

ARNALDO CHEIXAS DIAS

**Desempenho de ratos portadores de crises
eletrocorticográficas do tipo ausência em tarefa que
requer direcionamento da atenção**

Dissertação apresentada ao Instituto de
Psicologia da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre em Psicologia.

Área de concentração: Neurociências e
Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Fernando Xavier

São Paulo
2005

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Dias, Arnaldo Cheixas

Desempenho de ratos portadores de crises eletrocorticográficas do tipo ausência em tarefa que requer direcionamento da atenção.

São Paulo, 2005.

92 páginas.

Dissertação (mestrado – Programa de Pós-graduação em Psicologia. Área de Concentração: Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. descargas espícula-onda lenta 2. epilepsia 3. crise do tipo ausência 4. atenção 5. tempo de reação 6. tempo de movimento 7. acurácia

COMISSÃO AVALIADORA

Data da aprovação: ____/____/____

Prof.(a) Dr.(a)

Prof.(a) Dr.(a)

Prof. Dr. Gilberto Fernando Xavier (orientador)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a duas pessoas distintas, por razões distintas.

Primeiramente ao Prof. Katsumasa Hoshino, meu primeiro mentor. A ele devo toda a propedêutica de minha formação em fisiologia. Devo, ainda, respeito por sua competência e por tudo que já produziu. Devo, finalmente, minha gratidão por tudo o que fez por mim. A vida é um processo estocástico. A cada acontecimento, tudo muda e cada novo instante é perspassado pelo que se foi. Tudo quanto fosse de um modo no passado, passa a ser algo efêmero e fulgaz mas, ainda assim, sempre presente. Obrigado professor!

Também dedico este trabalho ao Prof. Cesar Timo-Iaria, pioneiro de tantos caminhos da ciência brasileira, raramente compreendido e invariavelmente compreensivo, bom Niekemenes. Creio que seu maior legado seja, ao lado da produção em fisiologia, sua visão de mundo, sua persistência na doutrinação dos novos cientistas e sua admirável teimosia no que faz sentido, no que é correto e no respeito pelo outro. Sinto-me privilegiado por poder compartilhar momentos de formação e diálogos (audição) com esse ícone da ciência. Seu passamento, tristemente, deu-se faz poucas horas. Que esta dedicatória represente uma singela homenagem a quem dedicou uma vida à ciência e que não deve jamais ser esquecido. Saudades.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe Dirce, pelo exemplo perseverante de dedicação incondicional à família, pela compreensão nos períodos de minha ausência e pelo zelo com meus livros, com meu material de laboratório e pelo carinho com todos os meus amigos.

Aos meus irmãos Neli, Rosa, Zuleide, Henrique e Almir, a quem devo muito do que pude fazer desde a faculdade e de quem sinto uma alegria singela e contagiante a cada conquista minha.

Aos meus cunhados João Gomes, João Carlos e Cláudia Andrea, pelo apoio nos momentos de necessidade, pelo companheirismo em todo momento e pela torcida revigorante.

Aos meus sobrinhos, sinônimos de felicidade a cada encontro nos momentos de folga.

Aos meus tios e padrinhos Eugênio e Alice que, estando presentes em cada etapa da minha vida, também o estiveram durante o mestrado.

A todos os meus tios e primos, por sua torcida constante durante minhas atividades. Em especial, a Priscila, que se tornou minha colega de profissão.

À Profa. Maria Teresa Araújo Silva, que favoreceu a busca das melhores condições para a execução da pesquisa na primeira metade do curso, tudo com a espontaneidade que lhe é tão própria.

À Angela Valle, por me acolher na Faculdade de Medicina e orientar todos os procedimentos de eletrofisiologia, permitindo a mim um treino de observação fenomenológica diferente do usual, por valorizar o fenômeno puro.

Ao Prof. Gilberto Xavier, por sua constante empolgação de “Prof. Pardal” na etapa de montagem do aparelho experimental, pelo apoio com as burocracias impostas ao longo do meu curso e pela orientação objetiva, séria e que valoriza a autonomia do aluno. Sem falar nos vários momentos de “*ad referendum*”, tão essenciais para a conclusão do trabalho.

Ao Prof. Koichi Sameshima, pelas admoestações e dicas que permitiram em vários momentos correções de direção.

Ao Prof. Menna-Barreto, que aderiu involuntariamente ao programa “adote um pós-graduando” e que garantiu a superação de várias etapas institucionais para o bom andamento do meu trabalho.

Ao Prof. Marcus Vinícius Baldo, pelo incentivo e pelas dicas de bate-papo que me ajudaram a ver o problema de pesquisa de formas alternativas.

Ao Prof. Luciano Felício, pela orientação quanto ao melhor caminho para minha pós-graduação.

À Cláudia Marote, por compartilhar comigo o método anteriormente desenvolvido no laboratório do Prof. Xavier e pelas discussões acaloradas e de saldo sempre positivo a respeito dos dados que obtivemos ao longo dos experimentos de cada um.

Ao João, que conseguiu reunir 2 qualidades que raramente se encontram: prestatividade e competência.

Ao Marson, pelas correções eletrônicas na circuitaria do aparelho experimental e pelo interesse espontâneo no meu projeto.

À Bárbara, pelas discussões sobre o método, pela feliz coincidência de estar no laboratório num domingo em que o rato A (justo o A!) precisou de socorro e pelos momentos de divagação completa das nossas conversas, tão renovadoras do ardor científico. E, Bárbara: nada de “como assim?”...

À Yumi Leite Misumi, uma das pessoas mais carinhosas que já vi e com quem aprendi muito sobre postura com os colegas em laboratório, além da terapia do riso e da filosofia da “atitude superpositiva”. Profundas essas reflexões que nascem às margens do I-PI-RAAAN-GA...

À Andrea Yoon Choi, pela presença nas longas cirurgias de final de semana, pela amizade e pela incrível disposição para ajudar em todas as formas de detalhes que uma pesquisa possa ter. “Não É Andrea?!”

Ao Daniel Takahashi, pelas discussões sobre lógica e pelas dicas estocásticas.

À Paula Moura, pelas discussões metodológicas, pelo incentivo desde que nos conhecemos e pela empolgante companhia (seja para comer seja para viver de luz).

À Paola Esquivel que, mesmo na véspera de deixar o Brasil, cuidou dos sujeitos experimentais como se fossem dela.

À Gabi, por permitir que o nosso bom computador estivesse acessível ao meu projeto por várias e várias vezes e por compartilhar seu “canto” comigo.

À Juliana Vicente, pela empolgante disposição na hora de solucionar os problemas do uso coletivo do laboratório.

Ao Lugi, por sua amizade, por sua zelosa atenção e pela parceria que tem permitido maior segurança no meu trabalho.

À Cláudia Toscano, com quem tive o prazer de compartilhar os trabalhos de monitoria na disciplina de Análise Experimental do Comportamento. Cláudia, da nossa equipe eu não tiro nada: é 10 e pronto!

Àqueles que zelaram pela manutenção dos ratos, sem nunca descuidar das orientações de alimentação, alojamento e cuidados pós-cirúrgicos: Manoel (IB), Henrique (IB) e Dona Maria (FM).

Ao Ricardo Zampieri, por conduzir sessões experimentais nos dias de muita atividade e pela mão que me deu (vide Figura 6) com a preparação das fotos do equipamento. Ricardo, espero não ter deixado seu “sistema” muito “nervoso”.

Aos funcionários que ajudaram a evitar que a burocracia se tornasse algo aversivo ou mesmo um freio para a execução do projeto ou para o cumprimento dos créditos: Edi, Lia, Naia, Idalina, Sônia, Clarice, Ronaldo, Ivone, Ari, e Malu (Instituto de Psicologia); Roseli e Berenice (Instituto de Biociências); e Sarah (Faculdade de Medicina).

Aos amigos do Laboratório de Psicofarmacologia: Márcia Kameyama, Thaís, Carol, Adriana, Paulo Boggio, Miriam, Estela, Fábio, Aline e Victor. Foi ótimo conviver com vocês durante o mestrado.

Aos companheiros do Laboratório de Neurociências e Comportamento do IB: Pavão (e seu botão), Frazão, Lotte, Sylvia Matsuda, Verônica (e seu “português” admirável), Mariana (agora posso ser voluntário no seu experimento...), Cláudia Sallai, Adriano Alonso (Kléééééééston), Luiz Fernando, Felipe Viegas, Luis Lana, Mayra e Maria Helena (Botucatu). Obrigado pelos alegres passeios após dias de trabalho exaustivo e pelo apoio nos momentos de necessidade.

À equipe do LIM-01 (FM): Marta, Irina, Rodrigo Kubo, Fernanda Maia, Karen e Fábio Hilário. Obrigado pelos inúmeros auxílios e por tornarem o laboratório um ambiente mais alegre e leve.

À Tyuana, pelo prazer que senti em conhecer uma pessoa tão simpática e pela companhia nas conversas e nos seminários que apresentamos. A pós, como a terra de Azarias Leite, é “sem limites”! Parabéns pela sobrinha Jordana!

À Silvana Alves, por sua tão agradável companhia, seja na preparação de nosso trabalho (aquele cuja apresentação preferimos não aprofundar para não confundir os colegas), seja nas boas e várias conversas. Admiro sua determinação e sua alegria diante da vida.

Aos amigos de aula e de bate-papo: Fernanda Kalassa, Camila Modena, Roberto (ainda se adaptando ao clima paulista mas sempre atento às questões sobre pensamento e linguagem), Anne (a melhor aluna do Britto), Carlos Colares (as aulas de preparação pedagógica serão sempre lembradas), Maura (fono) e Rodrigo Nardi (“xícara!”).

Aos meus alunos do curso de Psicologia da Unesp de Bauru (turma de 2004), com quem trabalhar foi tão prazeroso que não me incomodei com os 700Km semanais e não deixei de manter o ritmo dos trabalhos no mestrado.

Finalmente, agradeço a seguir a algumas pessoas cuja presença em minha vida foi essencial para que eu conduzisse o mestrado com ânimo, competência e responsabilidade.

À Denise Combinato, por cuidar de mim e pela presença sempre carinhosa, zelosa e forte. Seu exemplo me ajudou a decidir pela volta ao mundo da pesquisa.

À Débora Almeida, pela simplicidade do seu interesse pelo bem estar do outro.

À Juliana Lopes, a quem considero um presente para a vida, pela delicadeza na interação, pelo incentivo e pelo dom de saber ouvir.

À Sylvia Nunes, por sua alegria, seu carinho e seu olhar ponderado sobre o mundo e sobre a pós (Syl: como eu lembrei de você, não vai ganhar “Sr. Rabuja”...).

Ao meu amigo Fabiano Lima, pela torcida incessante e pelo interesse no meu projeto. Esse interesse, sendo de alguém alheio à fisiologia, só poderia partir de um amigo de verdade. Terminei palhaço! (ele sabe que não é agressivo)

Aos meus amigos Marcus Vinícius Rodrigues e João Ricardo Terra, com quem compartilho os passos acadêmicos desde os 7 anos.

Ao Denis Lima Pereira, amigo de todas as horas e que sempre participa de um modo ou de outro dos passos que dou.

Às professoras Pilé, Tânia, Regina, Ana Cláudia Maia e Cristina: sem o suporte que vocês me ofereceram nos momentos difíceis de minha iniciação científica, eu não teria estrutura para ingressar no mestrado.

Aos professores da UNESP de Bauru, pela formação sólida que permitiu minha incursão pelo mundo da pesquisa científica e da prática ética da Psicologia.

Ao Jair Lopes, pela amizade e por permitir que meus primeiros passos acadêmicos se dessem de forma tão reforçadora.

Ao Hugo de Paula e à Daniela Uga, bons companheiros de laboratório na época da iniciação científica, contexto no qual meu projeto ganhou corpo.

SUMÁRIO

RESUMO.....	10
INTRODUÇÃO.....	11
Crises do tipo ausência.....	11
Atenção.....	14
Principais modelos explicativos.....	16
Hodologia da atenção visual.....	23
OBJETIVO.....	24
MÉTODO.....	25
Sujeitos.....	25
Restrição alimentar.....	25
Materiais.....	26
Drogas.....	31
Procedimentos.....	32
Análise dos dados.....	44
RESULTADOS.....	46
Análise descritiva dos eletrocorticogramas.....	46
Tarefa de avaliação do direcionamento da atenção.....	50
Estudo da correlação.....	71
DISCUSSÃO.....	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86

RESUMO

Ratos Wistar apresentam surtos paroxísticos de **descargas espícula-onda lenta (DEOs)** no eletroencefalograma. Essas descargas ocorrem normalmente nos períodos de vigília relaxada e estão presentes em todo o córtex, sendo sincrônicas entre os hemisférios. A frequência das ondas oscila entre 7 e 11 Hz e a potência entre 200 e 1000 μ V. As DEOs aumentam em frequência e duração com o envelhecimento. Durante um surto ictal, observa-se imobilidade corporal (com manutenção do tônus muscular) e movimentos curtos e regulares das vibrissas. A manifestação das DEOs em ratos representa um modelo animal da **epilepsia** de ausência, sendo assim denominada de **crise do tipo ausência**. Sugere-se haver nesses animais comprometimento da aprendizagem espacial, resposta alterada a drogas bem como distração.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar se ratos portadores de crises do tipo ausência exibem alterações no desempenho de tarefa de direcionamento da **atenção**. Nossa hipótese é que ratos portadores de DEOs exibem prejuízos relacionados ao direcionamento atenção.

Para avaliar tal hipótese, 5 ratos Wistar machos foram testados em uma tarefa que demanda o direcionamento da atenção. Posteriormente, foram submetidos a cirurgia para implantação de elétrodos no córtex frontal e subseqüentes registros eletrocorticográficos para diagnóstico e caracterização dos surtos de DEOs.

Quatro ratos apresentaram DEOs no eletrocorticograma (ECoG) e a correlação entre o tempo de crise e o desempenho na tarefa foi analisada. Os testes de correlação revelaram haver efeito parcial do tempo de crise sobre o **tempo de reação** à apresentação de alvos visuais (correlação positiva), sobre o **tempo de movimento** (correlação positiva) e sobre a **acurácia** (proporção de respostas corretas: correlação negativa).

Os resultados obtidos no presente trabalho sugerem haver comprometimento do desempenho de ratos portadores de crises do tipo ausência em tarefa dependente de atenção. Esses achados justificam a elaboração e a execução de proposta experimental com amostra maior e registro eletrocorticográfico concomitante com o desempenho da tarefa, a fim de avaliar o desempenho dos animais nessa tarefa na vigência da crise e em sua ausência.

Palavras-chave: descargas espícula-onda lenta, epilepsia crise do tipo ausência, atenção, tempo de reação, tempo de movimento, acurácia.

INTRODUÇÃO

Crises do tipo ausência

Em colônias de diversas linhagens de ratos utilizados em experimentação há animais portadores de crises do tipo ausência, uma patologia de natureza genética caracterizada pela manifestação paroxística epileptógena de surtos de descargas eletroencefalográficas espícula-onda lenta (Figura 8) (Vergnes e col., 1982; Marescaux e col., 1984). A crise do tipo ausência é considerada um modelo de epilepsia, a epilepsia de ausência, e sua incidência pode atingir entre 10 e 20% dos animais com idade ao redor dos 100 dias, ou 100% em ratos que ultrapassam 18 meses (Lenneberg-Hoshino, 1999).

Ratos com crise do tipo ausência exibem deficiências no funcionamento do sistema colinérgico (Buzsáki e col., 1988a; Gage e col., 1988). Há também comprometimento da aprendizagem espacial ou prejuízos cognitivos (Gage e col., 1988; Radek e col., 1994), bem como “distração” (Hoshino e Tolo, 1995). Ao mesmo tempo, ratos que apresentam crise audiogênica, um tipo de manifestação patológica observada em co-morbidade com as crises do tipo ausência (Dias, Paula e Hoshino, 1998a; 1998b; 1999a; 1999b; Paula, Dias e Hoshino, 1998a; Uga e col., 1999), têm resposta alterada a drogas (Doretto, 1992) e maior suscetibilidade para apresentarem reações de pânico (Hoshino e Paula, 1998).

Esses dados, em conjunto, indicam a relevância da avaliação cognitiva de ratos portadores de crise de ausência, em associação com a hipótese de que tais animais apresentam deficiências quando avaliados em tarefas que demandam funções de aprendizagem.

Há importante participação das vias tálamo-corticais na manifestação dos complexos espícula-onda lenta (Getova e col., 1997). Deficiências cognitivas em animais portadores

dessa patologia parecem relacionar-se com “a destruição bilateral do núcleo subtalâmico, que resulta em déficits (...) talvez cognitivos” (Baunez e Robbins, 1997 *apud* Phillips e Brown, 1999: p.1004).

Um neuromediador com importante papel na produção de descargas epiléticas é o GABA, particularmente no tálamo (Getova e col., 1997). Marescaux e col. (1992) demonstraram que o receptor GABA de subtipo B exerce grande influência sobre os processos de gênese das descargas espícula-onda lenta (*apud* Getova e col., 1997). Observou-se que antagonistas do receptor GABA_B suprimem completamente a produção de espículas e comportamentos associados. Por outro lado, a ação de agonistas exacerbam os sintomas (id).

O dado mais curioso da pesquisa de Getova e col. (1997) é que nas tarefas de tempo de reação em esquema de esquiva ativa, os ratos epiléticos (GAERS – genetic absense epilepsy rats of Strasbourg) estudados apresentaram menor tempo de reação e maior número de acertos, em comparação com os ratos saudáveis. Como o desempenho melhor dos ratos GAERS não foi prejudicado sob ação de um antagonista do receptor GABA_B, os autores sugerem que o desempenho cognitivo superior desses animais “pode não envolver diretamente o receptor GABA_B” (p. 12). Ainda a esse respeito é relevante o fato de que antagonistas do receptor GABA_B facilitam a transmissão colinérgica, que alguns pesquisadores associam com o estabelecimento de memória (Mondadori e col., 1996), o que fornece uma hipótese alternativa. Getova e col. (1997: p. 12) propuseram que, “se se assumir que os animais (epiléticos) não aprendem durante as crises de ausência, eles precisam usar os períodos livres de crise para uma melhor aprendizagem que os animais controle (saudáveis)”.

Vergnes e col. (1991) já haviam alertado para a necessidade de estudos a esse respeito, sendo que os dados de Getova e col. (1997) não permitem afirmações definitivas.

Riehle e col. (1997; 2000 *apud* Grammont e Riehle, 2003) defendem que as crises podem ocorrer num período de expectativa. Achados anteriores mostraram haver um efeito de

rebote na manifestação de crises de ausência no córtex frontal de ratos após um intervalo de inibição das crises pela apresentação sequencial de estímulos dolorosos rápidos (pinçamento da cauda), que geram comportamento de expectativa, caracterizado pela imobilidade e por alteração da frequência cardíaco-respiratória (Dias, Vissoto e Hoshino, 2000; Vissoto, Dias e Hoshino, 2000). Parece que a expectativa em si não é responsável pela geração da crise mas sim a dificuldade em renovar os níveis de atenção. Assim, considerando que a atenção estabelecida durante a execução de uma tarefa de tempo de reação com discriminação visual envolve uma expectativa (esperar por), pode-se inferir a possibilidade de ocorrências de disparos espícula-onda lenta durante o desempenho de um protocolo de tempo de reação à apresentação de estímulos, o que prejudicaria o desempenho do animal na tarefa.

A dificuldade em se estabelecer uma relação entre a manifestação das crises de ausência e um hipotético prejuízo em funções cognitivas parece se dever ao fato de que os parâmetros adotados têm representado aspectos globais de fenômenos comportamentais e de definição, muitas vezes, subjetiva. Para evitar definições imprecisas, e que podem enviesar as conclusões elaboradas a partir da experimentação, é importante ter clareza que os aspectos ditos cognitivos são fenômenos fisiológicos (Timo-Iaria, 2004), assim como o é a crise do tipo ausência. Se o parâmetro a ser utilizado não puder ser definido como fenômeno fisiológico, não deve ser utilizado como variável dependente. De modo contrário, a variável escolhida pode trazer bons resultados. Outro fator importante é a delimitação precisa do fenômeno por meio de parâmetros mensuráveis.

A atenção, fenômeno de interesse para todas as disciplinas que estudam o sistema nervoso, pode ser entendida a partir das considerações anteriores. Assim, um estudo de sua correlação com a crise do tipo ausência representa o estudo da influência de um fenômeno fisiológico (a patologia) sobre outro fenômeno fisiológico (a atenção). Nos tópicos seguintes, são apresentados os principais modelos para o entendimento da atenção e, a partir de uma

definição específica, uma abordagem experimental para o estudo das interações desse fenômeno com as manifestações ictais é proposta .

Atenção

O estudo da atenção é de interesse de várias disciplinas científicas e, para que se empreenda qualquer tipo de pesquisa a seu respeito, é condição que se estabeleça uma definição para o fenômeno. Esta não é uma tarefa fácil, já que existem várias concepções diferentes de atenção, e cada uma delas implica diferentes formas de delinear estudos que permitam sua avaliação.

A atenção é definida comumente como o processamento seletivo de determinadas informações sensoriais do ambiente presente devido a limitações do sistema nervoso para processar todas as entradas sensoriais (Laberge, 2000; Bushnell, 2001). Muito da sustentação desse tipo de definição parece dever-se ao relato moderno do fenômeno feito por William James no final do século XIX, que escreveu sobre o assunto:

Everyone knows what attention is. It is the taking possession by the mind, in clear and vivid form, of one out of what seems several simultaneously possible objects or trains of thought. (apud Posner, 1994).¹

A definição de James ressalta o aspecto seletivo da atenção, idéia compartilhada até hoje e que é coerente com a noção de que há uma limitação do sistema nervoso para processar informações simultâneas.

¹ “Todo mundo sabe o que é atenção. É tomar posse da mente, de modo claro e vívido, de um dos que parecem ser vários objetos ou sucessões de pensamento simultaneamente possíveis.”

Por outro lado, há uma expressão nas palavras de James que merece cuidado quanto ao sentido que pode assumir. O que significa “tomar posse pela mente”? Uma vez que é difícil definir o que é mente, melhor parece substituir essa expressão por módulos de processamento do sistema nervoso. Ainda, como “tomar posse” pressupõe um agente iniciador interno, tão melhor parece dispensar a expressão. O cuidado que se deve ter ao usar esse tipo de expressão é não considerar o fenômeno (processamento seletivo de informação pelo sistema nervoso, intitulado atenção) como a causa de um comportamento que a ele se segue. Se observamos uma criança imóvel a olhar o pai amarrando o cadarço de seu sapato e, mais tarde, vimos ela própria a reproduzir a ação, somos tentados a afirmar que ela aprendeu a tarefa porque prestou atenção aos movimentos do pai. É importante saber que o “prestar atenção” é um comportamento e que deve ser compreendido a partir da história de aprendizagem daquela criança, bem como da história comportamental embutida na filogênese da espécie (Skinner, 1981; Baum, 1999; Donahoe e Palmer, 1994). Ou seja, o que se quer saber é exatamente a causa para o comportamento de prestar atenção, de modo que a atenção, ela própria, não pode ser considerada uma causa em si, ainda que seja para o evento que a ela se segue.

Ademais, não há qualquer incompatibilidade entre as visões da psicologia comportamental e da fisiologia, afora detalhes conceituais. Os estudos de fisiologia representam um recorte feito dentro de uma contingência estabelecida, ou seja, o recorte recai sobre o momento em que o organismo presta atenção. Feito esse recorte, pode-se estudar a participação de neurotransmissores em áreas específicas do encéfalo, reações autonômicas concomitantes, parâmetros temporais associados ao fenômeno e assim por diante. Esses estudos não mudam em nada a análise funcional (a atenção ocorre “em função de”) a que se presta a psicologia comportamental. Para quem faz estudos fisiológicos é importante saber que a atenção não ocorre em função de alterações no sistema nervoso, já que tais alterações

são, elas próprias, aquilo que nomeamos como atenção. O importante para a fisiologia é compreender em detalhes exatamente o que acontece no sistema nervoso no momento em que uma informação é selecionada para processamento em detrimento de outras concomitantes. O esforço presente da fisiologia no estudo da atenção é tornar observável um fenômeno até aqui encoberto.

A seguir, são apresentados os principais modelos explicativos para a atenção com vistas a uma definição coerente com os aspectos discutidos anteriormente e que possa servir de base para um estudo experimental que se queira conduzir sobre o tema. Em outras palavras, um modelo experimental de estudo da atenção proposto deve satisfazer 2 critérios: (1) o fenômeno deve possuir definição coerente com a fisiologia e delimitação clara, já que a atenção é um fenômeno fisiológico e; (2) deve permitir a explicação funcional da contingência comportamental em vigor.

Principais modelos explicativos

Há 2 vieses no estudo científico sobre a atenção. O primeiro é que apenas recentemente passou-se a estudar o fenômeno animais. Como nesses estudos o experimentador não pode dispor da linguagem verbal para instruir seu sujeito experimental na tarefa, os limites do fenômeno ficam necessariamente bem estabelecidos. Assim, ainda que os estudos com animais sejam recentes, o avanço obtido já é significativo.

O segundo é que os estudos sobre atenção têm predominado sobre as modalidades sensoriais auditiva e, principalmente, visual (Nahas, 2004). Na verdade são vieses históricos mas que não representam um problema comprometedor para a área. Como a atenção não é completamente compreendida, a incursão inicial a partir de uma modalidade sensorial bem estudada, como é a visão, ajuda a estabelecer com boa sustentação um primeiro arcabouço explicativo para somente depois avançar os estudos para outras modalidades sensoriais.

Existem, portanto, dois aspectos comparativos importantes para o estudo da atenção: a comparação intermodal e a comparação entre espécies. O primeiro deles tem sido buscado e o segundo depende de algum crescimento nos estudos presentes com audição e visão.

Muir (1996) propõe a existência de 3 formas distintas de atenção: a atenção sustentada, a atenção dividida e a atenção seletiva. A atenção sustentada seria um estado de prontidão do sistema nervoso para perceber quaisquer variações ambientais e permitir que o organismo responda rapidamente a elas. A atenção dividida expressa o processamento concomitante de mais de uma fonte de estimulação similarmente relevantes. Em tarefas experimentais em que se exige do sujeito executar mais de uma instrução ao mesmo tempo observa-se uma queda na capacidade executiva, mas é difícil estabelecer se ocorre um processamento paralelo com menos intensidade ou se o processamento é feito com intensidade única mas alternado entre as diferentes sub-tarefas. Já a atenção seletiva seria o processamento, pelo sistema nervoso, de uma fonte de estimulação ao mesmo tempo em que se ignora outras.

Essa divisão proposta por Muir não encontra consenso na comunidade científica uma vez que não é possível distinguir claramente um tipo de atenção de outra. A atenção sustentada, por exemplo, não exclui o processamento seletivo, já que uma alteração no ambiente é selecionada dentre outros aspectos que são mantidos inalterados. Ainda, se a expectativa diz respeito a qualquer alteração, de forma indiscriminada, pode ser que o processamento atencional se dê de forma alternada entre as diferentes regiões do espaço sob frequência alta, ainda assim seletiva a cada mudança atencional. A atenção dividida tampouco exclui o aspecto seletivo do processamento de informação. Finalmente, a expressão “atenção seletiva” é criticada por alguns autores por parecer redundante, “uma vez que atenção é, por definição, seletiva” (Fuster, 1995 *apud* Nahas, 2004: p. 92).

Mais econômico, então, é usar apenas a expressão atenção, tendo implícita a idéia de que representa o processamento seletivo, pelo sistema nervoso, de informações sensoriais do ambiente presente.

Uma questão importante neste ponto diz respeito ao ambiente. Ele não representa tudo o que está fora do corpo do organismo. Se uma pessoa está num ponto de ônibus e, enquanto espera o veículo, passa a reproduzir uma canção a partir de sua memória, pode até perder o ônibus, mesmo tendo ele parado no ponto. Parece claro que o processamento seletivo de informações diz respeito ao conteúdo da memória da pessoa (ambiente interno) ao mesmo tempo em que ignorou a presença do ônibus no ponto (ambiente externo).

Broadbent (1958 *apud* Laberge, 2000; *apud* Nahas, 2004) propôs uma teoria segundo a qual haveria uma completa filtragem da informação em função da capacidade limitada do sistema de processamento. As informações, chegando no sistema sensorial em paralelo, seriam filtradas por um sistema de retenção provisória da informação com base em seus atributos físicos e apenas as informações relevantes seriam selecionadas para processamento adicional (Figura 1-A). Segundo esse modelo, a seleção se daria em níveis sensoriais. Por outro lado, vários estudos demonstraram que informações não relevantes são processadas, ainda que minimamente, em estações nervosas posteriores ao nível sensorial (Gray e Wedderburn, 1960 *apud* Eysenck e Keane, 1994 *apud* Nahas, 2004; Treisman, 1960 *apud* Broadbent, 1982 *apud* Nahas, 2004). Um bom exemplo incompatível com o modelo é quando uma pessoa, ao atender a uma conversa, escuta seu nome em outra conversa não atendida. O estímulo significativo (nome) “é prontamente detectado e ‘captura’ a atenção do sujeito” (Moray, 1959 *apud* Styles, 1997 *apud* Nahas, 2004).

Um modelo alternativo ao de Broadbent é apresentado por Treisman (1960 *apud* Laberge, 2000; *apud* Nahas, 2004), para quem haveria um filtro sensorial com função seletiva, da mesma forma como proposto por Broadbent. Por outro lado, este filtro teria uma

função seletiva atenuadora (Figura 1-B) e não de seleção completa, de modo que todas as informações passariam por algum processamento adicional central.

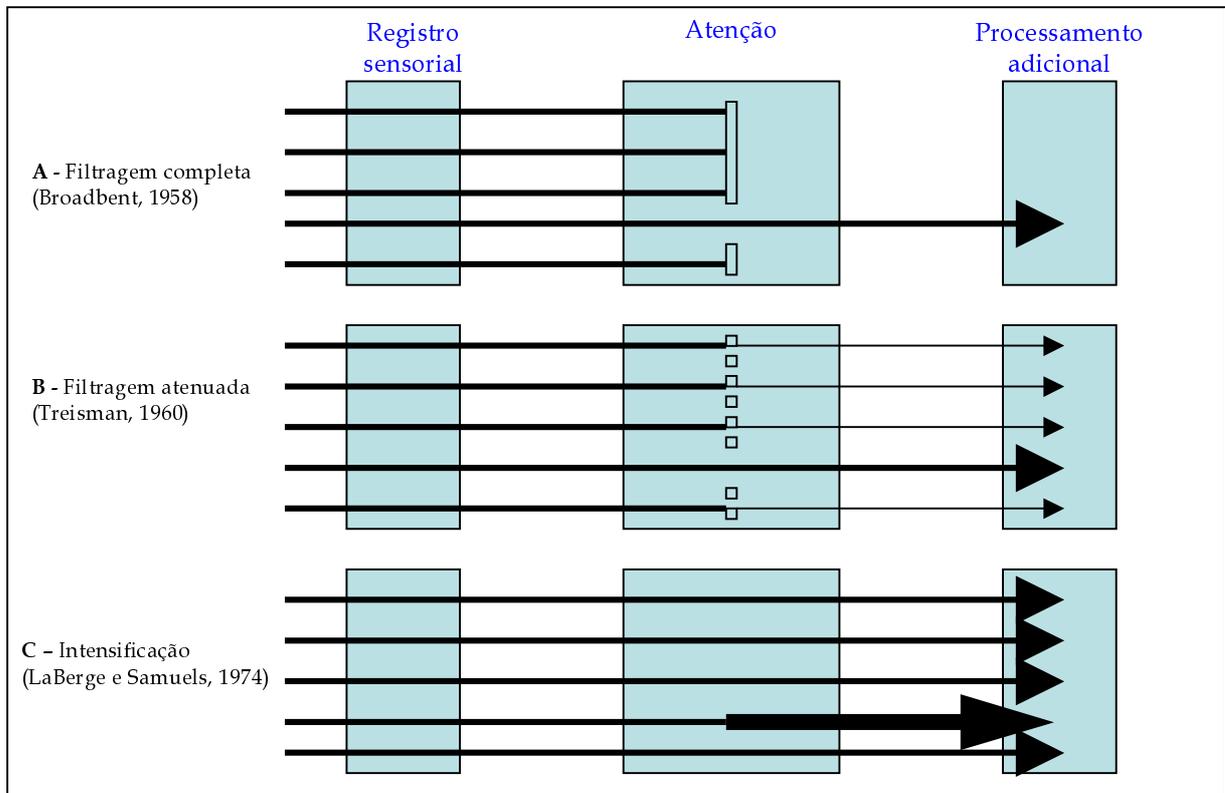


Figura 1: Modelos explicativos para a função seletiva da atenção. Adaptado de Laberge, 2000: p. 712.

Laberge e Samuels (1974 *apud* Laberge, 2000) propõem que há 2 tipos de influência imediata sobre a seletividade do sistema nervoso quanto ao processamento da informação. Num caso, o nível de atividade neuronal para processamento de determinada informação seria dirigido pela intensidade dos estímulos apresentados ao organismo e se daria no nível sensorial (estimulação retiniana, exclusivamente, no caso da atenção visual), o que explicaria o tipo de seleção proposta pelos modelos de Broadbent e de Treisman (Figuras 1-A e 1-B, respectivamente). *Grosso modo*, a seletividade atencional estaria sendo dirigida pelo estímulo, sendo daí o controle da atenção chamado “de baixo para cima” ou exógeno (Egeth e Yantis, 1997 *apud* Laberge, 2000). Dentro dessa acepção, podemos inferir que o estímulo elicia a resposta de direcionamento da atenção (que, nesse caso, seria uma resposta reflexa).

O outro tipo de influência imediata sobre a seletividade do sistema nervoso para processar informações se daria “de cima para baixo”, ou seja, haveria controle central na seleção de estímulos a ser processados, baseado na história prévia de aprendizagem do organismo. Esse controle “de cima para baixo” estaria relacionado com uma espécie de expectativa do sistema nervoso em relação a um estímulo que esteja por vir ou mesmo o atendimento voluntário a determinado estímulo, comportamento esse que estaria, assim, sendo reforçado pela conseqüência que produz. O controle, nesse caso, é chamado endógeno (Egeth e Yantis, 1997 *apud* Laberge, 2000) e está congruente com o tipo de seleção apresentado no modelo da Figura 1-C. Da mesma forma que se poderia inferir o eliciamento da resposta de direcionamento reflexo da atenção no caso do controle “de baixo para cima”, pode-se inferir no caso do controle “de cima para baixo” que o direcionamento voluntário da atenção é reforçado pela conseqüência “x”.

A inferência apresentada pode ser fonte de mal-entendido já que, do ponto de vista da psicologia comportamental, o controle sobre o comportamento voluntário de “atender a” está na conseqüência produzida por ele, de modo que se não poderia dizer que o controle é central. Para desfazer tal confusão, parece apropriado não perder de vista que a identificação do controle efetivo necessita de uma análise da contingência de reforço que mantém a resposta de atender voluntariamente a determinado estímulo.

De um lado temos as expressões “de baixo para cima” (Egeth e Yantis, 1997 *apud* Laberge, 2000) e orientação exógena (Posner, 1980 *apud* Nahas, 2004) associadas à idéia de **desencadeamento automático da atenção** (determinado pelo estímulo no nível dos receptores sensoriais e seus correspondentes sistemas de processamento, eliciando uma resposta atencional automática). De outro lado temos as expressões “de cima para baixo” (Egeth e Yantis, 1997 *apud* Laberge, 2000) e orientação endógena (Posner, 1980 *apud* Nahas, 2004) associadas à idéia de **desencadeamento operante da atenção** (determinado pela

história prévia de aprendizagem, produzindo uma resposta atencional operante, reforçada pelas conseqüências que produz). Vale ressaltar que situações de desencadeamento automático podem ser influenciadas por instruções prévias ou expectativas baseadas na história passada (Helene e Xavier, 2003).

Há, ainda, um aspecto importante acerca da manifestação da atenção e que diz respeito à topografia do comportamento de atender. O deslocamento dos recursos atencionais para determinado estímulo pode se dar acompanhada de atividade motora (movimento dos olhos, flexão corporal, movimento da cabeça etc.), sendo chamada por Von Helmholtz (1894 *apud* Van der Heijden, 1992 *apud* Hahas, 2004) de orientação manifesta da atenção, em contraposição à orientação encoberta da atenção, em que não há a presença desses componentes motores. Deveras, há uma resposta seletiva de processamento de informação nos dois casos mas com topografias bastante diferentes.

Uma necessidade no estudo do campo seria o desenvolvimento de um delineamento experimental que pudesse dissociar os elementos da resposta de atender propriamente dita dos elementos sensoriais e motores a ela relacionados. Posner (1980 *apud* Laberge, 2000; *apud* Bear, 2002; *apud* Nahas, 2004) propôs uma tarefa visual para humanos a fim de dissociar tais elementos. Na tarefa, o sujeito tinha sua cabeça imobilizada e era instruído a fixar o olhar em um ponto na tela de um computador a sua frente (os olhos do sujeito também não se mexiam). Solicitava-se ao sujeito que pressionasse um botão cada vez que um alvo fosse exibido em regiões periféricas de seu campo visual. Antecedente ao alvo, uma pista que indicava o local de maior probabilidade de aparição do alvo ou uma pista que não indicava nenhuma probabilidade diferente do local de aparição do alvo era exibida a cada tentativa. As tentativas nas quais a pista sinalizava o correto local de exibição do alvo eram chamadas tentativas válidas (e a pista válida). As tentativas nas quais a pista não sinalizava nenhuma probabilidade sobre o correto local de aparição do alvo eram chamadas de tentativas neutras (e a pista

neutra). Finalmente, as tentativas nas quais a pista sinalizava o local incorreto de aparição do alvo eram chamadas de tentativas inválidas (e a pista inválida). Como ao longo das tentativas não havia movimentação nem da cabeça e nem dos olhos, trata-se de orientação encoberta da atenção, o que elimina a interferência da atividade motora. Posner (1980 *apud* Nahas, 2004a) aferiu o tempo de reação ao aparecimento do alvo. A avaliação da atenção se deu por meio do que o experimentador chamou de efeito de validade, que consiste na diferença significativa na comparação do tempo de reação nas tentativas com pistas válidas, neutras e inválidas. O que ele observou foi que o tempo de reação nas tentativas com pistas válidas foi menor do que nas tentativas com pistas neutras que, por sua vez, foi menor do que nas tentativas com pistas inválidas. O efeito de validade foi tomado como medida atencional.

As pistas utilizadas nesse tipo de experimento podem ser simbólicas ou não-simbólicas. No primeiro caso, a pista não guarda nenhuma relação espacial com o alvo. Normalmente utilizam-se setas, letras ou números que simbolizem o local de aparecimento do alvo mas que são exibidas em local diferente. Assim, o sistema nervoso precisa processar a informação da pista em níveis supra-sensoriais (estaria compatível com a idéia de direcionamento operante da atenção). O outro tipo de pista, não simbólica, compartilha com o alvo o local de exibição, ou seja, a atenção é mobilizada automaticamente para o local onde aparecerá o alvo. O tempo de reação em protocolos com pistas simbólicas é maior do que nos protocolos com pistas não-simbólicas em tentativas com intervalo pequeno entre pista e alvo, o que é tido como um fator que reforça a idéia da necessidade de processamento supra-sensorial no primeiro caso.

Em resumo, a resposta de atender pode ser eliciada por um estímulo antecedente ou reforçada por um estímulo conseqüente e a orientação dessa resposta pode ser manifesta ou encoberta.

Hodologia da atenção visual

Em primatas, admite-se que há participação de pelo menos 3 áreas principais no direcionamento da atenção para estímulos visuais: o córtex parietal posterior, o mesencéfalo (colículos superiores) e o tálamo (núcleo pulvinar) (Posner e Raichle, 1994). Cada área parece desempenhar uma função distinta na dinâmica atencional (id).

Pacientes com lesão do córtex parietal posterior apresentaram desempenho similar ao de pessoas saudáveis no teste de direcionamento encoberto da atenção nas condições de pista válida e de pista neutra (Posner e Raichle, 1994; Nahas, 2004). Por outro lado, na condição de pista inválida, o prejuízo foi muito maior do que o observado em pessoas saudáveis, ou seja, o tempo de reação foi muito maior, além do fato de que, em muitas dessas tentativas com pista inválida, o alvo sequer foi percebido. Como o desempenho nas condições com pista válida e com pista neutra foi similar ao de pessoas saudáveis, Posner e Raichle (1994 *apud* Nahas, 2004) aventaram a hipótese de que o córtex parietal posterior estaria envolvido no desengajamento da atenção visual.

Os colículos superiores do mesencéfalo, sabidamente envolvidos na expressão dos movimentos sacádicos dos olhos, são recrutados no direcionamento da atenção visual, já que pacientes com degeneração mesencefálica apresentam desempenho prejudicado em tarefas de direcionamento encoberto da atenção. Posner e Raichle (1994) propuseram que os colículos superiores teriam função de coordenar um sub-componente da atenção, que seria o seu deslocamento de um local para outro no espaço, de maneira similar àquela que ocorre com os movimentos oculares.

O núcleo pulvinar do tálamo aparece como uma via alternativa ao núcleo geniculado lateral para a distribuição da informação visual para o córtex (Sarnat e Netsky, 1981; Jones, 1985). Ele possui conexões recíprocas com virtualmente todo o córtex (Jones, 1985) e possui conexões também com os colículos superiores (Sarnat e Netsky, 1981; Price, 1995). O

tamanho proporcional do pulvinar em relação ao tálamo diminui do homem para o macaco e desse em relação ao gato (Laberge, 2000).

Por conta de sua importância para o sistema visual, muitos estudos foram feitos para avaliar a existência de um núcleo talâmico homólogo em ratos. Por meio de marcadores retrógrados e anterógrados, o núcleo talâmico látero-posterior do rato mostrou-se homólogo ao pulvinar de primatas (Hughes, 1977; Mason e Groos, 1981; Donnelly, Thompson e Robertson, 1983; Taylor, Jeffery e Lieberman, 1986).

Pacientes com lesões talâmicas apresentaram desempenho prejudicado em tarefas de direcionamento encoberto da atenção, mesmo em tentativas com pista válida, o que sugere a participação do núcleo pulvinar (látero-posterior em ratos) no engajamento atencional (Posner e Raichle, 1994).

Assim, haveria uma estrutura encefálica diretamente envolvida no desengajamento atencional visual (córtex parietal posterior), outra no deslocamento (colículos superiores) e outra no engajamento (pulvinar / látero-posterior do tálamo), o que explicaria o efeito de validade observado nos testes de direcionamento encoberto da atenção.

OBJETIVO

O presente trabalho teve como objetivo avaliar se ratos portadores de crises do tipo ausência (identificadas pela presença de descargas espícula-onda lenta – DEO – no eletrocorticograma) exibem alterações de desempenho em tarefa de direcionamento da atenção. Nossa hipótese é que ratos portadores de DEOs exibem prejuízos relacionados ao comportamento de direcionamento da atenção.

MÉTODO

Sujeitos

Foram utilizados 5 ratos Wistar machos (A, B, C, D e E) com 4 meses de idade no início do experimento. Todos foram fornecidos pela Faculdade de Medicina da USP, sendo os 3 últimos (C, D e E) oriundos do Laboratório de Neurociências e Comportamento “Prof. Cesar Timo-Iaria” (LIM-01), por terem sido gerados dentro de uma colônia selecionada de animais portadores de epilepsia de ausência e os 2 primeiros (A e B) oriundos do Biotério Central.

Os animais, conduzidos ao Laboratório de Neurociências e Comportamento do IB-USP para a realização do experimento comportamental, foram alojados em gaiolas convencionais de polipropileno onde receberam água e ração *ad libitum* antes do início da experimentação. O ciclo claro-escuro (12 X 12 h: luzes acesas às 7h00) foi controlado automaticamente e a temperatura mantida estável por meio de aquecedores e circuladores de ar, que também garantiram a renovação do ar. Devido ao transporte dos animais da FM-USP para o IB-USP, todos foram mantidos nestas condições por 3 semanas antecedentes ao início da experimentação para habituação ao novo ambiente, período no qual foram manipulados diariamente pelo experimentador também para habituação.

Restrição alimentar

Para realização da tarefa, da fase de condicionamento comportamental até a fase de teste, os animais foram submetidos a um esquema de restrição alimentar, recebendo diariamente 18 g ($\pm 0,4$) de ração comercial, disponibilizados para cada animal 1 h depois do início de cada sessão experimental. Todos foram pesados diariamente na primeira semana de experimentação e intermitentemente (semanalmente, quinzenalmente ou mensalmente) a

partir da terceira semana até o fim do experimento (Tabela 1). O objetivo da monitoração do peso corporal foi garantir que o animal não sofresse perda de peso superior a 20% da linha de base (Tomanari, Pine e Silva, 2003; Andersen, 2004; Oliveira, Lôbo e Pereira, 2000).

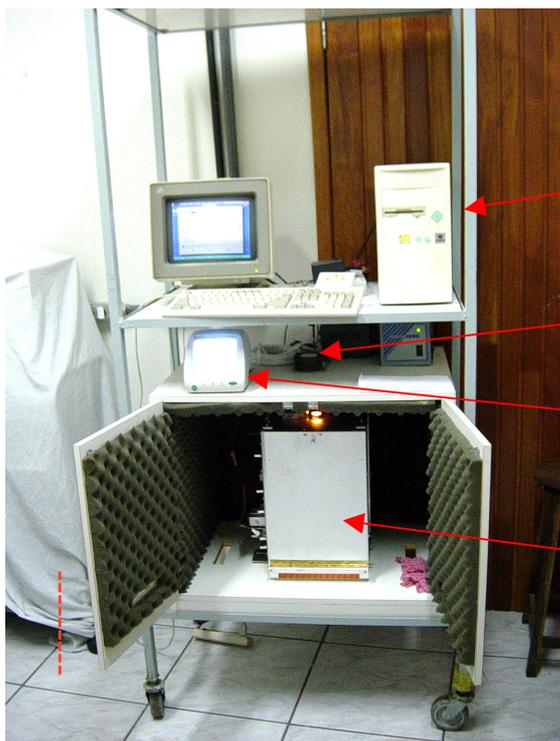
DATA DA PESAGEM	A	B	C	D	E
Peso mínimo	436	372	293,6	332	272
30/06/2004*	545	465	367	415	340
01/07/2004	545	462	365	411	340
02/07/2004	543	458	364	407	335
03/07/2004	540	455	367	404	330
05/07/2004	540	450	367	400	330
06/07/2004	537	450	365	395	335
07/07/2004	535	445	365	395	335
12/07/2004	530	445	367	391	332
19/07/2004	518	448	365	385	337
27/07/2004	490	445	365	385	341
02/08/2004	480	450	368	390	340
09/08/2004	465	448	370	388	335
23/08/2004	457	445	372	390	335
13/09/2004	445	445	369	387	338
28/09/2004	445	450	370	386	340
04/10/2004	443	450	370	390	340
20/10/2004	445	450	375	390	340
19/11/2004	445	455	380	395	340
20/12/2004	-	455	380	-	345
21/01/2005	-	-	-	-	345
25/02/2005	-	-	-	-	350
30/03/2005	-	-	-	-	350
28/04/2005	-	-	-	-	350

Tabela 1: Peso dos animais durante o período de restrição alimentar. O peso mínimo para uso de cada animal no experimento corresponde a 80% da linha de base. As aferições estão expressas em gramas. (* = linha de base).

Materiais

Tarefa comportamental

O aparelho experimental consiste de uma gaiola operante de alumínio fosqueado medindo 42 x 26 x 26 cm (Figura 2).



Computador para controle e registro das sessões.

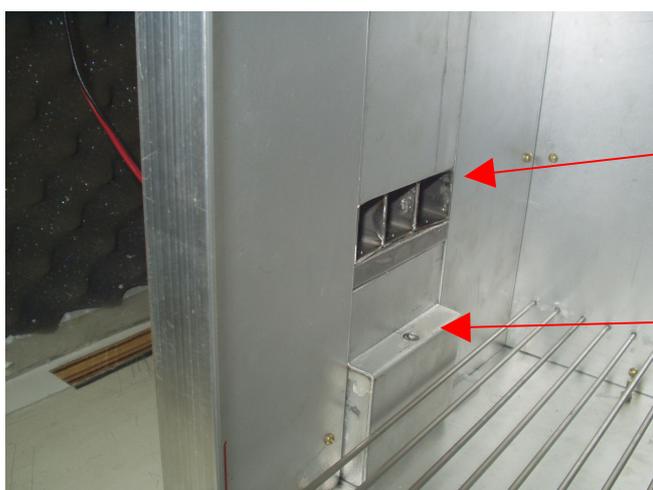
Local de posicionamento do exaustor.

Monitor da câmera de vídeo.

Vista externa da **gaiola operante**, que está dentro da caixa de isolamento acústico.

Figura 2: Estante com o aparelhagem utilizada na tarefa comportamental

Esta gaiola é composta por 2 módulos internos (um conjunto de três buracos e um bebedouro – Figura 3) e 4 módulos externos (o mecanismo de acionamento do bebedouro, o mecanismo de funcionamento das lâmpadas, fotocélulas que estão inseridas nos buracos e um recipiente contendo uma solução de água com sacarose – Figura 4).



Módulo com os 3 buracos da tarefa operante.

Bebedouro (cuia de 0,1 ml).

Figura 3: Interior da gaiola experimental

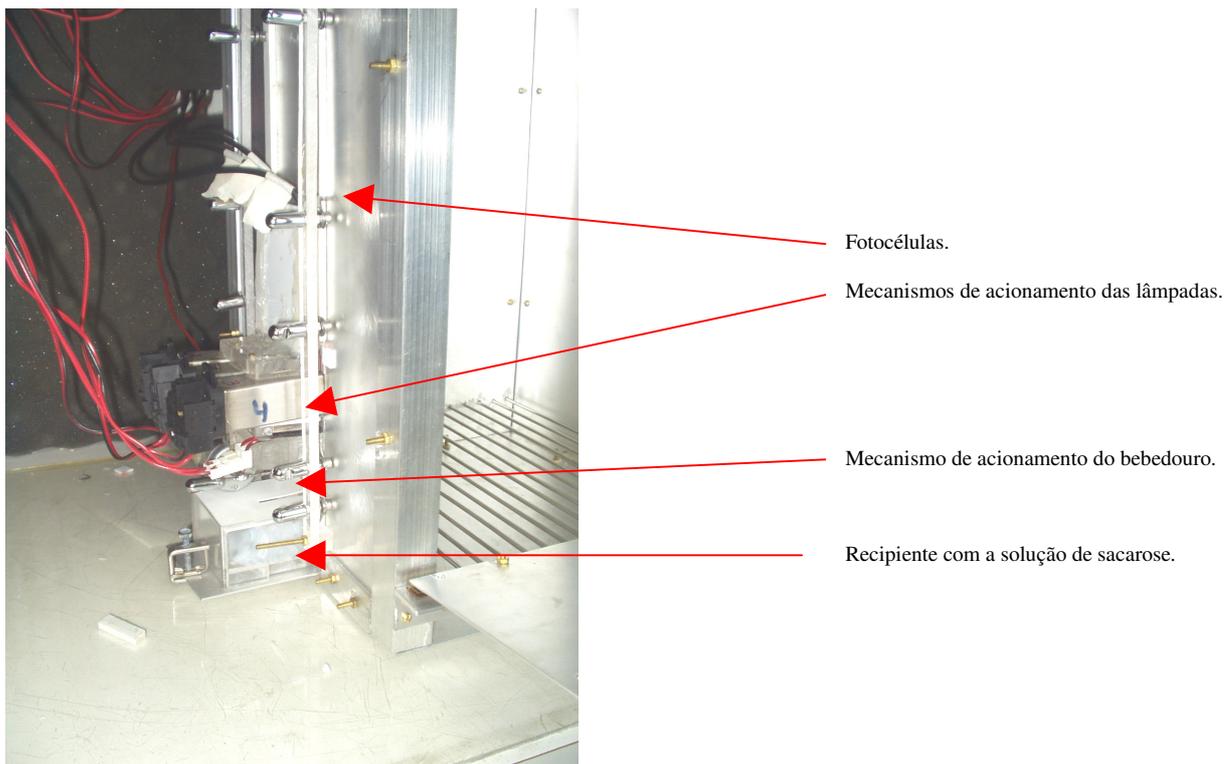


Figura 4: Módulos externos da gaiola experimental

Os três buracos são tubos quadrados de aço inoxidável que medem 2,5 cm de lado e 4,5 cm de comprimento cada e estão dispostos lado a lado (com uma suave curvatura) e horizontalmente (Figura 3), de tal forma que, quando o animal insere seu focinho em qualquer buraco, a cabeça é mantida centralizada (Figura 7). Ainda, os buracos podem ser tampados individualmente, de acordo com a fase experimental.

Na parte de trás de cada um dos buracos estão posicionadas lâmpadas (130 V, 40 mA) que podem ser ligadas e desligadas por curtos períodos de tempo sob controle de um microcomputador. Ademais, o circuito elétrico que alimenta essas lâmpadas permite controlar a quantidade de corrente de modo que se possa regular a quantidade de luz emitida. Medida na entrada do buraco, a intensidade fraca, correspondente a 20 lux, é utilizada como **pista** e a intensidade forte, correspondente a 200 lux, é utilizada como **alvo**. A regulagem da intensidade de luz emitida por cada lâmpada é realizada periodicamente com o auxílio de um luxímetro e de um regulador para iluminação.

A 5 mm da entrada de cada buraco há um fotossensor que registra interrupções de um feixe de luz infravermelha quando o animal insere o focinho no mesmo. A profundidade dos buracos é tal que o estímulo luminoso apresentado ao final do buraco não é percebido como um ponto, mas sim “enche de luz” o olho do animal. Imediatamente abaixo do buraco central está localizado o bebedouro, onde o animal recebe o reforço (0,1 ml de sacarose [10%] para cada resposta correta) por meio de um orifício de 4 mm de diâmetro onde está inserida uma cuia de 0,1 ml (Figura 3). Esta cuia está presa a uma haste móvel que, por sua vez, é acionada por um motor elétrico de 12 V (corrente contínua). Em cada acionamento a haste puxa a cuia para dentro de um recipiente contendo a solução de sacarose (Figura 4), o que leva ao enchimento da cuia com essa solução, que é então disponibilizada para o animal. Uma lâmpada de 1,2 W (Figura 5) posicionada no centro do teto da caixa provê a iluminação do ambiente experimental e a imagem do interior da gaiola é captada por uma câmera de vídeo (Figura 5) e reproduzida em um monitor fora da gaiola (Figura 2), já que o animal fica completamente isolado durante a experimentação. A caixa operante está inserida em uma caixa de madeira compacta (75 X 57 X 52 cm) revestida internamente por uma camada de espuma perfurada de poliuretano flexível (3,5 cm de espessura), o que confere isolamento acústico ao ambiente experimental. No centro do teto da caixa acústica há um exaustor (Figura 2) que garante a renovação de ar na câmara e gera um ruído de fundo que não atrapalha o animal na execução da tarefa.

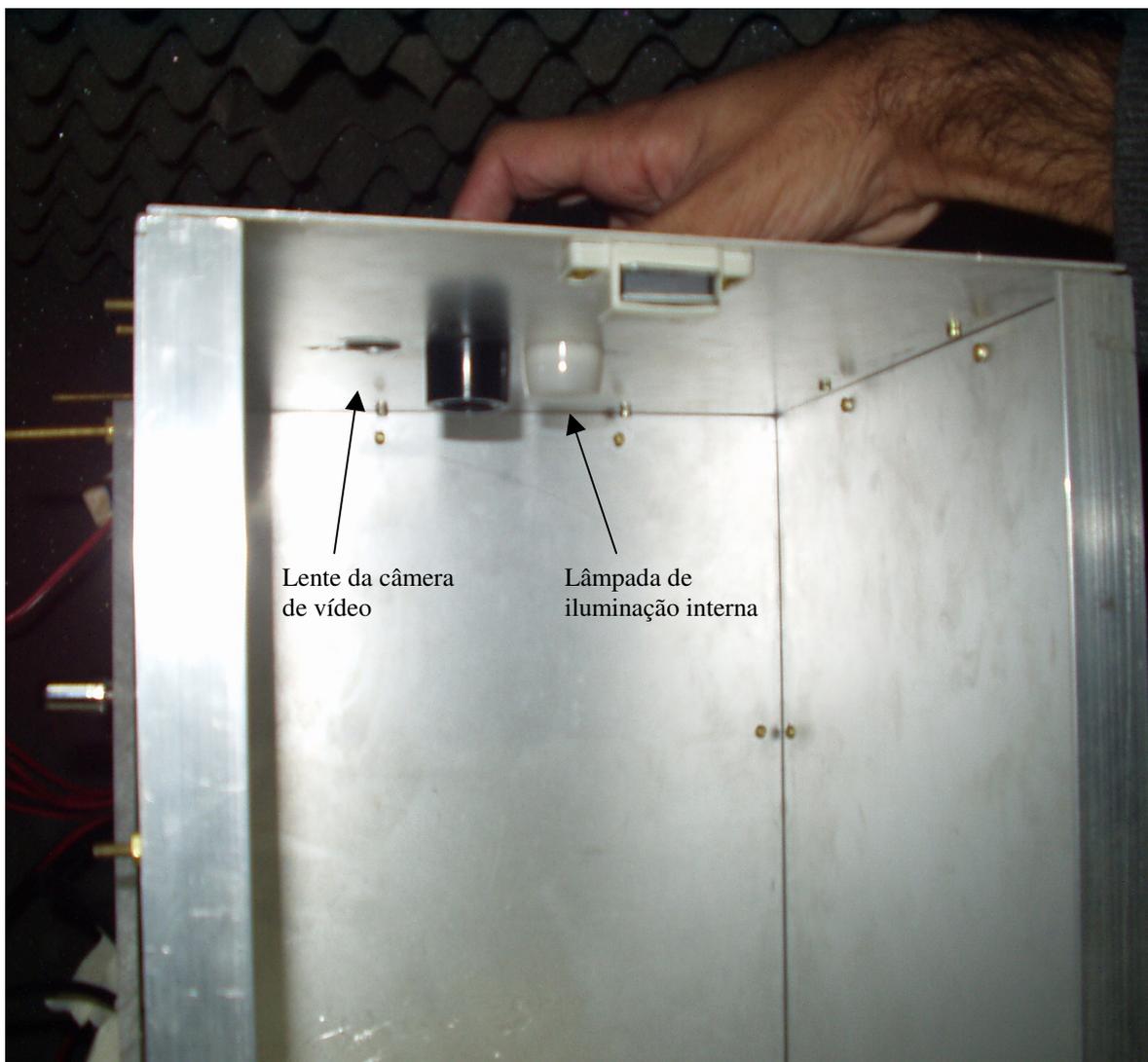


Figura 5: Teto da gaiola visto pelo lado interno.

As lâmpadas, as fotocélulas e o motor do bebedouro estão ligados a uma interface e essa, a um microcomputador (Figura 2) que os aciona e promove o monitoramento e registro do desempenho dos animais por meio de programas computacionais especialmente desenvolvidos pelo grupo do laboratório para esse fim. Com esses programas, é possível estipular de antemão os estímulos e os intervalos de tempo e manipulá-los de acordo com as contingências experimentais desejadas para cada etapa.

Confecção de soquetes para o registro eletrocorticográfico

- fios de níquel-cromo (40 mm de comprimento e 200 μ m de diâmetro) encapados com verniz isolante;
- pentes de conexão (utilizados na fixação de processadores de microcomputadores);
- ácido fosfórico;
- acrílico auto-polimerizável;
- solda elétrica para componentes eletrônicos (fio de estanho).

Cirurgia de implante dos eletrodos

- material cirúrgico convencional;
- aparelho estereotáxico (D. Kopf, modelo 900);
- acrílico auto-polimerizável.

Avaliação da manifestação das crises de ausência

(na Faculdade de Medicina / FM-USP)

- gaiola de Faraday de alumínio (40 X 40 X 40 cm) fixada na parede, dentro da qual há uma gaiola de plástico translúcido ligeiramente menor e abastecida com maravalha para acomodar o animal;
- Eletroencefalógrafo marca “Nihon Kohden” da linha neurofax, com 21 canais.

Drogas

- Cloridrato cetamina (30mg/Kg): anestésico geral utilizado na cirurgia;
- Lidocaína (com 2% de vasoconstrictor): anestésico local utilizado na cirurgia.

Procedimentos

Tarefa comportamental

O procedimento comportamental envolve 12 etapas de treino (Tabela 2) que foram delineadas a fim de levar o animal a exibir a seqüência comportamental avaliada no teste, constituída dos seguintes componentes encadeados:

1. inserir o focinho no buraco central quando uma luz forte é acesa no mesmo, o que se definiu como **resposta ao buraco central (RBC)**;
2. manter o focinho no buraco central após o apagamento da luz - o que ocorre em seguida à inserção do focinho;
3. manter o focinho no buraco central diante da apresentação de uma luz fraca num dos buracos laterais e que serve como pista indicativa do local mais provável de aparecimento de um alvo subsequente (a pista aparece no mesmo momento em que a luz do buraco central se apaga);
4. manter o focinho no buraco central até que apareça um alvo num dos buracos laterais;
5. retirar o focinho do buraco central e inserí-lo no buraco lateral no qual o alvo é exibido;

A resposta correta produz reforço (0,1 ml de sacarose a 10%) em esquema de reforçamento contínuo. Como pistas no teste, são utilizadas luzes fracas (20 lux) com duração de 150 ms e que são exibidas nos buracos laterais 50 ms após a inserção do focinho no buraco central. O intervalo de tempo entre a exibição da pista e a exibição do alvo é variável e imprevisível (200 ms, 400 ms ou 800 ms), a fim de evitar respostas antecipatórias baseadas em discriminação temporal (um único intervalo serviria como estímulo discriminativo para o animal, o que o levaria a antecipar a resposta, que estaria sob controle do intervalo e não da pista luminosa), e a seqüência de intervalos é aleatória ao longo das tentativas. Esse intervalo é conhecido como assincronia de introdução de estímulos; em inglês, “stimulus onset

asynchrony” / SOA (Abernethy, M e Coney, J.: 1993), definido neste trabalho especificamente como “**assincronia da introdução da pista e do alvo**” (AIPA). O alvo corresponde a uma luz forte (200 lux) com duração de 70 ms.

O controle dos parâmetros utilizados em cada tentativa de cada sessão de teste e de treino é determinado por meio de matrizes, isto é, de arquivos de dados que são lidos pelo programa computacional em cada sessão. Em outras palavras matriz contém as informações que definem, tentativa por tentativa, o local de aparecimento da pista, o intervalo entre a resposta de focinhar o buraco central e o aparecimento do alvo, o local de aparecimento do alvo e a duração do alvo, quando for o caso. A matriz é elaborada de tal forma que haja distribuição equânime do alvo entre os buracos laterais esquerdo e direito, a fim de se evitar enviesamento relacionado ao lado. Também há distribuição equânime para as diferentes AIPAs (200 ms, 400 ms e 800 ms), pelos mesmos motivos.

O tempo (em milissegundos) decorrido entre o acendimento do alvo e a retirada do focinho do buraco central é registrado como **tempo de reação (TR)**. O tempo (em milissegundos) decorrido entre a retirada do focinho do buraco central e sua inserção em um dos buracos laterais é registrado como **tempo de movimento (TM)**.

DIRECIONAMENTO DA ATENÇÃO – FASES DO PROTOCOLO EXPERIMENTAL

ETAPA	OBJETIVO	CARACTERÍSTICAS	CONTROLE	MATRIZ	CRITÉRIO
1 Pré-exposição à sacarose	Observar se a solução doce (sacarose a 10%) é consumida pelo animal (se possui valor apetitivo). 1 - Ensinar o animal a consumir a solução no bebedouro da gaiola experimental. 2 - Estabelecer a associação entre o som (clique do bebedouro) e a presença de água açucarada.	A ração é retirada da gaiola de alojamento do animal 24h antes desta etapa, quando a solução é disponibilizada em bebedouro comum. Sessão de 15 min. Libera-se a solução enquanto o animal permanece no bebedouro e a consome. Registra-se o tempo total de permanência/consumo. Buracos laterais fechados.	- manual	Não é utilizada Não é utilizada	5 minutos contínuos consumindo a solução no bebedouro. 2 sessões consecutivas com permanência \geq 10min.
3 Modelagem / RBC	Instalar a reposta de focinhar o buraco central (RBC) por modelagem.	Sessão de 15 min. Reforço diferencial por aproximações sucessivas da resposta esperada (colocar completamente o focinho no buraco central). Buracos laterais fechados.	manual	Não é utilizada	Obtenção, em uma única sessão, de 50 reforços produzidos pela resposta já instalada.
4 RBC em CRF (int. = 0)	Fortalecer em esquema de reforçamento contínuo (CRF) a RBC já instalada	Sessão de 500 tentativas Acendimento da luz do buraco central (BC) no início da tentativa e apagamento quando da RBC. Buracos laterais fechados.	Programa BCR	Não é utilizada	2 sessões consecutivas com aproveitamento \geq 70%.
5 RBC em CRF (0 < int. \leq 1)	Modelar a resposta de espera com o focinho no buraco central até que o reforço seja liberado.	Sessão de 500 tentativas. Esquema de reforçamento contínuo para RBC. Aumento de 50 ms no intervalo entre o início da RBC e S+ a cada conjunto de 15 acertos consecutivos. Intervalo inicial: 0. Buracos laterais fechados.	Programa BCR	Não é utilizada	2 sessões consecutivas com intervalo final de 1000 ms.
6 RBC em CRF (int. = 1)	Fortalecer a resposta de espera com o focinho no buraco central até que o reforço seja liberado.	Sessão de 500 tentativas. Esquema de reforçamento contínuo para RBC. Aumento de 50 ms no intervalo entre o início da RBC e S+ a cada conjunto de 15 acertos consecutivos. Intervalo inicial: 500 ms. Buracos laterais fechados.	Programa BCR	Não é utilizada	2 sessões consecutivas com aproveitamento \geq 70% e intervalo final de 1000 ms.
7 Discriminação de luz	Modelagem da resposta ao alvo por reforço diferencial dependente do local de aparecimento do alvo. A resposta de focinhar o buraco lateral deve estar sob controle do local de aparecimento do alvo. Esta etapa serve para verificar a capacidade discriminativa do animal	Sessão de 15 min. O alvo (uma luz de 200 lux) acende aleatoriamente em um dos 3 buracos a cada tentativa. O animal deve focinhar o buraco no qual o alvo aparecer. Buracos laterais abertos (até o final do protocolo).	manual	Não é utilizada	Seqüências de acerto superiores a 20 reforços em uma mesma sessão.

	quanto à posição da luz (alvo).					
8	Modelagem da resposta ao alvo (I)	Estabelecer contingência: luz BC (S ^D) – RBC – alvo BL – RBL – S+	Reforça-se diferencialmente as respostas descritas no encadeamento.	manual	Não é utilizada	Seqüências de acerto superiores a 20 reforços em uma mesma sessão.
9	Modelagem da resposta ao alvo (II)	Fortalecer as respostas do encadeamento estabelecido na etapa anterior, agora com controle computadorizado da sessão.	Sessão de 500 tentativas. Sem incremento de tempo no intervalo entre RBC e alvo (intervalo = 0). Duração do alvo: 200 ms. Sessão de 500 tentativas. Com incremento de tempo no intervalo entre RBC e alvo (intervalo inicial = 0 / incremento de 50 ms a cada seqüência de 15 acertos consecutivos). Nesta etapa aparece a pista (luz de 20 lux) após 1º incremento.	Programa NPNR	t1200	2 sessões consecutivas com índice de acerto ≥ 70%.
10	Modelagem da resposta ao alvo (III)	Instalar resposta de espera entre RBC e aparecimento do alvo (até 1000ms)	Nesta etapa aparece a pista (luz de 20 lux) após 1º incremento. Duração da pista: 150 ms. Duração do alvo: 200 ms. Sessão de 500 tentativas. Com incremento de tempo no intervalo entre RBC e alvo (intervalo inicial = 0 ou 400 ms / incremento de 50 ms a cada seqüência de 15 acertos consecutivos). Nesta etapa aparece a pista (luz de 20 lux) após 1º incremento. Duração da pista: 150 ms. Duração do alvo: 200 ms.	Programa NPNR IB	t1200	2 sessões consecutivas com índice de acerto ≥ 70%.
11	Modelagem da resposta ao alvo (IV)	Fortalecer resposta instalada na etapa anterior, com menor duração do tempo de exposição do alvo.	Sessão de 500 tentativas. Com incremento de tempo no intervalo entre RBC e alvo (intervalo inicial = 0 ou 400 ms / incremento de 50 ms a cada seqüência de 15 acertos consecutivos). Nesta etapa aparece a pista (luz de 20 lux) após 1º incremento. Duração da pista: 150 ms. Duração do alvo: 70 ms.	Programa NPNR IB	t170 ou t170-400	2 sessões consecutivas com índice de acerto ≥ 70%.
12	Treino	Fortalecer a resposta instalada na etapa de modelagem da resposta ao alvo (III), agora com intervalo entre RBC e alvo aleatório.	Sessão de 500 tentativas. Intervalos aleatórios entre a RBC e o alvo: 200 ms, 400 ms, 600 ms e 800 ms. Duração da pista: 150 ms. Duração do alvo: 70 ms. O programa repete as tentativas em que o animal apresenta resposta antecipatória (retrada do focinho de BC antes do acendimento do alvo) porque há tendência de errar nas tentativas com o intervalo de 800 ms (o maior). Sessão de 500 tentativas. Intervalos aleatórios entre a RBC e o alvo: 200 ms, 400 ms e 800 ms. Duração da pista: 150 ms. Duração do alvo: 70 ms. Pistas válidas: 68% das tentativas. Pistas inválidas: 16% das tentativas. Pistas neutras: 16% das tentativas.	Programa NPR	tr1	Aproveitamento global ≥ 70% de aproximadamente 10 sessões para cada intervalo RBC-alvo.
13	Teste	Avaliar o tempo de reação à apresentação do alvo com tentativas de pista válida e de pista inválida.	Sessão de 500 tentativas. Intervalos aleatórios entre a RBC e o alvo: 200 ms, 400 ms e 800 ms. Duração da pista: 150 ms. Duração do alvo: 70 ms. Pistas válidas: 68% das tentativas. Pistas inválidas: 16% das tentativas. Pistas neutras: 16% das tentativas.	Programa NPNR	ts3	Sessões de teste são intercaladas com sessões de treino, a fim de que não haja enfraquecimento da associação pista-alvo.

Tabela 2: Continuação.

Foram definidos 9 tipos de erro² computados separadamente. A seguir estão listados os códigos dos erros com suas descrições:

1. não inserção do focinho no buraco central após o acendimento da luz forte no mesmo, dentro de 1000 ms;
2. inserção do focinho em um dos buracos laterais ao invés de no central quando a luz acesa é a do buraco central;
3. retirada do focinho do buraco central antes da aparição da pista, que se dá 50 ms após a introdução do focinho no buraco central;
4. retirada do focinho do buraco central durante a apresentação da pista (150 ms);
5. retirada do focinho do buraco central no intervalo entre as apresentações da pista e do alvo;
7. manutenção do focinho no buraco central por mais de 500 ms após a aparição do alvo;
8. inserção do focinho no buraco lateral cuja luz alvo não foi acesa;
9. retirada do focinho do buraco central após a apresentação de um alvo e ausência de sua inserção num dos buracos laterais por um período de 500 ms após a aparição do alvo;
11. retirada do focinho do buraco central em até 100 ms após o acendimento do alvo, o que é considerado como resposta antecipatória.

Para cada resposta errada exibida pelo animal, bem como nos casos de não resposta à luz forte no buraco central, há suspensão discriminada das contingências de reforço (Catania, 1999): a luz de iluminação ambiente da gaiola se apaga por 2 segundos, período no qual o animal é impossibilitado de responder. O intervalo programado entre as tentativas é de 1 s (intervalo entre a liberação do reforço e o acendimento da luz forte no buraco central).

Além dos parâmetros cronométricos mencionados foi também mensurada a acurácia da resposta, refletida na **porcentagem de respostas corretas (PC)** para cada condição

² Os números que aparecem na lista são os mesmos registrados pelo computador. O número 6 refere-se a um tipo de erro que não aparece neste delineamento. O número 10 representa as respostas corretas.

experimental (razão entre o número de respostas corretas e o número total de tentativas que envolve aquela condição).

Modelagem das respostas exigidas na tarefa

O delineamento envolve 12 etapas destinadas à modelagem e treino da tarefa e uma etapa destinada para teste das condições já descritas. Estas etapas, detalhadas na Tabela 2, são descritas a seguir.

Na **etapa 1 (pré-exposição à sacarose)**, observa-se o consumo livre da solução de sacarose (10%) na própria gaiola de alojamento em uma sessão subsequente a 24 h de privação alimentar. É critério para seguir na etapa seguinte que o animal consuma a solução por, no mínimo, 5 minutos contínuos.

A partir desse ponto, o animal é submetido ao esquema de restrição alimentar ($18 \text{ g} \pm 0,4$ de ração por dia e água *ad libitum*), já que será submetido a uma sessão experimental a cada dia.

A **etapa 2 (treino no bebedouro)** consiste na colocação do animal na gaiola experimental, onde é concedido um período de 5 minutos para que explore o novo ambiente. Ao final desse período, libera-se manualmente (por meio de um controle remoto com fio: Figura 6) uma gota da solução de sacarose diante da primeira aproximação que o animal faça do bebedouro. Como já é sabido que a solução apresenta valor reforçador (a água com sacarose é, portanto, denominada reforço {S+} nesse experimento) para o animal, o que se sucede é que ele passa a consumir a solução ininterruptamente enquanto o experimentador liberá-la manualmente. O acionamento do bebedouro produz um estímulo sonoro específico, composto pelos sons da batida da haste no fundo do reservatório e na plataforma do bebedouro, além do som de um martelo (interruptor de relé) acionado por uma bobina elétrica instalada para que o seu clique sirva de estímulo sinalizador da liberação da recompensa. De

início o som pode afastar o animal do bebedouro mas, normalmente, em poucos segundos, ele se habitua ao som e volta a se aproximar do bebedouro e a consumir a solução. Registra-se o tempo total de permanência do animal no bebedouro. Para que siga para a etapa seguinte, o animal deve permanecer 10 minutos no bebedouro em duas sessões consecutivas de 15 minutos cada.



Figura 6: Controle remoto utilizado em algumas etapas de modelagem das respostas da cadeia estabelecida na tarefa. **Botões amarelos:** controle das luzes dos buracos esquerdo, central e direito. **Botão azul:** liberação do reforço. **Botão vermelho:** desligamento da luz de ambiente da gaiola / “suspensão discriminada das contingências de reforço” (Catania, 1999), utilizada nas tentativas em que o animal não exibe a resposta correta.

Na **etapa 3 (modelagem da resposta de focinhar o buraco central)**, libera-se a solução doce para respostas similares à esperada e, pela técnica de reforço diferencial de respostas por aproximações sucessivas, instala-se a resposta desejada, que consiste em colocar o focinho completamente no buraco central (RBC: Figura 7). Os buracos laterais permanecem fechados nesta etapa.

Na **etapa 4 (esquema de reforçamento contínuo com intervalo entre RBC e S+ = 0)**, a inserção do focinho no buraco central quando sua luz estiver acesa leva ao reforço. A luz do buraco central é apagada assim que o feixe de luz infravermelha da entrada do buraco é

interrompido, indicando que o focinho foi ali inserido. Quando o animal apresenta porcentagem de acerto igual ou superior a 70% em duas sessões consecutivas, passa para a etapa seguinte.

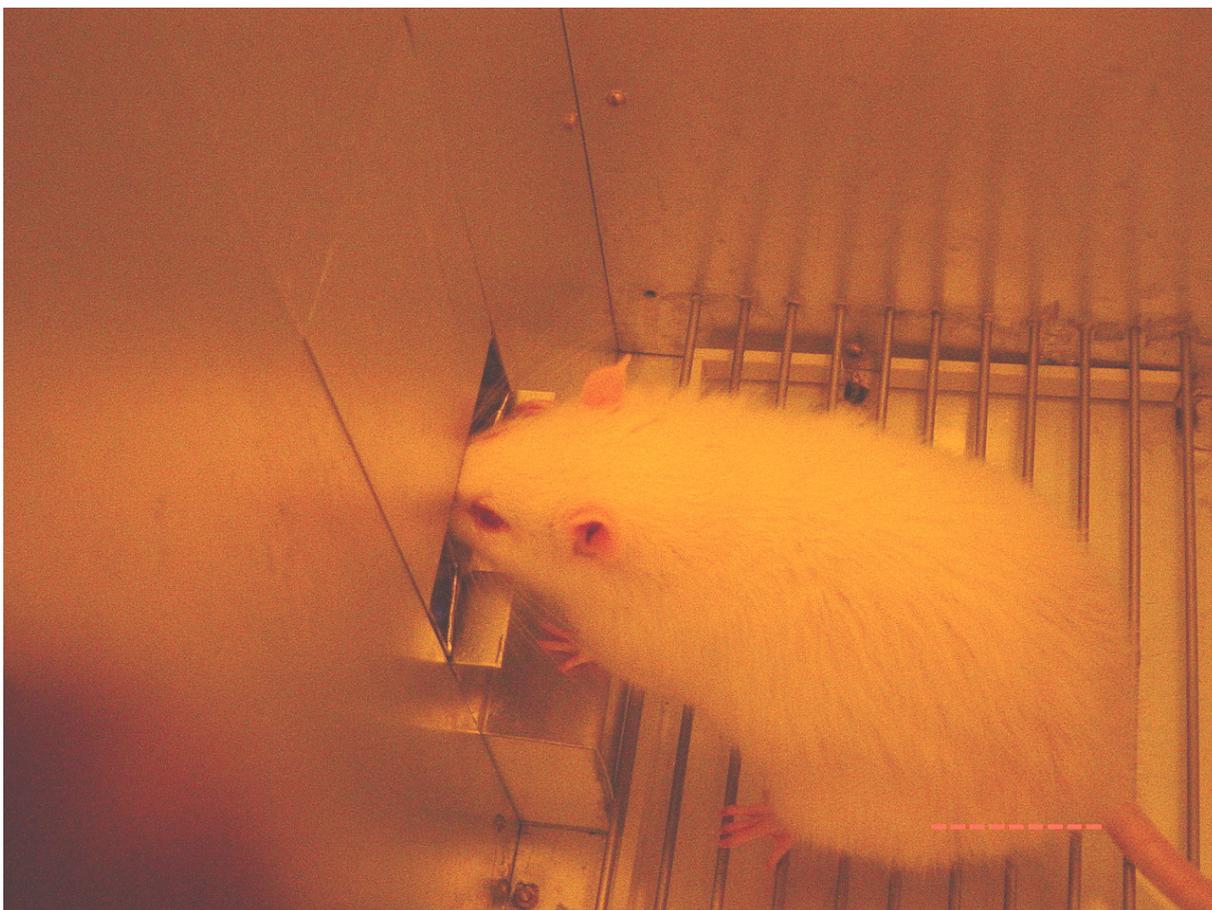


Figura 7: Resposta de focinhar o buraco central (RBC). Na etapa 3 (modelagem da resposta de focinhar o buraco central) esta resposta produz o reforço e os buracos laterais permanecem ainda fechados. Na etapa 12 (teste), o animal permanece nesta posição até que o alvo seja exibido num dos buracos laterais. O aspecto amarelado do ambiente é exatamente como ocorre nas sessões experimentais e é produzido pela lâmpada de 1,2 W destinada à iluminação ambiente da gaiola.

As etapas **5 (esquema de reforçamento contínuo com intervalo entre RBC e $S+ > 0$ e ≤ 1 s)** e **6 (esquema de reforçamento contínuo com intervalo entre RBC e $S+ = 1$ s)** consistem na modelagem da resposta de espera pela liberação do reforço. Significa que a resposta de focinhar o buraco central, instalada na etapa 3, agora deve ser mantida por um intervalo de até 1000 ms para que produza o reforço. Esse intervalo aumenta gradativamente

(etapa 5) até atingir 1 s (etapa 6), sendo critério para mudança de fase a observação de respostas corretas com índice igual ou superior a 70% em duas sessões consecutivas.

Na etapa **7 (discriminação de luz)** procede-se a modelagem da resposta de focinhar os buracos baseada na discriminação da posição da luz, ou seja, reforça-se a resposta de focinhar o buraco no qual o alvo aparecer. Este procedimento é conduzido com o uso do controle remoto e, quando o animal apresenta acertos seqüenciais, altera-se a condição para uma contingência encadeada em que, após a colocação do focinho no buraco central, aciona-se o acendimento do alvo em um dos dois buracos laterais. O que se observa, em princípio, não parece ser um encadeamento já estabelecido, senão uma espécie de comportamento de perseguição pela luz. Reforça-se as respostas corretas, sendo que essa é a **etapa 8 (modelagem da resposta ao alvo I)**. Estabelecida de maneira regular a resposta, passa-se para a etapa seguinte.

Segue-se então um refinamento na modelagem do responder encadeado, agora com controle computadorizado das sessões em esquema de reforçamento contínuo. Primeiro o intervalo entre RBC e o alvo é igual a zero e o alvo é exibido durante 200 ms (**etapa 9: modelagem da resposta ao alvo II**). Satisfeito o critério de aproveitamento (índice de acerto $\geq 70\%$ em duas sessões consecutivas), o animal é submetido a um esquema em que o intervalo RBC-alvo aumenta em adições de 50 ms para cada bloco de 15 acertos consecutivos, com o limite de 1000 ms, e diminui também em 50 ms para seqüências de 5 erros consecutivos (**etapa 10: modelagem da resposta ao alvo III**). A seguir, o animal é submetido a um esquema similar, porém com a duração de exibição do alvo (luz forte) sendo de 70 ms (**etapa 11: modelagem da resposta ao alvo IV**).

Nas etapas 10 e 11, em que há incremento no intervalo RBC-alvo, há a inserção de um componente novo, que consiste numa pista (luz fraca: 20 lux) entre a resposta de focinhar o buraco central e o aparecimento do alvo. A pista aparece nos mesmos buracos laterais em que

o alvo é exibido, introduzida sempre 50 ms depois que a luz do buraco central se apaga, e dura 150 ms. Nestas etapas de modelagem, a pista sempre sinaliza o local correto da exibição do alvo, ou seja, todas as pistas são válidas como estímulo discriminativo.

A **etapa 12** é o **treino**. Não há qualquer diferença funcional nas relações entre os estímulos ambientais e as respostas do animal em comparação com a etapa anterior. Ou seja, não há qualquer resposta a ser modelada nesta etapa. O que muda é que os intervalos de AIPA são randomicamente distribuídos nas 500 tentativas da sessão e em igual proporção; os intervalos são de 200 ms, 400 ms e 800 ms. A razão de haver diferentes intervalos e distribuídos randomicamente é para evitar a ocorrência de respostas antecipatórias, como já discutido. O treinamento prossegue até que o animal atinja um nível assintótico de desempenho na tarefa, podendo ser submetido ao teste.

Tipo de pista	Relação espacial com o alvo	Quantidade de tentativas	PISTA	ALVO
VÁLIDA (68%)	IPSOLATERAL	170		
		170		
NEUTRA (16%)	BILATERAL	40		
		40		
INVÁLIDA (16%)	CONTRALATERAL	40		
		40		

Tabela 3: Configuração das tentativas nas condições de pista válida, neutra e inválida utilizada nas sessões de teste. Para cada condição, há tentativas distribuídas igualmente (com diferença máxima de 1 tentativa) para as 3 diferentes AIPAs (200 ms, 400 ms e 800 ms). = pista; = alvo.

Finalmente, a **etapa 13** consiste na fase de **teste**. Cada sessão é realizada em dia diferente (um sim, um não) e tem 500 tentativas proporcionalmente distribuídas para conter todas as condições desejadas de intervalos entre pista e alvo (AIPAs de 200 ms, 400 ms e 800 ms). Na fase de teste, 68% das pistas são válidas (pista ipsolateral em relação ao alvo), 16% são neutras (pista bilateral, que não serve efetivamente como pista direcionadora da atenção espacial, mas serve como sinalizador temporal ou para alertar o animal que um alvo está por vir) e 16% são inválidas (pista contralateral em relação ao alvo). Sessões de treino são realizadas intercaladas com as sessões de teste, para garantir que os animais mantenham desempenho estável na tarefa treinada, já que no teste há 16% de pistas inválidas. Em outras palavras, as sessões de treino intercaladas com as de teste servem para manter a associação estabelecida entre pista e alvo pela história de pareamento das etapas anteriores ao teste. A configuração das tentativas com relação à validade da pista são mostradas na Tabela 3.

Preparação dos elétrodos a serem implantados nos animais

Primeiramente, prepara-se soquetes com elétrodos a serem implantados no encéfalo do animal. Cada soquete é confeccionado soldando-se fios de níquel-cromo em cada um dos pinos de um pente de conexão usado na fabricação de computadores. A soldagem dos fios pode ser facilitada com banho prévio em ácido fosfórico, o qual é removido por lavagem após a fixação do eletrodo nos pinos. A soldagem é, então, reforçada e isolada com acrílico autopolimerizável. Antes do implante, remove-se 1 a 2 mm do isolamento da ponta de cada eletrodo destinado à implantação no córtex e dobra-se esta ponta em forma de gancho para minimizar as possibilidades de ferimento.

Cirurgia de implante dos elétrodos

O animal é pesado e a dose de cloridrato de cetamina necessária para se administrar 30 mg/kg de peso corporal é calculada e injetada intraperitonealmente. Após a perda dos reflexos posturais, uma dose de 0,7 ml de anestésico local (lidocaína com 2% de vasoconstrictor) é injetada em diferentes pontos subcutâneos da cabeça de cada animal (região dorsal do crânio e dos meatos auriculares). Constatada a ausência do reflexo de flexão em resposta à estimulação dolorosa (pinçamento da cauda), faz-se a tricotomia e procede-se a fixação do animal no aparelho estereotáxico, tomando-se o cuidado com a integridade do sistema auditivo. Uma incisão longitudinal na linha média da superfície dorsal do crânio é feita e expõe-se completamente a porção dorsal do crânio. Trepanações circulares (2 mm de diâmetro) são feitas nos locais específicos de acordo com as coordenadas estereotáxicas pré-definidas (Tabela 4). Os elétrodos são fixados nestas posições com acrílico auto-polimerizável após a secagem da tábua óssea. Um ou mais pontos de ancoramento são feitos por meio da fixação de parafusos em áreas livres da tábua óssea. Além dos elétrodos corticais, implanta-se elétrodos nos olhos (um em cada olho), vibrissas (um em cada lado) e na musculatura cervical (um par com distância de 8 mm entre eles), para registro comportamental. Adicionalmente, fixa-se um par de elétrodos em curto-circuito para aterramento em um parafuso colocado na região ântero-dorsal do crânio. Uma prótese final incluindo micro-soquete, ancoramento e elétrodos é efetuada. A incisão é suturada após a remoção do animal do estereotáxico, devolvendo-o em gaiola individual com água e comida à vontade.

	Córtex Frontal / Fr1 (área 10 de Krieg)
Ântero-posterior (a partir da sutura bregmática)	2,9 mm
Médio-lateral (bilateral) (a partir da sutura sagital)	1,3 mm

Tabela 4: Coordenadas estereotáxicas utilizadas na cirurgia de implante crônico de elétrodos. Fonte: Watson e Paxinos, 1986; Krieg, 1946 (apud Andersen e col., 2001: p. 7); Zilles, 1990 (apud Andersen e col., 2001: p. 7).

Avaliação da manifestação das crises de ausência

Os registros, realizados no Laboratório de Neurociências “Prof. Cesar Timo-Iaria” (LIM-01 / FMUSP), foram iniciados somente após um período de recuperação pós-cirúrgica de 7 dias, no mínimo. A determinação dos animais com epilepsia do tipo ausência foi feita pela constatação de surtos de descargas espícula-onda lenta (DEO: Figura 8) no eletrocorticograma, segundo procedimentos consolidados (Lenneberg-Hoshino, 1999). Os registros eletrocorticográficos tiveram duração de 130 minutos (cada animal), divididos em 13 sessões de 10 minutos, e foram repetidos no caso de ausência de descargas epileptógenas no primeiro registro.

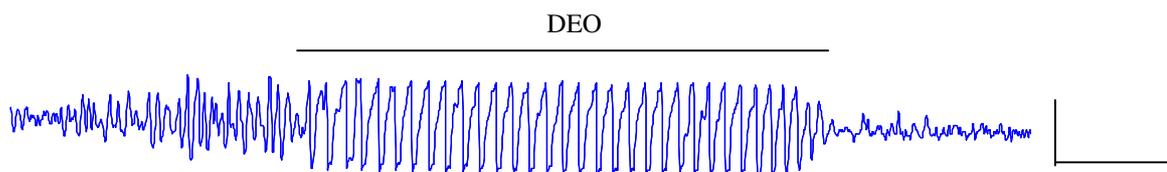


Figura 8: Exemplo de traçado eletroencefalográfico obtido no Laboratório de Neurociências da FM-USP mostrando um período em que se observa descargas espícula-onda lenta (DEO). Traçado obtido a partir de elétrodos implantados no córtex fronto-parietal. Calibração: 100 μ V e 1s.

Análise dos dados

1. Crises do tipo ausência: determinou-se o tempo médio de ocorrência de DEO nas 13 sessões de ECoG para todos os animais, a fim de estabelecer o conjunto da variável independente a ser correlacionada (correlação de Pearson) com o desempenho dos animais na tarefa comportamental. Adicionalmente, computou-se a quantidade e a duração média das DEOs registradas nas sessões de ECoG.
2. Tarefa de direcionamento da atenção: para cada animal, as médias das medianas do tempo de reação nas condições com pista válida, neutra e inválida foram comparados (ANOVA para medidas repetidas) a fim de verificar a ocorrência do efeito de validade, que é a

diferença significativa do tempo de reação entre as 3 diferentes condições de pista (válida, neutra e inválida). Comparou-se nestas mesmas condições o tempo de movimento (média das medianas de cada sessão) e a acurácia (acertos *versus* erros: média aritmética das proporções de acerto e de erro de antecipação nas sessões de teste), a fim de verificar se o efeito do tipo de pista se estende para essas variáveis. Todos os resultados obtidos foram separados de acordo com a condição de AIPA (200 ms, 400 ms e 800 ms) a fim de identificar possíveis diferenças em função dos diferentes intervalos de assincronia. Também foram separadas as respostas emitidas à direita e à esquerda, com o intuito de avaliar possíveis assimetrias. Na análise dos tempo de reação e de movimento foram consideradas apenas as tentativas de acerto de cada sessão.

3. Correlação entre as crises do tipo ausência e o desempenho atencional: estabeleceu-se os coeficientes de correlação (teste de Pearson) entre o tempo médio de ocorrência de DEO e as 3 variáveis estabelecidas como parâmetro de desempenho dos animais na tarefa de direcionamento da atenção (tempo de reação, tempo de movimento e acurácia). Um teste independente de correlação foi efetuado para cada condição levando-se em conta os diferentes intervalos de AIPA (200 ms, 400 ms e 800 ms), os diferentes tipos de pista (válida, neutra e inválida) e o lado de resposta (esquerdo ou direito), totalizando 54 coeficientes de correlação. Foram incluídos na análise correlacional apenas os dados dos animais que apresentaram DEOs nos registros eletrocorticográficos.

RESULTADOS

Análise descritiva dos eletrocorticogramas

Descargas espícula-onda foram registradas nos eletrocorticogramas dos animais B,C,D e E. Nenhum surto ictal foi registrado nos eletrocorticogramas do rato A. Para garantir que não se tratava de animal acometido pela patologia, além das 13 sessões eletrocorticográficas programadas, um novo registro com 4 horas de duração foi realizado, não sendo observadas nele DEOs, espículas isoladas ou qualquer padrão ictal. Desta feita, não se pode afirmar que este animal pertença à mesma população dos demais, sendo, por isso, excluído das análises de correlação.

O tempo de ocorrência de descargas espícula-onda de cada animal observado nos registros eletrocorticográficos é mostrado na Figura 9 e na Tabela 5. Não houve diferença significativa entre os animais (teste “t de student” bi-caudal: $p > 0,05$), apesar de ser notório o maior tempo de crise observado nos registros do rato E.

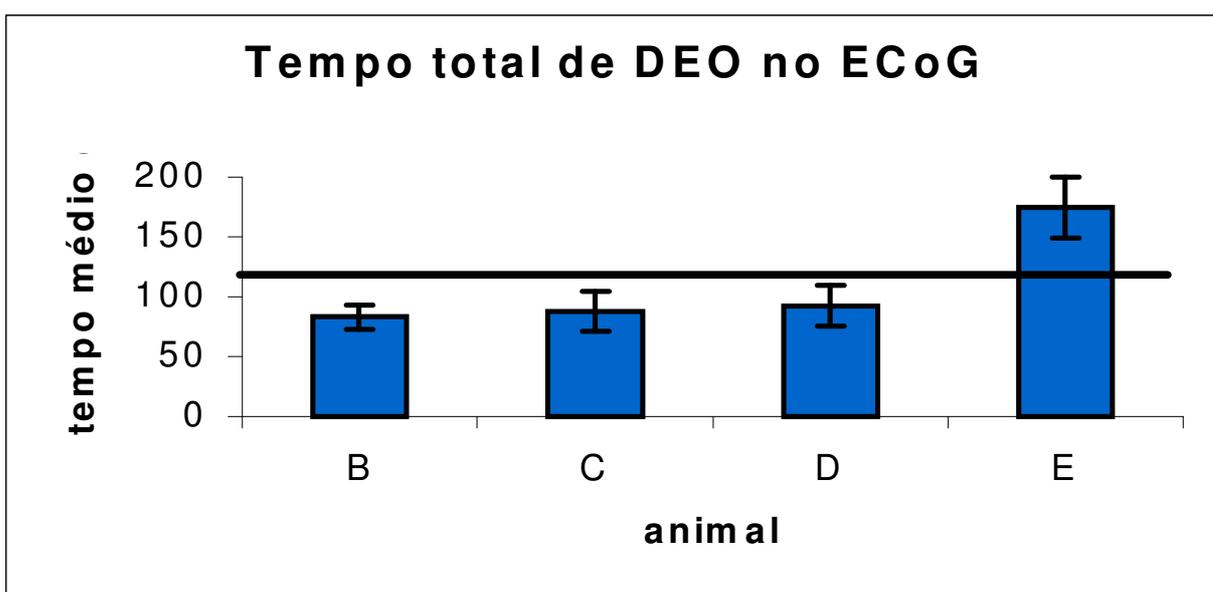


Figura 9: Tempo de prevalência das crises do tipo ausência registradas a partir dos elétrodos implantados no córtex frontal (média de 13 sessões de ECoG de 10 minutos \pm erro padrão).

RATO	DEO (s)	erro padrão (+)
B	83,1	9,9
C	87,7	16,4
D	92,4	17,3
E	174,4	25,5

Tabela 5: Tempo de prevalência das crises do tipo ausência registradas a partir dos elétrodos implantados no córtex frontal (média de 13 sessões de ECoG de 10 minutos).

Exemplos de surtos de descargas eletrocorticográficas espícula-onda de cada animal podem ser vistos na Figura 10. Note-se que a crise do rato E tem duração maior em relação às crises dos demais animais no exemplo. Na verdade, crises mais longas foram verificadas nos registros do rato D (Figura 11), porém em menor número (Figura 12).

O que parece mais lógico na avaliação da influência das crises do tipo ausência sobre o desempenho comportamental não é a duração dos surtos ictais mas sim o tempo total que o organismo passa em crise. Assim, o animal E não é o que apresenta o maior tempo médio de duração dos surtos mas é o que passa proporcionalmente mais tempo em crise (Figura 9). Com base neste argumento, os valores escolhidos para os testes de correlação entre as crises do tipo ausência e o tempo reação, o tempo de movimento e a acurácia no teste de direcionamento da atenção são os de tempo de crise em relação ao tempo de registro, os dados da Figura 9.

Independente da topografia dos surtos de DEO, sua presença representa uma oscilação de base “tudo ou nada” no que diz respeito à presença de consciência na atividade normal e ausência de consciência durante a manifestação ictal.

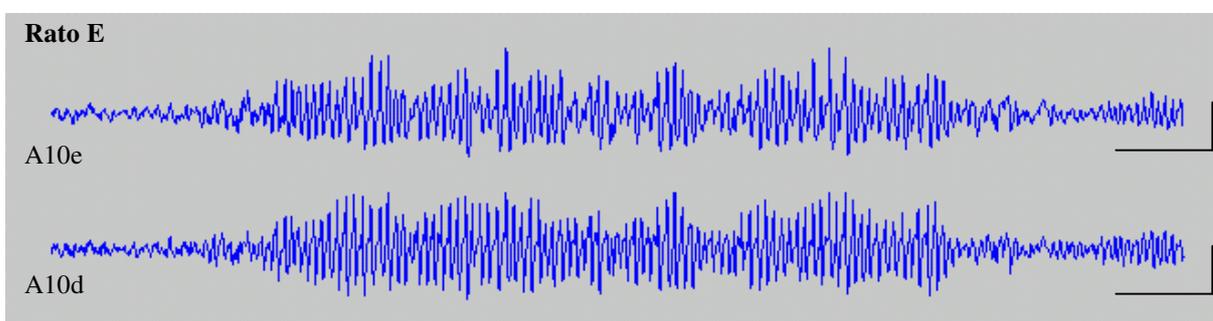
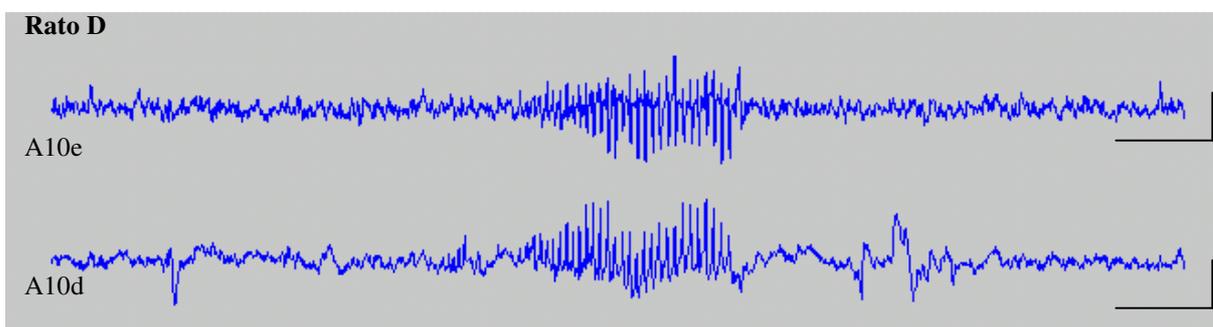
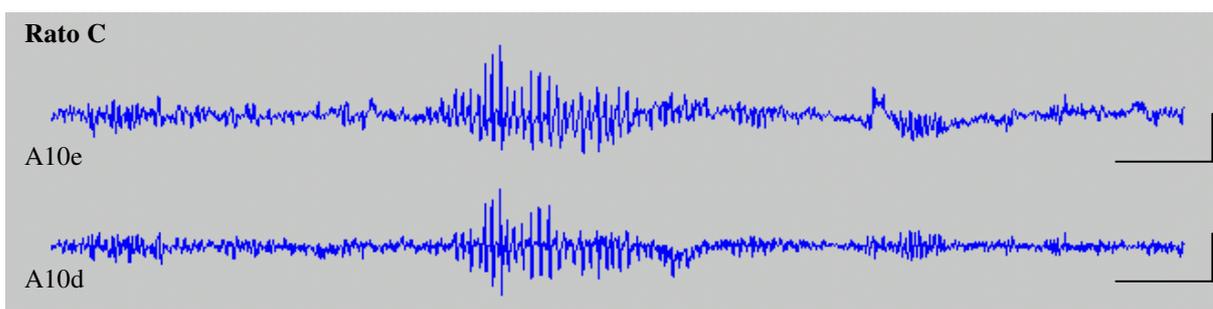
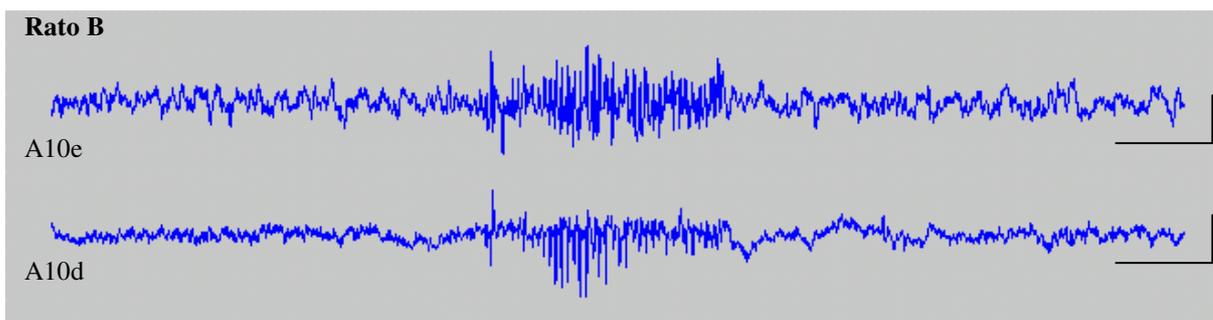


Figura 10: Amostras de ECoG dos 4 animais (B, C, D e E) acometidos por crises do tipo ausência. A10e: córtex frontal, área 10, hemisfério esquerdo; A10d: córtex frontal, área 10, hemisfério direito. Calibração: 100 μ V e 1s.

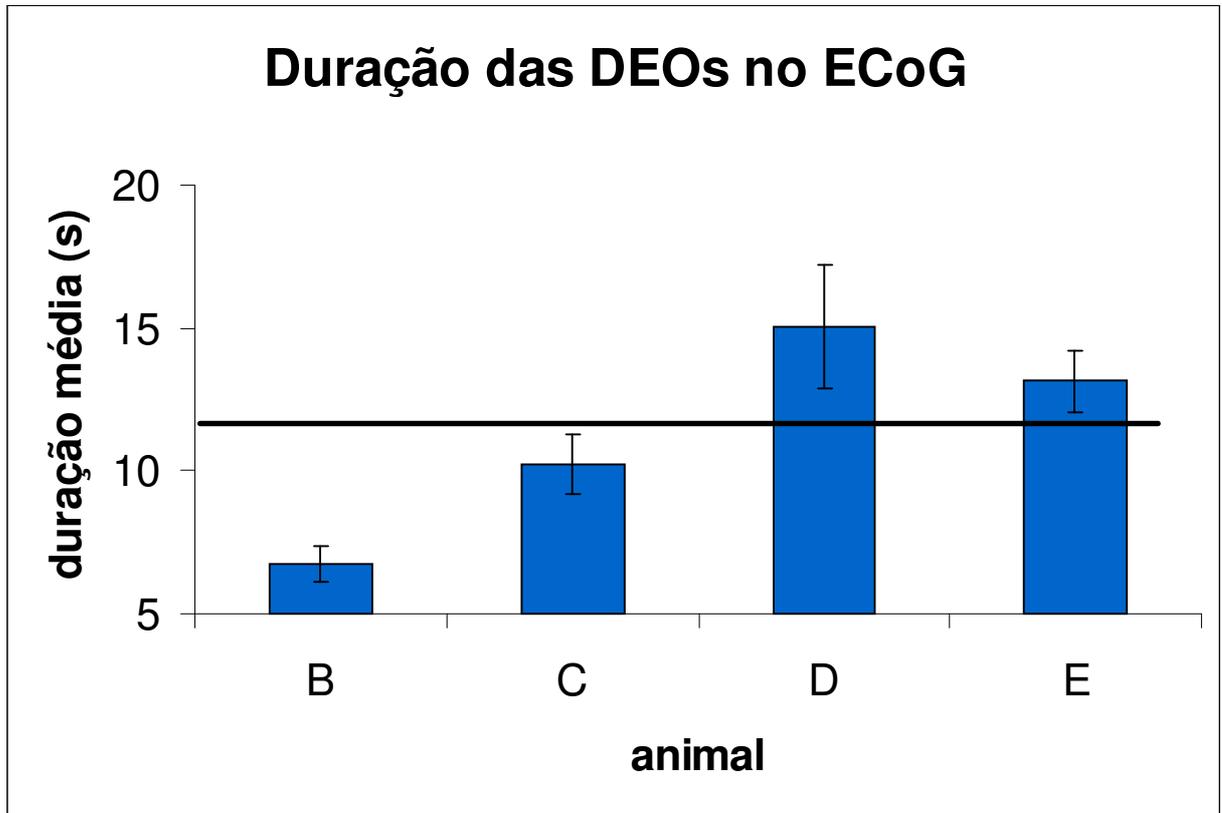


Figura 11: Duração dos surtos de descarga espícula-onda (média de 13 sessões de ECoG \pm erro padrão).

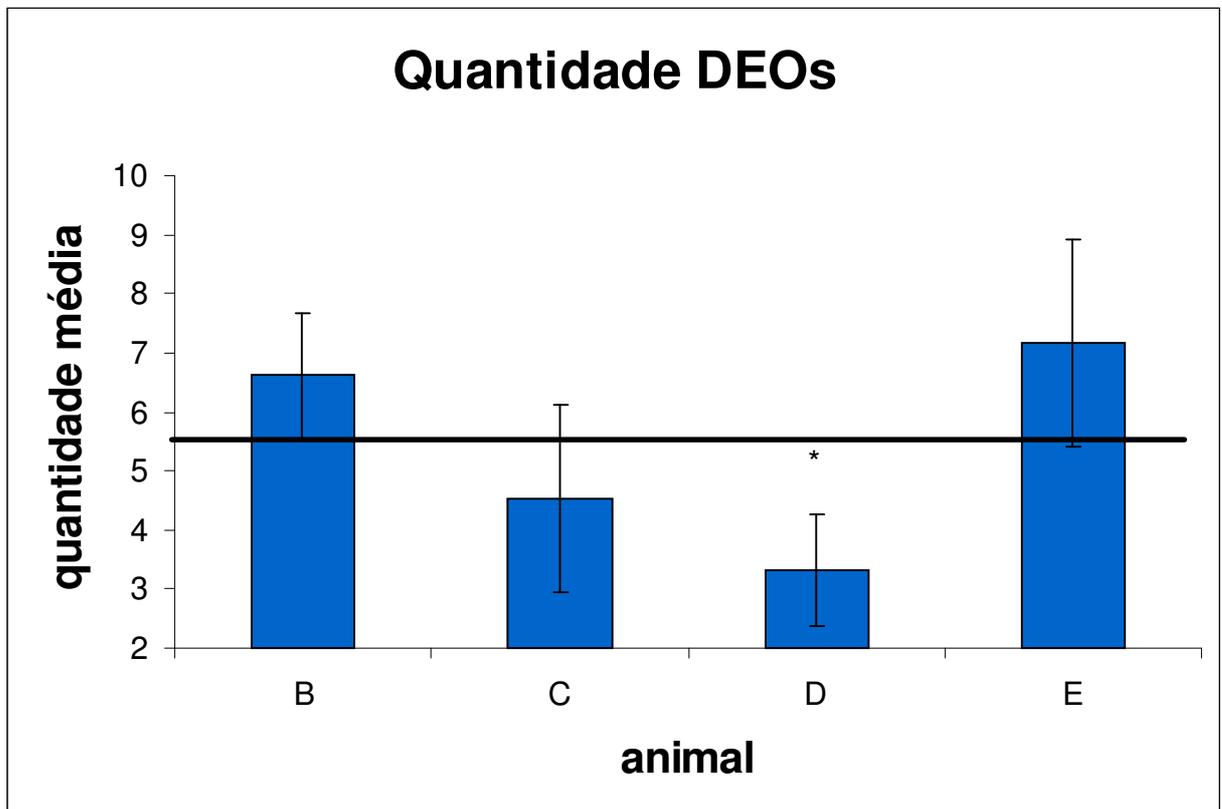


Figura 12: Quantidade de crises espícula-onda observadas (média de 13 sessões de ECoG de 10 minutos \pm erro padrão / * significativamente menor em relação aos animais B e E: t; p < 0,05)

Tarefa de avaliação do direcionamento da atenção

Etapas pré-teste

Como explicado no método, a realização do teste atencional exige que se ensine de antemão o animal a exibir a cadeia de respostas nele requerida. A quantidade de sessões necessárias para instalar a cadeia de respostas completa variou entre os animais (Tabela 6).

Destaca-se a grande quantidade de sessões experimentais do rato E, principalmente na etapa 12, a qual foi encerrada com índice de aproveitamento inferior a 70% (o mesmo que aconteceu na etapa 10 com os ratos D e E). Esta decisão foi tomada em função da observação de que as proporções de acerto não aumentavam ao longo das sessões. Com base nessa experiência, uma opção mais adequada de critério de superação de fase parece ser a estabilização do desempenho em níveis assintóticos, o que deve ser estabelecido em experimentos futuros.

ETAPA	A	B	C	D	E
1 Pré-exposição à sacarose	1	1	1	1	1
2 Treino ao bebedouro	3	3	8	9	19
3 Modelagem / RBC	5	4	4	8	13
4 RBC em CRF (atraso do S+ = 0)	2	2	2	2	2
5 RBC em CRF (0 < atraso do S+ \leq 1 s)	2	6	9	5	9
6 RBC em CRF (atraso do S+ = 1s)	2	3	2	3	3
7 Treino discriminativo (luz)	7	7	4	3	8
8 Modelagem da resposta ao alvo (I)	1	1	1	1	1
9 Modelagem da resposta ao alvo (II)	3	8	4	6	4
10 Modelagem da resposta ao alvo (III)	6	6	4	6*	6*
11 Modelagem da resposta ao alvo (IV)	8	19	12	3	10
12 Treino	11	15	19	17	55*
TOTAL	51	75	70	64	131

Tabela 6: Quantidade de sessões necessárias nas etapas anteriores ao teste para cada rato satisfazer o critério de passagem para a etapa seguinte (* mudança de etapa sem satisfação do critério).

Teste do direcionamento da atenção

Na etapa de teste de direcionamento atencional foram computados os seguintes parâmetros de desempenho: tempo de reação, tempo de movimento e acurácia (Tabela 7), além da proporção de erros de antecipação (a quase totalidade dos erros computados).

TEMPO DE REAÇÃO (média das medianas das sessões de teste)											
PISTA	AIPA (ms)	Tempo em ms (\pm erro padrão)									
		ANIMAL									
		A		B		C		D		E	
		e	d	e	d	e	d	e	D	E	D
Válida	200	244(4)	218(4)	170(4)	179(2)	226(17)	166(10)	162(3)	203(4)	300(4)	252(7)
	400	244(3)	224(5)	180(11)	174(5)	216(16)	171(11)	153(2)	191(4)	267(6)	233(8)
	800	225(3)	201(6)	150(4)	178(14)	196(13)	168(10)	141(1)	174(3)	184(10)	172(9)
Neutra	200	239(4)	208(5)	151(10)	162(11)	222(16)	165(10)	163(2)	200(7)	301(14)	267(12)
	400	249(6)	223(11)	162(4)	176(6)	217(18)	169(10)	155(2)	196(8)	294(13)	232(13)
	800	230(10)	212(7)	153(4)	168(6)	198(15)	162(10)	145(2)	176(5)	175(10)	172(12)
Inválida	200	256(7)	236(8)	182(7)	209(34)	240(21)	160(10)	175(3)	226(16)	302(13)	269(7)
	400	243(8)	235(8)	170(6)	178(7)	230(22)	172(11)	158(1)	201(8)	266(19)	241(10)
	800	231(9)	197(9)	163(5)	175(13)	204(16)	178(12)	143(2)	182(10)	161(18)	212(37)

TEMPO DE MOVIMENTO (média das medianas das sessões de teste)											
PISTA	AIPA (ms)	tempo em ms (\pm erro padrão)									
		ANIMAL									
		A		B		C		D		E	
		e	d	e	d	e	d	e	d	E	d
Válida	200	191(4)	201(5)	153(7)	180(5)	190(13)	151(9)	132(3)	182(8)	271(8)	333(13)
	400	198(5)	197(5)	150(5)	174(11)	186(12)	157(10)	129(3)	182(8)	268(6)	313(9)
	800	201(5)	193(3)	168(5)	198(7)	184(12)	166(10)	125(3)	176(6)	252(9)	292(7)
Neutra	200	194(7)	190(7)	135(8)	171(12)	180(12)	148(8)	133(4)	182(9)	276(20)	365(29)
	400	198(5)	203(5)	142(8)	173(11)	193(14)	152(10)	125(3)	184(9)	256(9)	323(9)
	800	205(7)	190(5)	154(11)	192(15)	181(12)	164(10)	129(4)	170(5)	244(13)	296(13)
Inválida	200	197(6)	207(8)	158(9)	203(25)	192(14)	151(9)	133(3)	187(12)	290(29)	346(26)
	400	198(3)	198(7)	140(8)	171(11)	190(14)	160(10)	129(3)	184(6)	253(19)	320(18)
	800	204(6)	191(4)	162(9)	207(3)	193(14)	158(11)	129(3)	172(6)	237(21)	294(33)

ACURÁCIA (média das sessões de teste)											
PISTA	AIPA (ms)	Proporção de acerto em % (\pm erro padrão)									
		ANIMAL									
		A		B		C		D		E	
		e	d	e	d	e	D	e	d	E	D
Válida	200	81(2)	81(1)	79(9)	77(8)	62(3)	66(2)	78(2)	56(3)	58(5)	61(3)
	400	82(2)	80(1)	77(9)	80(2)	60(2)	260(2)	77(2)	62(2)	68(4)	65(4)
	800	65(4)	70(3)	52(6)	56(7)	51(3)	53(4)	59(2)	60(2)	36(4)	41(4)
Neutra	200	78(4)	82(3)	88(4)	89(1)	58(4)	67(5)	77(3)	62(5)	56(8)	63(6)
	400	84(5)	76(2)	81(4)	85(4)	66(6)	65(6)	83(4)	67(4)	67(7)	58(9)
	800	54(4)	61(4)	52(6)	52(7)	43(4)	49(4)	59(3)	52(3)	40(8)	41(7)
Inválida	200	78(4)	84(3)	88(3)	76(9)	55(6)	75(5)	82(3)	53(6)	47(5)	70(7)
	400	79(4)	74(6)	83(2)	79(5)	53(4)	53(7)	74(5)	48(5)	69(5)	62(9)
	800	60(4)	67(5)	55(6)	58(7)	59(5)	46(5)	64(4)	43(5)	37(8)	34(6)

Tabela 7: Desempenho dos animais na etapa de teste da tarefa de direcionamento da atenção (**e**: lado esquerdo; **d**: lado direito).

ANIMAL

	A			B			C			D			E			
	gl	er	F	gl	er	F	gl	er	F	gl	er	F	gl	er	F	
TR	VALIDADE	2	18	4,32	2	16	1,82	2	18	3,81	2	20	9,07	2	16	0,55
	LADO	1	9	13,67	1	8	9,38	1	9	299,74	1	10	76,32	1	8	4,87
	AIPA	2	18	8,16	2	16	2,55	2	18	4,83	2	20	26,86	2	16	84,72
	VAL. X LADO	2	18	0,11	2	16	0,1	2	18	2,38	2	20	1,59	2	16	1,92
	VAL. X AIPA	4	36	3,12	4	32	1,2	4	36	0,08	4	40	1,59	4	32	0,47
	LADO X AIPA	2	18	1,6	2	16	0,54	2	18	9,62	2	20	0,6	2	16	4,44
TM	VALIDADE	4	36	1,78	4	32	0,99	4	36	0,81	4	40	0,22	4	32	1,39
	LADO	2	18	2,03	2	16	1,12	2	18	2,78	2	20	0,93	2	16	0,11
	AIPA	1	9	0,15	1	8	64,44	1	9	126,11	1	10	102,36	1	8	46,71
	VAL. X LADO	2	18	0,29	2	16	3,61	2	18	5,18	2	20	5,01	2	16	9,71
	VAL. X AIPA	2	18	0,91	2	16	0,63	2	18	2,16	2	20	0,13	2	16	1,04
	LADO X AIPA	4	36	2,06	4	32	1,29	4	36	0,64	4	40	0,17	4	32	0,38
PC	VALIDADE	2	18	9,91	2	16	0,5	2	18	9,69	2	20	2,82	2	16	0,35
	LADO	4	36	1,02	4	32	0,19	4	36	2,29	4	40	1,04	4	32	0,57
	AIPA	2	18	4,15	2	16	0,24	2	18	0,21	2	20	8,1	2	16	1,04
	VAL. X LADO	1	9	0,59	1	8	0,07	1	9	1,53	1	10	47,36	1	8	1,1
	VAL. X AIPA	2	18	39,75	2	16	35,37	2	18	19,35	2	20	13,85	2	16	13,14
	LADO X AIPA	2	18	0,1	2	16	0,3	2	18	0,32	2	20	12,87	2	16	0,57

Tabela 8: Valores obtidos com o teste de análise de variância intra-sujeitos (ANOVA) para medidas repetidas (gl: graus de liberdade; er: erro; F: valor de referência do teste; p: probabilidade de que a diferença observada seja acasos; TR: tempo de reação; TM: tempo de movimento; PC: proporção de respostas corretas).

Os tempos de reação dos 5 animais são mostrados individualmente na Tabela 7 e nas Figuras 13 a 17 (ratos A a E) e de forma agrupada na Figura 18. A análise de variância (ANOVA: Tabela 8) intra-sujeito para o tempo de reação revelou efeito significativo em relação aos fatores validade da pista (ratos A, C e D), lado (ratos A, B, C e D), AIPA (ratos A, C, D e E) e na interação entre os fatores validade vs. AIPA (rato A) e lado vs. AIPA (ratos C e E). Não houve diferenças nas interações validade vs. lado nem validade vs. lado vs. AIPA.

Análises de contraste complementares à ANOVA revelaram que o tempo de reação nas tentativas com pista válida é menor do que nas tentativas com pista inválida para os ratos A ($F_{1,9} = 11,56$; $p < 0,008$), C ($F_{1,9} = 3,44$; $p < 0,01$) e D ($F_{1,10} = 13,76$; $p < 0,005$). Revelou, ainda, haver diferença significativa entre os lados de resposta. O tempo de reação foi menor nas tentativas com alvo à direita para os ratos A ($F_{1,9} = 13,67$; $p < 0,005$) e C ($F_{1,9} = 299,74$; $p < 0,0001$) e nas tentativas com alvo à esquerda para os ratos B ($F_{1,9} = 9,38$; $p < 0,02$) e D ($F_{1,10} = 76,32$; $p < 0,0001$). Quanto à condição de AIPA, o contraste evidenciou que o tempo de reação sob AIPA de 200 ms é maior do que sob AIPA de 800 ms para 4 dos 5 animais (A: $F_{1,9} = 9,72$; $p < 0,02$ / C: $F_{1,9} = 10,76$; $p < 0,01$ / D: $F_{1,10} = 37,03$; $p < 0,0002$ / E: $F_{1,8} = 108,55$; $p < 0,0001$) e também maior do que sob AIPA de 400 ms para os animais D ($F_{1,10} = 12,41$; $p < 0,006$) e E ($F_{1,9} = 27,68$; $p < 0,0009$). Na interação entre os fatores validade vs. AIPA, o contraste evidenciou que o tempo de reação do rato A tende a variar de forma descendente em função do aumento da AIPA nas tentativas com pista inválida e de forma parabólica nas tentativas com pistas válidas e neutras ($F_{1,9} = 7,1$; $p < 0,03$). A interação entre os fatores lado vs. AIPA mostrou-se significativamente diferente para os ratos C, para o qual a curva tende a ser descendente nas tentativas em que o alvo foi exibido do lado esquerdo e ascendente nas tentativas em que o alvo foi exibido do lado direito ($F_{1,9} = 37,42$; $p < 0,001$) e

E, para o qual a curva descendente tende a ser mais acentuada nas tentativas com alvo exibido do lado esquerdo ($F_{1,9} = 4,47$; $p < 0,07$).

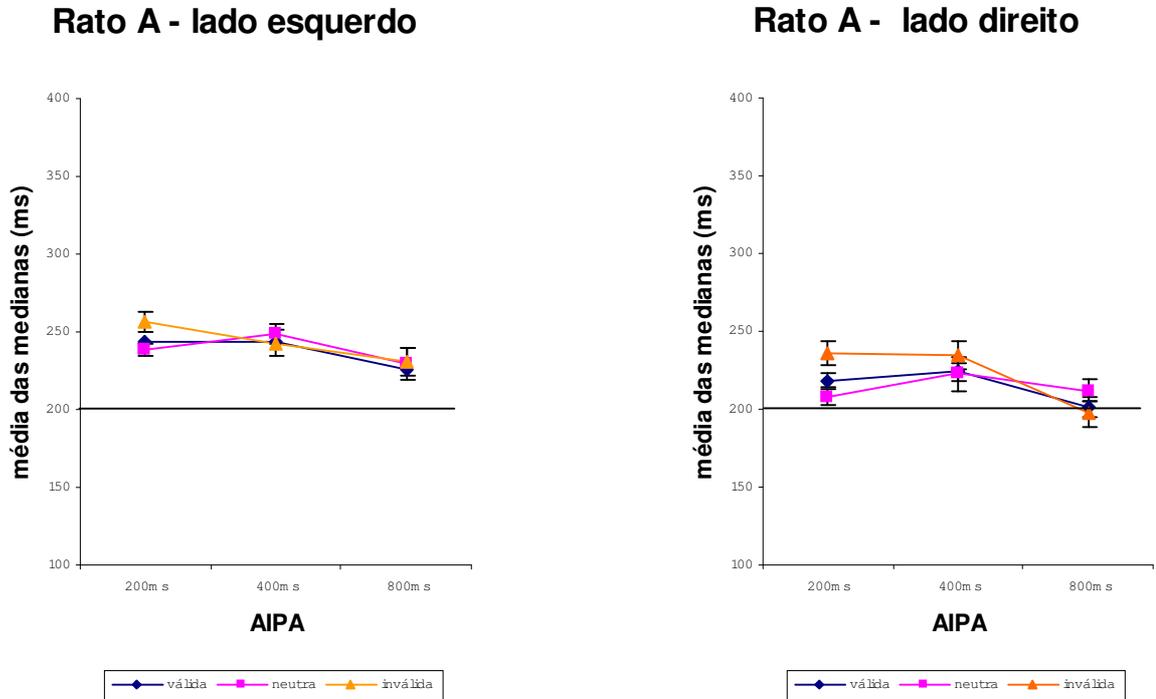


Figura 13: Tempo de reação do animal A na fase de teste atencional (média das medianas de 10 sessões).

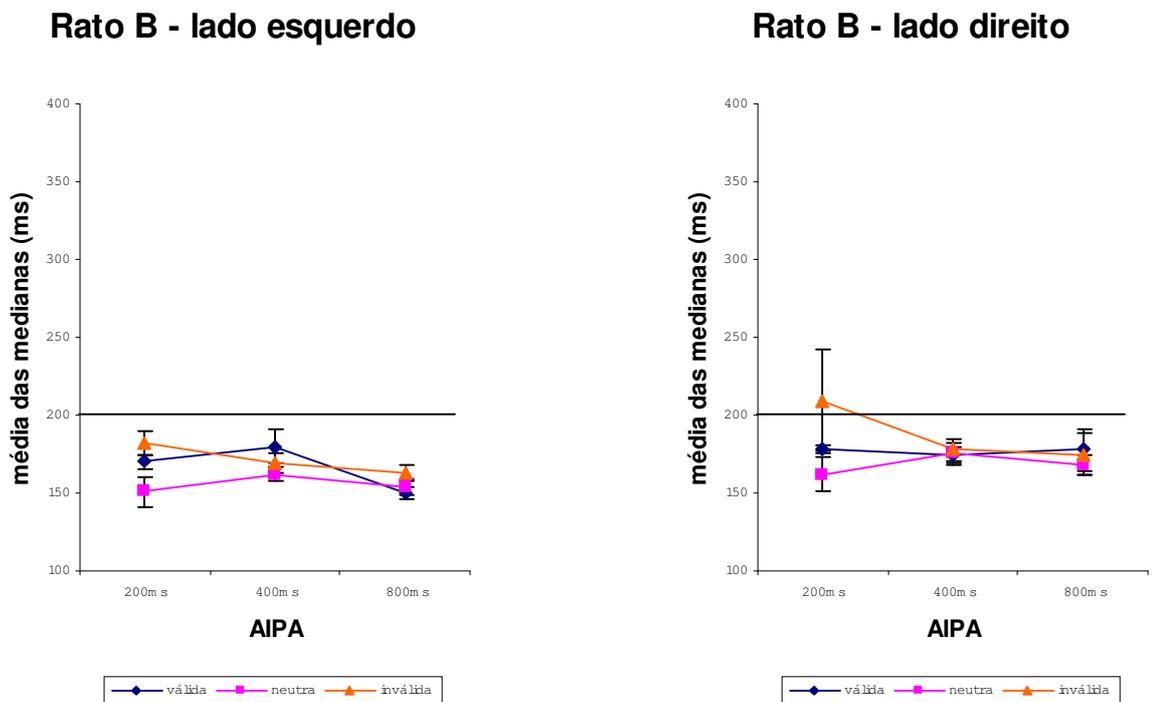
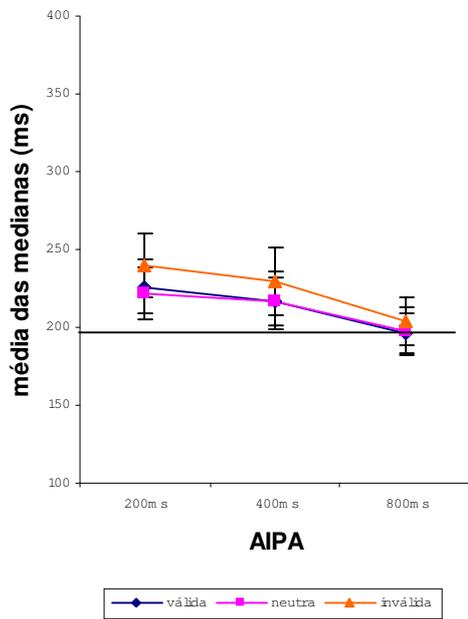


Figura 14: Tempo de reação do animal B na fase de teste atencional (média das medianas de 8 sessões).

Rato C - lado esquerdo



Rato C - lado direito

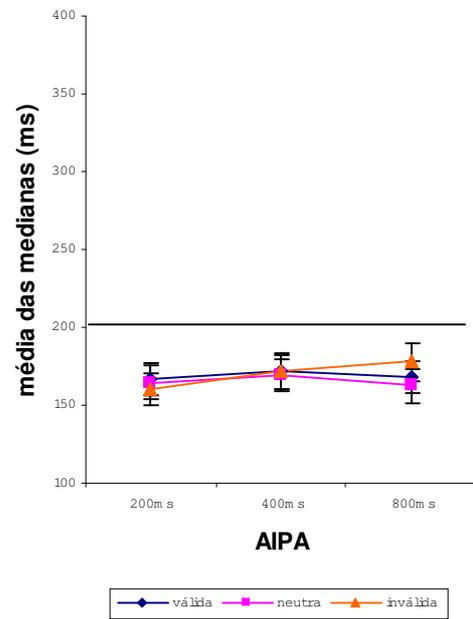
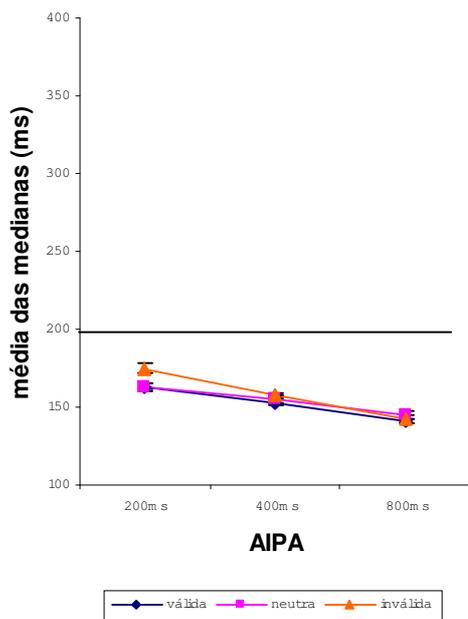


Figura 15: Tempo de reação do animal C na fase de teste atencional (média das medianas de 10 sessões).

Rato D - lado esquerdo



Rato D - lado direito

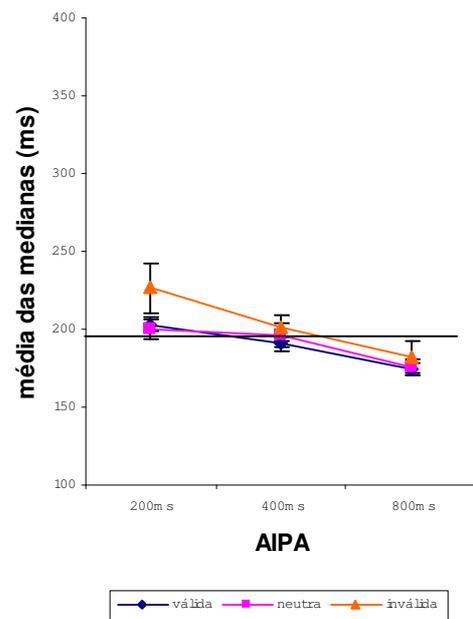


Figura 16: Tempo de reação do animal D na fase de teste atencional (média das medianas de 11 sessões).

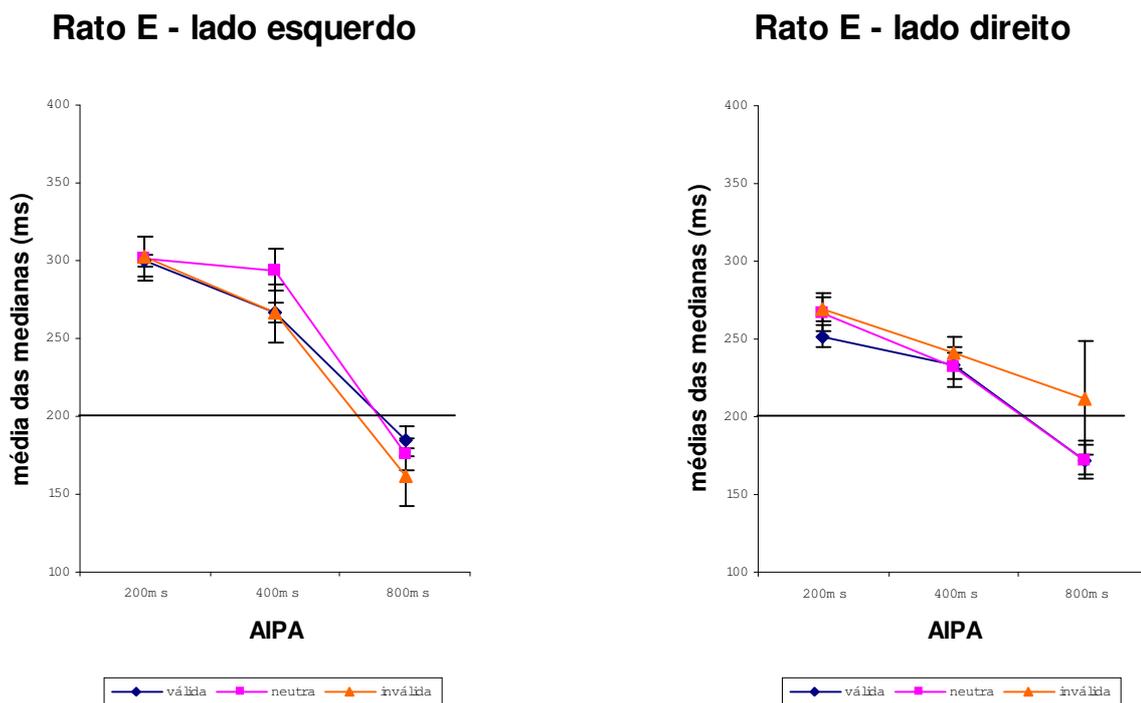


Figura 17: Tempo de reação do animal E na fase de teste atencional (média das medianas de 9 sessões).

Os dados do tempo de movimento são mostrados na Tabela 7 e nas Figuras 19 a 24. A análise de variância (ANOVA: Tabela 8) revelou que o tempo de movimento não diferiu em função da validade da pista, nem nas interações validade vs. lado, validade vs. AIPA e validade vs. lado vs. AIPA. Efeito significativo sobre o tempo de movimento foi revelado em relação aos fatores lado (ratos B, C, D e E) e AIPA (ratos C, D e E) e na interação lado vs. AIPA (ratos A e C). Os tempos de movimentos dos 5 animais são mostrados individualmente nas Figuras 19 a 23 (ratos A a E) e de forma agrupada na Figura 24.

A análise de contraste, complementar à ANOVA, mostrou que a lateralidade observada com relação ao tempo de reação se manteve na análise do tempo de movimento dos ratos B (tempo menor para o lado esquerdo: $F_{1,8} = 64,44$; $p < 0,0001$), C (tempo menor para o lado direito: $F_{1,9} = 126,11$; $p < 0,0001$) e D (tempo menor para o lado esquerdo: $F_{1,10} = 102,36$; $p < 0,0001$). O tempo de movimento do animal E foi significativamente menor para o

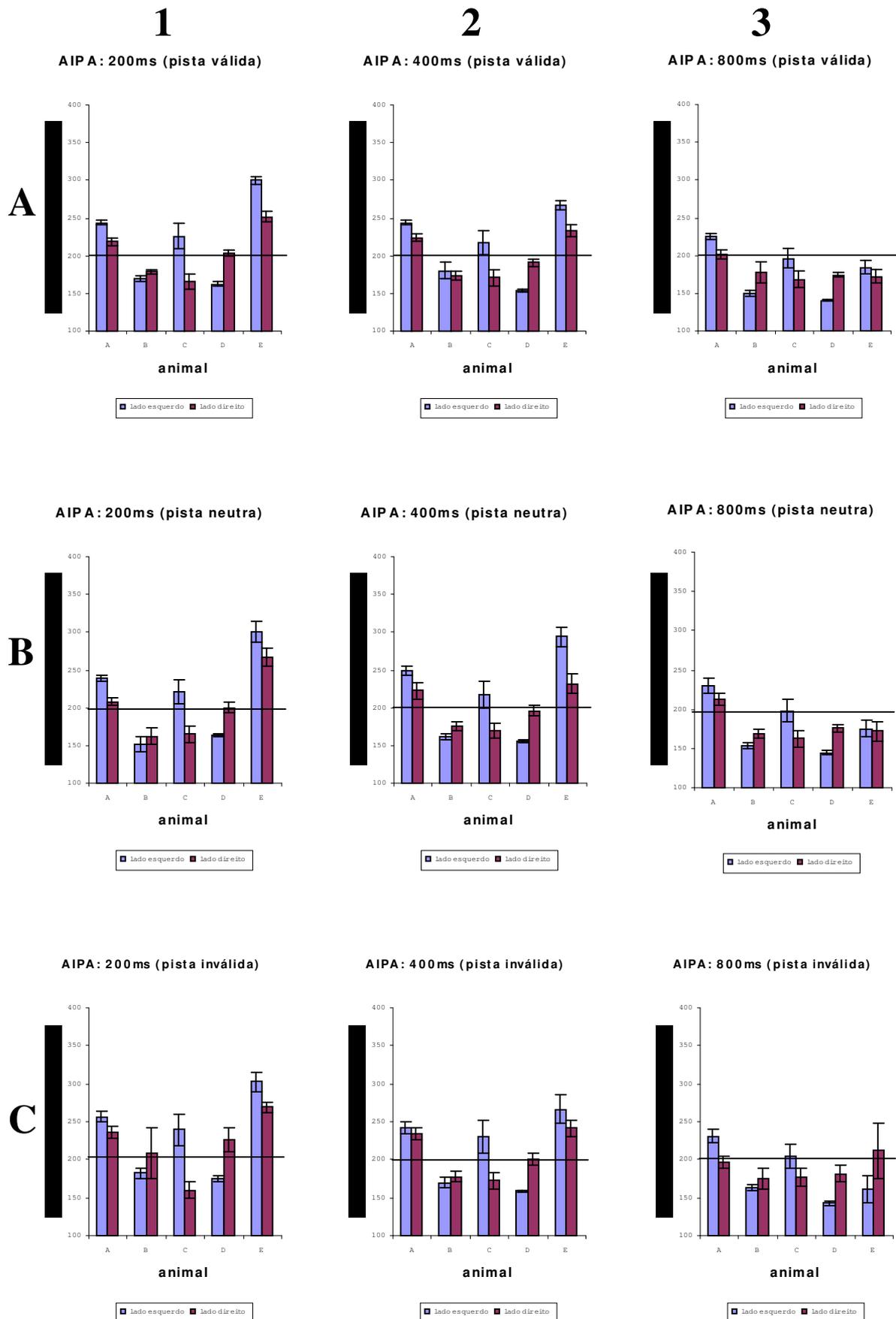


Figura 18: Tempo de reação dos 5 animais na fase de teste atencional (média das medianas de 8 a 11 sessões). **1**: AIPA de 200 ms; **2**: AIPA de 400 ms; **3**: AIPA de 800 ms; **A**: condição de pista válida; **B**: condição de pista neutra; **C**: condição de pista inválida.

lado esquerdo ($F_{1,8} = 46,71$; $p < 0,0001$). O contraste também evidenciou que o tempo de movimento foi significativamente diferente em função da condição de AIPA para os ratos C (tempo em 200 ms menor do que em 400 ms - $F_{1,9} = 6,51$; $p < 0,04$ – e do que em 800 ms - $F_{1,9} = 14,97$; $p < 0,004$), D (tempo em 200 ms menor do que em 800 ms - $F_{1,10} = 9,49$; $p < 0,02$) e E (tempo maior em 200 ms do que em 400 ms - $F_{1,8} = 8,54$; $p < 0,02$ – e do que em 800 ms - $F_{1,8} = 11,58$; $p < 0,01$). Na interação lado vs. AIPA, a curva do animal A tende a ser ascendente para o lado esquerdo, o que não ocorre com o lado direito, no qual o tempo de movimento aumenta de 200 ms para 400 ms e diminui de 400 ms para 800 ms ($F_{1,9} = 16,4$; $p < 0,003$). Já para o rato C a diferença de variação do tempo de movimento em função da condição de AIPA se deu de modo contrário, ou seja, a curva é ascendente para o lado direito e com aceleração nula para o lado esquerdo ($F_{1,9} = 17,0$; $p < 0,003$).

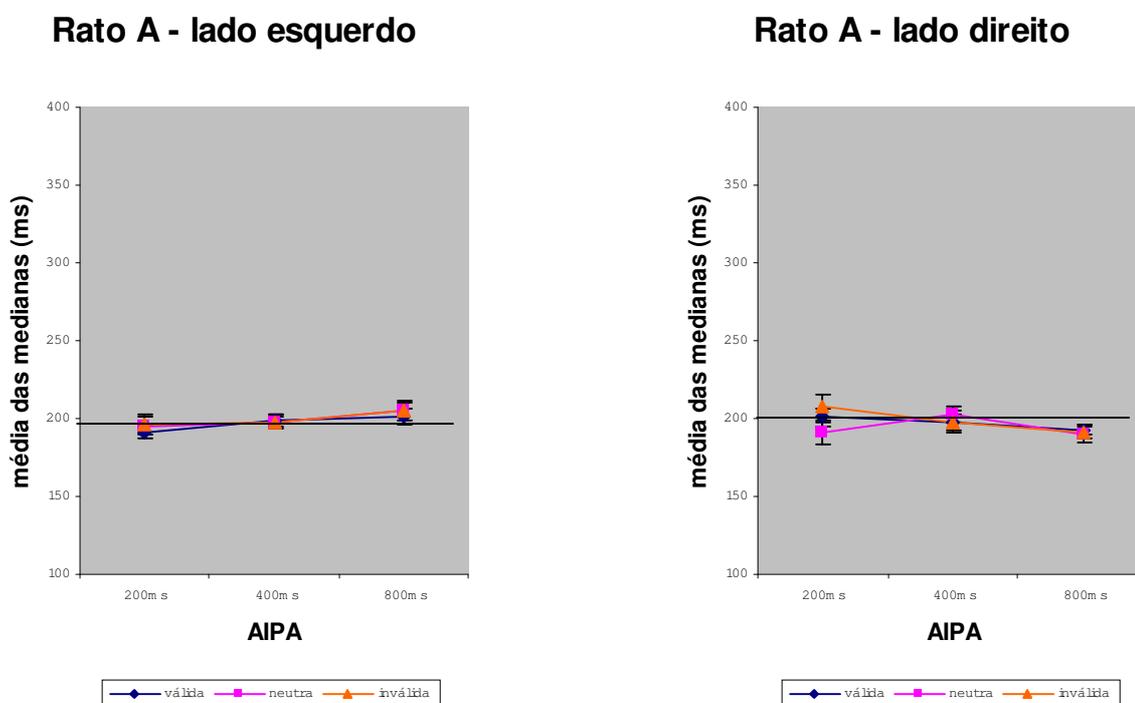


Figura 19: Tempo de movimento do animal A na fase de teste atencional (média das medianas de 10 sessões).

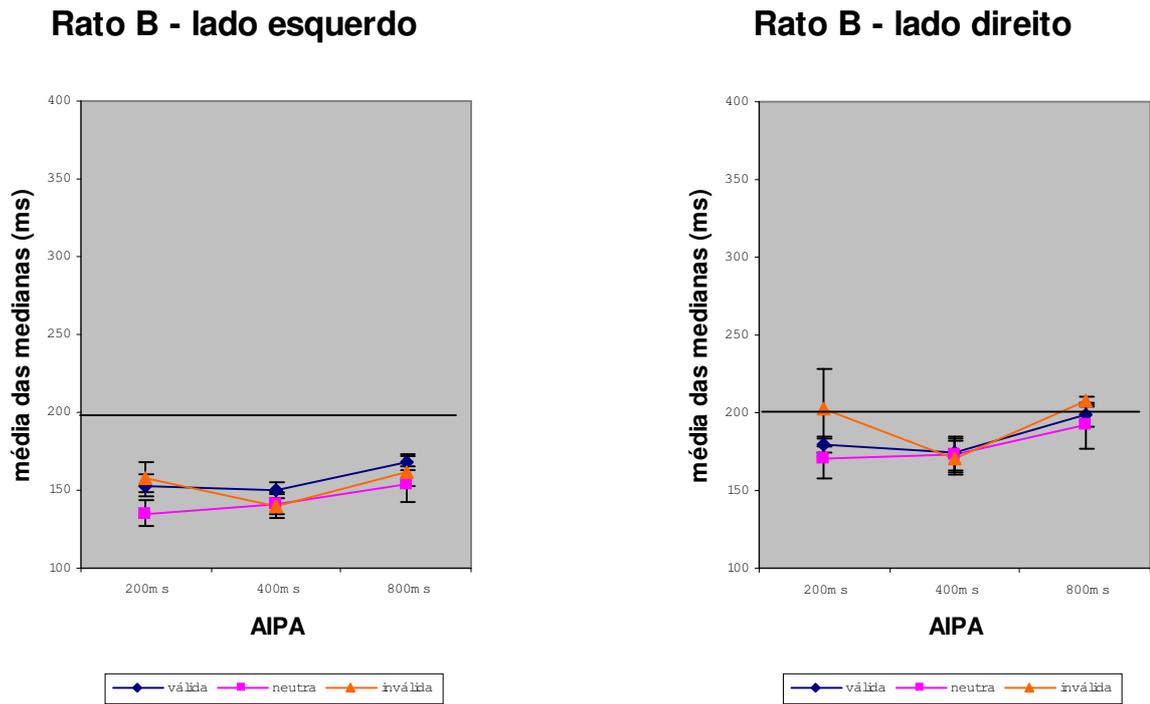


Figura 20: Tempo de movimento do animal B na fase de teste atencional (média das medianas de 8 sessões).

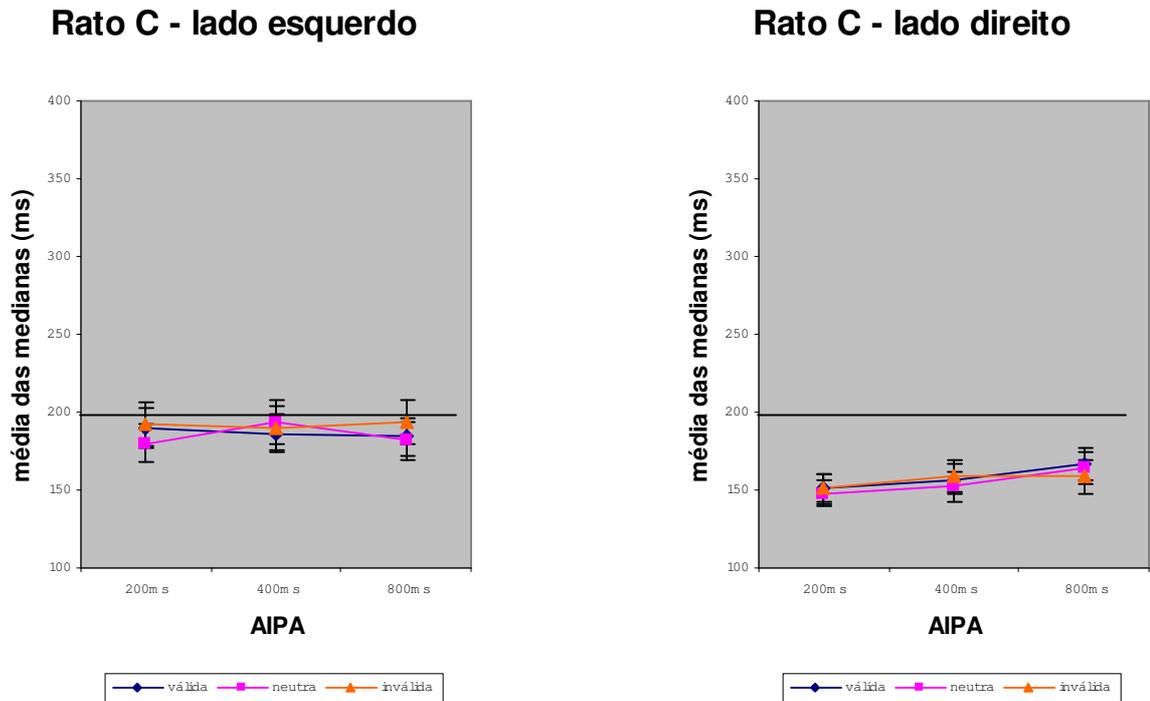
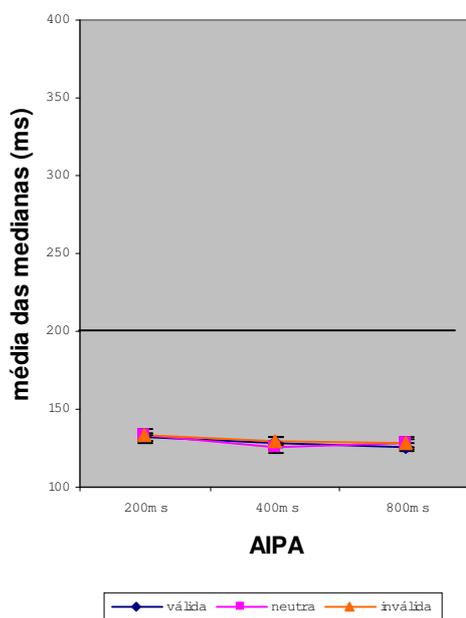


Figura 21: Tempo de movimento do animal C na fase de teste atencional (média das medianas de 10 sessões).

Rato D - lado esquerdo



Rato D - lado direito

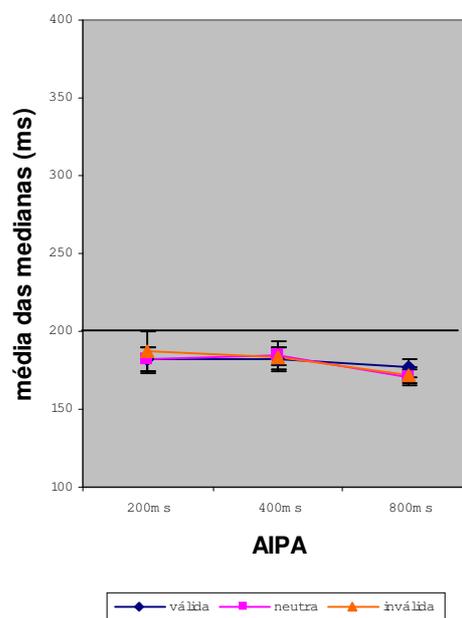
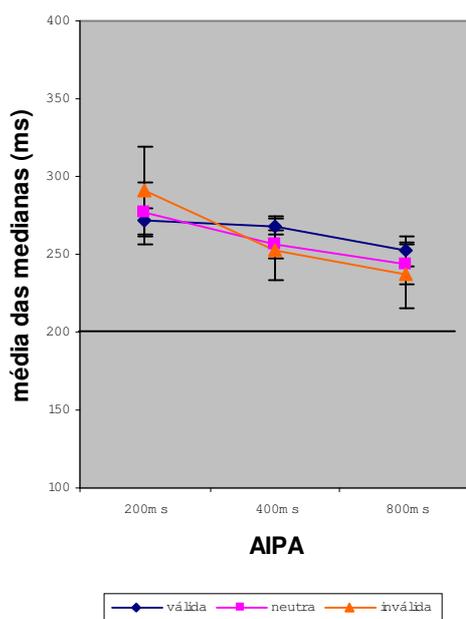


Figura 22: Tempo de movimento do animal D na fase de teste atencional (média das medianas de 11 sessões).

Rato E - lado esquerdo



Rato E - lado direito

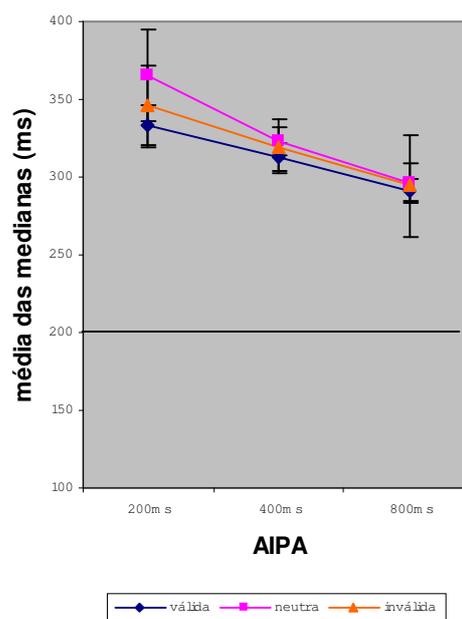


Figura 23: Tempo de movimento do animal E na fase de teste atencional (média das medianas de 9 sessões).

A acurácia foi computada como a proporção de respostas corretas em relação ao total de tentativas efetivas (total de tentativas programadas menos as tentativas em que o animal não emitiu a resposta de focinhar o buraco central). Os dados da acurácia dos 5 animais são mostradas na Tabela 7 e nas Figuras 25 a 29 (acurácia individual: ratos A a E) e na Figura 30 (dados agrupados dos 5 ratos).

A análise de variância (ANOVA: Tabela 8) revelou efeito em relação aos fatores validade da pista (ratos A e D), lado (rato D), condição de AIPA (todos os ratos) e nas interações validade vs. lado (rato D), validade vs. AIPA (rato D) e lado vs. AIPA (ratos A, D e E). Não houve efeito na interação validade vs. lado vs. AIPA.

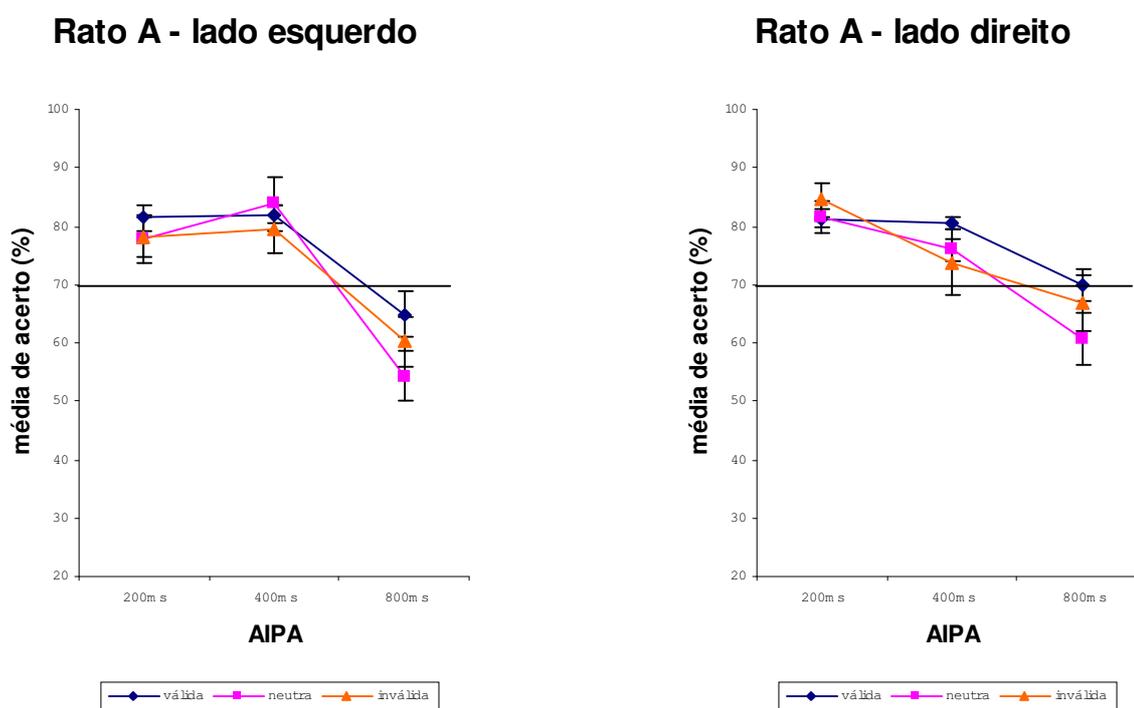


Figura 25: Acurácia do animal A na fase de teste atencional (média das porcentagens de acerto de 10 sessões).

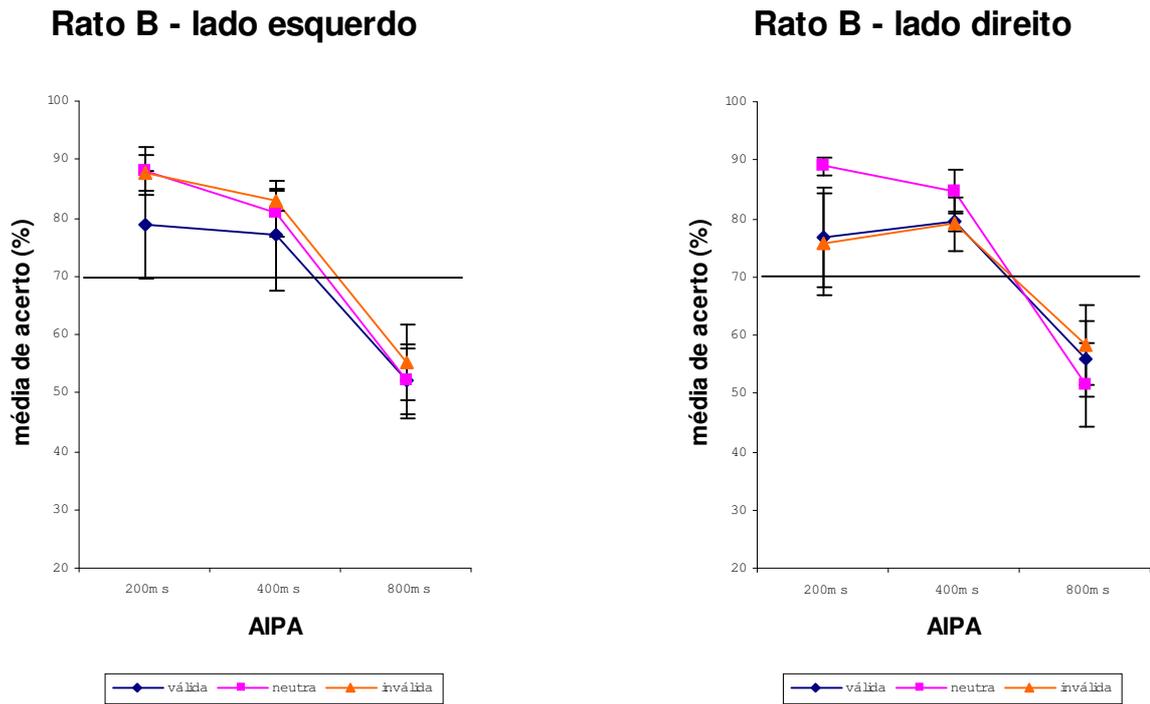


Figura 26: Acurácia do animal B na fase de teste atencional (média das percentagens de acerto de 8 sessões).

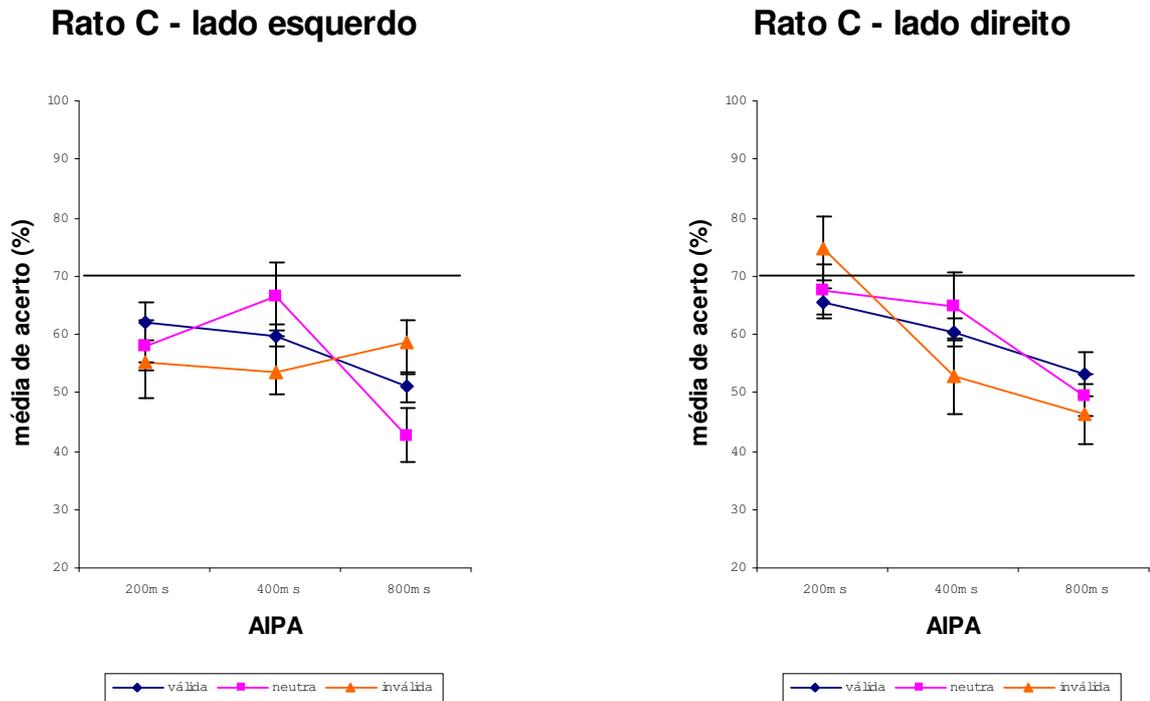


Figura 27: Acurácia do animal C na fase de teste atencional (média das percentagens de acerto de 10 sessões).

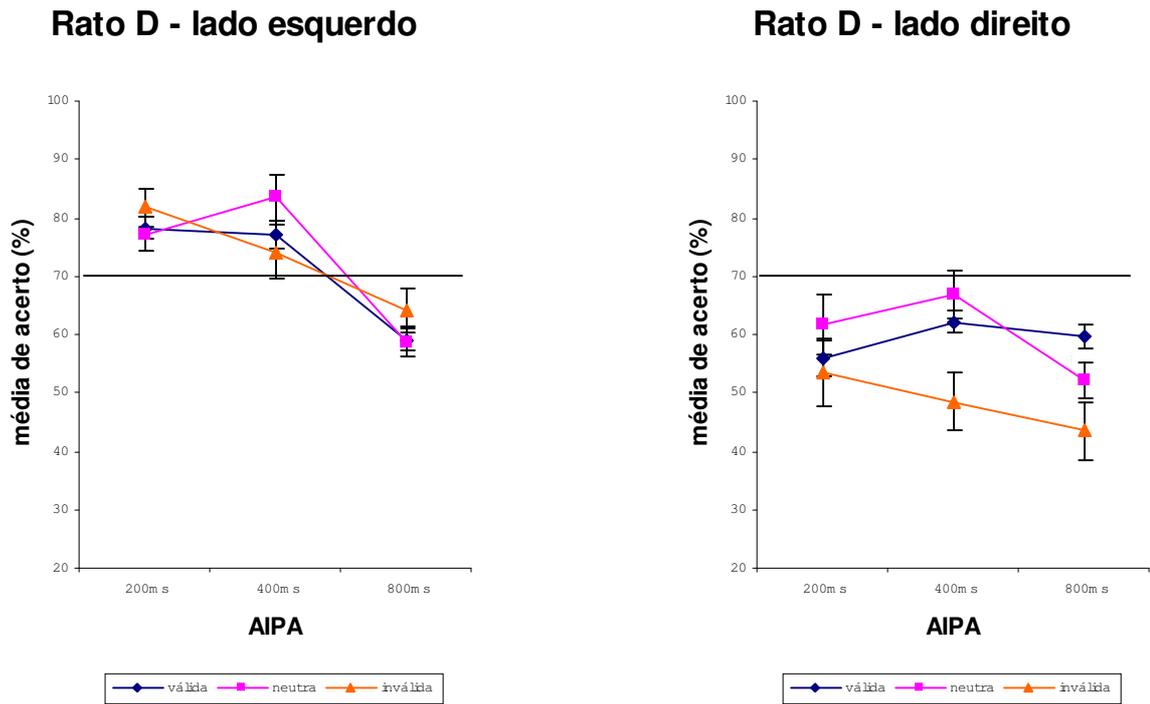


Figura 28: Acurácia do animal D na fase de teste atencional (média das percentagens de acerto de 11 sessões).

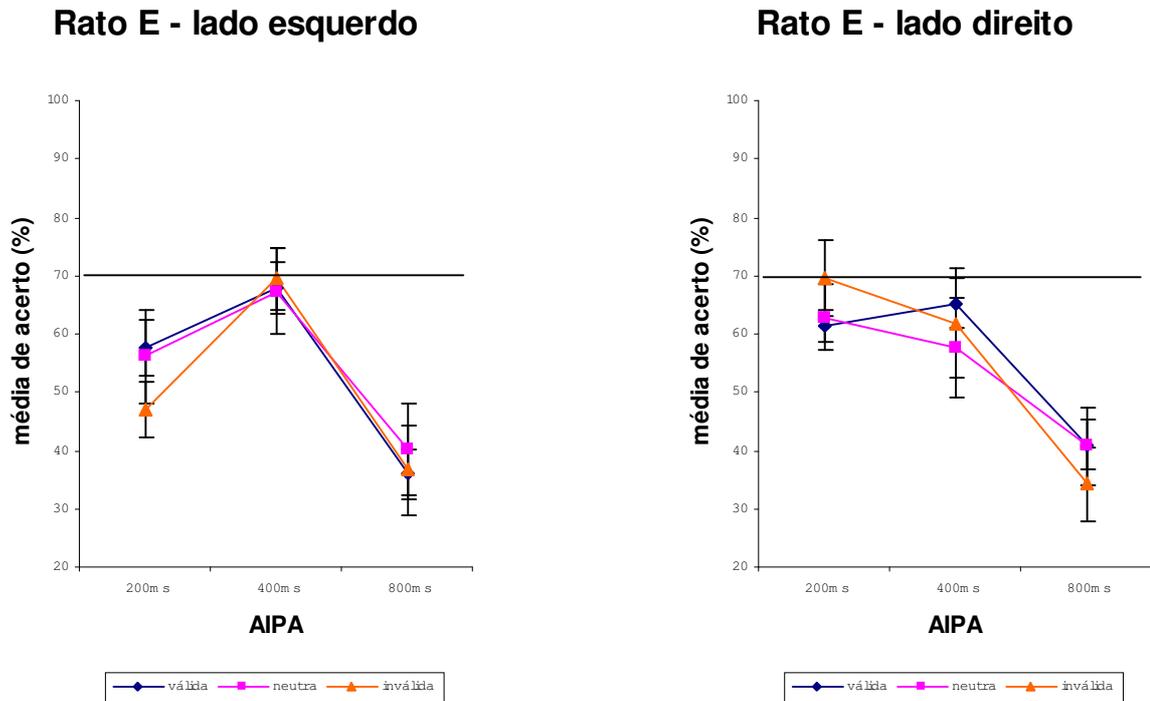


Figura 29: Acurácia do animal E na fase de teste atencional (média das percentagens de acerto de 9 sessões).

Complementar à ANOVA, o contraste evidenciou que a proporção de acerto na condição de pista válida foi significativamente maior em relação à condição de pista neutra (rato A: $F_{1,9} = 17,59$; $p < 0,003$) e à condição de pista inválida (rato D: $F_{1,10} = 8,53$; $p < 0,02$). O rato D apresentou acurácia significativamente maior nas respostas para o lado esquerdo ($F_{1,10} = 47,36$; $p < 0,0001$). Quanto à condição de AIPA, a proporção de acerto em 200 ms foi significativamente maior do que em 800 ms para todos os ratos (A: $F_{1,9} = 48,49$; $p < 0,0001$ / B: $F_{1,8} = 39,02$; $p < 0,0003$ / C: $F_{1,9} = 45,13$; $p < 0,0001$ / D: $F_{1,10} = 15,29$; $p < 0,003$ / E: $F_{1,8} = 11,13$; $p < 0,02$) e maior do que em 400 ms para o rato B ($F_{1,8} = 8,01$; $p < 0,03$). A discrepância de acurácia do rato D em relação ao tipo de pista mostrou-se maior para o lado direito ($F_{1,10} = 33,4$; $p < 0,0003$) e nas condições de AIPA de 400 ms e 800 ms ($F_{1,10} = 2,96$; $p < 0,12$). A tendência da curva de acurácia do rato A ao longo das diferentes AIPAs é descendente e regular para o lado direito mas não para o lado esquerdo, em que a proporção de acertos tende a ser maior de em 400 ms em relação a 200 ms e 800 ms ($F_{1,9} = 5,29$; $p < 0,05$), o mesmo acontecendo com o rato E ($F_{1,8} = 5,5$; $p < 0,05$). No caso do rato D, há uma discrepância dos escores de acurácia ao longo das diferentes AIPAs significativamente maior para o lado direito ($F_{1,10} = 17,47$; $p < 0,002$)

Erro de antecipação

Como o total de erros de antecipação (erros tipos 3, 4, 5 e 11: vide método) de resposta compreende praticamente a ocorrência absoluta de erros, os demais tipos de erro não serão mostrados. De certa forma, os gráficos de erro de antecipação são complementos dos gráficos equivalentes de acurácia.

Quanto menor a condição de AIPA, menor a proporção de erros de antecipação (Figura 36). Na condição de AIPA de 200 ms, inclusive, não houve registro de erros de

antecipação. A maior proporção está concentrada na condição de AIPA de 800 ms para todos os animais (Figuras 31, 32, 33, 34 e 35: ratos A, B, C, D e E, respectivamente).

Da mesma forma que o animal E foi o que apresentou a menor acurácia, foi logicamente o que apresentou a maior proporção de erros de antecipação.

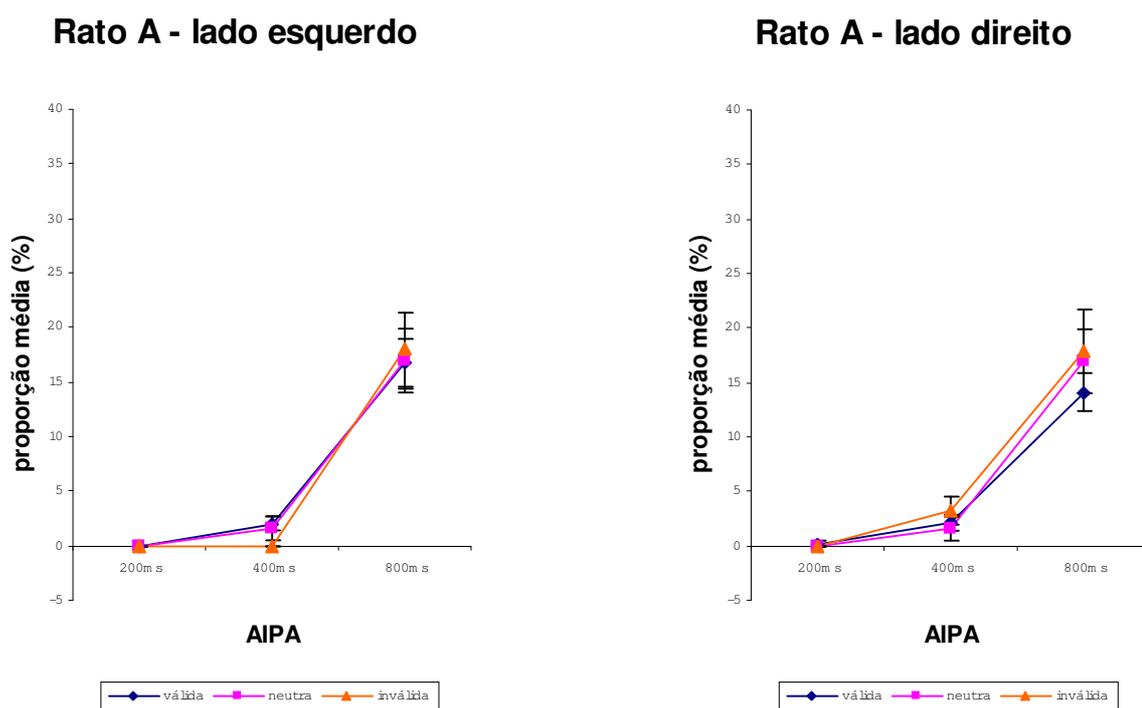


Figura 31: Proporção de ocorrência de erros de antecipação do rato A na fase de teste atencional (média das porcentagens de 10 sessões).

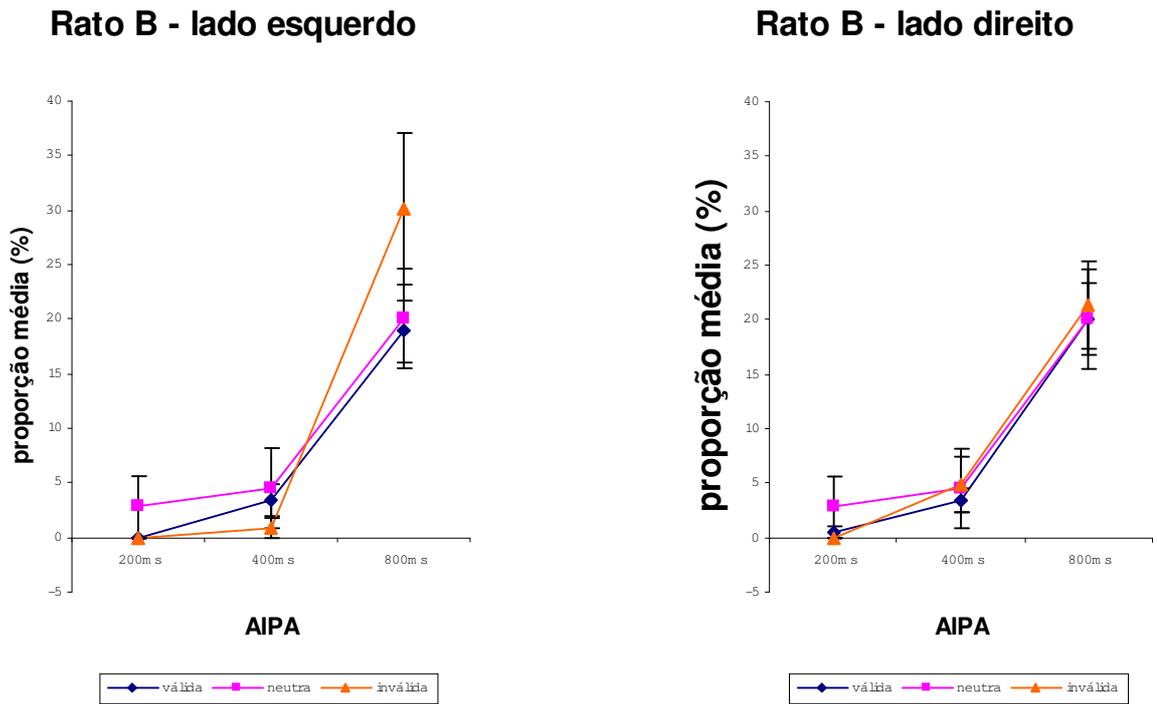


Figura 32: Proporção de ocorrência de erros de antecipação do rato B na fase de teste atencional (média das porcentagens de 8 sessões).

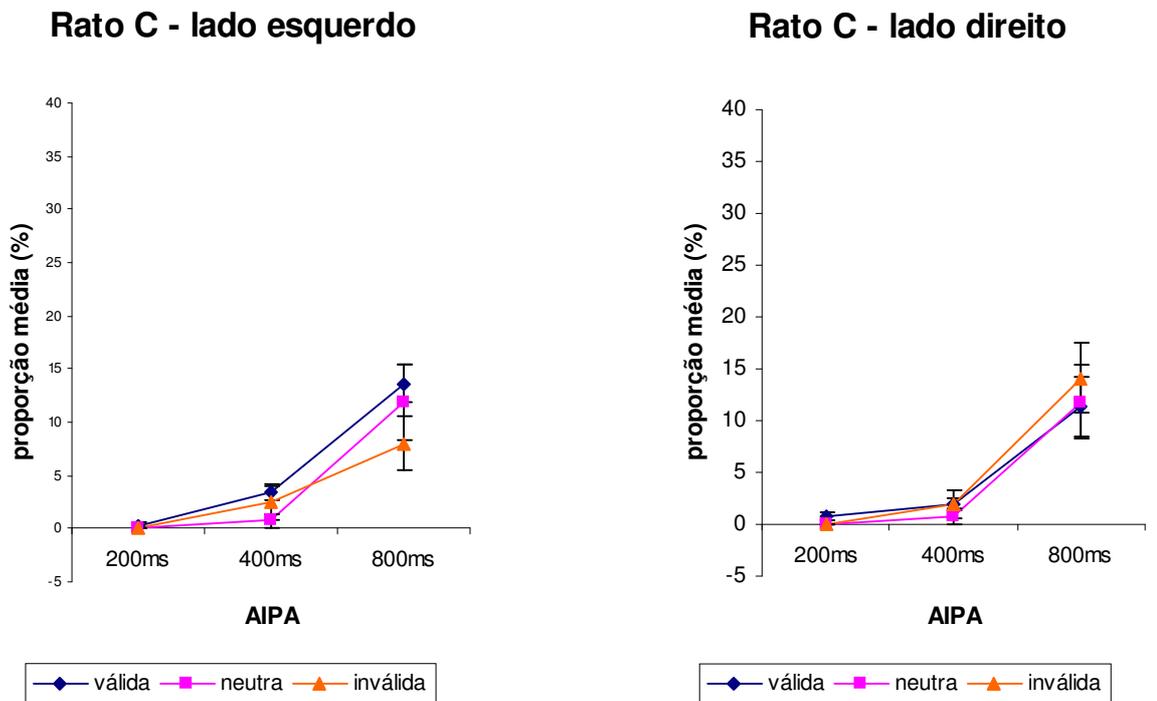


Figura 33: Proporção de ocorrência de erros de antecipação do rato C na fase de teste atencional (média das porcentagens de 10 sessões).

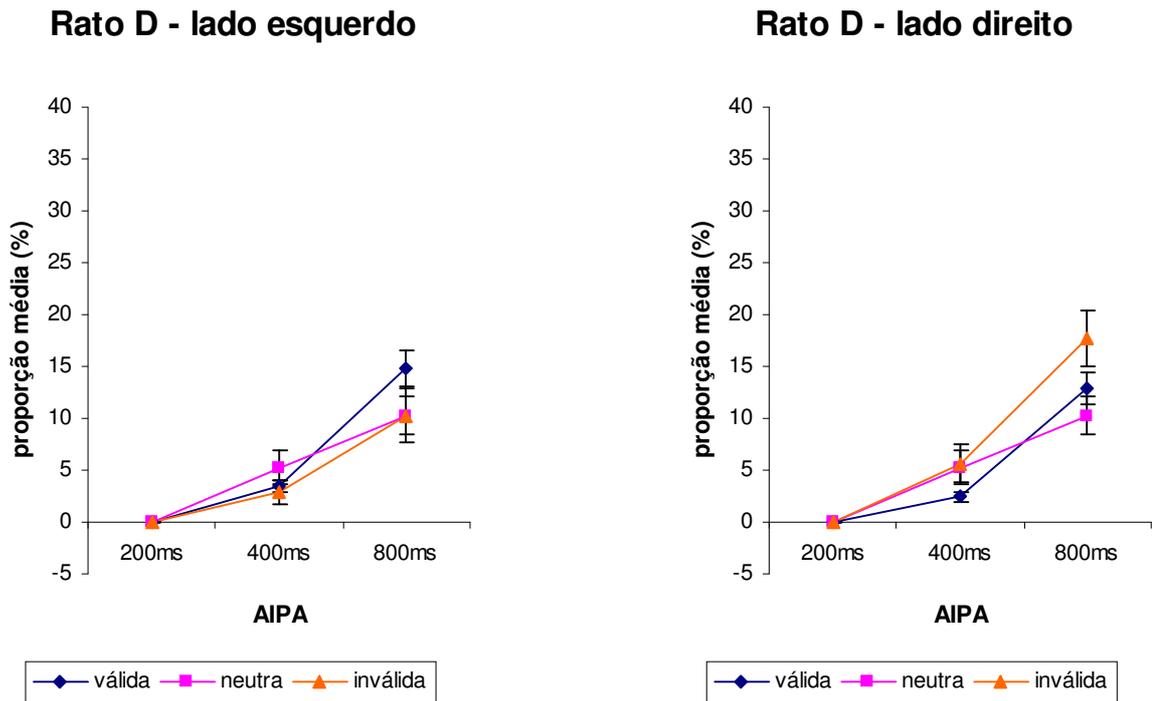


Figura 34: Proporção de ocorrência de erros de antecipação do rato D na fase de teste atencional (média das porcentagens de 11 sessões).

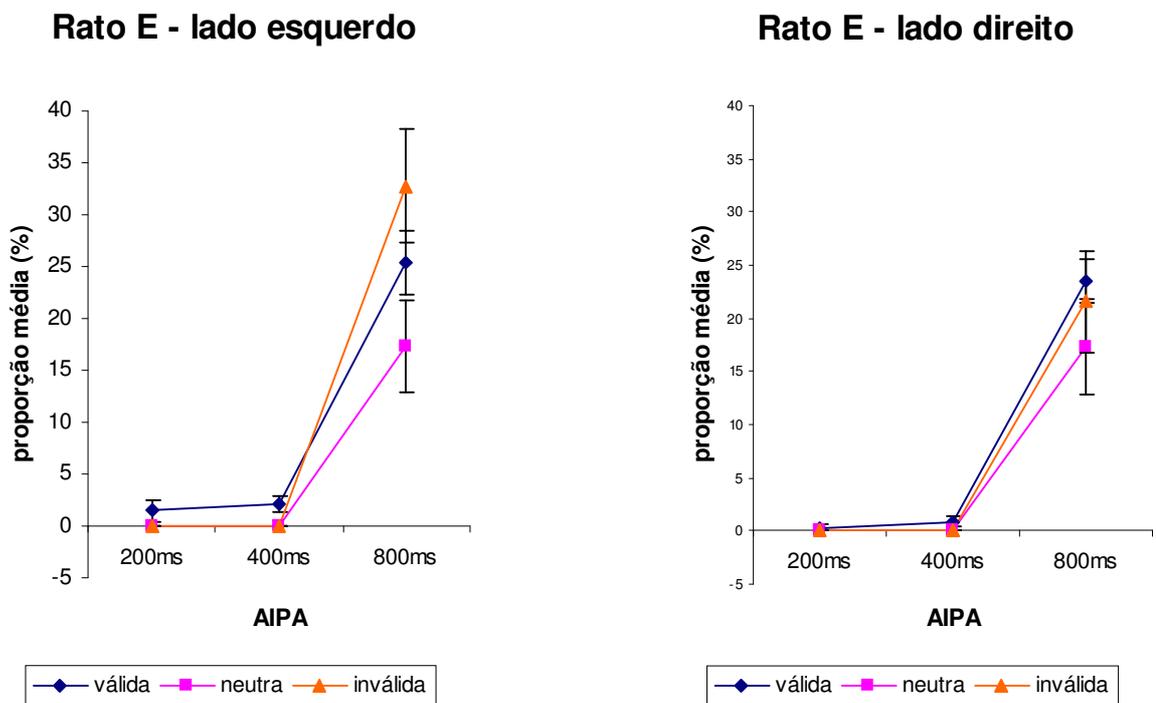


Figura 35: Proporção de ocorrência de erros de antecipação do rato E na fase de teste atencional (média das porcentagens de 9 sessões).

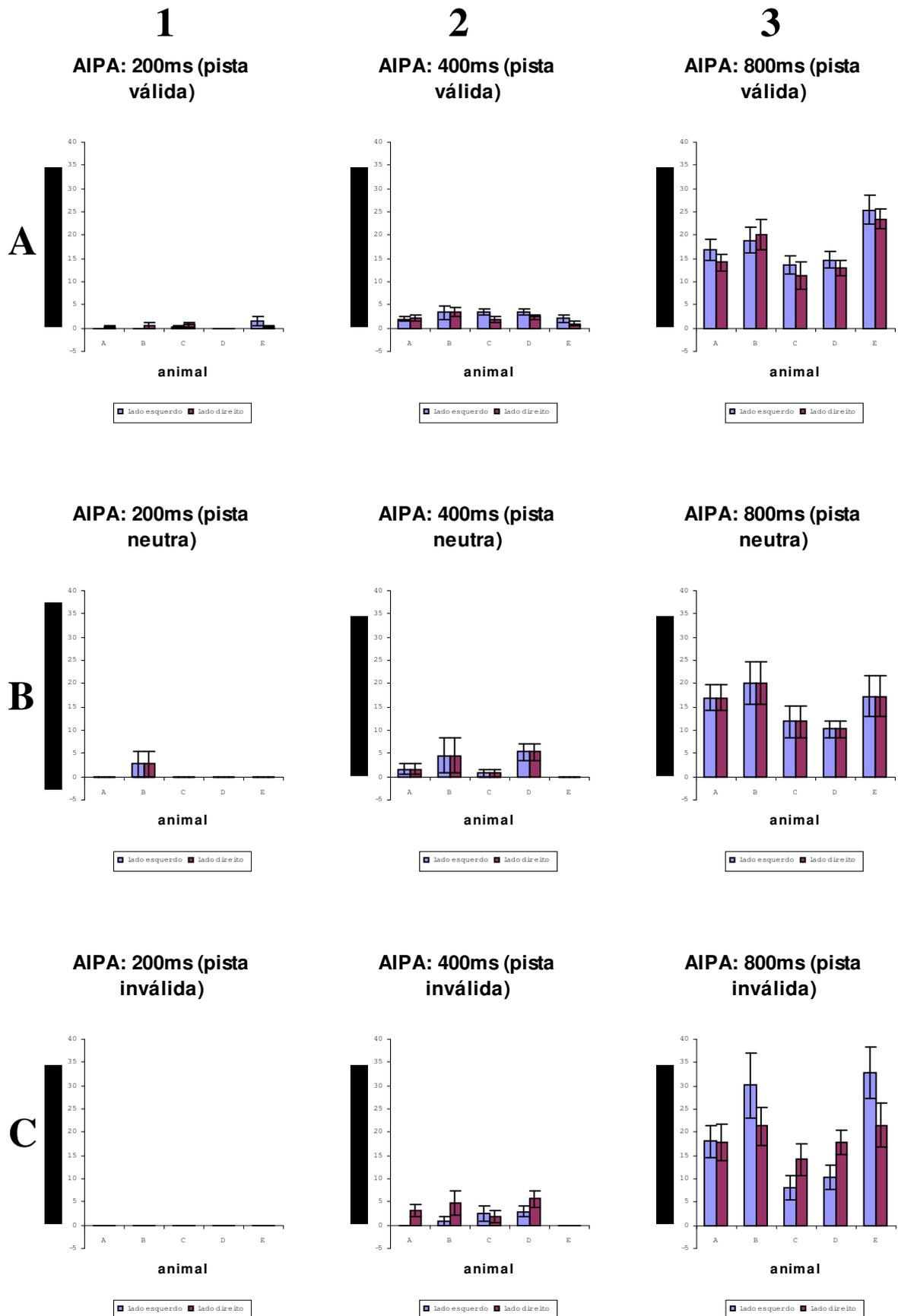


Figura 36: Proporção d e ocorrência de erros de antecipação dos 5 animais na fase de teste atencional (média das porcentagens de 8 a 11 sessões). **1:** AIPA de 200 ms; **2:** AIPA de 400 ms; **3:** AIPA de 800 ms; **A:** condição de pista válida; **B:** condição de pista neutra; **C:** condição de pista inválida.

Estudo da correlação

Os coeficientes de correlação (Pearson) entre o tempo de crise de ausência e o tempo de reação, o tempo de movimento e a acurácia são apresentados na Tabela 9 e sua forma gráfica detalhada nas Figuras 37, 38, 39, 40, 41 e 42. Na análise correlacional foram incluídos os ratos B, C, D e E. O animal A não apresentou DEO em seu ECoG. Assim, se inserido na análise, poderia enviesar os resultados em favor de um falso positivo.

PISTA>>>>>		VÁLIDA			NEUTRA			INVÁLIDA		
AIPA (ms)>>		200	400	800	200	400	800	200	400	800
Tempo de reação	e	0,888	0,825	0,4	0,896	0,893	0,194	0,864	0,777	-0,194
	d	0,935	0,971*	-0,186	0,958*	0,935	0,352	0,794	0,942	0,997**
Tempo de movimento	e	0,905	0,906	0,85	0,942	0,856	0,878	0,92	0,873	0,79
	d	0,983*	0,989*	0,955*	0,99**	0,987*	0,965*	0,957*	0,993**	0,917
Acurácia	e	-0,708	-0,209	-0,9	-0,618	-0,529	-0,613	-0,708	-0,05	-0,922
	d	-0,348	-0,196	-0,92	-0,457	-0,683	-0,972*	0,006	-0,018	-0,813

Tabela 9: Coeficientes de correlação (Pearson) observados entre o tempo de ECoG em crise de ausência (ratos B, C, D e E) e os parâmetros de tempo de reação, tempo de movimento e acurácia no teste de direcionamento da atenção (* significância com $p < 0,05$; ** significância com $p < 0,01$; **e**: lado esquerdo; **d**: lado direito).

A correlação entre as crises de ausência e o tempo de reação mostrou-se positiva nas condições de AIPA de 200 e 400 ms, independente do lado ou da condição de pista e também na condição de AIPA de 800 ms para o lado direito e pista inválida, sendo tal correlação significativa neste último caso bem como no caso da condição de AIPA de 200 ms para o lado direito e pista neutra (Figura 43-A). Na condição de AIPA de 800 ms, à exceção do caso já mencionado, as correlações observadas tendem a ser nulas.

As correlações para tempo de movimento mostraram-se bastante regulares. Foram positivas em todos os casos e significativas para o lado direito, exceto na condição de AIPA de 800 ms com pista inválida (Figura 43-B). Com relação à interação entre crises de ausência e acurácia, as correlações obtidas foram bastante irregulares e apenas uma significativa (pista neutra, AIPA de 800 ms, lado direito: Figura 43-C). De qualquer forma, não houve correlação positiva em nenhuma condição específica.

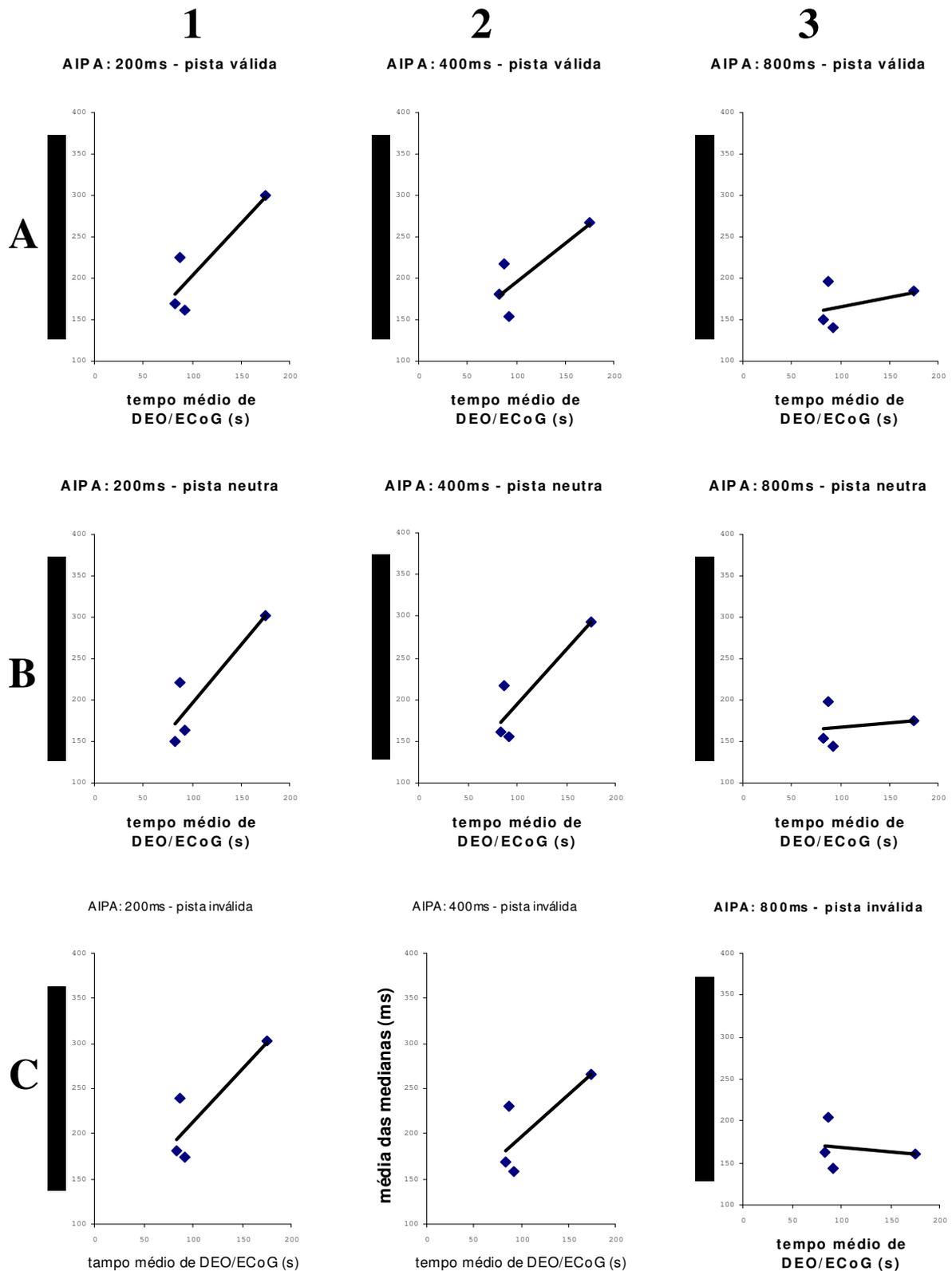


Figura 37: Correlação entre o tempo de crise do tipo ausência e o **tempo de reação**, na fase de teste, dos animais acometidos por DEOs (tentativas com alvo exibido no **lado esquerdo**). **1**: AIPA de 200 ms; **2**: AIPA de 400 ms; **3**: AIPA de 800 ms; **A**: condição de pista válida; **B**: condição de pista neutra; **C**: condição de pista inválida.

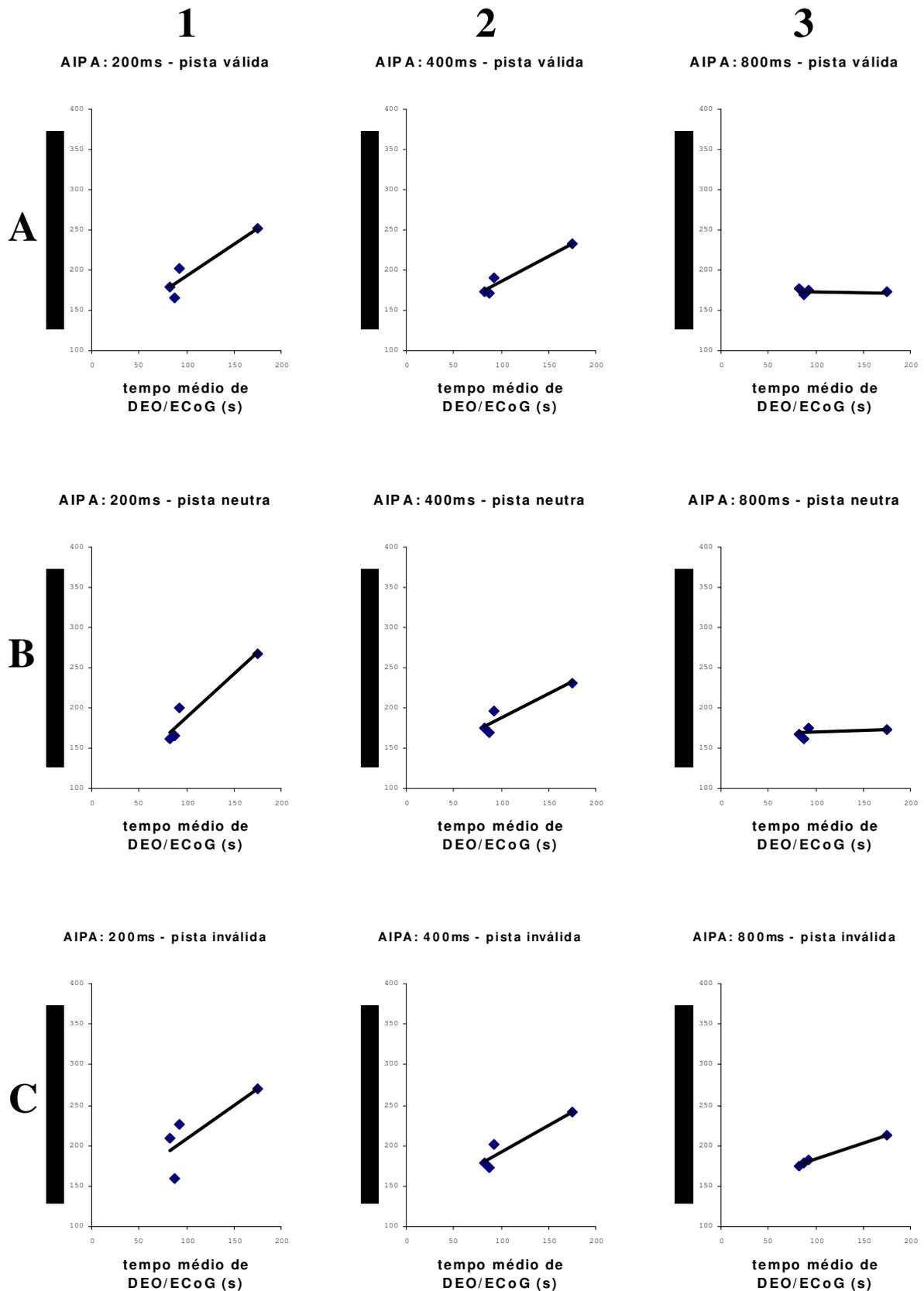


Figura 38: Correlação entre o tempo de crise do tipo ausência e o **tempo de reação**, na fase de teste, dos animais acometidos por DEOs (tentativas com alvo exibido no **lado direito**). **1**: AIPA de 200 ms; **2**: AIPA de 400 ms; **3**: AIPA de 800 ms; **A**: condição de pista válida; **B**: condição de pista neutra; **C**: condição de pista inválida.

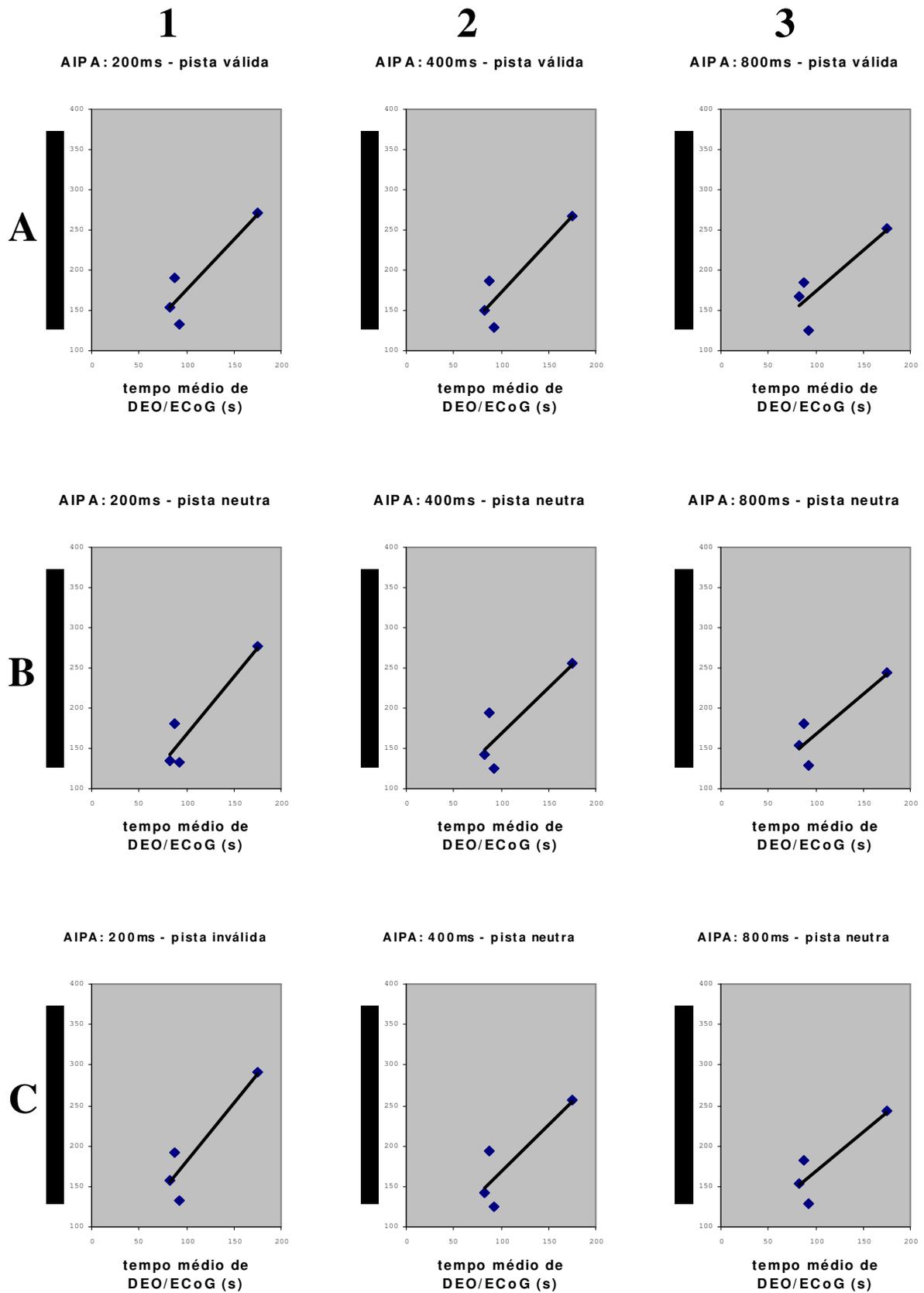


Figura 39: Correlação entre o tempo de crise do tipo ausência e o **tempo de movimento**, na fase de teste, dos animais acometidos por DEOs (tentativas com alvo exibido no **lado esquerdo**). **1**: AIPA de 200 ms; **2**: AIPA de 400 ms; **3**: AIPA de 800 ms; **A**: condição de pista válida; **B**: condição de pista neutra; **C**: condição de pista inválida.

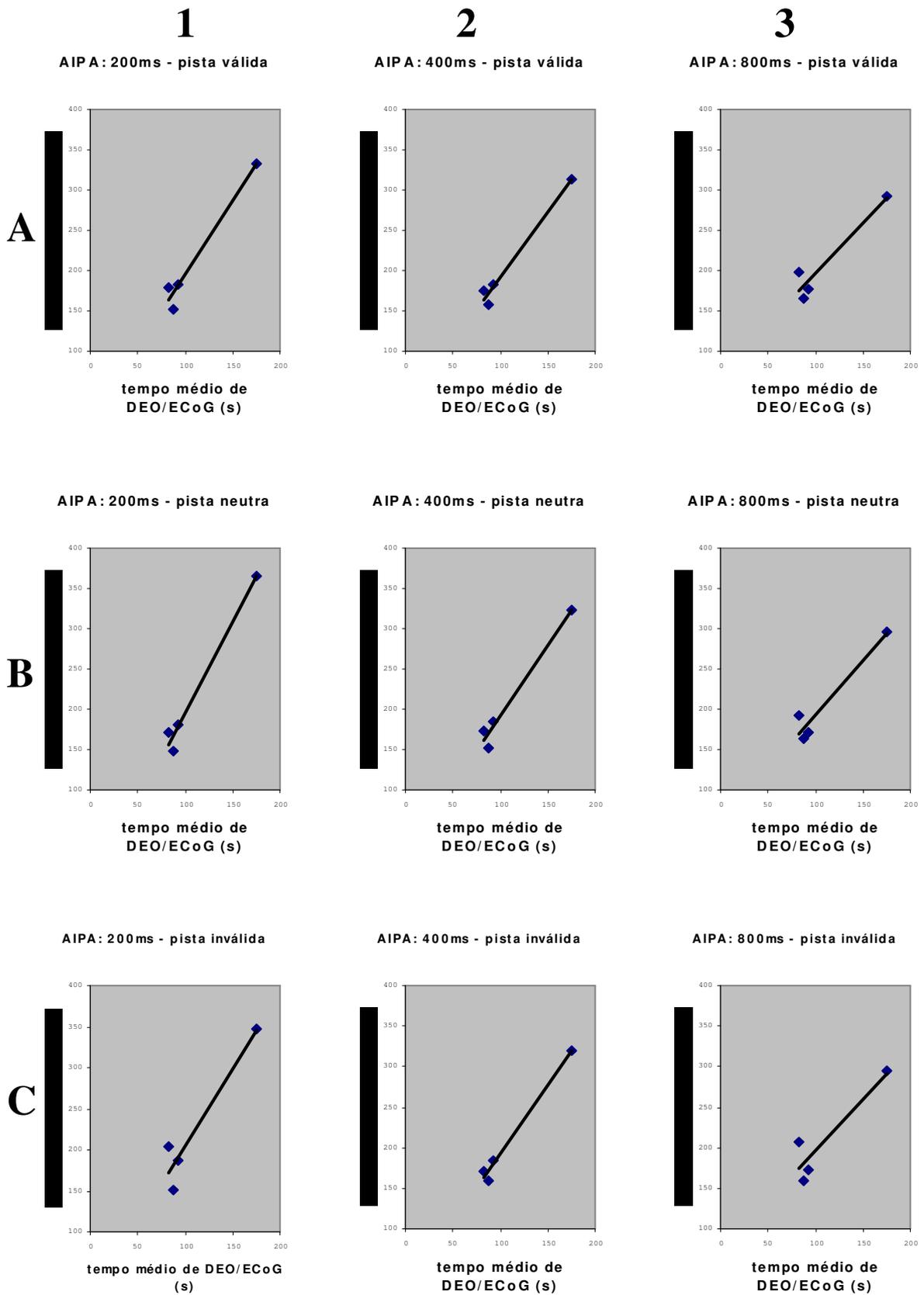


Figura 40: Correlação entre o tempo de crise do tipo ausência e o **tempo de movimento**, na fase de teste, dos animais acometidos por DEOs (tentativas com alvo exibido no **lado direito**). **1**: AIPA de 200 ms; **2**: AIPA de 400 ms; **3**: AIPA de 800 ms; **A**: condição de pista válida; **B**: condição de pista neutra; **C**: condição de pista inválida.

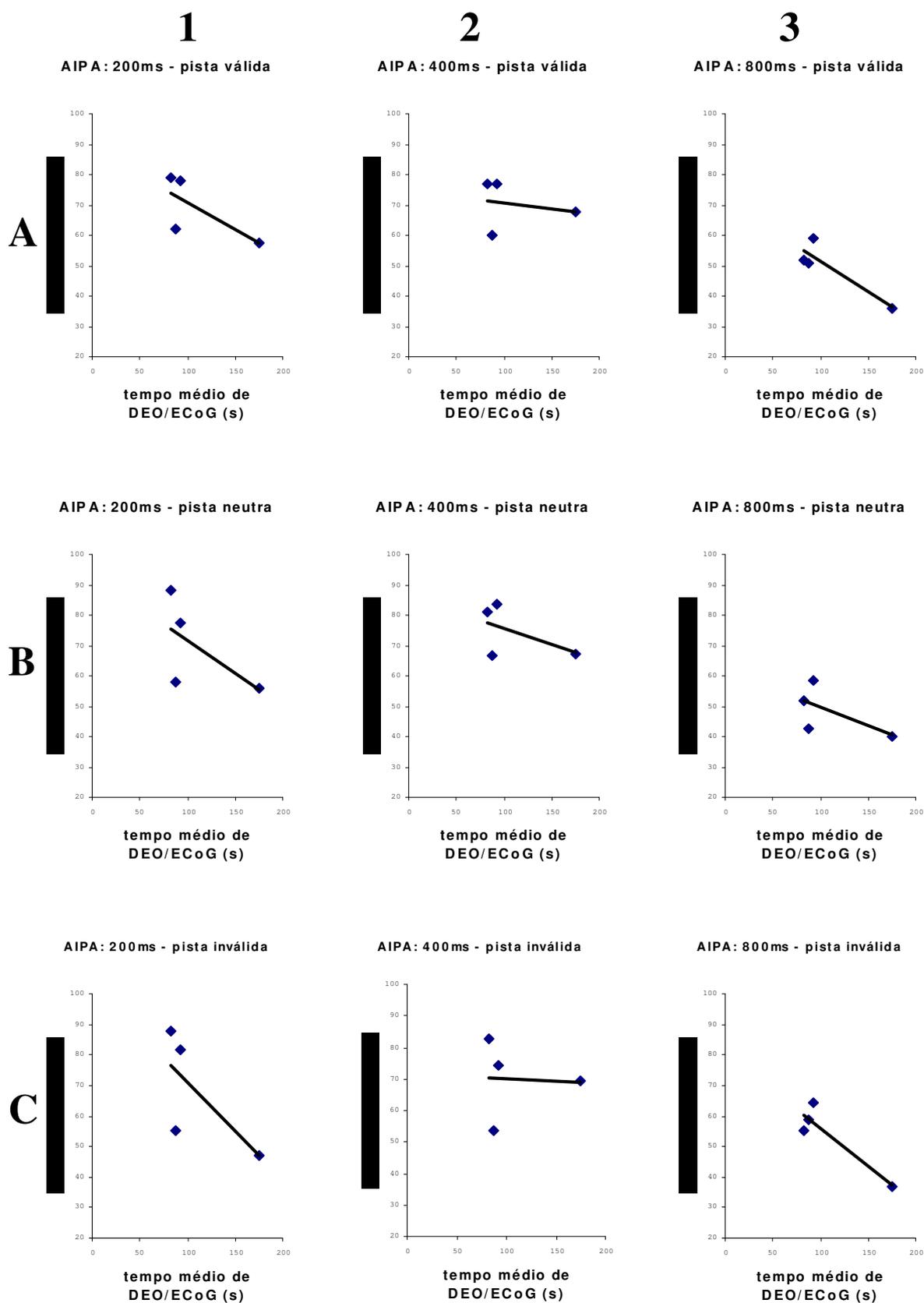


Figura 41: Correlação entre o tempo de crise do tipo ausência e a **acurácia**, na fase de teste, dos animais acometidos por DEOs (tentativas com alvo exibido no **lado esquerdo**). **1**: AIPA de 200 ms; **2**: AIPA de 400 ms; **3**: AIPA de 800 ms; **A**: condição de pista válida; **B**: condição de pista neutra; **C**: condição de pista inválida.

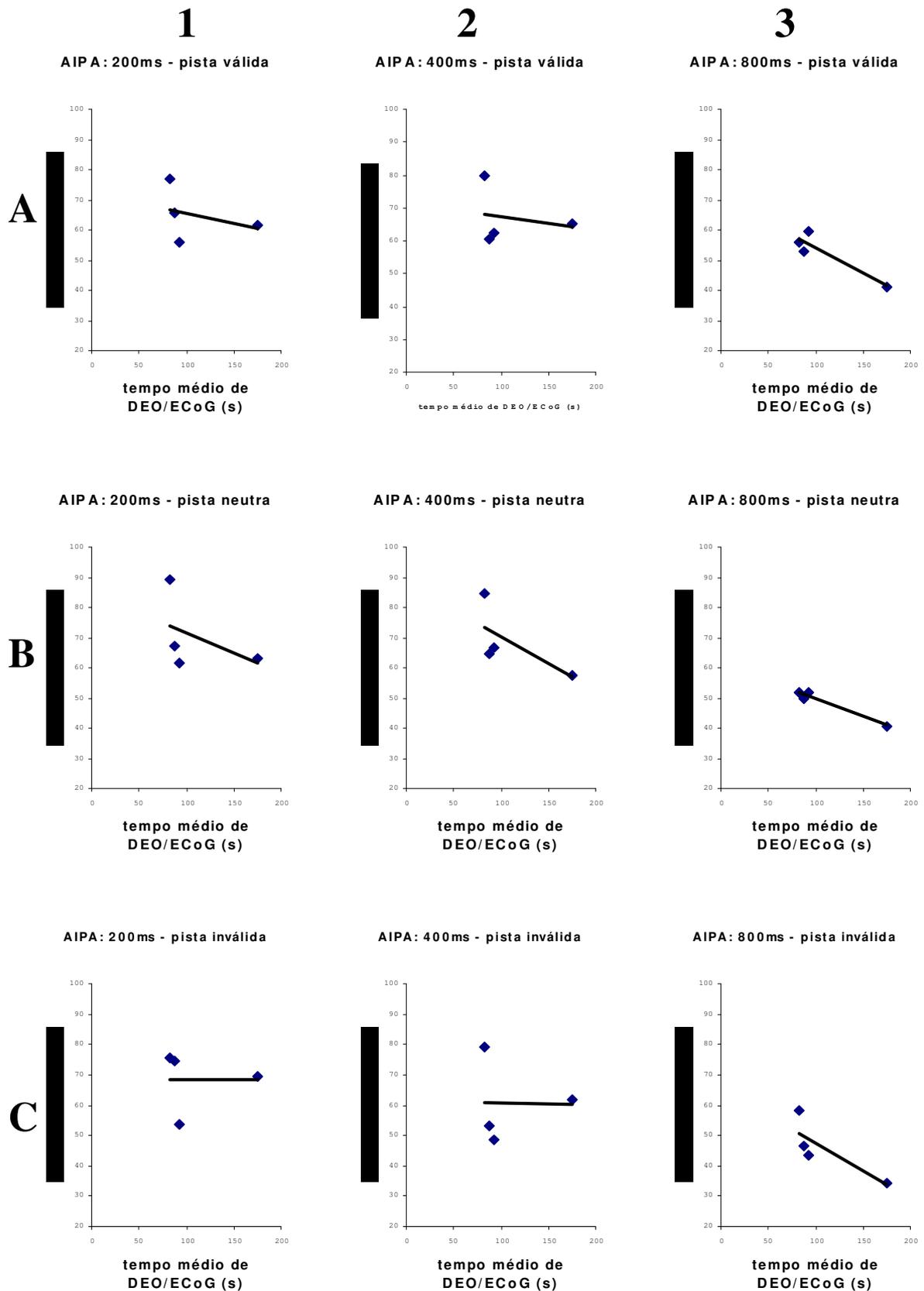


Figura 42: Correlação entre o tempo de crise do tipo ausência e a **acurácia**, na fase de teste, dos animais acometidos por DEOs (tentativas com alvo exibido no **lado direito**). **1**: AIPA de 200 ms; **2**: AIPA de 400 ms; **3**: AIPA de 800 ms; **A**: condição de pista válida; **B**: condição de pista neutra; **C**: condição de pista inválida.

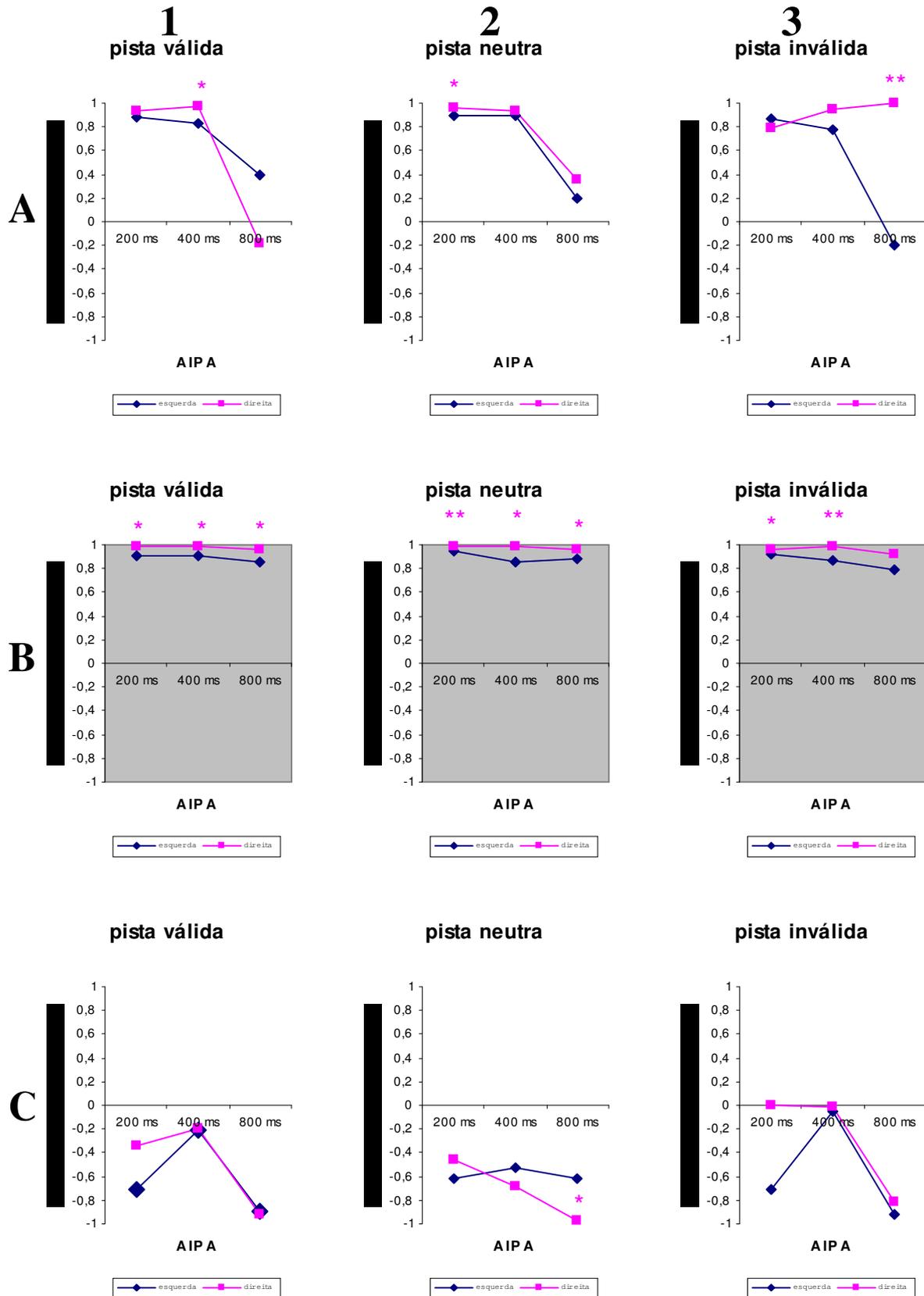


Figura 43: Coeficientes de correlação observados entre o tempo de crise do tipo ausência dos animais acometidos por DEOs e os parâmetros registrados na fase de teste de atenção. **1**: condição de pista válida; **2**: condição de pista neutra; **3**: condição de pista inválida; **A**: tempo de reação; **B**: tempo de movimento; **C**: acurácia; (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$: Pearson).

DISCUSSÃO

A análise dos resultados do presente trabalho revelou efeitos interessantes do tempo de descargas espícula-onda lenta sobre o desempenho dos ratos na tarefa que requer direcionamento da atenção. Há uma tendência de que quanto maior o tempo de prevalência de DEOs, maior o tempo de reação. Isso acontece nas condições de AIPA de 200 ms e 400 ms mas não na condição com assincronia maior (800 ms). Essa constatação sugere que a capacidade dos ratos portadores de crise desempenharem tarefas que requeiram atenção está preservada, porém a demanda de tempo para processamento das informações nela envolvida parece ser maior que o normal.

O tempo de movimento também se mostrou positivamente correlacionado com o tempo de crise, independente da condição de pista ou da condição de AIPA. O tempo de movimento reflete o componente motor da atenção e está dissociado do componente atencional específico, que é o tempo de reação. Uma hipótese é que haja, além da dificuldade de os ratos portadores de DEOs mobilizarem os recursos neurais para o direcionamento da atenção, também um prejuízo adicional na execução motora.

A correlação entre o tempo de DEOs e a acurácia, apesar de significativa em apenas uma condição (pistas neutras, AIPA de 800 ms, lado direito), tende a ser negativa, principalmente na condição de AIPA maior.

Esses dados, em conjunto, indicam ter havido prejuízo no desempenho da tarefa em função do tempo de crises do tipo-ausência, seja em relação ao tempo de reação, ao tempo de movimento ou à acurácia.

A existência de lateralidade, evidente na análise do tempo de reação (4 de 5 ratos) e do tempo de movimento (4 de 5 ratos), justifica o controle dessa variável em experimentos dessa natureza. Não foi verificada correlação entre lado de ocorrência de surtos de DEOs e lado de

resposta. As crises do tipo ausência registradas foram todas sincrônicas entre os hemisférios. O registro eletrofisiológico de estruturas subcorticais poderia explicitar essa possível relação não observada no presente trabalho..

Os resultados obtidos nos registros eletrocorticográficos permitem a compreensão de que, apesar de o tempo total de acometimento do organismo pela crise do tipo ausência não poder ser considerado como critério exclusivo de gravidade da condição mórbida, ele representa um fator crucial no estudo dos efeitos da patologia sobre o comportamento do organismo (Vergnes e cols, 1986; Lannes e col., 1988; Vergnes e col., 1991; Marescaux e col., 1992). A questão importante parece ser quanto tempo de sua vida o animal passa sem crise durante o estado de vigília. Em outras palavras, se os períodos de vigília do animal são interrompidos por descargas espícula-onda lenta excessivamente ao longo de sua vida, as situações de aprendizagem e de desempenho em tarefas que demandem atenção são prejudicadas.

As descargas espícula-onda lenta ocorrem principalmente nos períodos de vigília relaxada (Lannes e col., 1988). Enquanto há presença de crises no encéfalo, o animal está impossibilitado de desempenhar comportamentos que exijam processamento voluntário (Vergnes e col., 1991). Ao mesmo tempo, o engajamento em atividades dessa natureza inibem a manifestação ictal (idem). A manutenção da atenção parece ser um possível fator para a inibição da ocorrência de crises.

A probabilidade de um rato portador de crises do tipo ausência manifestar a patologia aos 120 dias de idade, exatamente a idade dos sujeitos experimentais no início da experimentação, é virtualmente igual a 1 (Vergnes e col., 1986). Os animais usados no presente trabalho foram submetidos ao eletrocorticograma com idade de aproximadamente 300 dias, época na qual o tempo de prevalência temporal de crises nos registros está próximo do máximo para um dado indivíduo (Vergnes e col., 1986).

Existem alguns modelos animais para a epilepsia típica de ausência (Marescaux e col., 1992), sendo que merece destaque os ratos GAERS (“Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg”), muito utilizados em pesquisas nessa área (Marescaux e col., 1992). São aspectos característicos das crises do tipo ausência típica em ratos o acometimento paroxístico generalizado no córtex (simultâneo entre os hemisférios), a manifestação no eixo tálamo-córtex e frequência de ondas na faixa de 7 a 11 Hz (Marescaux e col., 1992). A epilepsia é definida como atípica quando as descargas não são simultâneas entre os hemisférios, quando espícula-onda é registrada em estruturas diversas do córtex e do tálamo e também quando a frequência das descargas oscila na faixa entre 4 e 6 Hz, abaixo da frequência das descargas características das crises típicas (Chan e col., 2004).

A frequência das ondas dos disparos ictais dos ratos de nossa colônia apresentam frequência própria das crises típicas. Por outro lado, DEOs são observadas em outras estruturas, além de córtex e tálamo (Ferreira e col., 2003), o que é característico de crises atípicas. Essas distinções podem explicar diferenças de resultados entre trabalhos realizados com os animais da colônia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e trabalhos realizados com outros modelos animais.

Não houve efeito de validade da pista para o tempo de reação de 2 dos 5 animais, ambos protadores de DEOs. Usualmente as pistas utilizadas em trabalhos de outros pesquisadores duram 100 ms (Phillips e Brown, 2000), de modo que não parece haver um problema temporal, já que as pistas utilizadas no presente experimento tiveram duração de 150 ms. Com relação ao brilho dos estímulos, a luminância de todas as lâmpadas foram reguladas freqüentemente durante os experimentos.

Pode haver uma inibição da detecção da pista pelo sistema nervoso, já que não possui função essencial para o sucesso na obtenção do reforço. Da mesma forma que um primeiro rojão pode capturar a atenção auditiva de uma pessoa e explosões subseqüentes serem

gradativamente menos percebidas (habituação), a pista também pode deixar de ser detectada por um processo inibitório similar.

As condições de AIPA, conforme evidenciaram os testes estatísticos, foram importantes na determinação dos 3 parâmetros avaliados na tarefa: tempo de reação (4 de 5 ratos), no tempo de movimento (3 de 5 ratos) e na acurácia (todos os ratos).

O tempo de reação sob AIPA de 800 ms foi menor para quase todos os casos, independente da condição de pista. É importante ressaltar que o intervalo de 800 ms entre a introdução da pista e do alvo é o maior possível em qualquer tentativa. Isso significa que passados 400 ms desde a introdução da pista sem que o alvo apareça, a probabilidade de ele ser exibido dali mais 400 ms é absoluta.

De acordo com o delineamento elaborado para o presente trabalho, 3 diferentes AIPAs foram utilizadas (200 ms, 400 ms e 800 ms). O uso de mais de uma AIPA serve para garantir que essa assincronia de introdução não possa servir como estímulo discriminativo que sinalize o momento de exibição do alvo, o que ocorreria se uma única condição de AIPA fosse usada. Por outro lado, essa garantia só se aplica aos intervalos que não o maior, justamente porque, em cada tentativa, a probabilidade de ocorrência das AIPAs se altera com o passar do tempo.

Assim que a pista é introduzida, a probabilidade de ocorrência de cada AIPA (200 ms, 400 ms e 800 ms) é igual: 33,33% de chance de ocorrer cada uma. Passados 200 ms sem que o alvo seja exibido, as probabilidades mudam: 50% de chance de ser AIPA de 400 ms e 50% de chance de ser AIPA de 800 ms. Passados, finalmente, outros 200 ms (400 ms desde a introdução da pista) sem que o alvo seja exibido, a chance de ser uma tentativa com AIPA de 800 ms é de 100%. Desta feita, a AIPA maior pode funcionar como um estímulo discriminativo que sinaliza o momento em que o alvo será introduzido.

Para a resposta de retirada do focinho do buraco central não ocorrer antecipadamente e próxima a 800 ms, haveria necessidade de inibição voluntária, já que após exposição

abundante à contingência, esta resposta deve ser parcialmente automatizada (o sistema nervoso incorporaria as mudanças de probabilidade de exibição do alvo). Parte do sistema nervoso estaria funcionando de modo a determinar a ocorrência da resposta motora (cerebelo, por exemplo) ao mesmo tempo em que outra parte (córtex, núcleo subtalâmico, por exemplo) estaria funcionando de maneira contrária, inibindo os processamentos relacionados à exibição da resposta. No delineamento do presente trabalho, essa concorrência deve favorecer os processamentos excitatórios sob AIPA de 800 ms, já que a probabilidade de exibição do alvo passa a ser absoluta após transcorridos 400 ms desde a introdução da pista sem que o alvo tenha sido exibido.

Ratos submetidos a lesão do núcleo subtalâmico, sabidamente importante na inibição de respostas motoras pré-alvo, não apresentam diminuição de erros de antecipação (Phillips e Brown, 1999).

Em delineamentos nos quais há tentativas sem exibição de pista mescladas com tentativas em que há pistas, a maior proporção de erros de antecipação se dá nesta última condição, o que significa que a pista tende a aumentar a probabilidade de emissão da resposta motora (Phillips e Brown, 2000). Inclusive, Phillips e Brown (*idem*) demonstraram que na maioria das vezes em que o erro de antecipação ocorre, a resposta de focinhar que se segue se dá no buraco lateral correspondente à exibição da pista. No presente estudo, há exibição de pista em todas as tentativas, o que pode ter potencializado ainda mais a diferença entre excitação e inibição na condição de AIPA de 800 ms.

Também a tendência observada de menor tempo de reação nas tentativas com AIPA de 800 ms parece se explicar por essa mesma questão. Como na maioria dos trabalhos que utilizam delineamentos parecidos, considerou-se como erro antecipatório no presente trabalho todas as respostas iniciadas em até 100 ms a partir da introdução do alvo. O pressuposto embutido nessa conduta é que o sistema nervoso do rato não teria condições de processar a

informação sensorial de detecção do alvo e elaborar o comando motor em menos de 100 ms (Carli e col., 1989 *apud* Phillips e Brown, 1999; Brown e Robbins, 1991 *apud* Phillips e Brown, 1999). Assim, uma interpretação possível para a tendência observada de menor tempo de reação em AIPA de 800 ms é que esse intervalo temporal de 100 ms pós introdução do alvo não seja suficiente para garantir a exclusão das tentativas em que houve resposta antecipatória. Dito de outro modo, significa que parte das respostas computadas como corretas na análise pode se tratar de erro antecipatório. Nesses casos, a introdução do focinho no buraco lateral correto pode ter ocorrido ao acaso (e/ou em função da pista válida, nas tentativas correspondentes). Corrobora essa interpretação o fato de que a menor proporção de acerto foi observada nas tentativas com AIPA de 800 ms. É como se os 100 ms pós introdução do alvo representem um um ponto de limiar entre o que se pode considerar um erro de antecipação e o que se pode considerar uma resposta rápida.

O prejuízo observado parece envolver os 3 aspectos da atenção avaliados: 1) a manutenção da atenção sustentada relacionada ao comportamento de expectativa (expresso pela tendência de correlação positiva entre as crises e o tempo de reação), principalmente em condição de imprevisibilidade (AIPAs de 200 e 400 ms); 2) o componente motor do direcionamento da atenção, expresso pelo tempo de movimento em cada tentativa; e 3) na acurácia do comportamento aprendido, que parece ser prejudicada em animais portadores de descargas espícula-onda em função dos períodos inconsciência gerados pelos surtos ictais, impossibilitando o sistema nervoso desses animais de produzir um fluxo contínuo de funcionamento (processamento de informação sensorial – interpretação – programação – execução).

Os resultados obtidos no presente trabalho sugerem haver comprometimento do desempenho de ratos portadores de crises do tipo ausência em tarefa dependente de atenção e justificam a elaboração e a execução de proposta experimental com amostra maior e registro

eletrocorticográfico concomitante com o desempenho da tarefa, a fim de estabelecer com precisão o grau e a extensão dos prejuízos observados presentemente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABERNETHY, M; CONEY, J. Associative priming in the hemispheres as a function of SOA. **Neuropsychologia**, 31(12), p. 1397-1409, 1993.
- ANDERSEN, M. L.; VALLE, A. C.; TIMO-IARIA, C.; TUFIK, S. **Implantação de eletrodos para o estudo eletrofisiológico do ciclo vigília-sono do rato**. São Paulo: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo, 2001.
- ANDERSEN, M. L.; D'ALMEIDA, V.; KO, G. M.; KAWAKAMI, R.; MARTINS, P. J. F.; MAGALHÃES, L. E.; TUFIK, S. **Princípios éticos e práticos do uso de animais de experimentação**. São Paulo: UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo, 2004.
- BAUM, W. M. **Compreender o Behaviorismo: Ciência, Comportamento e Cultura**. Porto Alegre: Artmed, 1999.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- BRANDÃO, M. L.; CARDOSO, S. H.; MELLO, L. L. Neural substrates of defensive behavior in the midbrain tectum. **Neurosc. Biobehavior Rev.**, v. 18., p. 339-346, 1994.
- BRANDÃO, M. L. **Psicofisiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 1995.
- BUSHNELL, P. J. Assessing attention in rats. In: Buccafusco, J.J (ed.) **Methods of behavior analysis in neuroscience**. Boca Raton, London, New York, Washington D.C.: CRC Press. chap. 7, 2001, p. 111-121.
- BUZSÁKI, G.; BICKFORD, R. G.; ARMSTRONG, D. M.; PONOMAREFF, G.; CHEN, K. S.; RUIZ, R.; THAL, L. J.; GAGE, F. H. Electric activity in the neocortex of freely moving young and aged rats. **Neuroscience**, v. 26, n. 3, p. 735-744, 1988a.
- BUZSÁKI, G.; BICKFORD, R. G.; PONOMAREFF, G.; THAL, L. J.; MANDEL, R.; GAGE, F. H. Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. **Journal of Neuroscience**, v. 8, p. 4007-4026, 1988b.
- BUZSÁKI, G. The thalamic clock: emergent network properties. **Neuroscience**, v. 41, p. 351-364, 1991.
- CARLI, M.; JONES, G. H. E ROBBINS, T. W. Effects of unilateral dorsal and ventral striatal dopamine depletion on visual neglect in the rat: a neural and behavioural analysis. **Neuroscience**, v. 29, n. 2, p. 309-327, 1989.
- CATANIA, A. C. **Aprendizagem: comportamento, linguagem e cognição**. 4 ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 1999.
- CHAN, K. F. Y.; JIA, Z.; MURPHY, P. A.; BURNHAM, W.M.; CORTEZ, M. A.; SNEAD III, O. C. Learning and memory impairment in rats with chronic atypical absence seizures. **Experimental Neurology**, v. 190, p. 328-336, 2004.
- CONSROE, P; PICHIONI, A.; CHIN, L. Audiogenic seizure susceptible rats. **Fed. Proc.**, v. 38, p. 2411-2416, 1979.

- DAILEY, J. W.; JOBE, P. C. Anticonvulsivant drugs and genetically epilepsy-prone rat. **Fed. Proc.**, v. 44, p. 2640-2644, 1985.
- DEAN, P.; REDGRAVE, P. The superior colliculus and visual neglect in rat and hamster. I. Behavioural evidence. **Brain Research Reviews**, v. 8, p. 129-141, 1984.
- DIAS, A. C.; PAULA, H. M. G.; HOSHINO, K. Ratos Wistar: propensão geneticamente determinada à epilepsia do tipo pequeno mal de ausência e propensão à convulsão audiogênica. **Resumos do XVI Encontro Anual de Etologia**, São José do Rio Preto, p.169, 1998a.
- DIAS, A. C.; PAULA, H. M. G.; HOSHINO, K. Padrões eletrocorticais induzidos no rato pela administração de lactato de sódio hipertônico. **Resumos do X Congresso de Iniciação Científica da Universidade Estadual Paulista**, Assis, p. 522, 1998b.
- DIAS, A. C.; PAULA, H. M. G.; HOSHINO, K. Determinação da importância da seqüência de avaliações no diagnóstico da co-morbidade entre dois tipos de epilepsia em ratos. **Resumos do XI Congresso de Iniciação Científica da Universidade Estadual Paulista**, Botucatu, p. 49, 1999a.
- DIAS, A. C.; PAULA, H. M. G.; HOSHINO, K. Co-morbidade da epilepsia de ausência e convulsão audiogênica em ratos da linhagem Wistar-Botucatu. **Resumos da XIV Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE)**, Caxambu, p. 345, 1999b.
- DIAS, A. C.; VISSOTO, F.; HOSHINO, K. Uso da estimulação dolorosa para diagnóstico precoce de ratos portadores de epilepsia hereditária do tipo pequeno mal de ausência. **Resumos do XII Congresso de Iniciação Científica da Universidade Estadual Paulista**, São José do Rio Preto, p. 312, 2000.
- DIAS, A. C. Controle de qualidade dos ratos Wistar utilizados na pesquisa: determinação da co-morbidade entre dois tipos de epilepsias determinadas geneticamente (relatório científico final). **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo** (proc. 98/13520-0), 2001.
- DONAHOE, J. W.; PALMER, D. C. Attending. In: _____ **Learning and complex behavior**. Boston, London, Toronto, Sydney, Tokyo, Singapore: Allyn and Bacon. chap. 6, 1994, p. 152-176.
- DONNELLY, J. F.; THOMPSON, S. M.; ROBERTSON, R. T. Organization of projections from the superior colliculus to the thalamic lateral posterior nucleus in the rat. **Brain Research**, v. 288, p. 315-319, 1983.
- DORETTO, M. C. **Estudo neuroetológico da participação da substância negra e do colículo superior na crise audiogênica em ratos Wistar**. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1992.
- FERREIRA, B. L. C.; VALLE, A. C.; CAVALHEIRO, E. A.; TIMO-IARIA, C. Absence-like seizures in adult rats following pilocarpine-induced status epilepticus early in life. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, p. 1685-1694, 2003.

- GAGE, F. H.; CHEN, K. S.; BUZSÁKI, G., ARMSTRONG, D. Experimental approaches to age-related impairments. **Neurobiology Aging**, v. 9, p. 645-655, 1988.
- GETOVA, D.; BOWERY, N. G.; SPASSOV, V. Effects of GABA_B receptor antagonists on learning and memory retention in a rat model of absence epilepsy. **European Journal of Pharmacology**, v. 320, p. 9-13, 1996.
- GRAMMONT, F. E RIEHLE, A. Spike synchronization and firing rate in a population of motor cortical neurons in relation to movement direction and reaction time. **Biol. Cybern.**, v. 88, p. 360-373, 2003.
- HELENE, A. F.; XAVIER, G. F. A construção da atenção a partir da memória. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, p. 12-15, 2003.
- HERBERT, M. A.; BLANCHARD, D. C.; BLANCHARD, R. J. Intravenous cocaine precipitates panic-like flight responses and lasting hyperdefensiveness in laboratory rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 63, p. 349-360, 1999.
- HOSHINO, K. Perturbações motoras agudas induzidas pela lesão eletrolítica da formação reticular mesencefálica em ratos privados de sono paradoxal. Tese (doutorado) – Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, Botucatu, 1972.
- HOSHINO, K.; PAULA, H. M. G. Predisposição concomitante à convulsão audiogênica e ao pânico induzido pela privação de sono em ratos. **Resumos da XIII Reunião Anual da Fed. das Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE)**, Caxambu, p. 59, 1998.
- HOSHINO, K.; TOLOI, J. R. G. Neocortical spindling during wakefulness in the rat. **Brazilian Journal of Medical Biology Research**, v. 28, p. 337-342, 1995.
- HUGHES, H. C. Anatomical and neurobehavioral investigations concerning the thalamo-cortical organization of the rat's visual system. **Comp. Neur.**, v. 175, p. 311-336, 1977.
- IIDA, K.; SASA, M.; SERIKAWA, T.; NODA, A.; ISHIHARA, K.; AKIMITSU, T.; HANAYA, R.; ARITA, K.; KURISU, K. Induction of convulsive seizures by acoustic priming in a new genetically defined model of epilepsy (Noda epileptic rat: NER). **Epilepsy Research**, v. 30, p. 115-126, 1998.
- JONES, E. G. Lateral posterior and pulvinar nuclei. In: _____. **The thalamus**. New York: Plenum Press, 1985. cap. 10, p. 529-572.
- LABERGE, D. Networks of attention. In: Gazzaniga, M.S. (ed) **The new cognitive neurosciences** (chap. 49). Massachusetts: MIT Press, p. 711-724, 2000.
- LANNES, B.; MICHELETTI, G.; VERGNES, M.; MARESCAUX, C.; DEPAULIS, A.; WARTER, J. M. Relationship between spike-wave discharges and vigilance levels in rats with spontaneous petit mal-like epilepsy. **Neuroscience Letters**, v. 94, p. 187-191, 1988.
- LENNEBERG-HOSHINO, C. Ciclos do sono e envelhecimento em ratos portadores de epilepsia de pequeno mal de ausência. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1999.

- LENT, R. **Cem Bilhões de Neurônios: conceitos fundamentais de neurociência**. São Paulo: Atheneu, 2001.
- MANSON, R.; GROOS, G. A. Cortico-recipient and tecto-recipient visual zones in the rat's lateral posterior (pulvinar) nucleus: an anatomical study. **Neuroscience Letters**, v. 25, p. 107-112, 1981.
- MAISONNETTE, S. S.; KAWASI, M. C., COIMBRA, N. C. Effects of lesion of amygdala nuclei and substantia nigra on the aversive response induced by electrical stimulation of the inferior colliculus. **Brain Res. Bull.**, v. 40, p. 93-98, 1996.
- MARESCAUX, C.; VERGNES, M.; MICHELETTI, G.; DEPAULIS, A.; REIS, J.; RUMBACH, L.; WARTER, J. M.; KURTZ, D. Une forme genetique d'absence petit mal chez le rat Wistar. **Ver. Neurol. Paris**, v. 140, p. 63-66, 1984.
- MARESCAUX, C; VERGNES, M.; DEPAULIS, A. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg – A review. **J. Neural Transm**, v. 35, p. 37-69, 1992.
- MEDEIROS-SANTILLE, R. **Definição da agressividade induzida pela privação e sono na plataforma como manifestação de pânico no rato albino macho**. Tese (doutorado) - Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1998.
- MONDADORI, C.; MOEBISU, H. J. E ZINGG, M. CGP 36742, an orally active GABA_B antagonist, facilitates memory in a social recognition test in rats. **Behav. Brain Research**, v. 77, p. 227, 1996.
- MUIR, J. L. Attention and stimulus processing in the rat. **Cognitive Brain Research**, v. 3, p. 215-225, 1996.
- NAHAS, T. R.; XAVIER, G. F. Atenção. In: ANDRADE, V. M.; SANTOS, F. H.; BUENO, O. F. A. **Neuropsicologia hoje**. São Paulo: Editora Artes Médicas, 2004a. cap. 5, p. 77-99.
- NAHAS, T. R.; XAVIER, G. F. Neurobiologia da atenção visual. In: ANDRADE, V. M.; SANTOS, F. H.; BUENO, O. F. A. **Neuropsicologia hoje**. São Paulo: Editora Artes Médicas, 2004b. cap. 6, p. 101-124.
- NICOLELIS, M. A. L. e col. Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. **Nature**, vol. 408, p.361-5, 2000.
- OLIVEIRA, H. N.; LÔBO, R. B.; PEREIRA, C. S. Comparação de modelos não-lineares para descrever o crescimento de fêmeas da raça guzerá. **Pesq. Agropec. Bras.**, vol. 35, n. 9, p.1843-1851, 2000.
- ONISHI, B. K. A. Coloração de Nissl por violeta de cresila. In: Xavier, G. F. **Técnicas para o estudo do sistema nervoso**. São Paulo: Editora Plêiade, 1999, p. 93-104.
- PALMA, B. D.; ANDERSEN, M. L.; LENNEBERG-HOSHINO, C.; HOSHINO, K. - Efeitos da lesão eletrolítica unilateral do núcleo basal de Meynert de ratos. **Resumos da XI Reunião Anual da FeSBE**, Caxambu, p.347, 1996.

- PAULA, H. M. G.; DIAS, A. C.; HOSHINO, K. Comportamento de corrida incontrolável (“wild running”) de ratos: uma manifestação convulsiva, uma reação de pânico ou ambas as coisas? **Resumos do XVI Encontro Anual de Etologia, São José do Rio Preto**, página 99, 1998.
- PAULA, H. M. G. Comportamentos de defesa antipredatória: possível participação de mecanismos neurais convulsivos na etiologia das manifestações de pânico. Dissertação (mestrado), Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1999a.
- PAULA, H. M. G., DIAS, A. C.; HOSHINO, K. Facilitação de corridas incontroláveis pela estricnina: um modelo experimental de pânico. **Resumos da XIV Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE)**, Caxambu, p. 246, 1999b.
- PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. 2 ed. San Diego: Academic Press, 1986.
- PHILLIPS, J. M.; BROWN, V.J. Reaction Time performance following unilateral striatal dopamine depletion and lesions of the subthalamic nucleus in the rat. **European Journal of Neuroscience**, v. 11, p. 1003-1010, 1999.
- PHILLIPS, J. M.; BROWN, V. J. Anticipatory errors after unilateral lesions of the subthalamic nucleus in the rat: evidence for a failure of response inhibition. **Behavioral Neuroscience**, v. 114, n. 1, p. 150-157, 2000.
- POSNER, M. I.; RAICHLER, M. E. – Networks of attention. In: _____ **Images of mind** (chap. 7). New York: Scientific American Library, 1994, p. 153-180.
- POSNER, M. I. Attention in cognitive neuroscience: an overview. In: GAZZANIGA, M. S. (ed.) **The cognitive neurosciences**. Cambridge, London: Bradford Book, MIT Press. 1995. chap. 39, p. 615-624.
- PRICE, J. L. Thalamus. In: Paxinos, G. **The rat nervous system** (chap. 24). San Diego: Academic Press, 1995, p. 629-648.
- RADEK, R. J.; CURZON, P.; DECKER, M. V. V. Characterization of high voltage spindles and spatial memory in young, mature and aged rats. **Brain Res. Bull.**, v. 33, p. 183-188, 1994.
- SANDRIN, M. F. N. Sono de ratos confinados em alta densidade populacional. Dissertação (mestrado), Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1996.
- SANDRIN, M.F.N.; HOSHINO, K. Agressividade em ratos privados de sono: caracterização etológica dos confrontos agonísticos como padrões de comportamento defensivo. **Revista de Etologia**, v. 1, p. 9-18, 1999.
- SARNAT, H. B.; NETSKY, M. G. Visual system and dorsal thalamus. In: _____. **Evolution of the nervous system**. New York, Oxford: Oxford University Press, 1981. chap. 10, p. 243-295.
- SKINNER, B. F. Selection by consequences. **Science**, v. 213, p. 501-504, 1981.

- STERIADE, M.; CONTRERAS, D. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. I. Role of neocortex and thalamus. **The American Physiological Society**, 1998, p. 1439-1455.
- TAYLOR, A. M.; JEFFERY, G.; LIEBERMAN, A. R. Subcortical afferent and efferent connections to the superior colliculus in the rat and comparisons between albino and pigmented strains. *Exp. Brain Res.*, 62: 1986, p. 131-142.
- TIMO-IARIA, C. **Fisiologia do sistema nervoso: a fisiologia integrada**. 2004, mimeo.
- TIMO-IARIA, C.; NEGRÃO, N.; SCHMIDECK, W. R.; HOSHINO, K.; MENEZES, C. E. L., ROCHA, T. L. Phases and states of sleep in the rat. **Physiol. Behav.**, v. 5, p. 1057-1062, 1970.
- TIMOFEEV, I.; GRENIER, F.; STERIADE, M. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. IV. Paroxysmal fast runs in cortical and thalamic neurons. The American Physiological Society, 1998, p. 1495-1513.
- TOMANARI, G. Y.; PINE, A. S.; SILVA, M. T. A. Ratos wistar sob regimes rotineiros de restrição hídrica e alimentar. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. 5, n. 1, p. 57-71, 2003.
- UGA, D. A.; PAULA, H. M. G.; DIAS, A. C.; HOSHINO, K. Ausência de facilitação da fuga de pânico induzida pela estimulação sonora em ratos com hipercinesia anfetamínica. **Resumos do XI Congresso de Iniciação Científica da Universidade Estadual Paulista**, Botucatu, p. 49, 1999.
- UGA, D. A.; DIAS, A. C.; PAULA, H. M. G.; HOSHINO, K. Hiperatividade locomotora em ratos com lesão do núcleo mediano da rafe: um modelo experimental de transtorno obsessivo-compulsivo?. **Resumos do XII Congresso de Iniciação Científica da Universidade Estadual Paulista**, São José do Rio Preto, p. 311, 2000.
- VALLE, A. C. – **Estudo comparativo de algumas manifestações equivalentes do alerta vigil e do sono dessincronizado do rato**. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1992.
- VERGNES, M.; MARESCAUX, C.; MICHELETTI, G.; REIS, J.; DEPAULIS, A.; RUMBACH, L.; WARTER, J. M. Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: a model of generalized non-convulsive epilepsy. **Neurosc. Lett.**, v. 33, p. 97-101, 1982.
- VERGNES, M.; MARESCAUX, C.; DEPAULIS, A.; MICHELETTI, G.; WARTER, J. Ontogeny of spontaneous petit mal-like seizures in Wistar rats. **Developmental Brain Research**, v. 30, p. 85-87, 1986.
- VERGNES, M.; MARESCAUX, C.; DEPAULIS, A.; MICHELETTI, G.; WARTER, J. M. Spontaneous spike and wave discharges in thalamus and cortex in a rat model of genetic petit mal-like seizures. **Experimental Neurology**, v 96, p. 127-136, 1987.
- VERGNES, M.; MARESCAUX, C.; BOEHRER, A.; DEPAULIS, A. Are rats with genetic absence epilepsy behaviorally impaired? **Epilepsy Research**, v. 9, p. 97-104, 1991.

VISSOTO, F.; DIAS, A.C.; HOSHINO, K. Exacerbação de descargas eletrocorticais de pequeno mal de ausência em ratos pela administração de cloridrato de tiazina. **Resumos do XII Congresso de Iniciação Científica da Universidade Estadual Paulista**, São José do Rio Preto, p. 311, 2000.

YAMAGUCHI, S. E KOBAYASHI, S. Contributions of the Dopaminergic System to Voluntary and Automatic Orienting of Visuospatial Attention. **The Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 5, p. 1869-1878, 1998.

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](#)