

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA E EDUCAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOBIOLOGIA**

**Mecanismos dopaminérgicos na aquisição e expressão do
medo condicionado: envolvimento de receptores D₁ e D₂**

Amanda Ribeiro de Oliveira

**Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de
Ribeirão Preto – USP, como parte das
exigências para obtenção do título de Mestre
em Ciências. Área de Concentração:
Psicobiologia.**

RIBEIRÃO PRETO

-2006-

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA E EDUCAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOBIOLOGIA

**Mecanismos dopaminérgicos na aquisição e expressão do
medo condicionado: envolvimento de receptores D₁ e D₂**

Amanda Ribeiro de Oliveira

**Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de
Ribeirão Preto – USP, como parte das
exigências para obtenção do título de Mestre
em Ciências. Área de Concentração:
Psicobiologia**

Orientador: Prof. Dr. Marcus Lira Brandão

RIBEIRÃO PRETO

-2006-

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Oliveira, Amanda Ribeiro de

Mecanismos dopaminérgicos na aquisição e expressão do medo condicionado: envolvimento de receptores D₁ e D₂. Ribeirão Preto, 2006.

70 p. : il. ; 30cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP – Área de Concentração: Psicobiologia.

Orientador: Brandão, Marcus Lira

1. Medo Condicionado. 2. Sobressalto Potencializado pelo Medo. 3. Congelamento. 4. Dopamina. 5. SCH 23390. 6. SKF 38393. 7. Sulpirida. 8. Quimpirole.

*Ao meu pai Laercio, pelo apoio
incondicional.*

Dedico.

Ao Prof. Dr. Marcus Lira Brandão, pela orientação e confiança.

À banca examinadora, pela atenção dispensada na leitura desta dissertação.

Aos amigos do laboratório, pelo convívio e colaboração.

Ao meu irmão Lucas, jóia rara.

Ao CNPq e à FAPESP, pelo apoio financeiro.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço.

RESUMO

O aumento do reflexo de sobressalto na presença de um estímulo que tenha sido previamente pareado a choques nas patas é tomado como índice de medo e nomeado sobressalto potencializado pelo medo (SPM). O congelamento, interrupção de todos os movimentos observáveis, exceto aqueles associados com a respiração, também tem sido utilizado como índice de medo em ratos. Um crescente número de evidências sugere o envolvimento de mecanismos dopaminérgicos em diferentes aspectos da memória afetiva, como sua formação, evocação e expressão. No entanto, resultados sobre como e por meio de quais receptores os mecanismos dopaminérgicos influenciam o medo têm sido inconsistentes. O presente estudo examina o envolvimento dos receptores dopaminérgicos na aquisição e na expressão do medo condicionado à luz. Para isso, foram analisados os efeitos do antagonista D₁, SCH 23390, do agonista D₁, SKF 38393, do antagonista D₂, sulpirida, e do agonista D₂, quimpirole, no SPM e no congelamento. A atividade motora dos animais também foi avaliada no teste do campo aberto. SCH 23390, SKF 38393, sulpirida e quimpirole, administrados antes do condicionamento, não produziram efeitos no SPM, mas SCH 23390 diminuiu o congelamento. As administrações de SCH 23390, SKF 38393 e sulpirida antes do teste também não produziram efeitos no SPM e no congelamento. Quimpirole, em doses que agem em receptores pré-sinápticos, causou uma redução significativa no SPM e no congelamento, quando administrado antes do teste. A ação das drogas não foi devida a efeitos não-específicos uma vez que elas não produziram efeitos no teste do campo aberto. Os resultados sugerem que mecanismos dopaminérgicos devem estar envolvidos tanto na aquisição, quanto na expressão do medo condicionado à luz. Receptores D₁ pós-sinápticos parecem participar da aquisição do congelamento condicionado à luz-CS, mas não do SPM. Por outro lado, receptores D₂ pré-sinápticos parecem estar envolvidos na expressão do medo condicionado à luz-CS.

ABSTRACT

The increase in the startle reflex in the presence of a stimulus that has been previously paired to footshock is taken as an index of fear and named fear potentiated startle (FPS). Freezing behavior, a cessation of all observable movements, except those associated with respiration, has also been used as an index of fear in rats. A growing body of evidence has suggested that dopaminergic mechanisms are implicated in different aspects of affective memory, namely its formation, expression or retrieval. However, the results of studies that have examined how, and through which receptors, dopaminergic mechanisms influence fear have been inconsistent. This work is aimed at examining the involvement of dopaminergic receptors in the acquisition and expression of conditioned fear to light-CS. We evaluated the effects of systemic administration of the D₁ antagonist, SCH 23390, the D₁ agonist, SKF 38393, the D₂ antagonist, sulpiride, and the D₂ agonist, quinpirole before and after conditioning on FPS and freezing. The motor activity of the animals was also evaluated in an open field test. SCH 23390, SKF 38393, sulpiride and quinpirole, injected before conditioning sessions, did not produce any effect on FPS, but SCH 23390 decreased freezing. Injections of SCH 23390, SKF 38393 and sulpiride before testing session did not produce any effect on FPS or freezing. Quinpirole, injected at doses acting at presynaptic level, caused significant reduction in FPS and freezing, when injected before testing. Drugs' action was not due to nonspecific effects since they had no effect in the open field test. Our findings indicate that DA mechanisms are involved in the acquisition and expression of conditioned fear using light-CS. Dopaminergic mechanisms mediated by postsynaptic D₁ receptors seem to be involved in the acquisition of conditioned freezing to light-CS, but not in FPS. On the other hand, dopaminergic mechanisms mediated by presynaptic D₂ receptors seem to be involved in the expression of conditioned fear to light-CS.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
1.1. SOBRESSALTO POTENCIALIZADO PELO MEDO	11
1.2. CONGELAMENTO	14
1.3. MECANISMOS DOPAMINÉRGICOS	15
2. OBJETIVOS	21
3. MATERIAL E MÉTODOS	23
3.1. ANIMAIS	23
3.2. EQUIPAMENTOS	23
3.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	26
3.4. DROGAS	27
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
4. RESULTADOS	31
4.1. EXPERIMENTO I: AQUISIÇÃO	31
4.2. EXPERIMENTO II: EXPRESSÃO	36
4.3. EXPERIMENTO III: ATIVIDADE MOTORA	41
5. DISCUSSÃO	43
6. CONCLUSÕES	51
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
APÊNDICE	62

INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

Ao longo do processo evolutivo, circuitos e mecanismos neurais relacionados ao comportamento defensivo, os quais possibilitavam aos organismos enfrentarem as situações de perigo da vida cotidiana, foram sendo selecionados. Apesar do comportamento defensivo e da natureza dos sinais de ameaça variarem entre as espécies animais, algumas estratégias comportamentais padronizadas são adotadas em função dos diferentes níveis de ameaça com os quais os animais defrontam-se no seu meio ambiente.

Já em 1872, em sua obra *The expression of the emotions in man and in animals*, Charles Darwin destaca que os animais expressam o significado de suas emoções por meio dos comportamentos que exibem e, assim, enquadra o medo no paradigma evolucionário. Sob este ângulo, fica claro que o medo tem suas raízes nas reações de defesa dos animais, verificadas em resposta aos perigos comumente encontrados no ambiente em que vivem. Assim, quando um animal é confrontado com uma ameaça ao seu bem estar ou a sua integridade física, ele apresenta um conjunto de respostas comportamentais e neurovegetativas que caracterizam a reação de defesa. Tal ameaça pode ser representada por um estímulo inato, como um predador ou um agressor da mesma espécie, ou por estímulos aprendidos, que por associação repetida com estímulos dolorosos ou outras sensações igualmente desagradáveis adquirem propriedades aversivas condicionadas (GRAEFF; BRANDÃO, 1999).

O medo parece produzir um complexo padrão de respostas, as quais são altamente correlacionadas. Dentre elas destacam-se a interrupção do comportamento motor em curso, dilatação da pupila, vocalização, hipersensibilidade a estímulos sensoriais, alterações na frequência cardíaca, pressão sanguínea e frequência respiratória, aumento da vigilância e atenção, além de alterações nas expressões faciais em primatas (DAVIS et al., 1991, 1997).

Mas, apesar da complexidade do medo, ele pode ser objetivamente medido em laboratório. Por exemplo, o medo incondicionado pode ser medido pelo tempo de reação dos animais à apresentação abrupta de luz ou som intensos ou por meio da exposição do animal ao seu predador natural. Por outro lado, o medo condicionado pode ser medido por meio de procedimentos de condicionamento clássico, nos quais um estímulo neutro é pareado a um estímulo aversivo, como um choque nas patas. Sons, luzes, odores e estímulos táteis têm sido utilizados como estímulos condicionados. Esses estímulos variam de alguns segundos a alguns minutos de duração e são chamados estímulos condicionados discretos, unimodais ou explícitos (FENDT; FANSELOW, 1999).

No exame da circuitaria neural envolvida na aquisição e armazenamento de informações aversivas e na evocação de respostas defensivas, pode-se interferir antes ou após o procedimento de condicionamento, afetando desta forma a aquisição do medo condicionado ou sua expressão, respectivamente (FENDT; FANSELOW, 1999). Durante a fase de aquisição do medo condicionado, um estímulo inicialmente neutro é pareado a um estímulo aversivo e adquire as propriedades aversivas deste, sendo então denominado estímulo condicionado. Já na fase de expressão, o estímulo condicionado é apresentado sozinho e passa a provocar respostas condicionadas de medo, similares àquelas produzidas pelo estímulo aversivo (PEZZE; FELDON, 2004).

No estudo da psicobiologia do medo destacam-se três abordagens. A primeira delas é a utilização das respostas comportamentais moduladas pelo medo como modelo para entender de que maneira as emoções influenciam o comportamento. Segunda, experiências aversivas são rapidamente aprendidas e lembradas por muito tempo e, desta forma, o condicionamento aversivo torna-se um excelente modelo para tentar desvendar os processos e mecanismos subjacentes à aprendizagem e memória. Terceira, a investigação das bases neuroanatômicas e

neuroquímicas do medo é um pré-requisito para o desenvolvimento de estratégias para tratar os distúrbios de ansiedade (FENDT; FANSELOW, 1999).

Os primeiros modelos animais utilizados em psicobiologia derivaram dos métodos empregados nos laboratórios de Psicologia Experimental e visavam, sobretudo, estudar os princípios básicos da aprendizagem. Mais recentemente passaram a predominar modelos baseados em conhecimentos etológicos, o que implica na utilização de princípios da Zoologia Comparada visando-se estabelecer a correspondência funcional entre comportamentos aparentemente diferentes, porém relacionados, de espécies distintas (GRAEFF; BRANDÃO, 1999).

1.1. SOBRESSALTO POTENCIALIZADO PELO MEDO

O padrão básico da resposta de sobressalto consiste em uma contração muscular generalizada, iniciando-se pela boca, olhos e pescoço, e expandindo-se por todo o corpo, produzindo um movimento abrupto de agachamento em resposta a um estímulo repentino e intenso, que pode ser de natureza tátil, visual ou acústica. Além disso, são observadas a interrupção dos comportamentos em curso e também a aceleração dos batimentos cardíacos e da frequência respiratória (FLESHLER, 1965; KOCK, 1999).

A topografia da resposta de sobressalto apresenta pouca variação entre as diversas espécies de mamíferos estudadas (FLESHLER, 1965). Em ratos e humanos, primeiramente os olhos se fecham, os ombros se curvam para frente e para cima, enquanto o tamanho corporal como um todo diminui. A superfície dorsal do pescoço é protegida com a contração dos músculos aí localizados, característica essa muito importante para vertebrados terrestres, uma vez que o ponto mais vulnerável ao ataque por predadores é essa região. A visão e o olfato

estão dirigidos para frente e a medula espinhal é pouco protegida por ossos e músculos. Em razão disso, qualquer movimento repentino, que resulte em estimulação tátil, acústica e/ou vestibular, produzirá a resposta de sobressalto (YEOMANS; FRANKLAND, 1996).

Devido ao fato do sobressalto constituir uma resposta de proteção, é intuitivo esperar que ele seja aumentado em situações aversivas. Em ratos, a resposta de sobressalto pode ter sua latência e sua magnitude alteradas pela intensidade do estímulo eliciador (PILZ et al., 1987), pelo intervalo interestímulo (DAVIS, 1970), pelo comportamento motor em curso (PLAPPERT et al., 1993), além de ser variável entre indivíduos (PLAPPERT et al., 1993).

Brown et al. (1951) demonstraram que a amplitude da resposta de sobressalto para um estímulo acústico em ratos pode ser aumentada por meio da apresentação de um estímulo condicionado (ex. luz) que tenha sido previamente pareado com um estímulo aversivo como um choque nas patas. Tal fenômeno é denominado "potencialização da resposta de sobressalto pelo medo" (Fig. 1), e tem sido reproduzido utilizando-se tanto estímulo condicionado auditivo quanto visual, com o sobressalto sendo provocado tanto por um som forte quanto por um jato de ar (BROWN et al., 1951; HITCHCOCK; DAVIS, 1987).

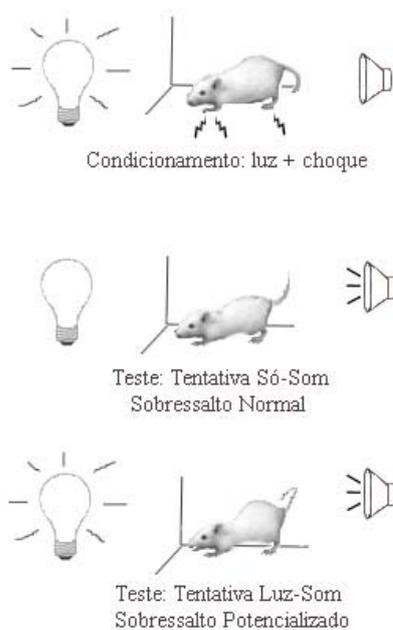


Figura 1. Desenho esquemático do paradigma da potencialização do sobressalto pelo medo.

No paradigma da potencialização da resposta de sobressalto, o estado de medo é considerado como sendo a resposta condicionada (DAVIS et al., 1993). Desta forma, a apresentação associada do estímulo neutro e do choque nas patas leva ao desenvolvimento de um estado condicionado de medo que age facilitando a reação de sobressalto ao som (BROWN et al., 1951).

O modelo do sobressalto potencializado pelo medo oferece diversas vantagens como método de análise do efeito de diferentes drogas sobre o medo. Segundo Davis (1979, 1990), devido ao fato da potencialização consistir em uma diferença na amplitude do sobressalto de um mesmo sujeito na presença (tentativas luz-som) e ausência (tentativas só-som) de um estímulo condicionado, ela torna-se uma medida sensível, pois reduz os problemas causados pela variabilidade da resposta entre os sujeitos. Esse teste permite a avaliação de efeitos específicos (redução do sobressalto nas tentativas luz-som) e não-específicos (redução do sobressalto nas tentativas só-som), de maneira que tanto o perfil quantitativo quanto o qualitativo da ação de drogas podem ser avaliados. Além disso, não há apresentação de choques no dia do teste e, portanto, os efeitos observados não podem ser explicados em termos de mudanças na reatividade ao choque. A separação entre as sessões treino e a sessão teste permite a avaliação da atuação da droga tanto na aprendizagem (aquisição) quanto no desempenho (expressão) do animal. Além disso, o sobressalto potencializado pelo medo não envolve nenhum operante óbvio, portanto o animal não é requerido a executar ou não uma resposta voluntária para indicar medo ou ausência deste. Assim, este modelo torna-se uma alternativa útil para comparação com outros métodos freqüentemente utilizados para avaliar a ação de drogas no medo.

1.2. CONGELAMENTO

Outro indicador de medo em animais é o comportamento de congelamento, que é a reação de defesa mais comum em ratos e camundongos. O congelamento consiste em um padrão comportamental complexo e coordenado, caracterizado pela ausência de todos os movimentos corporais, exceto movimentos respiratórios (BOLLES; COLLIER, 1976; FANSELOW, 1991). Além disso, no congelamento observamos um alto nível de alerta e considerável tonicidade muscular. Esse comportamento tipicamente, mas nem sempre, ocorre em uma postura de agachamento próximo a alguma proteção disponível, como os cantos de uma câmara de observação (FANSELOW, 1991).

Em roedores, o congelamento é uma resposta com alto valor adaptativo para evitar um perigo potencial, uma vez que as movimentações tornam esses animais mais visíveis, agindo como estímulo para ataques de predadores (FENDT; FANSELOW, 1999). Alterações inesperadas no ambiente são suficientes para causar congelamento (HOFER, 1970). O congelamento reflete medo e pode ser produzido por um estímulo neutro que tenha sido previamente pareado a um estímulo aversivo (FANSELOW; BOLLES, 1979). O comportamento de congelamento também pode ser desencadeado por estimulação elétrica e/ou química de algumas estruturas encefálicas, como a substância cinzenta periaquedutal e os colículos inferiores (KRIEGER; GRAEFF, 1985; MELO et al., 1992).

Existe um crescente interesse na utilização do congelamento como medida de medo, visto que ele constitui parte proeminente do comportamento defensivo de roedores. Medidas diretas de congelamento a estímulos condicionados discretos começaram a ser efetuadas no final da década de 1970, no laboratório de Robert Bolles. Esses estudos demonstraram que a quantidade de congelamento varia com a intensidade e com o número de choques recebidos pelos animais (FANSELOW; BOLLES, 1979). Mais recentemente, Borszcz et al. (1989),

Leaton & Cranney (1990) e Plappert et al. (1993) demonstraram que a extensão do congelamento experimentado pelo animal influi na intensidade da resposta de sobressalto. Nesses experimentos constatou-se que quanto maior o grau de congelamento apresentado pelo animal, maior também é a amplitude da resposta de sobressalto exibida pelo mesmo.

1.3. MECANISMOS DOPAMINÉRGICOS

Vários neurotransmissores têm sido implicados no medo. Entre eles figuram aminas biogênicas, como a noradrenalina, a serotonina e a dopamina, aminoácidos como o GABA e a glicina, peptídeos como o fator de liberação da corticotropina, o ACTH e a colecistocinina, e esteróides como a corticosterona (GRAEFF; BRANDÃO, 1999). Muito tem sido feito no intuito de esclarecer o envolvimento de GABA, serotonina, neuropeptídeos e aminoácidos excitatórios no medo. Comparativamente, o esforço dispensado na investigação do papel de mecanismos dopaminérgicos tem sido menor.

Quanto à mediação química das respostas de sobressalto e congelamento, já foi demonstrado, em nosso laboratório, que mecanismos serotoninérgicos e GABAérgicos, participam da elaboração do medo condicionado ao contexto e a certos estímulos condicionados explícitos, como a luz (AVANZI; BRANDÃO, 2001; AVANZI et al., 2003; BORELLI et al., 2005; SANTOS et al., 2005; SILVA et al., 2002, 2004). O envolvimento de outros neurotransmissores tem sido pouco analisado, havendo uma carência evidente de estudos que investiguem a participação de mecanismos dopaminérgicos tanto na aquisição quanto na expressão do medo condicionado a estímulos com distintos significados biológicos.

A dopamina, um neurotransmissor da família das catecolaminas, é sintetizada no sistema nervoso central em neurônios encontrados no mesencéfalo, diencéfalo e telencéfalo.

As vias dopaminérgicas ascendentes do sistema nervoso central de mamíferos podem ser divididas em dois grandes sistemas: o nigroestriatal, que tem origem na substância nigra e inerva predominantemente o estriado, e o mesocorticolímbico, que surge da área tegmental ventral (ATV) e projeta-se para o córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala e núcleo accumbens (ALBANESE; MINCIACCHI, 1983). O sistema dopaminérgico nigroestriatal tem sido classicamente associado com o controle da movimentação voluntária. Por outro lado, diferentes condições fisiológicas e patológicas como alerta, estresse, adicção a drogas, e desordens neuropsiquiátricas têm sido associadas a alterações na liberação de dopamina no sistema mesocorticolímbico.

Os receptores dopaminérgicos são glicoproteínas com 7 domínios transmembrana, ligadas à proteína G e, portanto, pertencentes à superfamília dos receptores metabotrópicos. Cinco receptores dopaminérgicos farmacologicamente distintos já foram identificados e encontram-se divididos em duas subfamílias, D₁ e D₂ (CALLIER et al., 2003; MONSMA et al., 1990; SIBLEY; MONSMA, 1992).

Na subfamília D₁ temos os receptores D₁ e D₅, que estão ligados a uma proteína G estimulatória (G_s) por meio da qual ativam a enzima adenilil ciclase, resultando no aumento dos níveis intracelulares de AMPc. Como consequência, proteínas quinase dependentes de AMPc são ativadas e induzem a fosforilação de diversas outras proteínas celulares. Além disso, existem evidências de que os receptores D₁ e D₅ também modulam a atividade de canais de cálcio, potássio e sódio (CALLIER et al., 2003; MONSMA et al., 1990; SIBLEY; MONSMA, 1992). Esses receptores apresentam maior afinidade por antagonistas do que por agonistas dopaminérgicos (GRAEFF; BRANDÃO, 1999).

Na subfamília D₂ temos os receptores D₂, D₃ e D₄ que, por meio de uma proteína G inibitória (G_i), inibem a atividade da adenilil ciclase. Esses receptores também podem estar ligados a outros sistemas de segundo mensageiros cuja ativação pode resultar em inibição da

taxa de renovação do fosfatidil inositol, ativação de canais de potássio e inibição de canais de cálcio, mobilização de reservatórios intracelulares de cálcio, ativação da proteína quinase C, liberação de ácido araquidônico, entre outras (CALLIER et al., 2003; MONSMA et al., 1990; SIBLEY; MONSMA, 1992). Esses receptores apresentam alta afinidade tanto por agonistas quanto por antagonistas dopaminérgicos (GRAEFF; BRANDÃO, 1999).

A liberação de dopamina é modulada por receptores pré-sinápticos localizados nos terminais nervosos, denominados auto-receptores. Estes auto-receptores são do tipo D₂ inibitórios, diminuem a síntese e liberação de dopamina, e mostram-se cerca de dez vezes mais sensíveis aos efeitos da dopamina ou da apomorfina, um agonista dopaminérgico direto e inespecífico, que os receptores pós-sinápticos (SKIRBOLL et al., 1979).

A dopamina é um dos neurotransmissores mais prováveis na modulação dos mecanismos subjacentes aos estados de medo (MILLAN, 2003). Recentemente, evidências sugerem que mecanismos dopaminérgicos são importantes para diferentes aspectos da memória afetiva, como sua formação, evocação e expressão (PEZZE; FELDON, 2004). Mecanismos dopaminérgicos têm sido associados à produção e elaboração de estresses agudo e crônico (FEENSTRA et al., 1995). O conhecimento corrente indica que projeções corticais dopaminérgicas são ativadas por uma ampla variedade de estímulos aversivos (FEENSTRA; BOTTERBLOM, 1996; GOLDSTEIN et al., 1996). Nesse contexto, tem sido demonstrado que estressores ambientais agudos causam liberação de dopamina dos terminais dopaminérgicos corticais (BIGGIO et al., 1990; FEENSTRA et al., 1995; FEENSTRA; BOTTERBLOM, 1996). Suporte para a hipótese de que a liberação de dopamina está associada às propriedades aversivas dos estímulos vem do fato de que tal liberação é inibida por diazepam (FEENSTRA et al., 1995).

Tais achados podem ser considerados como evidências para um envolvimento secundário da dopamina em estados de medo eliciados por estímulos aversivos agudos. No

entanto, estudos comportamentais visando esclarecer o envolvimento da dopamina no medo têm relatado efeitos ansiolíticos, ansiogênicos ou ausência de efeitos com o uso de agonistas e antagonistas dopaminérgicos em diferentes modelos animais de medo (DAVIS et al., 1993; GARCIA et al., 2005; GREBA; KOKKINIDIS, 2000; INOUE et al., 2000; REIS et al., 2004; RODGERS et al., 1994). Sugere-se que tais efeitos dependam da natureza do estímulo aversivo, isto é, o sinal modulatório do mecanismo dopaminérgico no comportamento defensivo dependeria do tipo de estímulo emocional eliciador da resposta.

Em trabalho recente deste laboratório, a apomorfina aumentou e o SCH 23390 e a sulpirida diminuíram os efeitos aversivos da luz-CS, a qual sinalizava choque nas patas, no teste de esquiva de duas vias (REIS et al., 2004). Esses dados estão de acordo com a idéia de que agonistas dopaminérgicos aumentam ao passo que antagonistas diminuem a aquisição da resposta de esquiva condicionada. Por outro lado, a apomorfina diminuiu e a sulpirida aumentou o efeito aversivo da luz no teste do *switch-off*, uma medida de medo incondicionado (REIS et al., 2004). Resultados similares para o medo incondicionado foram obtidos com o labirinto em cruz elevado, no qual a apomorfina causou um aumento seletivo na exploração dos braços abertos, neste caso específico interpretado não como um efeito ansiolítico, mas sim como resultante do aumento do componente de aproximação no conflito aproximação/aversão presente neste teste (GARCIA et al., 2005).

A caracterização de qual tipo de receptor dopaminérgico está envolvido na aquisição e expressão do medo condicionado permanece, no entanto, pouco esclarecida. Disso decorre a necessidade de estudos com agonistas e antagonistas específicos dos receptores D₁ e D₂. Em trabalho anterior, mostramos que a apomorfina diminuiu tanto a aquisição quanto a expressão do medo condicionado à luz (OLIVEIRA, 2003). Uma vez que a apomorfina, apesar de ser um agonista dopaminérgico inespecífico, age preferencialmente sobre receptores D₂

(CREESE et al., 1983), nossa hipótese de trabalho é que esses seriam os receptores dopaminérgicos envolvidos no medo condicionado.

OBJETIVOS



2. OBJETIVOS

Neste trabalho realizamos um estudo do envolvimento dos receptores dopaminérgicos D₁ e D₂ na aquisição e na expressão do medo condicionado à luz. Para isso, os efeitos do agonista D₁, SKF 38393, do antagonista D₁, SCH 23390, do agonista D₂, quimpirole, e do antagonista D₂, sulpirida, foram analisados por meio da utilização do teste do sobressalto potencializado pelo medo. Os efeitos das drogas foram também examinados sobre a resposta de congelamento, medida concomitantemente à resposta de sobressalto. Além disso, os efeitos da administração dessas drogas sobre a atividade locomotora dos animais também foram avaliados no teste do campo aberto.

O estudo foi desenvolvido em três experimentos:

- Experimento I: Envolvimento dos receptores dopaminérgicos D₁ e D₂ na aquisição de informações aversivas condicionadas à luz;
- Experimento II: Envolvimento dos receptores dopaminérgicos D₁ e D₂ na expressão de respostas defensivas condicionadas à luz;
- Experimento III: Efeitos dos agonistas e antagonistas dopaminérgicos na atividade locomotora de ratos.

MATERIAL E MÉTODOS



3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. ANIMAIS

Foram utilizados ratos *Wistar* machos, com peso médio de 250 gramas, provenientes do biotério central da Universidade de São Paulo, *campus* de Ribeirão Preto. Os animais foram agrupados (5 animais por caixa) em gaiolas de polipropileno (30 x 32 x 18 cm), forradas com maravalha, tendo livre acesso à água e alimento. Os animais foram mantidos em um biotério com temperatura controlada de $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ e um programa de iluminação artificial com ciclo claro-escuro 12 h x 12 h, com início do período claro às 7:00 horas. Todos os experimentos foram realizados durante a fase clara do ciclo. Os animais foram transportados individualmente até a sala experimental em uma caixa de polipropileno forrada com maravalha, medindo 28 X 17 X 13 cm.

3.2. EQUIPAMENTOS

Caixas de Condicionamento: Durante o procedimento de condicionamento foram utilizadas duas caixas idênticas medindo 20 x 20 x 25 cm (caixa A). A parede do fundo, assim como as duas paredes laterais, eram de alumínio, e o teto e a porta, de acrílico transparente. O assoalho das caixas era constituído por barras de metal de 5 mm de diâmetro, distando 1,5 cm entre si. Estas caixas encontravam-se encerradas em duas câmaras de atenuação acústica (45 x 45 x 45 cm) feitas de compensado de madeira e revestidas por Eucatex (Fig. 2 - esquerda). Os choques elétricos, de intensidade de 0,6 mA e duração de 1 s, foram administrados por meio de um gerador de choques (*Albarsh*). Uma lâmpada vermelha de 6 W e uma câmera de vídeo,

instaladas no interior de cada câmara de isolamento acústico, permitiram a observação do animal durante o condicionamento. Uma luz proveniente de uma lâmpada branca de 6 W, localizada no teto de cada caixa, serviu como estímulo condicionado.

Caixas de Medida do Sobressalto: Durante as sessões de balanceamento e teste foram utilizadas duas caixas de restrição idênticas, construídas em aço inoxidável e suspensas em uma armação de PVC, medindo internamente 16,5 x 7,5 x 7,5 cm (caixa B). Estas caixas encontravam-se abrigadas em duas câmaras de atenuação sonora (64 x 60 x 40 cm), fabricadas em madeira, possuindo um revestimento acústico de espuma (ENV-018S, *Med Associates*) (Fig. 2 - direita). A resposta de sobressalto foi registrada por meio de uma plataforma sensível à pressão (estabilímetro, PHM250-60, *Med Associates*). O sobressalto do animal gerava movimentos nesta plataforma que eram captados por sensores como deslocamento de corrente e então amplificados, gerando um sinal analógico que era digitalizado e analisado por um programa computacional (*Startle Reflex*, versão 4.10, *Med Associates*). A apresentação dos estímulos, o tipo, a duração, a intensidade e a amplitude dos mesmos também eram computadorizados por meio de uma interface (Dig 729, *Med Associates*). A resposta de sobressalto foi medida durante os primeiros 100 ms após a apresentação do estímulo sonoro, que consistiu em um ruído branco de intensidade de 100 dB e duração de 50 ms, com *rise-decay* de 5 ms, sendo liberado por um alto-falante localizado a 10 cm de distância da caixa contendo o animal. O ruído de fundo foi apresentado pelo mesmo alto-falante e consistiu em um ruído branco de 55 dB. Uma lâmpada vermelha de 6 W e uma câmera de vídeo, instaladas no interior das câmaras de isolamento acústico, permitiram a observação do animal durante as sessões de balanceamento e teste. Uma lâmpada branca de 6 W, localizada no teto de cada caixa, serviu como estímulo condicionado. As plataformas foram calibradas no início de cada sessão para garantir igual nível de sensibilidade ao longo dos experimentos.

Arena: Durante o teste do campo aberto foi utilizada uma arena circular de acrílico transparente (60 cm de diâmetro e 50 cm de altura), colocada sobre uma base dividida em 12 quadrantes (Fig. 3). Os comportamentos emitidos pelos animais foram registrados por uma câmera de vídeo posicionada em frente à arena.



Figura 2. Fotografias das caixas experimentais. **Esquerda** - Caixa de condicionamento (caixa A). **Direita** - Caixa de sobressalto (caixa B).

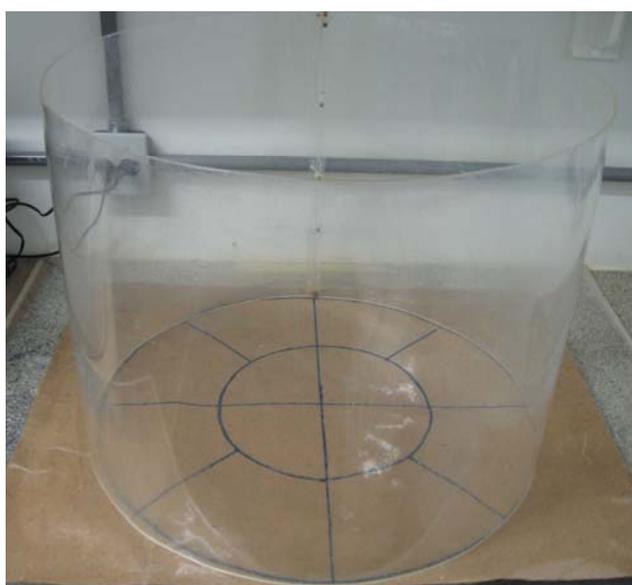


Figura 3. Fotografia da arena na qual foi realizado o teste do campo aberto.

3.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Sessões de Balanceamento: Foram realizadas duas sessões de balanceamento nas quais os animais foram colocados na caixa B e, 5 minutos após, receberam 30 estímulos sonoros de intensidade de 100 dB com um intervalo fixo de 30 s entre cada estímulo. A amplitude média do sobressalto ao longo das 30 tentativas de estímulos sonoros da última sessão de balanceamento foi utilizada para distribuir, de maneira homogênea, os animais aos diversos grupos dos experimentos.

Sessões de Condicionamento: No dia seguinte à última sessão de balanceamento foi dado início ao condicionamento aversivo. Essas sessões ocorreram por dois dias consecutivos, após 5 minutos da colocação dos animais na caixa A, quando estes foram submetidos a 10 associações de luz (CS) e choque nas patas (US). Cada tentativa consistiu em 4 segundos de luz e o choque era apresentado no último segundo de cada apresentação do CS. O choque de intensidade de 0,6 mA, teve duração de 1 s e o intervalo entre os pareamentos foi variável em 2 min (faixa de 1-3 min). Os choques e os estímulos condicionados foram liberados por meio de uma interface controlada por um *software* instalado em um computador em uma sala adjacente.

Sessão Teste: No dia seguinte à segunda sessão de condicionamento, os animais foram avaliados no teste do sobressalto potencializado pelo medo. Cada animal foi então colocado na caixa B sobre a plataforma e, após 5 minutos de adaptação, recebeu um total de 60 estímulos sonoros na intensidade de 100 dB, sendo que 30 apresentações consistiram apenas no estímulo sonoro (tentativas só-som) e foram intercaladas aleatoriamente com 30 apresentações de som precedido por luz (tentativas luz-som). As amplitudes das respostas de sobressalto de cada animal foram registradas e armazenadas no disco rígido do computador e, posteriormente, transferidas para planilhas do *Excel* para análise dos dados. A resposta de

congelamento foi registrada por câmeras de vídeo (*Everfocus*, USA) posicionadas em frente às caixas de observação, permitindo assim a discriminação de todos os comportamentos emitidos pelos animais, com os sinais enviados a um monitor em uma sala adjacente por meio de um circuito interno de TV. O congelamento foi operacionalmente definido neste trabalho como a ausência total de movimentos do corpo e das vibrissas por um período mínimo de 6 segundos, acompanhado de pelo menos duas das seguintes respostas: dorso arqueado, piloereção, exoftalmia ou retração das orelhas.

Teste do Campo Aberto: O estudo da ação das drogas dopaminérgicas sobre a atividade locomotora dos animais foi realizado com o teste do campo aberto. Após 10 minutos de adaptação na arena, cada animal recebeu injeção intraperitoneal (i.p.) de droga ou salina e, transcorrido o tempo de espera de cada droga, foi recolocado na arena para a sessão teste que teve duração de 30 minutos. O registro comportamental foi realizado minuto a minuto, e consistiu das medidas de cruzamento (resposta de cruzar com as quatro patas um dos quadrantes do assoalho da arena), levantamento (resposta de erguer-se sobre as duas patas traseiras, mantendo as duas dianteiras elevadas, com ou sem apoio na parede da arena) e autolimpeza (higiene, com as patas dianteiras, da cabeça e/ou do corpo).

3.4. DROGAS

As drogas utilizadas foram: o antagonista de receptores da subfamília D₁, SCH 23390 (hidroclorato de R-(+)-SCH-23390, Sigma, USA), o agonista D₁, SKF 38393 (hidroclorato de (±)-SKF-38393, Sigma, USA), o antagonista de receptores da subfamília D₂, sulpirida ((-)-sulpiride, Sigma, USA), e o agonista D₂, quimpirole (hidroclorato de (-)-quinpirole, Sigma, USA). As drogas foram preparadas pouco tempo antes do uso e as doses foram administradas

em um volume constante de 1 ml/Kg. SCH 23390, SKF 38393 e quimpirole foram dissolvidos em salina fisiológica (0,9%). Sulpirida foi primeiramente misturado a Tween 80 - 2% (*Sigma*) e, em seguida, também dissolvido em salina fisiológica (0,9%).

Nos experimentos I e II foram administrados i.p.: salina, salina + tween, SCH 23390 (nas doses de 0,05 ou 0,1 mg/Kg), sulpirida (20 ou 40 mg/Kg), SKF 38393 (5 ou 10 mg/Kg) ou quimpirole (0,25 ou 0,5 mg/Kg no experimento I e 0,1 ou 0,25 mg/Kg no experimento II). No experimento I, sulpirida, SKF 38393 e quimpirole foram administrados 10 minutos antes de cada uma das duas sessões de condicionamento e SCH 23390 foi administrado 30 minutos antes dessas sessões. No experimento II as injeções de sulpirida, SKF 38393 e quimpirole ocorreram 10 minutos antes da sessão teste e as de SCH 23390, 30 minutos antes dessa sessão. No experimento III as mesmas drogas e os mesmos tempos de espera foram utilizados. No entanto, apenas as doses mais altas de SCH 23390 (0,1 mg/Kg), sulpirida (40 mg/Kg) e SKF 38393 (10 mg/Kg) e a dose intermediária de quimpirole (0,25 mg/Kg) foram testadas.

As doses das drogas e os tempos de espera foram selecionados com base em estudos deste e de outros laboratórios (GARCIA et al., 2005; KAMEI et al., 1995; REIS et al., 2004; RODGERS et al., 1994).

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média+EPM e foram analisados com auxílio do programa estatístico *SigmaStat* 3.1. Para a análise do tempo de congelamento foi utilizada uma análise de variância (ANOVA) de uma via. Para análise dos dados do teste de sobressalto potencializado pelo medo foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de duas vias com medidas repetidas, onde o fator 1 referiu-se aos tratamentos (controle; SCH 23390; sulpirida;

SKF 38393; quimpirole) e o fator 2 às condições (só-som ou luz-som). Após as análises de variância seguiu-se, no caso de significância estatística, o teste de *Newman-Keuls*. Para análise das medidas de cruzamento, levantamento e autolimpeza do teste do campo aberto, foi utilizado o teste *Kruskal-Wallis*. No caso de significância estatística, seguiu-se o teste de *Dunn*. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo. O número de animais foi igual a 15 para os grupos do experimento I. No experimento II, o número de animais por grupo foi igual a 20 para SCH 23390 e SKF 38393 e 15 para os demais grupos. No experimento III o número de animais foi igual a 9 para o grupo controle e 7 para os demais grupos.

RESULTADOS



4. RESULTADOS

4.1. EXPERIMENTO I: *Envolvimento dos receptores dopaminérgicos D₁ e D₂ na aquisição de informações aversivas condicionadas à luz*

A Figura 4 apresenta os resultados referentes ao teste do sobressalto potencializado pelo medo e à medida de congelamento dos animais tratados com o antagonista seletivo de receptores dopaminérgicos da subfamília D₁, SCH 23390, trinta minutos antes do início de cada uma das duas sessões de condicionamento. A Figura 4A apresenta a média da amplitude de sobressalto dos animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE) ou de SCH 23390 nas doses de 0,05 (SCH 0,05) ou 0,1 mg/Kg (SCH 0,1). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não revelou efeito significativo para o fator *tratamento* (CONTROLE; SCH 0,05; SCH 0,1), $F_{(2,89)} = 1,05$; $p > 0,1$. A mesma análise revelou efeito significativo para o fator *condição* (só-som X luz-som), $F_{(1,89)} = 79,50$; $p < 0,001$. Não houve interação significativa entre os dois fatores (*tratamento x condição*), $F_{(2,89)} = 1,16$; $p > 0,1$. A análise *post hoc* com o teste de *Newman-Keuls* revelou que a luz potencializou a resposta de sobressalto ao som nos animais dos grupos CONTROLE, SCH 0,05 e SCH 0,1, $p < 0,05$. A Figura 4B ilustra a média do tempo total de congelamento dos animais que receberam injeções i.p. de salina ou SCH 23390 nas doses de 0,05 ou 0,1 mg/Kg. A ANOVA de uma via aplicada aos *tratamentos* revelou efeito significativo, $F_{(2,42)} = 8,41$; $p < 0,001$. O teste *post hoc* de *Newman-Keuls* revelou uma redução significativa na resposta de congelamento dos grupos SCH 0,05 e SCH 0,1 em comparação ao grupo CONTROLE, $p < 0,05$.

A Figura 5 apresenta os resultados referentes ao desempenho, no teste do sobressalto potencializado pelo medo e na medida de congelamento, de animais tratados com SKF 38393, agonista seletivo de receptores dopaminérgicos da subfamília D₁, dez minutos antes do início de cada uma das duas sessões de condicionamento. A Figura 5A apresenta a média da

amplitude de sobressalto dos animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE) ou de SKF 38393 nas doses de 5 (SKF 5) ou 10 mg/Kg (SKF 10). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não revelou efeito significativo no fator *tratamento* (CONTROLE; SKF 5; SKF 10), $F_{(2,89)} = 2,24$; $p > 0,1$. A mesma análise revelou efeito significativo no fator *condição* (só-som X luz-som), $F_{(1,89)} = 97,98$; $p < 0,001$. Não houve interação significativa entre os dois fatores (*tratamento x condição*), $F_{(2,89)} = 0,09$; $p > 0,5$. A análise *post hoc* com o teste de *Newman-Keuls* revelou que a luz potencializou a resposta de sobressalto ao som nos animais dos grupos CONTROLE, SKF 5 e SKF 10, $p < 0,05$. A Figura 5B ilustra a média do tempo total de congelamento dos animais que receberam injeções i.p. de salina ou de SKF 38393 nas doses de 5 ou 10 mg/Kg. A ANOVA de uma via aplicada aos *tratamentos* não revelou efeito significativo, $F_{(2,42)} = 0,26$; $p > 0,5$.

A Figura 6 apresenta os resultados referentes ao desempenho, no teste do sobressalto potencializado pelo medo e na medida de congelamento, de animais tratados com sulpirida, antagonista seletivo de receptores dopaminérgicos da subfamília D₂, dez minutos antes do início de cada uma das duas sessões de condicionamento. A Figura 6A mostra a média da amplitude de sobressalto dos animais que receberam administração i.p. de salina + tween 2% (CONTROLE) ou de sulpirida nas doses de 20 (SUL 20) ou 40 mg/Kg (SUL 40). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não revelou efeito significativo no fator *tratamento* (CONTROLE; SUL 20; SUL 40), $F_{(2,89)} = 1,97$; $p > 0,1$. A mesma análise revelou efeito significativo no fator *condição* (só-som X luz-som), $F_{(1,89)} = 135,86$; $p < 0,001$. Não houve interação significativa entre os dois fatores (*tratamento x condição*), $F_{(2,89)} = 0,25$; $p > 0,5$. A análise *post hoc* com o teste de *Newman-Keuls* revelou que a luz potencializou a resposta de sobressalto ao som nos animais dos grupos CONTROLE, SUL 20 e SUL 40, $p < 0,05$. A Figura 6B ilustra a média do tempo total de congelamento dos animais que receberam

injeções i.p. de salina + tween 2% ou de sulpirida nas doses de 20 ou 40 mg/Kg. A ANOVA de uma via aplicada aos *tratamentos* não revelou efeito significativo, $F_{(2,42)} = 1,75$; $p > 0,1$.

A Figura 7 apresenta os resultados referentes ao teste do sobressalto potencializado pelo medo e à medida de congelamento, de animais tratados com o agonista seletivo de receptores dopaminérgicos da subfamília D₂, quimpirole, dez minutos antes do início de cada uma das duas sessões de condicionamento. A Figura 7A apresenta a média da amplitude de sobressalto dos animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE) ou de quimpirole nas doses de 0,25 (QUIN 0,25) ou 0,5 mg/Kg (QUIN 0,5). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não revelou efeito significativo no fator *tratamento* (CONTROLE; QUIN 0,25; QUIN 0,5), $F_{(2,89)} = 0,16$; $p > 0,5$. A mesma análise revelou efeito significativo no fator *condição* (só-som X luz-som), $F_{(1,89)} = 65,62$; $p < 0,001$. Não houve interação significativa entre os dois fatores (*tratamento x condição*), $F_{(2,89)} = 2,98$; $p > 0,05$. A análise *post hoc* com o teste de *Newman-Keuls* revelou a potencialização da resposta de sobressalto pela luz nos animais dos grupos CONTROLE, QUIN 0,25 e QUIN 0,5; $p < 0,05$. A Figura 7B mostra a média do tempo total de congelamento dos animais que receberam injeções i.p. de salina ou de quimpirole nas doses de 0,25 ou 0,5 mg/Kg. A ANOVA de uma via aplicada aos *tratamentos* não revelou efeito significativo, $F_{(2,42)} = 2,95$; $p > 0,05$.

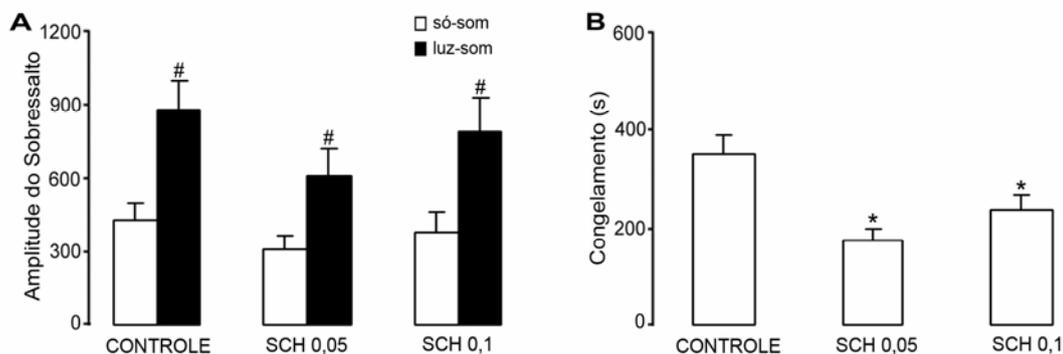


Figura 4. **A** - Efeitos da injeção i.p. de salina (CONTROLE) ou SCH 23390 nas doses de 0,05 ou 0,1 mg/Kg antes das sessões de condicionamento sobre a amplitude do sobressalto no dia do teste, nas condições só-som e luz-som. **B** - Tempo da resposta de congelamento, em segundos, na sessão teste, em animais que receberam injeções i.p. de salina (CONTROLE) ou SCH 23390 nas doses de 0,05 ou 0,1 mg/Kg, antes das sessões de condicionamento. # Significância estatística em relação à condição só-som; * Significância estatística em relação ao grupo controle. ($p < 0,05$, teste de *Newman-Keuls*). Média + EPM. $N = 15$ para todos os grupos.

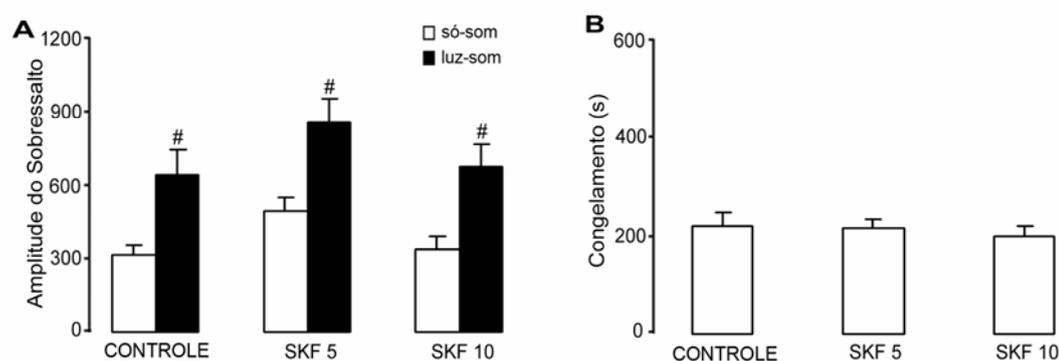


Figura 5. **A** - Efeitos da injeção i.p. de salina (CONTROLE) ou SKF 38393 nas doses de 5 ou 10 mg/Kg antes das sessões de condicionamento sobre a amplitude do sobressalto no dia do teste, nas condições só-som e luz-som. **B** - Tempo da resposta de congelamento, em segundos, na sessão teste, em animais que receberam injeções i.p. de salina (CONTROLE) ou SKF 38393 nas doses de 5 ou 10 mg/Kg, antes das sessões de condicionamento. # Significância estatística em relação à condição só-som. ($p < 0,05$, teste de *Newman-Keuls*). Média + EPM. $N = 15$ para todos os grupos.

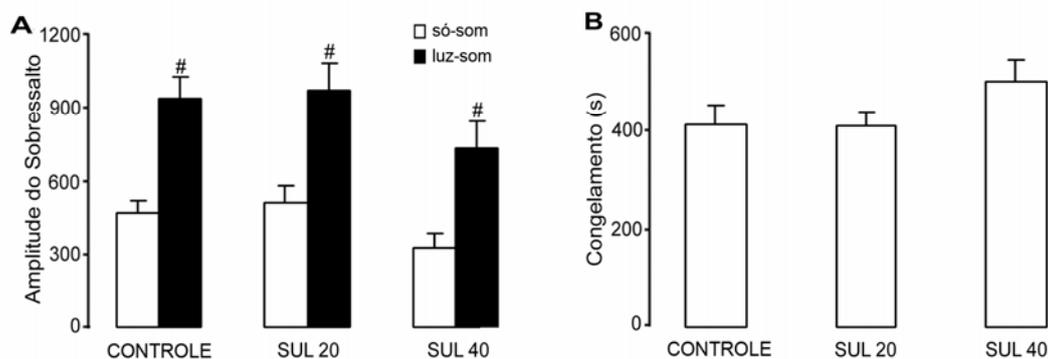


Figura 6. **A** - Efeitos da injeção i.p. de salina + tween 2% (CONTROLE) ou sulpirida nas doses de 20 ou 40 mg/Kg antes das sessões de condicionamento sobre a amplitude do sobressalto no dia do teste, nas condições só-som e luz-som. **B** - Tempo da resposta de congelamento, em segundos, na sessão teste, em animais que receberam injeções i.p. de salina + tween 2% (CONTROLE) ou sulpirida nas doses de 20 ou 40 mg/Kg, antes das sessões de condicionamento. # Significância estatística em relação à condição só-som. ($p < 0,05$, teste de *Newman-Keuls*). Média + EPM. $N = 15$ para todos os grupos.

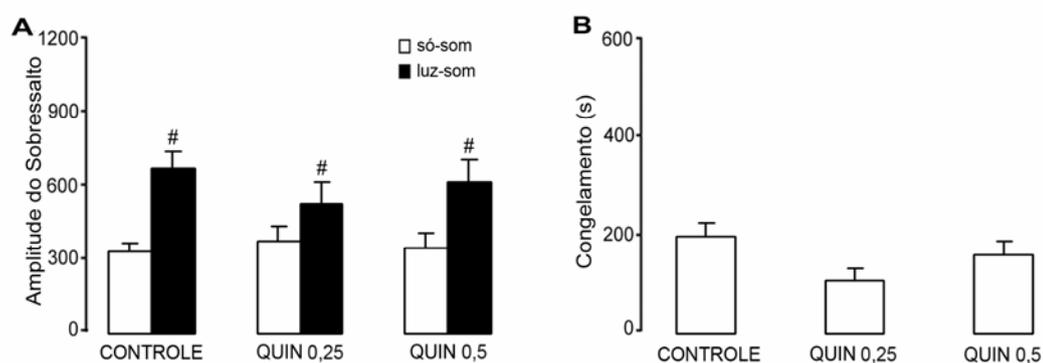


Figura 7. **A** - Efeitos da injeção i.p. de salina (CONTROLE) ou quimpirole nas doses de 0,25 ou 0,5 mg/Kg antes das sessões de condicionamento sobre a amplitude do sobressalto no dia do teste, nas condições só-som e luz-som. **B** - Tempo da resposta de congelamento, em segundos, na sessão teste, em animais que receberam injeções i.p. de salina (CONTROLE) ou quimpirole nas doses de 0,25 ou 0,5 mg/Kg, antes das sessões de condicionamento. # Significância estatística em relação à condição só-som. ($p < 0,05$, teste de *Newman-Keuls*). Média + EPM. $N = 15$ para todos os grupos.

4.2. EXPERIMENTO II: *Envolvimento dos receptores dopaminérgicos D₁ e D₂ na expressão de respostas defensivas condicionadas à luz*

A Figura 8 apresenta os resultados referentes ao teste do sobressalto potencializado pelo medo e à medida de congelamento dos animais tratados com o antagonista seletivo de receptores dopaminérgicos da subfamília D₁, SCH 23390, trinta minutos antes do início da sessão teste. A Figura 8A apresenta a média da amplitude de sobressalto dos animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE) ou de SCH 23390 nas doses de 0,05 (SCH 0,05) ou 0,1 mg/Kg (SCH 0,1). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não revelou efeito significativo para o fator *tratamento* (CONTROLE; SCH 0,05; SCH 0,1), $F_{(2,119)} = 0.72$; $p > 0.05$. A mesma análise revelou efeito significativo para o fator *condição* (só-som X luz-som), $F_{(1,119)} = 98.03$; $p < 0.001$. Não houve interação significativa entre os dois fatores (*tratamento x condição*), $F_{(2,119)} = 0.86$; $p > 0.05$. A análise *post hoc* com o teste de *Newman-Keuls* revelou que a luz potencializou a resposta de sobressalto ao som nos animais dos grupos CONTROLE, SCH 0,05 e SCH 0,1, $p < 0,05$. A Figura 8B ilustra a média do tempo total de congelamento dos animais que receberam injeções i.p. de salina ou SCH 23390 0,05 ou 0,1 mg/Kg. A ANOVA de uma via aplicada aos *tratamentos* não revelou efeito significativo, $F_{(2,57)} = 1.92$; $p > 0.05$.

A Figura 9 ilustra os resultados referentes ao desempenho, no teste do sobressalto potencializado pelo medo e na medida de congelamento, de animais tratados com o agonista seletivo de receptores dopaminérgicos da subfamília D₁, SKF 38393, dez minutos antes do início da sessão teste. A Figura 9A apresenta a média da amplitude de sobressalto dos animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE) ou de SKF 38393 nas doses de 5 (SKF 5) ou 10 mg/Kg (SKF 10). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não revelou efeito significativo no fator *tratamento* (CONTROLE; SKF 5; SKF 10), $F_{(2,119)} = 0.50$; $p > 0.05$, mas mostrou efeito significativo no fator *condição* (só-som X luz-som), $F_{(1,119)} =$

169.15; $p < 0.001$. Não houve interação significativa entre os dois fatores (*tratamento x condição*), $F_{(2,119)} = 2.72$; $p > 0.05$. A análise *post hoc* com o teste de *Newman-Keuls* revelou que a luz potencializou a resposta de sobressalto ao som nos animais dos grupos CONTROLE, SKF 5 e SKF 10, $p < 0,05$. A Figura 9B ilustra a média do tempo total de congelamento dos animais que receberam injeções i.p. de salina ou de SKF 38393 5 ou 10 mg/Kg. A ANOVA de uma via aplicada aos *tratamentos* não revelou efeito significativo, $F_{(2,57)} = 1.94$; $p > 0.05$.

A Figura 10 apresenta os resultados referentes ao desempenho, no teste do sobressalto potencializado pelo medo e na medida de congelamento, de animais tratados com sulpirida, antagonista seletivo de receptores dopaminérgicos da subfamília D_2 , dez minutos antes do início da sessão teste. A Figura 10A mostra a média da amplitude de sobressalto dos animais que receberam administração i.p. de salina + tween 2% (CONTROLE) ou de sulpirida nas doses de 20 (SUL 20) ou 40 mg/Kg (SUL 40). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não revelou efeito significativo no fator *tratamento* (CONTROLE; SUL 20; SUL 40), $F_{(2,89)} = 1,75$; $p > 0,1$, mas sim no fator *condição* (só-som X luz-som), $F_{(1,89)} = 126,65$; $p < 0,001$. Houve interação significativa entre os dois fatores (*tratamento x condição*), $F_{(2,89)} = 3,33$; $p < 0,05$. A análise *post hoc* com o teste de *Newman-Keuls* revelou que a luz potencializou a resposta de sobressalto ao som nos animais dos grupos CONTROLE, SUL 20 e SUL 40, $p < 0,05$. A Figura 10B ilustra a média do tempo total de congelamento dos animais que receberam injeções i.p. de salina + tween 2% ou de sulpirida 20 ou 40 mg/Kg. A ANOVA de uma via aplicada aos *tratamentos* não revelou efeito significativo, $F_{(2,42)} = 2,56$; $p > 0,05$.

A Figura 11 apresenta os resultados referentes ao desempenho, no teste do sobressalto potencializado pelo medo e na medida de congelamento, de animais tratados com quimpirole, agonista seletivo de receptores dopaminérgicos da subfamília D_2 , dez minutos antes da sessão

teste. A Figura 11A apresenta a média da amplitude de sobressalto dos animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE) ou de quimpirole nas doses de 0,1 (QUIN 0,1) ou 0,25 mg/Kg (QUIN 0,25). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não revelou efeito significativo no fator *tratamento* (CONTROLE; QUIN 0,1; QUIN 0,25), $F_{(2,89)} = 1,84$; $p > 0,1$. A mesma análise revelou efeito significativo no fator *condição* (só-som X luz-som), $F_{(1,89)} = 84,65$; $p < 0,001$. Houve também interação significativa entre os dois fatores (*tratamento x condição*), $F_{(2,89)} = 5,40$; $p < 0,01$. A análise *post hoc* com o teste de *Newman-Keuls* revelou que a luz potencializou a resposta de sobressalto ao som nos animais dos grupos CONTROLE, QUIN 0,1 e QUIN 0,25, $p < 0,05$. Além disso, a análise *post hoc* mostrou uma diminuição significativa na resposta de sobressalto na condição luz-som dos grupos QUIN 0,1 e QUIN 0,25 em relação àquela do grupo CONTROLE, $p < 0,05$. A Figura 11B ilustra a média do tempo total de congelamento dos animais que receberam injeções i.p. de salina ou quimpirole 0,1 ou 0,25 mg/Kg. A ANOVA de uma via aplicada aos *tratamentos* revelou efeito significativo, $F_{(2,42)} = 29,23$; $p < 0,001$. O teste *post hoc* de *Newman-Keuls* revelou uma diminuição significativa na resposta de congelamento dos grupos QUIN 0,1 e QUIN 0,25 em comparação ao grupo CONTROLE, $p < 0,05$.

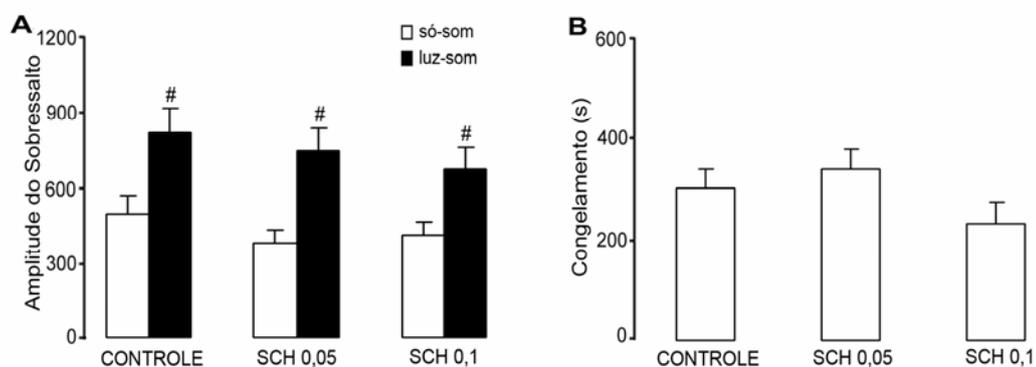


Figura 8. A - Efeitos da injeção i.p. de salina (CONTROLE) ou SCH 23390 nas doses de 0,05 ou 0,1 mg/Kg antes da sessão teste sobre a amplitude do sobressalto, nas condições só-som e luz-som. B - Tempo da resposta de congelamento, em segundos, na sessão teste, de animais que receberam injeções i.p. de salina (CONTROLE) ou SCH 23390 nas doses de 0,05 ou 0,1 mg/Kg, antes desta sessão. # Significância estatística em relação à condição só-som. ($p < 0,05$, teste de *Newman-Keuls*). Média + EPM. N = 20 para todos os grupos.

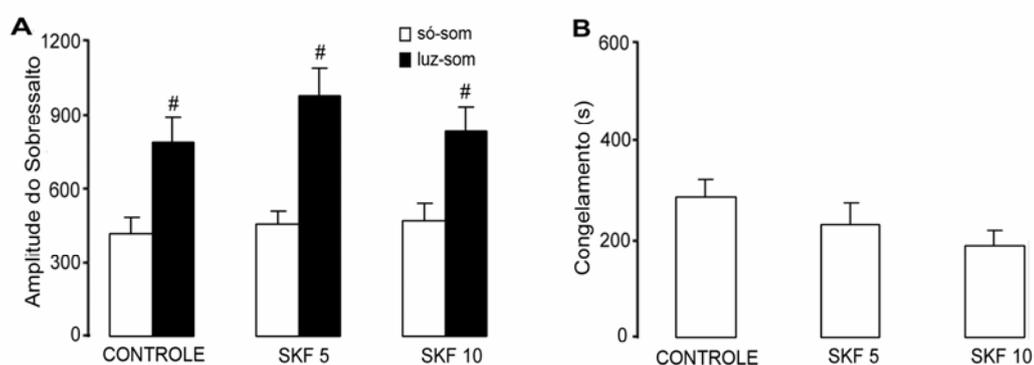


Figura 9. A - Efeitos da injeção i.p. de salina (CONTROLE) ou SKF 38393 nas doses de 5 ou 10 mg/Kg antes da sessão teste sobre a amplitude do sobressalto, nas condições só-som e luz-som. B - Tempo da resposta de congelamento, em segundos, na sessão teste, em animais que receberam injeções i.p. de salina (CONTROLE) ou SKF 38393 nas doses de 5 ou 10 mg/Kg, antes desta sessão. # Significância estatística em relação à condição só-som. ($p < 0,05$, teste de *Newman-Keuls*). Média + EPM. N = 20 para todos os grupos.

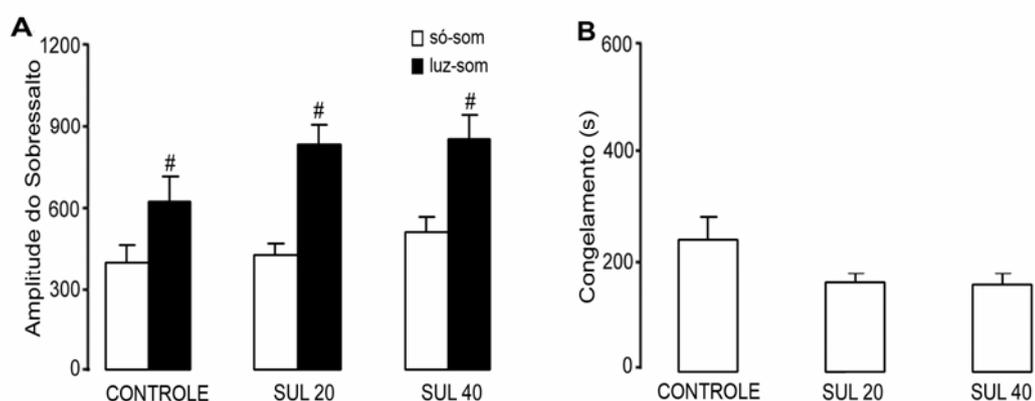


Figura 10. **A** - Efeitos da injeção i.p. de salina + tween 2% (CONTROLE) ou sulpirida nas doses de 20 ou 40 mg/Kg antes da sessão teste sobre a amplitude do sobressalto, nas condições só-som e luz-som. **B** - Tempo da resposta de congelamento, em segundos, na sessão teste, em animais que receberam injeções i.p. de salina + tween 2% (CONTROLE) ou sulpirida nas doses de 20 ou 40 mg/Kg, antes desta sessão. # Significância estatística em relação à condição só-som. ($p < 0,05$, teste de *Newman-Keuls*). Média + EPM. $N = 15$ para todos os grupos.

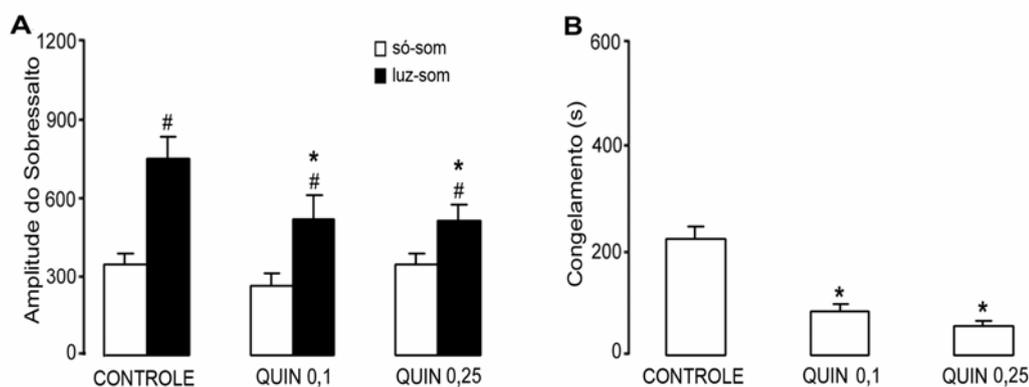


Figura 11. **A** - Efeitos da injeção i.p. de salina (CONTROLE) ou quimpirole nas doses de 0,1 ou 0,25 mg/Kg antes da sessão teste sobre a amplitude do sobressalto, nas condições só-som e luz-som. **B** - Tempo da resposta de congelamento, em segundos, na sessão teste, em animais que receberam injeções i.p. de salina (CONTROLE) ou quimpirole nas doses de 0,1 ou 0,25 mg/Kg, antes desta sessão. # Significância estatística em relação à condição só-som; * Significância estatística em relação ao grupo controle. ($p < 0,05$, teste de *Newman-Keuls*). Média + EPM. $N = 15$ para todos os grupos.

4.3. EXPERIMENTO III: Ação das drogas dopaminérgicas sobre a atividade motora de ratos

A Tabela 1 mostra a média total de atividade durante o teste do campo aberto para animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE), SCH 23390 0,1 mg/Kg, SKF 38393 10 mg/Kg, sulpirida 40 mg/Kg ou quimpirole 0,25 mg/Kg. O teste de *Kruskal-Wallis* não revelou diferença significativa entre os tratamentos para o comportamento de cruzamento, $H_{(4,32)} = 8,44$; $p > 0,05$. Para o comportamento de levantamento, o teste de *Kruskal-Wallis* também não mostrou efeito significativo, $H_{(4,32)} = 9,10$; $p > 0,05$. Para a resposta de autolimpeza, o teste *Kruskal-Wallis* mostrou diferença significativa entre os tratamentos, $H_{(4,32)} = 16,83$; $p < 0,05$. O teste *post hoc* de *Dunn* revelou uma diminuição significativa da resposta de autolimpeza dos animais tratados com quimpirole em comparação aos que receberam administração de SKF 38393, $p < 0,05$. Nenhuma significância estatística foi, no entanto, observada em relação ao grupo controle, $p > 0,05$.

Tabela 1. Efeitos da injeção i.p. de salina (CONTROLE), SCH 23390 0,1 mg/Kg, SKF 38393 10 mg/Kg, sulpirida 40 mg/Kg ou quimpirole 0,25 mg/Kg sobre a atividade motora de ratos submetidos ao teste do campo aberto. Média \pm EPM. N = 9 para o grupo controle; N = 7 para os demais grupos.

	CONTROLE	SCH 23390	SKF 38393	SULPIRIDA	QUIMPIROLE
<i>Cruzamento</i>	55,71 \pm 14,87	15,29 \pm 2,86	33,71 \pm 8,15	39,00 \pm 12,32	75,29 \pm 23,42
<i>Levantamento</i>	29,57 \pm 10,07	3,57 \pm 1,13	11,14 \pm 2,49	14,00 \pm 6,40	32,57 \pm 13,11
<i>Autolimpeza</i>	31,14 \pm 7,96	21,14 \pm 6,37	42,57 \pm 6,84	29,00 \pm 7,45	5,57 \pm 1,29

DISCUSSÃO



5. DISCUSSÃO

A associação entre situações ameaçadoras e alterações na transmissão dopaminérgica tem sido demonstrada por diversos autores (BIGGIO et al., 1990; CUADRA et al., 1999, 2000; ESPEJO, 1997; FEENSTRA et al., 1995; INOUE et al., 1996, 2000; MORROW et al., 1999; NABESHIMA et al., 1986). Na realidade, alterações na transmissão dopaminérgica sempre ocorrem após a exposição a uma ampla variedade de estressores agudos (GOLDSTEIN et al., 1996). A ativação de neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral (ATV) por estímulos aversivos ambientais modula o medo por meio de suas projeções prosencefálicas ascendentes. Por exemplo, a estimulação elétrica da ATV potencializa a resposta de sobressalto acústico (BOROWSKI; KOKKINIDIS, 1996). Os achados aqui relatados auxiliam no entendimento da extensão na qual mecanismos dopaminérgicos estão envolvidos na aquisição e na expressão do medo condicionado à luz por meio da utilização do teste do sobressalto potencializado pelo medo e da medida de congelamento.

Tem sido amplamente descrito na literatura que a amplitude da resposta de sobressalto acústico é aumentada na presença de determinados estímulos, como uma luz, que tenham sido previamente pareados com choques nas patas (BROWN et al., 1951; ROSA et al., 2005; SILVA et al., 2002, 2004). Também é sabido que o medo condicionado à luz-CS causa resposta de congelamento em ratos (AVANZI et al., 2003; FANSELOW, 1991; MASSON et al., 2003; SILVA et al., 2004). De acordo com esses dados, observamos no presente estudo que o medo condicionado aumentou a resposta de sobressalto e provocou comportamento de congelamento em todos os grupos controle.

No experimento I, no qual o envolvimento dos diferentes receptores dopaminérgicos na aquisição de informações aversivas condicionadas à luz foi investigado, verificamos que SCH 23390, antagonista de receptores D₁, atenuou de modo significativo o congelamento em

comparação ao grupo controle. Por outro lado, a resposta de sobressalto potencializado pelo medo não foi alterada por esse tratamento. A aquisição do sobressalto potencializado pelo medo e do congelamento parece ter sido dissociada pelo tratamento com SCH 23390. Estes resultados corroboram estudos anteriores que sugerem que distintos substratos neurais podem ser responsáveis pelas respostas de medo geradas nesses dois tipos de testes (BORELLI et al., 2005).

SCH 23390, nas doses aqui utilizadas, não afetou o limiar de dor induzida por choque nas patas (INOUE et al., 2000). Portanto, o efeito inibitório dessa droga em nosso experimento não deve ser atribuído a uma redução da sensibilidade dos animais ao choque. Além disso, há relatos na literatura de que SCH 23390 pode causar catalepsia em camundongos (MIZUKI et al., 1996; USHIJIMA et al., 1995a, 1995b) e diminuir a atividade locomotora em ratos (DÍAZ-VÉLIZ et al., 1999). Tais efeitos do SCH 23390 devem, no entanto, ser descartados em nosso estudo, uma vez que os animais tratados com esta droga não apresentaram diferenças significativas no teste do campo aberto em relação ao grupo controle. Além disso, os testes eram realizados 24 horas após a administração da droga, quando seus efeitos já tinham terminado. Dessa forma, os resultados indicam que a inibição da transmissão dopaminérgica por meio dos receptores D_1 atenua a aquisição do medo condicionado à luz, uma vez que o congelamento mostrou-se sensível ao tratamento com o SCH 23390.

Ainda no experimento I, constatamos que o SKF 38393, agonista de receptores D_1 , não apresentou efeitos significativos em nenhuma das medidas utilizadas. Podemos sugerir que a ausência de um efeito ansiogênico dessa droga pode dever-se ao fato de dopamina endógena ter ativado plenamente os receptores D_1 durante o condicionamento com choque nas patas e, dessa forma, a adição do agonista não resultou em maior ativação.

Nossos resultados são similares àqueles obtidos por Inoue et al. (2000), desta vez para o medo condicionado ao contexto. Esses autores mostraram uma redução da aquisição do congelamento condicionado contextual com a administração de SCH 23390, ao passo que SKF 38393 não apresentou efeito significativo. Por outro lado, nossos resultados para o sobressalto não reproduzem aqueles de Greba & Kokkinidis (2000) que mostraram o bloqueio da potencialização com administração pré-treino de SCH 23390. Este fato pode ser devido a diferenças nos procedimentos experimentais dos dois estudos, como a realização do condicionamento à luz concomitantemente ao condicionamento ao contexto por aqueles autores.

Quanto ao envolvimento de receptores D_2 na aquisição de informações aversivas condicionadas à luz, verificamos que sulpirida e quimpirole, antagonista e agonista seletivo desses receptores, respectivamente, não apresentaram nenhum efeito significativo em relação aos grupos controle. Assim, os resultados indicam que a aquisição do medo condicionado à luz não deve envolver participação dos receptores dopaminérgicos do tipo D_2 , com o congelamento e o sobressalto potencializado pelo medo mostrando-se resistentes aos tratamentos.

Já no experimento II, no qual investigamos o envolvimento dos diferentes receptores dopaminérgicos na expressão de respostas defensivas condicionadas à luz, verificamos que tanto o antagonista D_1 , SCH 23390, quanto o agonista D_1 , SKF 38393, não apresentaram nenhum efeito significativo. Tais resultados estão de acordo com aqueles de Inoue et al. (2000), que mostraram ausência de efeito significativo de SCH 23390 e de SKF 38393 na expressão do congelamento condicionado ao contexto.

A contribuição mais importante desse trabalho, no entanto, está no fato de que a administração pré-teste de quimpirole, agonista D_2 , diminuiu de forma dose-dependente tanto a potencialização do sobressalto, como a resposta de congelamento. Os animais que

receberam quimpirole apresentaram respostas de sobressalto, nas tentativas só-som, iguais aos controles, o que indica que a inibição do sobressalto potencializado pelo medo e do congelamento não está associada a um declínio da percepção da informação sensorial. Além disso, os efeitos observados do quimpirole não podem ser atribuídos a efeitos inespecíficos, uma vez que essa droga, nas doses utilizadas, não afetou a atividade locomotora dos animais no teste do campo aberto.

Outros experimentos realizados em nosso laboratório mostraram que a apomorfina também acarretou uma diminuição significativa da expressão do medo condicionado à luz-CS, com o congelamento e o sobressalto potencializado pelo medo mostrando-se sensíveis ao tratamento (OLIVEIRA, 2003). Considerando que a apomorfina age preferencialmente sobre receptores do tipo D₂ (CREESE et al., 1983), e de acordo com os resultados obtidos com quimpirole, podemos sugerir que a diminuição na expressão do medo causada pela apomorfina é devida à ativação desses receptores. Portanto, receptores D₂ devem, de fato, estar envolvidos na expressão do medo condicionado à luz.

As doses utilizadas de quimpirole (0,1 e 0,25 mg/Kg) são uma ordem de magnitude abaixo daquelas que ativam receptores pós-sinápticos (NADER; LEDOUX, 1999). Apesar dos receptores D₂ serem encontrados tanto pré quanto pós-sinápticamente, tem sido relatado que os receptores pré-sinápticos são de 6 a 10 vezes mais sensíveis à apomorfina do que os pós-sinápticos (SKIRBOLL et al., 1979). Na realidade, esses auto-receptores D₂ localizados nos corpos celulares e dendritos da ATV inibem a atividade neural dopaminérgica em ratos expostos a situações aversivas (WHITE; WANG, 1984a, 1984b). Assim, o modelo mais parcimonioso que emerge desses achados é que a habilidade do quimpirole de diminuir o medo é o resultado de sua ação em receptores dopaminérgicos pré-sinápticos inibitórios da área tegmental ventral, que diminuem os níveis de dopamina nos terminais sinápticos. Doses de quimpirole maiores do que 0,25 mg/Kg, que agem em receptores pós-sinápticos, não foram

utilizadas pois causam aumento da atividade locomotora e comportamentos estereotipados como cheirar e lambar (KURASHIMA et al., 1995).

A estimulação desses auto-receptores inibitórios com injeções pré-teste de quimpirole na ATV suprime o sobressalto potencializado pelo medo (BOROWSKI; KOKKINIDIS, 1996; MUNRO; KOKKINIDIS, 1997). A infusão intra-ATV de quimpirole também interfere com o congelamento condicionado ao contexto (NADER; LEDOUX, 1999). Assim, esses achados são consistentes com a noção de que a ativação de mecanismos mediados por receptores D_2 diminui o medo, pois impede a evocação da aprendizagem associativa entre o CS e o US (NADER; LEDOUX, 1999). Por outro lado, sulpirida, antagonista D_2 , não produziu efeito significativo na potencialização do sobressalto e no congelamento em nosso experimento. Desta forma, é provável que a dopamina exerça uma modulação fásica da expressão do medo condicionado por meio de receptores D_2 . Tudo isso, somado ao fato de que receptores D_1 não parecem estar envolvidos na expressão do sobressalto potencializado pelo medo, dá suporte à idéia de que o sobressalto potencializado pelo medo causado pela associação luz/choque é mediado por autoreceptores D_2 da ATV, região onde os receptores D_1 não parecem agir preferencialmente (ADELL; ARTIGAS, 2004).

Uma quantidade crescente de evidências converge para a idéia de que a via mesoamigdalóide, originada a partir de neurônios dopaminérgicos da ATV, é particularmente sensível a estímulos ambientais aversivos e pode ser importante para o desenvolvimento de respostas exageradas de medo (DEUTCH et al., 1985; GREBA et al., 2001; GUARRACI; KAPP, 1999; GUARRACI et al., 2000). Pesquisas anteriores mostraram que a ativação de neurônios dopaminérgicos da ATV é necessária para o estado de medo gerado pela exposição de animais a um estímulo condicionado explícito (BOROWSKI; KOKKINIDIS, 1996; MUNRO; KOKKINIDIS, 1997). Mais estudos da aprendizagem associativa aversiva usando

injeções locais nessa estrutura de antagonistas seletivos de receptores D₂, como a sulpirida, ajudarão a elucidar esse ponto.

O efeito inibitório dos receptores D₂ no sobressalto potencializado pelo medo e no congelamento contrasta com seu efeito potencializador na resposta de esquiva condicionada (REIS et al., 2004) e no congelamento condicionado ao contexto (MASSON et al., 2003). Sugerimos aqui que a diferente ação das drogas dopaminérgicas nessas condições experimentais deva estar relacionada a especificidades das situações teste. Considerando as diferenças no estímulo eliciador entre o congelamento condicionado ao contexto e à luz-CS e no curso temporal da resposta entre o sobressalto potencializado pelo medo e a esquiva condicionada, esses paradigmas podem realmente modelar diferentes estados de medo.

É importante ter claro que alguns problemas metodológicos podem estar subjacentes aos resultados conflitantes na literatura em estudos envolvendo sistemas dopaminérgicos e medo. Especificamente, manipulações farmacológicas ou anatômicas do sistema dopaminérgico podem interferir na resposta condicionada por meio da alteração do processamento da informação sensorial. Contra essa possibilidade, no presente estudo, está o fato de que as drogas utilizadas não alteraram a resposta basal ao som nas tentativas só-som nem quando administradas antes do condicionamento, nem antes do teste. Além disso, a maioria das manipulações dopaminérgicas causa alterações incondicionadas no comportamento. Tais alterações podem competir indiretamente com a expressão da resposta de medo, levando a conclusões equivocadas acerca de efeitos diretos dessas drogas no medo. Mais uma vez, contra esse argumento, está o fato de que em nossos experimentos as drogas não causaram alterações na atividade motora de ratos, como visto no teste do campo aberto.

Em resumo, o efeito da administração de quimpirole no medo condicionado é consistente com a noção de que essa droga diminui o medo por meio do bloqueio da evocação da aprendizagem associativa CS/US. Tem sido proposto que o aumento das funções

cognitivas e relacionadas à atenção, por meio de mecanismos dopaminérgicos do sistema mesocorticolímbico, é requerido na organização de respostas adaptativas com intuito de lidar com ou sinalizar a presença de estímulos de natureza aversiva. Provavelmente esses achados têm implicações clínicas para o entendimento de como o estresse afeta e influencia comportamentos relacionados ao medo. A contribuição de agonistas D₂ como agentes adjuntos no controle de estados de medo exagerado pode envolver a habilidade desses ansiolíticos em impedir a ativação induzida pelo estresse de neurônios da ATV e o conseqüente aumento da emotividade. Adicionalmente à demonstração da importância dos autoreceptores D₂ no medo condicionado, o presente estudo também indica que esses receptores estão principalmente envolvidos na expressão do medo e não na sua aquisição, na qual receptores D₁ pós-sinápticos parecem estar mais envolvidos.

CONCLUSÕES



6. CONCLUSÕES

- Mecanismos dopaminérgicos parecem estar envolvidos tanto na aquisição quanto na expressão do medo condicionado à luz.
- Receptores D_1 parecem participar da aquisição do congelamento condicionado, mas não da potencialização do sobressalto pelo medo.
- Receptores D_2 parecem estar envolvidos na expressão do medo condicionado à luz, uma vez que sua ativação com quimpirole, agonista D_2 , causou diminuição do congelamento e da potencialização do sobressalto pelo medo.
- Os efeitos do quimpirole podem ser devidos à ação em receptores D_2 pré-sinápticos da área tegmental ventral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADELL, A.; ARTIGAS, F. The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 28, p. 415-431, 2004.

ALBANESE, A.; MINCIACCHI, D. Organization of the ascending projections from the ventral tegmental area: a multiple fluorescent retrograde tracer study in the rat. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 216, p. 406-420, 1983.

AVANZI, V.; BRANDÃO, M.L. Activation of somatodendritic 5-HT_{1A} autoreceptors in the median raphe nucleus disrupts the contextual conditioning in rats. **Behavioral Brain Research**, v. 126, p. 175-184, 2001.

AVANZI, V.; SILVA, R.C.B.; MACEDO, C.E.; BRANDÃO, M.L. 5-HT mechanisms of median raphe nucleus in the conditioned freezing caused by light/foot-shock association. **Physiology & Behavior**, v. 78, p. 471-477, 2003.

BIGGIO, G.; CONCAS, A.; CORDA, M.G.; GIORGI, O.; SANNA, E.; SERRA, E. GABAergic and dopaminergic transmission in the rat cerebral cortex: effects of stress, anxiolytic and anxiogenic drugs. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 48, p. 121-142, 1990.

BOLLES, R.C. & COLLIER, A.C. The effect of predictive cues on freezing in rats. **Animal Learning and Behavior**, v. 4, n.1A, p. 6-8, 1976.

BORELLI, K.G.; GÁRGARO, A.C.; SANTOS, J.M.; BRANDÃO, M.L. Effects of inactivation of serotonergic neurons of the median raphe nucleus on learning and performance of contextual fear conditioning. **Neuroscience Letters**, v. 387, p. 105-110, 2005.

BOROWSKI, T.B.; KOKKINIDIS, L. Contribution of ventral tegmental area dopamine neurons to expression of conditional fear: effects of electrical stimulation, excitotoxin lesions, and quinpirole infusion on potentiated startle in rats. **Behavioral Neuroscience**, v. 110, n. 6, p. 1349-1364, 1996.

BORSZCZ, G.S.; CRANNEY, J.; LEATON, R.N. Influence of long-term sensitization on long-term habituation of the acoustic startle response in rats: central gray lesions, preexposure, and extinction. **Journal of Experimental Psychology**, v. 15, p. 54-64, 1989.

BROWN, J.S.; KALISH, H.I.; FARBER, I.E. Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. **Journal of Experimental Psychology**, v. 41, n. 5, p. 317-328, 1951.

CALLIER, S.; SNAPYAN, M.; CROM, S.; PROU, D.; VICENT, J.; VERNIER, P. Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. **Biology of the Cell**, v. 95, p. 489-502, 2003.

CREESE, L.; HAMBLIN, M.W.; LEFF, S.E.; SIBLEY, D.R. CNS dopamine receptors. In: IVERSEN, L.L.; IVERSEN, S.D.; SOLOMON, S.H. **Handbook of Psychopharmacology: Biochemical Studies of CNS Receptors**. New York: Plenum Press, 1983. p. 81-138.

CUADRA, G.; ZURITA, A.; LACERRA, C.; MOLINA, V. Chronic stress sensitizes frontal cortex dopamine release in response to a subsequent novel stressor: reversal by naloxone. **Brain Research Bulletin**, v. 48, p. 303-308, 1999.

CUADRA, G.; ZURITA, A.; MACEDO, C.E.; MOLINA, V.A.; BRANDÃO, M.L. Electrical stimulation of the midbrain tectum enhances dopamine release in the frontal cortex. **Brain Research Bulletin**, v. 52, n. 5, p. 413-418, 2000.

DAVIS, M. Effects of interstimulus interval length and variability on startle-response habituation in the rat. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, v. 72, n. 2, p. 177-192, 1970.

DAVIS, M. Diazepam and flurazepam: effects on conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. **Psychopharmacology**, v. 62, p. 1-7, 1979.

DAVIS, M. Animal models of anxiety based on classical conditioning: the conditioned emotional response (CER) and the fear-potentiated startle effect. **Pharmacology Therapy**, v. 47, p. 147-165, 1990.

DAVIS, M.; HITCHCOCK, J.M.; ROSEN, J.B. Neural mechanisms of fear conditioning measured with the acoustic startle reflex. In: MADDEN, J. **Neurobiology of Learning, Emotion and Affect**. New York: Raven Press, 1991. Cap. 3, p. 67-95.

DAVIS, M.; FALLS, W.A.; CAMPEAU, S.; KIM, M. Fear-potentiated startle: a neural and pharmacological analysis. **Behavioural Brain Research**, v. 58, p. 175-198, 1993.

DAVIS, M.; WALKER, D.L.; LEE, Y. Roles of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis in fear and anxiety measured with the acoustic startle reflex. **Annals New York Academy of Sciences**, v. 821, p. 305-331, 1997.

DEUTCH, A.Y.; TAM, S.Y.; ROTH, R.H. Footshock and conditioned stress increase 3, 4 dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in the ventral tegmental area but not the substantia nigra. **Brain Research**, v. 333, p. 143-146, 1985.

DÍAZ-VÉLIZ, G.; BENAVIDES, M.S.; BUTRÓN, S.; DUSSAUBAT, N.; MORA, S. Behavioral effects of dopamine agonists and antagonists: influence of estrous cycle, ovariectomy, and estrogen replacement in rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 62, n. 1, p. 21-29, 1999.

ESPEJO, E.F. Selective dopamine depletion within the medial prefrontal cortex induces anxiogenic-like effects in rats placed on the elevated plus maze. **Brain Research**, v. 762, p. 281-284, 1997.

FANSELOW, M.S.; BOLLES, R.C. Triggering of the endorphin analgesic reaction by a cue previously associated with shock: reserval by naloxone. **Bulletin of Psychonomic Society**, v. 14, p. 88-90, 1979.

FANSELOW, M.S. The midbrain periaqueductal gray as a coordinator of action in response to fear and anxiety. In: DEPAULIS, A.; BANDLER, R. **The Midbrain Periaqueductal Gray Matter**. New York: Plenum Press, 1991. p. 151-173.

FEENSTRA, M.G.P.; BOTTERBLOM, M.H.A.; VAN UUM, J.F.M. Novelty-induced increase in dopamine release in the rat prefrontal cortex in vivo: inhibition by diazepam. **Neuroscience Letters**, v. 189, p. 81-84, 1995.

FEENSTRA, M.G.P.; BOTTERBLOM, M.H.A. Rapid sampling of extracellular dopamine in the rat prefrontal cortex during food consumption, handling and exposure to novelty. **Brain Research**, v. 742, p. 17-24, 1996.

FENDT, M.; FANSELOW, M.S. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 23, p. 743-760, 1999.

FLESHLER, M. Adequate acoustic stimulus for startle reaction in the rat. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, v. 60, n. 2, p.200-207, 1965.

GARCIA, A.M.B.; MARTINEZ, R.; BRANDÃO, M.L.; MORATO, S. Effects of apomorphine on rat behavior in the elevated plus-maze. **Physiology & Behavior**, v. 85, p. 440-447, 2005.

GOLDSTEIN, L.E.; RASMUSSEN, A.M.; BUNNEY, B.S.; ROTH, R.H. Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. **The Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 15, p. 4787-4798, 1996.

GRAEFF, F.G.; BRANDÃO, M.L. **Neurobiologia das Doenças Mentais**. 4^a. Edição. São Paulo: Editora Lemos, 1999, 188 p.

GREBA, Q.; KOKKINIDIS, L. Peripheral and intraamygdalar administration of the dopamine D₁ receptor antagonist SCH 23390 blocks fear-potentiated startle but not shock reactivity or the shock sensitization of acoustic startle. **Behavioral Neuroscience**, v. 114, n. 2, p. 262-272, 2000.

GREBA, Q.; GIFKINS, A.; KOKKINIDIS, L. Inhibition of amygdaloid dopamine D₂ receptors impairs emotional learning measured with fear-potentiated startle. **Brain Research**, v. 899, p. 218-226, 2001.

GUARRACI, F.A.; KAPP, B.S. An electrophysiological characterization of ventral tegmental area dopaminergic neurons during differential pavlovian fear conditioning in the awake rabbit. **Behavioural Brain Research**, v. 99, p. 169-179, 1999.

GUARRACI, F.A.; FROHARDT, R.J.; FALLS, W.A.; KAPP, B.S. The effects of intra-amygdaloid infusions of a D₂ dopamine receptor antagonist on Pavlovian fear conditioning. **Behavioral Neuroscience**, v. 114, n. 3, p. 647-651, 2000.

HITCHCOCK, J.M.; DAVIS, M. Fear-potentiated startle using an auditory conditioned stimulus: effect of lesions of the amygdale. **Physiology & Behavior**, v. 39, p. 403-408, 1987.

HOFER, M.A. Cardiac and respiratory function during sudden prolonged immobility in wild rodents. **Psychonomic Medicine**, v. 32, n. 6, p. 633-647, 1970.

INOUE, T.; TSUCHIYA, K.; KOYAMA, T. Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on freezing behavior induced by conditioned fear. **Pharmacology, Biochemistry & Behavior**, v. 55, n. 2, p. 195-201, 1996.

INOUE, T.; IZUMI, T.; MAKI, Y.; MURAKI, I.; KOYAMA, T. Effect of the dopamine D_{1/5} antagonist SCH 23390 on the acquisition of conditioned fear. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 66, p. 573-578, 2000.

KAMEI, H.; KAMEYAMA, T.; NABESHIMA, T. Activation of both dopamine D₁ and D₂ receptors necessary for amelioration of conditioned fear stress. **European Journal of Pharmacology**, v. 273, p. 229-233, 1995.

KOCK, M. The neurobiology of startle. **Progress in Neurobiology**, v. 59, p. 107-128, 1999.

KRIEGER, J.E.; GRAEFF, F.G. Defensive behavior and hypertension induced by glutamate in the midbrain central gray of the rat. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 18, p. 61-67, 1985.

KURASHIMA, M.; YAMADA, K.; NAGASHIMA, M.; SHIRAKAWA, K.; FURUKAWA, T. Effects of putative dopamine D₃ receptor agonists, 7-OH-DPAT, and quinpirole, on yawning, stereotypy, and body temperature in rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 52, n. 3, p. 503-508, 1995.

LEATON, R.N.; CRANNEY, J. Potentiation of the acoustic startle response by a conditioned stimulus paired with acoustic startle stimulus in rats. **Journal of Experimental Psychology**, v. 16, p. 279-287, 1990.

MASSON, S.; AVANZI, V.; TRONCOSO, A.C.; BRANDÃO, M.L. Effects of apomorphine and clozapine on conditioned freezing and latent inhibition. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 27, p. 935-943, 2003.

MELO, L.L.; CARDOSO, S.H.; BRANDÃO, M.L. Antiaversive action of benzodiazepines on escape behavior induced by electrical stimulation of the inferior colliculus. **Physiology & Behavior**, v. 51, p. 557-562, 1992.

MILLAN, M.J. The neurobiology and control of anxious states. **Progress in Neurobiology**, v. 70, n. 2, p. 83-244, 2003.

MIZUKI, Y.; USHIJIMA, I.; YAMADA, M. Effects of chronic methamphetamine on SCH 23390- or haloperidol-induced catalepsy, and effects of coadministration of SCH 23390 or haloperidol in mice. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 53, n. 2, p. 437-440, 1996.

MONSMA, F.J.; MAHAN, L.C.; McVITTIE, L.D.; GERFEN, C.R.; SIBLEY, D.R. Molecular cloning and expression of a D₁ dopamine receptor linked to adenylyl cyclase activation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 87, p. 6723-6727, 1990.

MORROW, B.A.; ELSWORTH, J.D.; RASMUSSEN, A.M.; ROTH, R.H. The role of mesoprefrontal dopamine neurons in the acquisition and expression of conditioned fear in the rat. **Neuroscience**, v. 92, n. 2, p. 553-564, 1999.

MUNRO, L.J.; KOKKINIDIS, L. Infusion of quinpirole and muscimol into the ventral tegmental area inhibits fear-potentiated startle: implications for the role of dopamine in fear expression. **Brain Research**, v. 746, p. 231-238, 1997.

NABESHIMA, T.A.; KATOH, M.; HIRAMATSU, M.; KAMEYAMA, T. A role played by dopamine and opioid neuronal systems in stress-induced motor suppression (conditioned suppression of motility) in mice. **Brain Research**, v. 398, p. 354-360, 1986.

NADER, K.; LEDOUX, J.E. Inhibition of the mesoamygdala dopaminergic pathway impairs the retrieval of conditioned fear associations. **Behavioral Neuroscience**, v. 113, p. 891-901, 1999.

OLIVEIRA, A.R. **Mecanismos dopaminérgicos no congelamento e no sobressalto potencializado pelo medo**. 2003. 58 f. Monografia (Bacharelado em Ciências Biológicas) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2003.

PEZZE, M.A.; FELDON, J. Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. **Progress in Neurobiology**, v.74, p. 301-320, 2004.

PILZ, P.K.; SCHNITZLER, H.U.; MENNE, D. Acoustic startle threshold of the albino rat (*Rattus norvegicus*). **Journal of Comparative Psychology**, v. 101, n. 1, p. 67-72, 1987.

PLAPPERT, C.F.; PILZ, P.K.D.; SCHNITZLER, H. Acoustic startle response and habituation in freezing and nonfreezing rats. **Behavioral Neuroscience**, v. 107, n. 6, p. 981-987, 1993.

REIS, F.L.V.; MASSON, S.; OLIVEIRA, A.R.; BRANDÃO, M.L. Dopaminergic mechanisms in the conditioned and unconditioned fear as assessed by the two-way avoidance and light switch-off tests. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 79, p. 359-365, 2004.

RODGERS, R.J.; NIKULINA, E.M.; COLE, J.C. Dopamine D₁ and D₂ receptor ligands modulate the behaviour of mice in the elevated plus-maze. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 49, n. 4, p. 985-995, 1994.

ROSA, M.L.N.M.; NOBRE, M.J.; OLIVEIRA, A.R.; BRANDÃO, M.L. Isolation-induced changes in ultrasonic vocalization, fear-potentiated startle and prepulse inhibition in rats. **Neuropsychobiology**, v. 51, p. 248-255, 2005.

SANTOS, J.M.; GÁRGARO, A.C.; OLIVEIRA, A.R.; MASON, S.; BRANDÃO, M.L. Pharmacological dissociation of moderate and high contextual fear as assessed by freezing and fear-potentiated startle. **European Neuropsychopharmacology**, v. 15, p. 239-246, 2005.

SIBLEY, D.R.; MONSMA, F.J. Molecular biology of dopamine receptors. **Trends in Psychological Sciences**, v. 13, p. 61-69, 1992.

SILVA, R.C.B.; CRUZ, A.P.M.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J.; AVANZI, V.; BRANDÃO, M.L. Distinct contributions of median raphe nucleus to contextual fear conditioning and fear potentiated startle. **Neural Plasticity**, v. 9, n. 4, p. 233-247, 2002.

SILVA, R.C.B.; GÁRGARO, A.C.; BRANDÃO, M.L. Differential regulation of the expression of contextual freezing and fear-potentiated startle by 5-HT mechanisms of the median raphe nucleus. **Behavioural Brain Research**, v. 151, p. 93-101, 2004.

SKIRBOLL, L.R.; GRACE, A.A.; BUNNEY, B.S. Dopamine auto and postsynaptic receptors: electrophysiological evidence for differential sensitivity to dopamine agonists. **Science**, v. 206, p. 80-82, 1979.

USHIJIMA, I.; MIZUKI, Y.; YAMADA, M. Alteration of cataleptic responses induced by dopamine receptor antagonists after chronic cocaine administration in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 285, p. 55-59, 1995a.

USHIJIMA, I.; MIZUKI, Y.; YAMADA, M. Development of tolerance and reverse tolerance to haloperidol- and SCH 23390-induced cataleptic effects during withdrawal periods after long-term treatment. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 50, n. 2, p. 259-264, 1995b.

WHITE, F.J. & WANG, R.Y. Differential effects of classical and atypical antipsychotic drugs on A9 and A10 dopamine neurons. **Science**, v. 221, p. 1054-1057, 1984a.

WHITE, F.J. & WANG, R.Y. Pharmacological characterization of dopamine autoreceptors in the rat ventral tegmental area: microiontophoretic studies. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 231, p. 275-280, 1984b.

YEOMANS, J.S.; FRANKLAND, P.W. The acoustic startle reflex: neurons and connections. **Brain Research Reviews**, v. 21, p. 301-314, 1996.

* De acordo com:

Manual de Referências e Citações Bibliográficas do Sistema Integrado de Bibliotecas da USP, baseado nas normas da ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas).



Tabela 1 - Resultados individuais do experimento I (aquisição), referentes aos animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE), SCH 23390 0,05 mg/Kg (SCH 0,05) ou SCH 23390 0,1 mg/Kg (SCH 0,1), antes das sessões de condicionamento. s = segundos; AS = amplitude do sobressalto.

CONTROLE	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	518	224	931
<i>Rato 2</i>	445	209	510
<i>Rato 3</i>	482	375	1361
<i>Rato 4</i>	301	429	969
<i>Rato 5</i>	696	509	770
<i>Rato 6</i>	306	621	1660
<i>Rato 7</i>	445	961	1850
<i>Rato 8</i>	248	60	194
<i>Rato 9</i>	183	206	480
<i>Rato 10</i>	240	273	467
<i>Rato 11</i>	228	975	1097
<i>Rato 12</i>	411	772	1086
<i>Rato 13</i>	152	129	235
<i>Rato 14</i>	292	250	921
<i>Rato 15</i>	331	382	687
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	351,87	425,00	881,20
EPM	37,77	74,63	125,09
SCH 0,05	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	281	402	726
<i>Rato 2</i>	246	782	1312
<i>Rato 3</i>	305	105	185
<i>Rato 4</i>	221	142	207
<i>Rato 5</i>	268	277	904
<i>Rato 6</i>	29	151	415
<i>Rato 7</i>	124	108	167
<i>Rato 8</i>	145	260	806
<i>Rato 9</i>	108	568	1212
<i>Rato 10</i>	255	188	235
<i>Rato 11</i>	187	219	297
<i>Rato 12</i>	104	601	1442
<i>Rato 13</i>	146	389	561
<i>Rato 14</i>	58	240	357
<i>Rato 15</i>	120	238	322
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	173,13	311,33	609,87
EPM	22,07	51,73	112,36
SCH 0,1	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	205	256	447
<i>Rato 2</i>	52	197	386
<i>Rato 3</i>	306	112	181
<i>Rato 4</i>	303	389	977
<i>Rato 5</i>	95	93	193
<i>Rato 6</i>	356	977	1538
<i>Rato 7</i>	229	200	683
<i>Rato 8</i>	111	955	1422
<i>Rato 9</i>	275	246	536
<i>Rato 10</i>	325	148	249
<i>Rato 11</i>	319	910	1667
<i>Rato 12</i>	338	289	1041
<i>Rato 13</i>	49	124	250
<i>Rato 14</i>	450	174	715
<i>Rato 15</i>	124	634	1594
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	235,80	380,27	791,93
EPM	31,94	83,27	140,52

Tabela 2 - Resultados individuais do experimento I (aquisição), referentes aos animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE), SKF 38393 5 mg/Kg (SKF 5) ou SKF 38393 10 mg/Kg (SKF 10), antes das sessões de condicionamento. s = segundos; AS = amplitude do sobressalto.

CONTROLE	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	159	301	474
<i>Rato 2</i>	88	188	345
<i>Rato 3</i>	97	174	436
<i>Rato 4</i>	249	155	386
<i>Rato 5</i>	391	744	1518
<i>Rato 6</i>	312	356	492
<i>Rato 7</i>	95	283	614
<i>Rato 8</i>	144	307	611
<i>Rato 9</i>	168	445	543
<i>Rato 10</i>	212	161	237
<i>Rato 11</i>	397	475	1532
<i>Rato 12</i>	248	144	388
<i>Rato 13</i>	226	147	391
<i>Rato 14</i>	272	405	750
<i>Rato 15</i>	254	444	1013
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	220,80	315,27	648,67
EPM	25,35	43,48	103,70
SKF 5	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	243	628	648
<i>Rato 2</i>	278	724	1606
<i>Rato 3</i>	249	603	674
<i>Rato 4</i>	209	314	564
<i>Rato 5</i>	244	875	1303
<i>Rato 6</i>	98	338	880
<i>Rato 7</i>	164	278	662
<i>Rato 8</i>	216	704	1034
<i>Rato 9</i>	220	299	831
<i>Rato 10</i>	256	609	980
<i>Rato 11</i>	385	658	1504
<i>Rato 12</i>	227	744	1039
<i>Rato 13</i>	191	236	492
<i>Rato 14</i>	119	412	687
<i>Rato 15</i>	133	53	128
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	215,47	498,33	868,80
EPM	18,30	61,08	101,23
SKF 10	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	224	185	522
<i>Rato 2</i>	369	369	543
<i>Rato 3</i>	184	360	801
<i>Rato 4</i>	142	178	475
<i>Rato 5</i>	290	234	575
<i>Rato 6</i>	221	394	680
<i>Rato 7</i>	253	969	1246
<i>Rato 8</i>	86	102	196
<i>Rato 9</i>	130	386	987
<i>Rato 10</i>	213	79	258
<i>Rato 11</i>	211	451	1039
<i>Rato 12</i>	41	152	212
<i>Rato 13</i>	180	300	691
<i>Rato 14</i>	219	482	1035
<i>Rato 15</i>	232	442	1049
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	199,67	338,87	687,27
EPM	20,63	56,40	85,85

Tabela 3 - Resultados individuais do experimento I (aquisição), referentes aos animais que receberam administração i.p. de salina+tween (CONTROLE), sulpirida 20 mg/Kg (SUL 20) ou sulpirida 40 mg/Kg (SUL 40), antes das sessões de condicionamento. s = segundos; AS = amplitude do sobressalto.

CONTROLE	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	310	636	958
<i>Rato 2</i>	596	601	1164
<i>Rato 3</i>	404	474	1239
<i>Rato 4</i>	689	487	1404
<i>Rato 5</i>	222	466	1099
<i>Rato 6</i>	308	687	1206
<i>Rato 7</i>	489	883	1450
<i>Rato 8</i>	592	267	456
<i>Rato 9</i>	287	127	559
<i>Rato 10</i>	333	255	804
<i>Rato 11</i>	493	512	811
<i>Rato 12</i>	346	345	955
<i>Rato 13</i>	437	374	575
<i>Rato 14</i>	518	662	1007
<i>Rato 15</i>	165	188	336
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	412,60	464,27	934,87
EPM	38,54	53,91	88,05
<hr/>			
SUL 20	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	414	973	1715
<i>Rato 2</i>	380	612	1223
<i>Rato 3</i>	305	151	540
<i>Rato 4</i>	370	329	802
<i>Rato 5</i>	440	463	1351
<i>Rato 6</i>	506	776	1505
<i>Rato 7</i>	635	97	213
<i>Rato 8</i>	436	386	1220
<i>Rato 9</i>	407	407	636
<i>Rato 10</i>	457	192	244
<i>Rato 11</i>	383	385	1001
<i>Rato 12</i>	210	583	897
<i>Rato 13</i>	348	777	1227
<i>Rato 14</i>	247	970	1211
<i>Rato 15</i>	580	544	765
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	407,87	509,67	970,00
EPM	29,04	71,11	113,60
<hr/>			
SUL 40	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	464	381	1187
<i>Rato 2</i>	421	560	1235
<i>Rato 3</i>	669	214	483
<i>Rato 4</i>	724	757	1612
<i>Rato 5</i>	479	93	143
<i>Rato 6</i>	638	710	1245
<i>Rato 7</i>	568	88	133
<i>Rato 8</i>	529	148	535
<i>Rato 9</i>	754	269	974
<i>Rato 10</i>	593	56	642
<i>Rato 11</i>	600	170	563
<i>Rato 12</i>	420	232	288
<i>Rato 13</i>	219	648	859
<i>Rato 14</i>	172	184	294
<i>Rato 15</i>	234	325	770
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	498,93	322,33	730,87
EPM	46,70	60,91	115,59

Tabela 4 - Resultados individuais do experimento I (aquisição), referentes aos animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE), quimpirole 0,25 mg/Kg (QUI 0,25) ou quimpirole 0,5 mg/Kg (QUI 0,5), antes das sessões de condicionamento. s = segundos; AS = amplitude do sobressalto.

CONTROLE	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	312	181	470
<i>Rato 2</i>	180	336	477
<i>Rato 3</i>	123	394	764
<i>Rato 4</i>	147	245	351
<i>Rato 5</i>	115	253	980
<i>Rato 6</i>	162	339	530
<i>Rato 7</i>	204	585	899
<i>Rato 8</i>	523	437	1285
<i>Rato 9</i>	219	346	477
<i>Rato 10</i>	144	219	503
<i>Rato 11</i>	140	512	1145
<i>Rato 12</i>	138	209	284
<i>Rato 13</i>	141	217	495
<i>Rato 14</i>	224	481	828
<i>Rato 15</i>	243	330	741
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	201,00	338,93	681,93
EPM	26,86	31,68	76,61
QUI 0,25	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	108	596	656
<i>Rato 2</i>	275	753	1303
<i>Rato 3</i>	28	239	363
<i>Rato 4</i>	29	120	194
<i>Rato 5</i>	45	150	199
<i>Rato 6</i>	26	121	178
<i>Rato 7</i>	76	112	148
<i>Rato 8</i>	190	359	853
<i>Rato 9</i>	219	207	329
<i>Rato 10</i>	73	855	1006
<i>Rato 11</i>	322	485	730
<i>Rato 12</i>	24	357	758
<i>Rato 13</i>	12	212	184
<i>Rato 14</i>	116	768	688
<i>Rato 15</i>	83	355	432
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	108,40	379,27	534,73
EPM	25,38	65,90	91,31
QUI 0,5	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	83	327	473
<i>Rato 2</i>	289	332	839
<i>Rato 3</i>	65	159	276
<i>Rato 4</i>	195	993	1322
<i>Rato 5</i>	270	364	987
<i>Rato 6</i>	400	345	1003
<i>Rato 7</i>	93	480	1016
<i>Rato 8</i>	292	627	860
<i>Rato 9</i>	163	313	379
<i>Rato 10</i>	52	314	406
<i>Rato 11</i>	114	204	574
<i>Rato 12</i>	40	147	188
<i>Rato 13</i>	30	384	505
<i>Rato 14</i>	232	294	453
<i>Rato 15</i>	120	60	113
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	162,53	356,20	626,27
EPM	28,97	57,64	91,72

Tabela 5 - Resultados individuais do experimento II (expressão), referentes aos animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE), SCH 23390 0,05 mg/Kg (SCH 0,05) ou SCH 23390 0,1 mg/Kg (SCH 0,1), antes da sessão teste. s = segundos; AS = amplitude do sobressalto.

CONTROLE	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	108	694	1005
<i>Rato 2</i>	168	305	1044
<i>Rato 3</i>	105	82	177
<i>Rato 4</i>	319	87	189
<i>Rato 5</i>	314	294	547
<i>Rato 6</i>	256	113	200
<i>Rato 7</i>	440	368	503
<i>Rato 8</i>	105	641	1024
<i>Rato 9</i>	319	379	439
<i>Rato 10</i>	261	242	515
<i>Rato 11</i>	283	387	476
<i>Rato 12</i>	226	585	690
<i>Rato 13</i>	328	677	786
<i>Rato 14</i>	116	543	1011
<i>Rato 15</i>	210	609	764
<i>Rato 16</i>	249	1145	1045
<i>Rato 17</i>	219	415	1366
<i>Rato 18</i>	431	346	990
<i>Rato 19</i>	592	601	1431
<i>Rato 20</i>	680	1234	1885
# SUJEITOS	20	20	20
MÉDIA	286,45	487,35	804,35
EPM	34,61	68,62	99,89
SCH 0.05	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	511	321	598
<i>Rato 2</i>	505	601	1479
<i>Rato 3</i>	327	84	289
<i>Rato 4</i>	227	99	193
<i>Rato 5</i>	158	101	188
<i>Rato 6</i>	251	310	662
<i>Rato 7</i>	260	498	657
<i>Rato 8</i>	441	256	513
<i>Rato 9</i>	165	119	684
<i>Rato 10</i>	102	912	1600
<i>Rato 11</i>	150	431	853
<i>Rato 12</i>	138	429	568
<i>Rato 13</i>	131	452	597
<i>Rato 14</i>	202	259	303
<i>Rato 15</i>	373	642	1011
<i>Rato 16</i>	698	592	1327
<i>Rato 17</i>	396	310	805
<i>Rato 18</i>	450	520	1045
<i>Rato 19</i>	512	94	237
<i>Rato 20</i>	428	409	1045
# SUJEITOS	20	20	20
MÉDIA	321,25	371,95	732,70
EPM	37,30	49,37	93,12
SCH 0.1	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	106	450	818
<i>Rato 2</i>	126	138	255
<i>Rato 3</i>	220	57	95
<i>Rato 4</i>	230	125	183
<i>Rato 5</i>	120	352	673
<i>Rato 6</i>	178	513	1169
<i>Rato 7</i>	158	631	903
<i>Rato 8</i>	53	692	1099
<i>Rato 9</i>	257	285	405
<i>Rato 10</i>	104	732	1216
<i>Rato 11</i>	151	465	822
<i>Rato 12</i>	124	130	207
<i>Rato 13</i>	65	836	1164
<i>Rato 14</i>	81	268	525
<i>Rato 15</i>	153	173	294
<i>Rato 16</i>	535	609	752
<i>Rato 17</i>	257	166	180
<i>Rato 18</i>	661	174	412
<i>Rato 19</i>	583	358	839
<i>Rato 20</i>	249	827	1164
# SUJEITOS	20	20	20
MÉDIA	220,55	399,05	658,75
EPM	38,72	56,46	86,53

Tabela 6 - Resultados individuais do experimento II (expressão), referentes aos animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE), SKF 38393 5 mg/Kg (SKF 5) ou SKF 38393 10 mg/Kg (SKF 10), antes da sessão teste. s = segundos; AS = amplitude do sobressalto.

CONTROLE	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	239	426	850
<i>Rato 2</i>	312	193	485
<i>Rato 3</i>	49	234	274
<i>Rato 4</i>	144	186	659
<i>Rato 5</i>	319	193	590
<i>Rato 6</i>	289	705	1322
<i>Rato 7</i>	426	597	1333
<i>Rato 8</i>	223	156	259
<i>Rato 9</i>	155	167	277
<i>Rato 10</i>	260	130	404
<i>Rato 11</i>	242	422	797
<i>Rato 12</i>	377	844	1547
<i>Rato 13</i>	88	158	299
<i>Rato 14</i>	83	111	256
<i>Rato 15</i>	291	774	1283
<i>Rato 16</i>	333	407	588
<i>Rato 17</i>	600	258	375
<i>Rato 18</i>	578	1001	1439
<i>Rato 19</i>	248	884	1516
<i>Rato 20</i>	540	485	1208
# SUJEITOS	20	20	20
MÉDIA	289,80	416,55	788,05
EPM	34,95	64,36	107,24
SKF 5	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	131	182	708
<i>Rato 2</i>	377	850	1888
<i>Rato 3</i>	166	334	828
<i>Rato 4</i>	173	653	1222
<i>Rato 5</i>	168	552	1449
<i>Rato 6</i>	68	272	422
<i>Rato 7</i>	142	385	903
<i>Rato 8</i>	200	646	1565
<i>Rato 9</i>	72	394	806
<i>Rato 10</i>	17	150	231
<i>Rato 11</i>	248	834	1493
<i>Rato 12</i>	117	380	1130
<i>Rato 13</i>	306	300	993
<i>Rato 14</i>	116	104	328
<i>Rato 15</i>	35	723	1031
<i>Rato 16</i>	186	478	1029
<i>Rato 17</i>	613	557	1240
<i>Rato 18</i>	460	90	185
<i>Rato 19</i>	693	424	532
<i>Rato 20</i>	403	792	1689
# SUJEITOS	20	20	20
MÉDIA	234,55	455,00	983,60
EPM	41,77	53,62	109,66
SKF 10	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	103	449	1013
<i>Rato 2</i>	46	231	686
<i>Rato 3</i>	143	175	475
<i>Rato 4</i>	121	111	293
<i>Rato 5</i>	173	63	142
<i>Rato 6</i>	55	371	453
<i>Rato 7</i>	79	355	711
<i>Rato 8</i>	186	591	1165
<i>Rato 9</i>	217	679	1216
<i>Rato 10</i>	180	978	1383
<i>Rato 11</i>	125	141	315
<i>Rato 12</i>	193	390	1001
<i>Rato 13</i>	94	608	770
<i>Rato 14</i>	91	411	880
<i>Rato 15</i>	99	121	180
<i>Rato 16</i>	561	1136	1230
<i>Rato 17</i>	310	1013	1877
<i>Rato 18</i>	265	252	611
<i>Rato 19</i>	299	871	1419
<i>Rato 20</i>	460	429	852
# SUJEITOS	20	20	20
MÉDIA	190,00	468,75	833,60
EPM	29,95	72,29	103,11

Tabela 7 - Resultados individuais do experimento II (expressão), referentes aos animais que receberam administração i.p. de salina+tween (CONTROLE), sulpirida 20 mg/Kg (SUL 20) ou sulpirida 40 mg/Kg (SUL 40), antes da sessão teste. s = segundos; AS = amplitude do sobressalto.

CONTROLE	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	173	270	457
<i>Rato 2</i>	347	332	871
<i>Rato 3</i>	331	354	814
<i>Rato 4</i>	647	471	823
<i>Rato 5</i>	524	401	500
<i>Rato 6</i>	145	311	545
<i>Rato 7</i>	230	208	241
<i>Rato 8</i>	102	90	134
<i>Rato 9</i>	160	293	615
<i>Rato 10</i>	72	151	245
<i>Rato 11</i>	109	131	196
<i>Rato 12</i>	113	662	872
<i>Rato 13</i>	193	806	933
<i>Rato 14</i>	306	957	1378
<i>Rato 15</i>	189	512	739
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	242,73	396,60	624,20
EPM	42,29	64,42	88,33
SUL 20	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	64	380	829
<i>Rato 2</i>	240	200	773
<i>Rato 3</i>	199	278	834
<i>Rato 4</i>	102	257	736
<i>Rato 5</i>	230	614	1244
<i>Rato 6</i>	320	462	719
<i>Rato 7</i>	174	532	1157
<i>Rato 8</i>	192	480	1233
<i>Rato 9</i>	162	721	1194
<i>Rato 10</i>	172	734	985
<i>Rato 11</i>	69	362	542
<i>Rato 12</i>	67	477	713
<i>Rato 13</i>	60	160	192
<i>Rato 14</i>	244	361	745
<i>Rato 15</i>	142	406	658
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	162,47	428,27	836,93
EPM	20,31	44,63	74,37
SUL 40	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	170	585	996
<i>Rato 2</i>	176	303	374
<i>Rato 3</i>	238	553	1291
<i>Rato 4</i>	216	390	878
<i>Rato 5</i>	73	961	1017
<i>Rato 6</i>	96	152	251
<i>Rato 7</i>	184	742	1068
<i>Rato 8</i>	317	535	1144
<i>Rato 9</i>	266	423	755
<i>Rato 10</i>	146	865	1347
<i>Rato 11</i>	117	376	567
<i>Rato 12</i>	115	336	434
<i>Rato 13</i>	34	680	1316
<i>Rato 14</i>	66	519	851
<i>Rato 15</i>	178	284	559
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	159,47	513,60	856,53
EPM	20,33	58,24	91,92

Tabela 8 - Resultados individuais do experimento II (expressão), referentes aos animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE), quimpirole 0,1 mg/Kg (QUIN 0,1) ou quimpirole 0,25 mg/Kg (QUIN 0,25), antes da sessão teste. s = segundos; AS = amplitude do sobressalto.

CONTROLE	CONGELAENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	302	450	1163
<i>Rato 2</i>	152	508	1022
<i>Rato 3</i>	251	226	642
<i>Rato 4</i>	87	264	359
<i>Rato 5</i>	174	159	441
<i>Rato 6</i>	221	256	583
<i>Rato 7</i>	151	405	978
<i>Rato 8</i>	367	728	1091
<i>Rato 9</i>	109	107	272
<i>Rato 10</i>	219	526	1095
<i>Rato 11</i>	298	134	560
<i>Rato 12</i>	179	178	266
<i>Rato 13</i>	248	474	1170
<i>Rato 14</i>	196	329	807
<i>Rato 15</i>	408	447	871
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	224,13	346,07	754,67
EPM	23,404	45,78	84,87
QUIN 0,1	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	66	357	644
<i>Rato 2</i>	32	197	202
<i>Rato 3</i>	54	125	146
<i>Rato 4</i>	29	338	681
<i>Rato 5</i>	79	63	93
<i>Rato 6</i>	170	695	1141
<i>Rato 7</i>	189	334	714
<i>Rato 8</i>	96	304	267
<i>Rato 9</i>	69	450	1035
<i>Rato 10</i>	131	150	505
<i>Rato 11</i>	105	109	223
<i>Rato 12</i>	86	181	804
<i>Rato 13</i>	48	320	905
<i>Rato 14</i>	47	130	128
<i>Rato 15</i>	54	276	397
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	83,67	268,60	525,67
EPM	12,34	41,98	90,05
QUIN 0,25	CONGELAMENTO (s)	AS (SÓ-SOM)	AS (LUZ-SOM)
<i>Rato 1</i>	0	240	381
<i>Rato 2</i>	0	422	696
<i>Rato 3</i>	11	338	425
<i>Rato 4</i>	43	367	531
<i>Rato 5</i>	19	348	477
<i>Rato 6</i>	35	295	152
<i>Rato 7</i>	104	133	455
<i>Rato 8</i>	31	214	291
<i>Rato 9</i>	17	658	718
<i>Rato 10</i>	91	474	503
<i>Rato 11</i>	106	506	716
<i>Rato 12</i>	125	286	776
<i>Rato 13</i>	128	111	89
<i>Rato 14</i>	50	197	438
<i>Rato 15</i>	74	617	1081
# SUJEITOS	15	15	15
MÉDIA	55,60	347,07	515,27
EPM	11,70	42,35	65,60

Tabela 9 - Resultados individuais do experimento III (atividade motora), referentes aos comportamentos de cruzamento, levantamento e autolimpeza, de animais que receberam administração i.p. de salina (CONTROLE), SCH 23390 0,1 mg/Kg (SCH), SKF 38393 10 mg/Kg (SKF), sulpirida 40 mg/Kg (SUL) ou quimpirole 0,25 mg/Kg (QUIN).

CONTROLE	CRUZAMENTO	LEVANTAMENTO	AUTOLIMPEZA
<i>Rato 1</i>	65	45	19
<i>Rato 2</i>	98	81	29
<i>Rato 3</i>	27	4	11
<i>Rato 4</i>	4	2	12
<i>Rato 5</i>	128	51	63
<i>Rato 6</i>	20	5	17
<i>Rato 7</i>	48	19	67
<i>Rato 8</i>	11	6	8
<i>Rato 9</i>	32	8	10
# SUJEITOS	9	9	9
MÉDIA	55,71	29,57	31,14
EPM	14,87	10,07	7,96
SCH	CRUZAMENTO	LEVANTAMENTO	AUTOLIMPEZA
<i>Rato 1</i>	6	3	34
<i>Rato 2</i>	12	10	19
<i>Rato 3</i>	28	2	17
<i>Rato 4</i>	13	3	20
<i>Rato 5</i>	14	2	3
<i>Rato 6</i>	11	1	4
<i>Rato 7</i>	23	4	51
# SUJEITOS	7	7	7
MÉDIA	15,29	3,57	21,14
EPM	2,86	1,13	6,37
SKF	CRUZAMENTO	LEVANTAMENTO	AUTOLIMPEZA
<i>Rato 1</i>	30	12	51
<i>Rato 2</i>	42	23	61
<i>Rato 3</i>	4	2	20
<i>Rato 4</i>	73	12	62
<i>Rato 5</i>	24	7	52
<i>Rato 6</i>	22	8	22
<i>Rato 7</i>	41	14	30
# SUJEITOS	7	7	7
MÉDIA	33,71	11,14	42,57
EPM	8,15	2,49	6,84
SUL	CRUZAMENTO	LEVANTAMENTO	AUTOLIMPEZA
<i>Rato 1</i>	95	13	48
<i>Rato 2</i>	16	4	15
<i>Rato 3</i>	9	0	9
<i>Rato 4</i>	64	46	59
<i>Rato 5</i>	13	8	13
<i>Rato 6</i>	54	0	19
<i>Rato 7</i>	22	27	40
# SUJEITOS	7	7	7
MÉDIA	39,00	14,00	29,00
EPM	12,32	6,40	7,45
QUIN	CRUZAMENTO	LEVANTAMENTO	AUTOLIMPEZA
<i>Rato 1</i>	199	101	3
<i>Rato 2</i>	65	7	8
<i>Rato 3</i>	102	41	3
<i>Rato 4</i>	14	6	3
<i>Rato 5</i>	68	48	4
<i>Rato 6</i>	23	18	6
<i>Rato 7</i>	56	7	12
# SUJEITOS	7	7	7
MÉDIA	75,29	32,57	5,57
EPM	23,42	13,11	1,29

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)