	0	0						
14	1	0						
<b>Média</b>	<b>0,5</b>	<b>0,0</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,8</b>	<b>0,6</b>	<b>0,5</b>	<b>0,4</b>
<b>DPM</b>	<b>0,9</b>	<b>0,0</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>	<b>0,9</b>	<b>0,8</b>	<b>0,8</b>	<b>0,5</b>
<b>EPM</b>	<b>0,3</b>	<b>0,0</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>

Tabela 6B

Mergulhar desprotegido								
Grupos Experimentais								
Sujeito	SAL+SAL		SAL+CPA		CPA+CPA		CPA+SAL	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
1	0	0	0	0	1	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	2	0	0	0
5	0	1	0	0	1	0	5	2
6	0	1	0	0	0	1	0	0
7	0	0	2	0	0	0	0	0
8	1	0	0	0	0	0	1	0
9	0	0	1	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0
12	1	0			0	0		
13	0	0						
14	2	0						
<b>Média</b>	<b>0,3</b>	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>0,0</b>	<b>0,3</b>	<b>0,1</b>	<b>0,5</b>	<b>0,2</b>
<b>DPM</b>	<b>0,6</b>	<b>0,4</b>	<b>0,6</b>	<b>0,0</b>	<b>0,7</b>	<b>0,3</b>	<b>1,5</b>	<b>0,6</b>
<b>EPM</b>	<b>0,2</b>	<b>0,1</b>	<b>0,2</b>	<b>0,0</b>	<b>0,2</b>	<b>0,1</b>	<b>0,5</b>	<b>0,2</b>

Tabela 6C

Levantar total								
Grupos Experimentais								
Sujeito	SAL+SAL		SAL+CPA		CPA+CPA		CPA+SAL	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
1	0	0	17	5	11	2	21	22
2	6	2	44	20	3	1	10	9
3	1	19	3	0	7	2	5	4
4	11	7	5	3	12	10	5	2
5	2	15	0	1	4	3	16	16
6	17	9	4	6	0	0	6	0
7	8	7	0	7	6	1	10	12
8	6	6	0	0	0	2	6	6
9	12	16	5	0	0	0	11	12
10	7	0	1	6	10	2	10	13
11	0	2	6	0	3	0	4	5
12	0	0			0	0		
13	16	18						
14	15	6						
<b>Média</b>	<b>7,2</b>	<b>7,6</b>	<b>7,7</b>	<b>4,4</b>	<b>4,7</b>	<b>1,9</b>	<b>9,5</b>	<b>9,2</b>
<b>DPM</b>	<b>6,2</b>	<b>6,8</b>	<b>13,0</b>	<b>5,9</b>	<b>4,5</b>	<b>2,7</b>	<b>5,2</b>	<b>6,6</b>
<b>EPM</b>	<b>1,7</b>	<b>1,8</b>	<b>3,9</b>	<b>1,8</b>	<b>1,3</b>	<b>0,8</b>	<b>1,6</b>	<b>2,0</b>

## **ANEXO**

**ANEXO A - Parecer da Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFSCar**

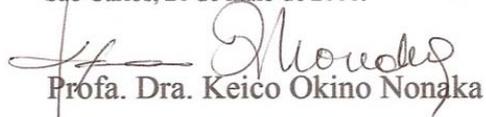
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
Comissão de Ética em Experimentação Animal  
Via Washington Luís, km. 235 - Caixa Postal 676  
Fones: (016) 3351.8109 / 3351.8110  
Fax: (016) 3361.3176  
CEP 13560-970 - São Carlos - SP - Brasil  
[propq@power.ufscar.br](mailto:propq@power.ufscar.br) - [www.propq.ufscar.br](http://www.propq.ufscar.br)

---

Protocolo CEEA nº 010/2008

Aprovo *ad referendum* da Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de São Carlos – CEEA/UFSCar, o projeto pesquisa **Efeitos da Aplicação Crônica de Clorfeniramina em camundogos submetidos e reexposto ao Labirinto em Cruz Elevado**, elaborado por Rosana Mattioli.

São Carlos, 26 de maio de 2008.

  
Profa. Dra. Keico Okino Nonaka

Presidente da Comissão de Ética em Experimentação Animal