

# Estresse, depressão e hipocampo

## Stress, depression and the hippocampus

Sâmia Regiane L Joca, Cláudia Maria Padovan e Francisco Silveira Guimarães

Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

**Resumo** A exposição a fatores estressantes tem papel importante no desenvolvimento de transtornos depressivos. Os mecanismos envolvidos nesta relação, no entanto, ainda são pouco conhecidos, mas algumas evidências sugerem a participação da formação hipocampal: 1. o estresse pode causar alterações plásticas no hipocampo, que incluem remodelação dendrítica e inibição de neurogênese. Drogas antidepressivas impendem estes efeitos, possivelmente por aumentarem a expressão de fatores neurotróficos; 2. a facilitação da neurotransmissão serotoninérgica no hipocampo atenua conseqüências comportamentais do estresse e produz efeitos antidepressivos em modelos animais; 3. o antagonismo do principal neurotransmissor excitatório no hipocampo, o glutamato, produz efeitos semelhantes; 4. o hipocampo parece estar “hiperativo” em animais mais sensíveis em modelos de depressão e em humanos resistentes à antidepressivos; 5. o hipocampo, em conjunto com o complexo amigdalár, parece ter papel fundamental na consolidação e evocação de memórias aversivas. Não obstante estas evidências, o desafio futuro será o de tentar integrar os resultados destes diferentes campos (farmacológico, molecular, eletrofisiológico, clínico) em uma teoria unificadora sobre o papel do hipocampo na regulação do humor e seus transtornos bem como nos efeitos de tratamentos antidepressivos.

**Descritores** Glutamato. Serotonina. Neurogênese. Plasticidade neuronal.

**Abstract** *Stress exposure is an important factor in the development of depressive disorders. Although the mechanisms of this relationship are largely unknown, several pieces of evidence point to an involvement of the hippocampal formation: 1. stressful stimuli cause remodeling of hippocampal pyramidal cells and inhibit neurogenesis in the dentate gyrus. Antidepressive drugs attenuate these effects, probably by increasing the expression of neurotrophic factors; 2. facilitation of serotonergic neurotransmission in the hippocampus attenuates behavioral consequences of stress and produce antidepressive-like effects in several animal models; 3. antagonism of glutamate, the main excitatory neurotransmitter of the hippocampus, also induce antidepressive-like effects; 4. increased hippocampal activity has been described in genetically selected rats that are more sensitive to depression models. Similar result was found in depressive patients that fail to respond to antidepressant drugs; 5. together with the amygdala, the hippocampus plays a key role on consolidation and evocation of aversive memories. The challenge for the future will be to integrate the results from these different fields (clinical, electrophysiological, pharmacological and molecular) in an unifying theory about the role of the hippocampus on mood regulation, depressive disorder and antidepressant effects.*

**Keywords** *Glutamate. Serotonin. Neurogenesis. Neuronal plasticity.*

### Introdução

#### Estresse e depressão

O termo estresse, tomado de empréstimo da física, foi empregado por Hans Selye<sup>1</sup> para descrever uma ameaça real ou potencial à homeostasia. Atualmente, além dos estressores físicos

inicialmente descritos por Selye, fatores psicológicos, como novidade ou problemas sociais, também são aceitos como agentes estressores capazes de induzir alterações comportamentais e fisiológicas significativas.<sup>2</sup> Dentre as últimas está a liberação de glicocorticóides (GC) pela supra-renal, como conseqüência

da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA).<sup>3</sup> Os GCs servem para preparar o organismo para desafios fisiológicos ou ambientais e são importantes para a consolidação da resposta ao estresse.<sup>4</sup> A persistência e a intensidade exagerada do estresse, bem como a incapacidade do organismo em terminar sua apresentação, podem tornar o eixo hiperreativo, com prejuízos potenciais ao organismo.<sup>5</sup>

O estresse parece ser um dos principais fatores ambientais que predisõem um indivíduo à depressão. Em cerca de 60% dos casos, os episódios depressivos são precedidos pela ocorrência de fatores estressantes, principalmente de origem psicossocial.<sup>6</sup> Além disso, a conhecida influência de fatores genéticos no desenvolvimento da depressão poderia ser decorrente de um aumento da sensibilidade a eventos estressantes.<sup>7</sup>

Em pacientes deprimidos, o controle inibitório da atividade do eixo HPA parece estar comprometido. Eles podem apresentar níveis basais elevados de cortisol e não responderem ao teste de supressão com o corticosteróide sintético dexametasona.<sup>8</sup> O envolvimento do eixo HPA na neurobiologia da depressão é apoiado, ainda, pela observação de que indivíduos com síndrome de Cushing apresentam déficits cognitivos e alterações na estrutura e função hipocampais, semelhantes às aquelas encontradas em pacientes deprimidos.<sup>9</sup>

A maior parte dos modelos animais de depressão, como o nado forçado<sup>10</sup> e o desamparo aprendido,<sup>11</sup> avalia o desenvolvimento de alterações comportamentais e fisiológicas em resposta à pré-exposição a evento estressante inescapável.

### Hipocampo e estresse

Embora tradicionalmente relacionado a processos cognitivos como aprendizado e memória,<sup>12</sup> o hipocampo está envolvido com a resposta ao estresse.<sup>13</sup> Ele é ativado por diferentes estressores<sup>14</sup> e participa do processamento de informações sobre eventos ameaçadores.<sup>15</sup> O hipocampo possui grande densidade de receptores para GCs que, quando ativados, inibem a atividade do eixo HPA, limitando a resposta ao estresse.<sup>3</sup> Além disso, ele também pode se tornar um alvo para os efeitos deletérios do estresse.

A exposição a estressores significantes induz remodelamento dendrítico em células piramidais hipocampais<sup>16</sup> e diminuição da neurogênese no giro denteado do hipocampo de animais de laboratório, incluindo primatas.<sup>17</sup> Estas alterações parecem ser mediadas pelo aumento de corticosteróides que acompanha os eventos de estresse,<sup>18</sup> já que a remoção das adrenais previne a inibição da neurogênese induzida pelo estresse.<sup>19</sup>

Em humanos, níveis elevados de cortisol durante a vida predizem atrofia hipocampal<sup>20</sup> e têm sido relacionados à diminuição hipocampal e aos déficits cognitivos observados em pacientes deprimidos.<sup>21</sup> Drogas antidepressivas poderiam prevenir a atrofia hipocampal nesses indivíduos.<sup>21</sup> O tratamento crônico com essas drogas aumenta a neurogênese<sup>22,23</sup> e a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo de ratos.<sup>24</sup> Este fator neuroprotetor é diminuído por exposição ao estresse<sup>25</sup> e sua administração, tanto periférica como intra-hipocampal,<sup>26,27</sup> promove efeitos antidepressivos em modelos animais de depressão.

Recentemente foi demonstrado que o bloqueio radiológico da neurogênese hipocampal impede o desenvolvimento dos efeitos comportamentais dos antidepressivos em camundongos<sup>28</sup> e que animais com níveis diminuídos de BDNF ou alterações nos seus receptores não respondem a estas drogas.<sup>29</sup> Isto sugere que o efeito terapêutico dos antidepressivos poderia depender desse efeito neuroprotetor no hipocampo.

Estes dados indicam que eventos estressantes teriam um efeito neurotóxico sobre o hipocampo, provavelmente mediado pelo aumento de GCs, predispondo ao desenvolvimento da depressão.<sup>2,30</sup> Antidepressivos, por aumentarem as neurotransmissões serotoninérgicas e/ou noradrenérgicas, atuariam prevenindo ou revertendo esses processos.<sup>22,23</sup>

Esta hipótese tem atraído grande atenção atualmente. No entanto, ela ainda não pode ser considerada a hipótese “unificadora” da depressão. Não explica, por exemplo, porque o bloqueio da neurogênese não torna animais mais “ansiosos” ou “deprimidos” em modelos animais.<sup>28</sup> Além disso, a depleção aguda de serotonina em pacientes que estão fazendo uso de antidepressivos que inibem sua recaptação induz piora imediata do humor.<sup>31</sup> Neste caso não seria esperado que o efeito neuroprotetor obtido após tratamento crônico fosse revertido pela depleção aguda desse neurotransmissor.<sup>32</sup> Finalmente, resta o desafio de entender como os novos neurônios gerados melhorariam o quadro depressivo e, numa perspectiva maior, como as funções do hipocampo se relacionariam com a depressão.

Estudos neuroquímicos e eletrofisiológicos mostram que o processo de neurogênese no hipocampo gera neurônios funcionais e integrados aos circuitos hipocampais.<sup>33</sup> Eles poderiam repor a perda de outros neurônios, conferindo maior plasticidade ao hipocampo. Os novos neurônios são mais susceptíveis a sofrerem potencialização de longa duração no hipocampo (LTP), um fenômeno relacionado ao aprendizado e à memória.<sup>34</sup> O aprendizado de novas tarefas facilita a neurogênese<sup>17</sup> enquanto seu bloqueio prejudica o aprendizado em tarefas que dependem do hipocampo.<sup>35</sup> Portanto, estas novas células poderiam estar envolvidas no processamento de tarefas cognitivas.<sup>17</sup> Situações de estresse poderiam, por inibir a neurogênese, prejudicar a aquisição e consolidação de respostas adaptativas que facilitariam o desempenho frente a estressores subsequentes.

### O hipocampo e o processamento de informações sobre o estresse

Durante situações de estresse, o hipocampo pode sofrer modulação pelo complexo amigdalóide. Esta estrutura subcortical do lobo temporal é fundamental na elaboração de respostas emocionais frente a ameaças. Ela atribuiria significado (positivo ou negativo) a novas experiências e modularia processos plásticos sediados no hipocampo envolvidos com o processamento de informações,<sup>36</sup> especialmente durante situações de estresse.<sup>37,38</sup> A comunicação amígdala-hipocampo seria importante para a evocação e a expressão de memórias relacionadas ao medo.<sup>39</sup> Corroborando esta hipótese, foi recentemente demonstrado que células de ambas as estruturas, durante a evocação de uma resposta condicionada de medo, dispa-

ram de forma sincronizada com uma frequência (ritmo teta) anteriormente relacionada à aquisição de memória aversiva e resposta do hipocampo a eventos significantes ou ameaçadores.<sup>39</sup> Alterações (hiperreatividade) desse circuito poderiam estar relacionadas ao desenvolvimento de desordens afetivas por facilitar a consolidação de memórias aversivas. Corroborando esta idéia, foi demonstrado que animais geneticamente selecionados com maior sensibilidade a modelos de depressão apresentam atividade hipocampal aumentada.<sup>40</sup> O mesmo foi observado em pacientes deprimidos que não respondem a antidepressivos.<sup>22</sup>

### Hipocampo, estresse e serotonina

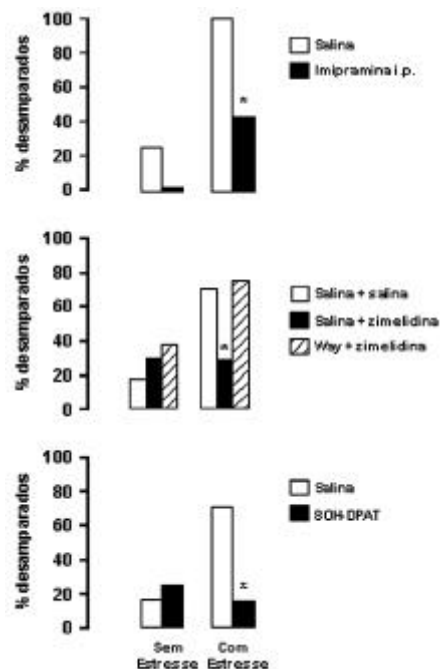
Inúmeras evidências favorecem a hipótese de que a neurotransmissão serotoninérgica seja sensível a diferentes estresses e que esteja envolvida com os processos de adaptação a eventos aversivos.<sup>41,42</sup> Por exemplo, a adaptação à imobilização forçada é acompanhada de aumento da sensibilidade da neurotransmissão serotoninérgica e a administração de agonistas 5-HT<sub>1A</sub> previne o desenvolvimento dos déficits comportamentais induzido por esse estresse.<sup>43</sup> Várias evidências apontam o hipocampo como local desta interação entre estresse repetido e serotonina.<sup>41</sup> Baseados nelas, Deakin & Graeff<sup>41</sup> sugeriram que projeções serotoninérgicas que partem do núcleo mediano da rafe (NMR) para o hipocampo, estrutura rica em receptores 5-HT<sub>1A</sub>, seriam as responsáveis por esta adaptação ao estresse repetido, desconectando as associações aversivas previamente aprendidas de suas consequências comportamentais.

O NMR exerce importante efeito modulatório sobre as funções do hipocampo,<sup>44</sup> inibindo o aparecimento de ritmo teta (ver acima). Assim, projeções hipocampais oriundas deste núcleo, através de ativação de receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT<sub>1A</sub>, poderiam atenuar a formação de memórias relacionadas ao medo e diminuir as respostas do hipocampo a eventos ameaçadores.

Quando muito intenso, o estresse repetido diminui o número e a função de receptores 5-HT<sub>1A</sub> no hipocampo,<sup>45,46</sup> um efeito possivelmente mediado por glicocorticóides. Em humanos, a depressão maior está associada com diminuição de 5-HT<sub>1A</sub> em regiões prosencefálicas.<sup>47</sup> Dessa maneira, o prejuízo da neurotransmissão serotoninérgica hipocampal causado por exposição a estressores severos dificultaria a adaptação ao estresse crônico e predisporia ao desenvolvimento de depressão em humanos.<sup>41</sup> Drogas antidepressivas, por aumentarem, com o uso prolongado,<sup>48</sup> a neurotransmissão serotoninérgica, reverteriam este quadro.

Estudos realizados em nosso laboratório têm dado suporte a tal hipótese. Assim, foi demonstrado que a administração hipocampal de zimelidina, inibidor seletivo da recaptação de serotonina, ou de 8-OH-DPAT, agonista 5-HT<sub>1A</sub>, previne o efeito ansiogênico provocado pela exposição de ratos à imobilização forçada.<sup>49</sup>

Mais recentemente, resolvemos testar o efeito da administração da zimelidina na formação hipocampal de animais submetidos ao teste do desamparo aprendido, um dos mais utilizados modelos animais de depressão. Nele, animais pré-expostos a



\*p<0,05 do controle. Nenhum tratamento afetou o desempenho de animais que não sofreram choques inescapáveis 24 h antes do teste (sem estresse).

Figura 1 - Ativação de receptores 5HT<sub>1A</sub> localizados no hipocampo prejudica o desenvolvimento do desamparo aprendido. Os animais foram tratados com imipramina (15 mg/kg/dia por 21 dias, i.p., última injeção imediatamente após a sessão de choques inescapáveis, painel superior); zimelidina (100 nmol/0,5 µL, intra-hipocampal imediatamente após a sessão de choque inescapável, painel do meio) ou 8-OH-DPAT (10 nmol, intra-hipocampal imediatamente após a sessão de choque inescapável, painel inferior). No experimento com a zimelidina, outros animais receberam previamente à zimelidina injeção intra-hipocampal de Way-100635 (30 nmol), um antagonista seletivo de receptores 5HT<sub>1A</sub>. A droga sozinha não teve efeito (dados não mostrados). Vinte e quatro horas após foi realizada a sessão de choques escapáveis. Animais que falharam em escapar ou evitar o choque em mais de 10 das 30 tentativas foram considerados desamparados.

choques elétricos inescapáveis nas patas desenvolvem déficits de esquiva ou escape quando expostos, 24 horas após, à nova situação na qual poderiam evitar ou escapar do estímulo aversivo. Esses déficits têm sido relacionados ao sentimento de desamparo que acompanha a depressão em humanos e podem ser revertidos pelo tratamento crônico, mas não agudo, com drogas antidepressivas.<sup>11</sup> Empregando este modelo, mostramos<sup>50</sup> que a injeção intra-hipocampal de zimelidina, imediatamente após a exposição aos choques inescapáveis nas patas, prejudica o desenvolvimento do desamparo aprendido (Figura 1). Este efeito deve envolver receptores hipocampais 5HT<sub>1A</sub>, pois é inibido por pré-tratamento local com antagonista seletivo e mimetizado por administração de agonista seletivo (8-OH-DPAT) destes receptores (Figura 1).

### Hipocampo, estresse e glutamato

Além da serotonina, vários outros neurotransmissores desempenham papel importante no hipocampo. Um deles é o glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central.

A exposição a eventos estressores promove aumento na liberação de glutamato no hipocampo.<sup>51</sup> Como referido acima, fato-

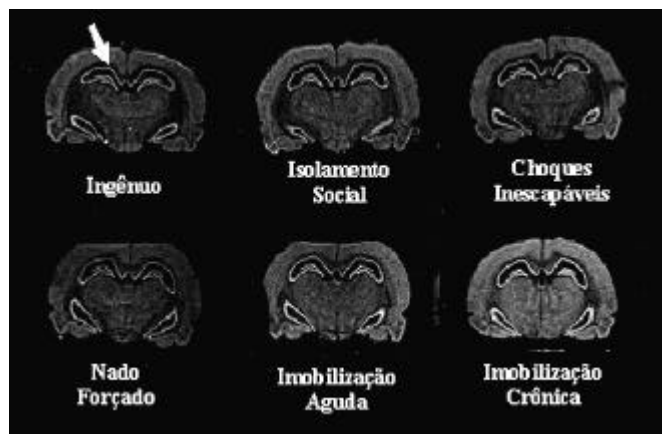


Figura 2 - Imagens digitalizadas de cortes coronais de cérebro de ratos submetidos a diferentes tipos de estresse. Quanto maior a intensidade de branco, maior a quantidade de RNAm presente no tecido. Os animais foram expostos à imobilização forçada (aguda ou crônica), nado forçado, choques elétricos inescapáveis ou isolamento social (cinco ou 10 semanas) e os tecidos contendo seções do hipocampo, submetidos a um ensaio de hibridização in situ com uma sonda com seqüência complementar ao do RNAm da subunidade NR1 do receptor NMDA de glutamato marcada com um radioisótopo. As seções foram posteriormente expostas a um filme sensível à radiação. A seta aponta a formação hipocampal. A análise quantitativa mostrou aumento de expressão após o estresse de imobilização e diminuição após o nado forçado.

res envolvendo plasticidade neuronal (neurogênese, remodelação dendrítica, potencialização de longa duração) no hipocampo parecem estar envolvidos na mediação de conseqüências comportamentais do estresse. O sistema glutamatérgico hipocampal tem papel fundamental nestes processos,<sup>2</sup> possivelmente atuando de forma sinérgica com os glicocorticóides.

Além disso, ele mesmo sofre alterações plásticas em decorrência da exposição a estressores significativos.<sup>52</sup> Recentemente, iniciamos uma investigação sistemática sobre estas alterações. Verificamos que a exposição a diferentes estressores produz modificações distintas na expressão do RNAm de uma das subunidades (NR1) do receptor de NMDA. Enquanto a imobilização forçada aumentou esta expressão, o nado forçado a diminuiu (Figura 2). Estes dados confirmam a sensibilidade do sistema glutamatérgico hipocampal aos efeitos do estresse. Eles também indicam que esta influência depende do tipo do estressor.

Considerando a relação estresse, hipocampo e depressão, discutida acima, e o papel importante que estes estudos indicam para o glutamato nos dois primeiros processos, é possível que intervenções na neurotransmissão glutamatérgica possam ter efeito antidepressivo. Estudos com modelos animais corroboram esta possibilidade. O tratamento sistêmico com antagonistas de receptores NMDA, um dos principais

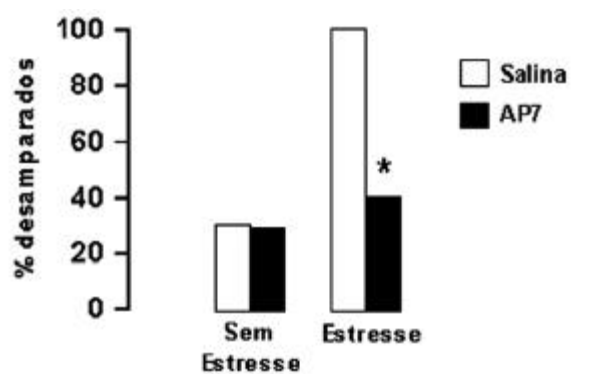


Figura 3 - Antagonismo de receptores NMDA de glutamato localizados no hipocampo prejudica o desenvolvimento do desamparo aprendido. Os animais foram tratados com AP7 (10 nmol/0,5 µL, intra-hipocampal imediatamente antes da sessão de choque inescapável), um antagonista seletivo de receptores NMDA, ou salina. Demais especificações como na Figura 1.

subtipos de receptores de glutamato, promove efeitos antidepressivos nos testes do nado forçado<sup>53</sup> e desamparo aprendido (dados não publicados do laboratório). Confirmando a participação do hipocampo nestes efeitos, mostramos que a administração intra-hipocampal, pré- ou pós-exposição a estressores incontroláveis (nado forçado, imobilização, choques elétricos nas patas), de antagonistas de receptores NMDA de glutamato impede o aparecimento das conseqüências comportamentais desta exposição (Figura 3).<sup>54</sup> Embora a maior parte dos antagonistas glutamatérgicos atuais possuam efeitos adversos intoleráveis no tratamento de transtornos depressivos, os novos compostos com ação mais seletiva que estão surgindo parecem possuir propriedades antidepressivas sem produzirem estes efeitos adversos.<sup>55</sup>

## Conclusões

O hipocampo já foi descrito como “aquela belíssima estrutura encefálica à procura de uma função” e muitas das funções neurais já foram relacionadas a ela.<sup>13</sup> Seja qual for a “função” do hipocampo, um grande número de evidências experimentais obtidas em estudos farmacológicos, morfológicos, eletrofisiológicos e moleculares mostra que ele é alterado pela exposição a estressores significativos e parece ter um papel importante na mediação dos efeitos terapêuticos dos tratamentos antidepressivos. No entanto, embora todos estes caminhos pareçam “levar a Roma”, a maior parte deles segue um curso diferente. O grande desafio para o futuro é o de tentar integrar estas várias evidências em uma teoria unificadora sobre o papel do hipocampo na regulação do humor e nas alterações (plásticas e comportamentais) provocadas pela exposição ao estresse.

## Referências

1. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936;138:32.
2. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res* 2000;886:172-89.
3. Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Trends Neurosci* 1997;20:78-84.
4. Peeters BWMM, Broekkamp CLE. Involvement of corticosteroids in the processing of stressful life-events. A possible implication for the development of depression. *J Steroid Molec Biol* 1994;49(4-6):417-27.
5. Huether G, Doering S, Ruger U, Ruther E, Schussler G. The stress-reaction process and the adaptive modification and reorganization of neuronal networks. *Psychiat Res* 1999;87:83-95.
6. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psych* 1992;149(8):999-1010.
7. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, Maclean C, Nelae MC, Heath AC, Eaves LJ. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psych* 1995;152(6):833-42.
8. Baugartner A, Graf KJ, Kurten I. The dexamethasone suppression test in depression in schizophrenia, and during emotional stress. *Biol Psychiat* 1985;20:675-9.
9. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 1992;32(9):756-65.
10. Popova JS, Petkov VV. Changes in 5-HT<sub>1</sub> receptors in different brain structures rats with isolation syndrome. *Gen Pharmacol* 1990;21:223-5.
11. Overmeir JB, Seligman MEP. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance learning. *J Comp Physiol Psychol* 1967;63(1):28-33.
12. Riedel G, Micheau J. Function of the hippocampus in memory formation: desperately seeking resolution. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25(4):835-53.
13. Lathe R. Hormone and hippocampus. *J Endocrinol* 2001;169:205-31.
14. Lopez JF, Akil H, Watson SJ. Role of biological and psychological factors in early development and their impact on adult life-neural circuits mediating stress. *Biol Psychiat* 1999;46:1461-71.
15. Gray J, McNaughton N. *The neuropsychology of anxiety*. 2<sup>nd</sup> edition. Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 2-36.
16. Magariños AM, Verdugo JM, McEwen BS. Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:14002-8.
17. Gould E, Tanapat P, Hastings NB, Shors TJ. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends Cog Sci* 1999;3(5):186-92.
18. Sapolski RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 1990;10(9):2897-902.
19. Tanapat P, Hastings NB, Rydel TA, Galea LA, Gould E. Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism. *J Comp Neurol* 2001;437(4):496-504.
20. Lupien SJ, De Leon M, De Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NPV, Thakur M, McEwen B, Hauger R, Meaney MJ. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neurosci* 1998;1(1):69-72.
21. Sheline Y, Gado M, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160:1516-8.
22. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20(24):9104-10.
23. Duman, R.S, Nakawa, S, Mayber J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacol* 2001;25:836-44.
24. Nibuya M, Morinobu S, Duman R. Regulation of BDNF and trkB in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatment. *J Neurosci* 1995;15(11):7539-47.
25. Rasmussen AM, Libin S, Duman R. Down regulation mRNA in the hippocampal dentate gyrus after exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacol* 2002;27:133-42.
26. Sciuciak J, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay R. Antidepressant like effect of brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56(1):131-7.
27. Shirayama Y, Chen ACH, Russel DS, Duman RS. Brain derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioural models of depression. *J Neurosci* 2002;22(8):3251-61.
28. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressant. *Science* 2003;301:805-9.
29. Saarialainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E, Sairane M, MacDonald E, Agerman K, Haapasalo A, Nawa H, Aloyz R, Ernfors P, Castre E. Activation of the trkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and requires for antidepressant-induced behavioural effects. *J Neurosci* 2003;23(1):349-57.
30. Brown ES, Rush AJ, McEwen B. Hippocampal remodelling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacol* 1999;21(4):474-84.
31. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghjanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Ach Gen Psychiatry* 1990;47:411-8.
32. Brezun JM, Dazuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 1999;89(4):999-1002.
33. van Praag H, Schinder AF, Chistie B, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002;415:1030-5.
34. Snyder JS, Kee N, Wojtowicz JM. Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *J Neurophysiol* 2001;85:2423-31.
35. Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhae M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* 2001;410:372-6.
36. Mcgaugh JL. Memory-a century of consolidation. *Neuroscience* 2000;287:248-51.
37. Kim JJ, Lee HJ, Han JS, Packard MG. Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *J Neurosci* 2001;21(14):5222-8.
38. Akirav I, Richter-Levin G. Mechanisms of amygdala modulation of hippocampal plasticity. *J Neurosci* 2002;22(22):9912-21.
39. Seindenbecher T, Laxmi R, Stork O, Pape HC. Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science* 2003;301:846-50.
40. Shumake J, Edwards E, Gonzalez-Lima F. Dissociation of septo-hippocampal metabolism in the congenitally helpless rat. *Neurosci* 2002;114(2):373-7.
41. Deakin JFW, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defense. *Journal of Psychopharmacol* 1991;5:305-15.
42. Chaouloff F, Berton O, Mormède P. Serotonin and Stress. *Neuropsychopharmacol* 1999;21:28S-32S.
43. Kennett GA, Dourish CT, Curzon G. Antidepressant-like action of 5-HT<sub>1A</sub> agonists and conventional antidepressants in an animal model of depression. *Eur J Pharmacol* 1987;134:265-74.

44. Vertes RP, Fortin WJ, Crane AM. Projections of the median raphe nucleus in the rat. *The J Comp Neurol* 1999;407:555-82.
45. van Riedel E, Meijer OC, Steebergen PJ, Joels M. Chronic unpredictable stress causes attenuation of serotonin responses in cornu ammonis 1 pyramidal neurons. *Neuroscience* 2003;120:649-58.
46. Flugge G. Dynamics of central nervous 5-HT<sub>1A</sub> receptors under psychosocial stress. *J Neurosci* 1995;15(11):7132-40.
47. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, Rabiner EA, Messa C, Meyer J, Gun RN, Grasby PM, Cowen P. Brain serotonin<sub>1A</sub> receptor binding measured by positron emission topography with (<sup>11</sup>C)WAY100635. *Arch Gen Psychiat* 2000;57:17480.
48. Blier P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:57-66.
48. Guimarães FS, Del Bel EA, Padovan CM, Mendonça Netto S, Titze De Almeida R. Hippocampal 5-HT receptors and consolidation of stressful memories. *Behav Brain Res* 1993;58:133-9.
50. Joca SRL, Padovan CM, Guimarães FS. Activation of post-synaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the dorsal hippocampus prevents learned helplessness development. *Brain Res* 2003;978:177-84.
51. Moghaddam, B. Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex: comparison to hippocampus and basal gangli. *J Neurochem* 1993;60(5):1650-7.
52. Bartanusz V, Aubry JM, Pagliusi S, Jezova D, Baffi J, Kiss JZ. Stress-induced changes in messenger RNA levels of N-methyl-D-aspartate and AMPA receptor subunits in selected regions of the rat hippocampus and hypothalamus. *Neuroscience* 1995;66(2):247-52.
53. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant action. *Eur J Pharmacol* 1990;185:1-10.
54. Padovan CM, Del Bel EA, Guimarães FS. Behavioral effects in the elevated plus-maze of an NMDA antagonist injected into the dorsal hippocampus: influence of restraint stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;67:325-30.
55. Holden C. Excited by glutamate. *Science* 2003;300:1866-8.

**Correspondência:** Francisco Silveira Guimarães

Departamento de Farmacologia, FMRP-USP - 140409-900 Ribeirão Preto, SP, Brasil

E-mail: fsguimar@fmrp.usp.br