



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

**PROVOCAÇÃO SOCIAL E COMPORTAMENTO AGRESSIVO: ENVOLVIMENTO
DOS RECEPTORES 5-HT_{1A} E 5-HT_{1B} NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL**

LÍGIA ALINE CENTENARO

Porto Alegre, 2008

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

**PROVOCAÇÃO SOCIAL E COMPORTAMENTO AGRESSIVO: ENVOLVIMENTO
DOS RECEPTORES 5-HT_{1A} E 5-HT_{1B} NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL**

LÍGIA ALINE CENTENARO

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Neurociências, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Rosa M. M. de Almeida

Co-Orientador: Prof. Dr. Aldo Bolten Lucion

Porto Alegre, 2008

*"Aos animais utilizados em experimentos,
os principais colaboradores na
busca do conhecimento".*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao *meu Pai*, que me ensinou desde pequena a lutar por todos os meus sonhos. Agradeço pelos abraços carinhosos na hora da chegada e da despedida, por todo amor demonstrado e especialmente pelo seu imenso esforço na busca da nossa felicidade. Também agradeço à *minha querida Mãe*, por sempre ter confiado em mim e pelo incentivo nessa caminhada. Obrigada pela incansável disponibilidade em ajudar e imensa generosidade. Saiba que senti tua presença em todos os momentos difíceis, apesar da distância. Tudo o que sou, devo inteiramente a vocês dois. Amo vocês do fundo do coração.

Aos meus irmãos, *Idagel e Alberto*, que sempre me apoiaram e incentivaram em todos os momentos. Obrigada pelo carinho.

Ao *Celo*, por estar sempre ao meu lado, me estendendo a mão em todos os momentos de dificuldades e se preocupando com a minha felicidade. Agradeço desde o início: pela ajuda em conhecer um orientador, pelos cafés no final da tarde, pelos risos, pelas flores, pela companhia aos sábados para ir até a Unisinos, pelo ombro amigo, pelos bilhetinhos, por cada demonstração de carinho. Obrigada pelo seu amor sincero. “Você é assim, um sonho pra mim...”

À minha irmã de coração, *Lidiane*, pelo imenso carinho, por todo incentivo e, especialmente, por ser essa pessoa corajosa e sincera. Torço muito por você e agradeço a Deus pela dádiva da sua companhia. Também agradeço à *Cristine e Angélica* pela grande amizade e convivência nos momentos de risos e de angústias.

À professora *Rosa Maria Martins de Almeida* pela confiança, pelos ensinamentos e orientações, mas acima de tudo pela oportunidade concedida.

Ao professor *Aldo Bolten Lucion* por seu exemplo de profissionalismo, pela grande dedicação à vida acadêmica e por toda a transmissão de conhecimento.

A todos os *professores* do Programa de Pós-Graduação em Neurociências, agradeço pelos ensinamentos que me foram passados e que vou levar comigo na caminhada profissional.

À minha querida *Nicole*, companheira leal e fiel durante a realização deste trabalho, mas também minha grande amiga e incentivadora.

À *Karin* e a *Morgana*, minhas colegas de laboratório da Unisinos, pessoas especiais que me acompanharam durante essa trajetória.

Ao meu grande amigo *Dirson*, pelo sorriso franco, pelo companheirismo, pelo exemplo de pessoa que és. Tenho orgulho de ter te conhecido.

Aos meus colegas de laboratório da UFRGS, *Karin, Anelise, Rosana, Ana Raquel, Camila, Fabiana, Silvana, Marcelo H., Patrícia, Caroline, Charlis, Marcel, Ximena, Bruno, Marcinha e Vanise* por todo auxílio e pelos bons momentos vividos. Em especial, gostaria de agradecer a *Ana Lúcia Cecconelo*, pela disponibilidade em ajudar e também por todo o ensinamento.

Aos amigos *Osni e Natália*, também colegas do laboratório da UFRGS, pela amizade sincera e pelo carinho. Vocês são pequeninos, mas tem um coração enorme. Talvez nem tenham percebido, mas aprendi muito com as suas atitudes.

Aos colegas de Pós-graduação, *Jocemar, Patrícia, Rafaela, Simone e Márcio* pela convivência, conselhos e especialmente pela amizade verdadeira nos momentos de dificuldade.

Ao pessoal da secretaria, *Andréa, Beti e Fábio*, sempre dispostos a ajudar.

Ao *CNPq* pelo auxílio econômico que tornou possível a realização deste trabalho.

Por fim, agradeço em especial a *Deus*, pelas pessoas maravilhosas que colocou em minha vida e principalmente por ter me dado força e coragem para alcançar mais essa conquista.

"A calma é o caminho."

Marcelo Alves de Souza

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	viii
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	14
2 HIPÓTESE	27
3 OBJETIVOS	28
3.1 Objetivo geral.....	28
3.2 Objetivos específicos.....	28
4 MÉTODOS E RESULTADOS	29
4.1 Artigo - Lígia Aline Centenaro, Karin Vieira, Nicole Zimmemann, Klaus Alexander Miczek, Aldo Bolten Lucion, Rosa Maria Martins de Almeida. Social instigation and aggressive behavior in mice: role of 5-HT _{1A} and 5-HT _{1B} receptors in the prefrontal cortex. .	29
5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	61
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

LISTA DE ABREVIATURAS

DISSERTAÇÃO

CP-93,129 – 1,4 – Dihydro - 3 - [1,2,3,6 - tetrahydro - 4 - pyridinyl] - SH – pyrrolo [3,2 - b] pyridin - 5 - one dihydrochloride

LCR – Líquido céfalo-raquidiano

MAO – Monoamina oxidase

PAG – Substância cinzenta periaquedutal

pCPA – *para*-clorofenilalanina

SB-224,289 – (2,3,6,7 - Tetra - hydro - 1' - methyl - 5 - [2' - methyl - 4' - [(5 - methyl - 1,2,4 - oxadiazole - 3 - yl) biphenyl - 4 - yl] carbonyl) furo [2,3 - f] - indole - 3 - spiro- 4' - piperidine oxalate

TFMPP – (1 - (3 - trifluoromethylphenyl) piperazine)

WAY-100,635 – (N - [2 - [4 - (2 - methoxyphenyl) - 1 - piperazinyl] ethyl] - N - (2, pyridinyl) cyclohexanecarboxamide trihydrochloride

5,7-DHT – 5,7 - diidroxitriptamina

5-HIAA – Ácido 5 - hidroxindoleacético

5-HT – Serotonina ou 5 - Hidroxitriptamina

5-HTP – 5 - hidroxí - triptofano

5-HTT – Transportador de serotonina

8-OH-DPAT – 8 - hydroxy - 2 - (di-*n*-propylamino) tetralin hydrobromide

ARTIGO

ANOVA – Analisis of Variance

CP-93,129 – 1,4 – Dihydro - 3 - [1,2,3,6 - tetrahydro - 4 - pyridinyl] - SH – pyrrolo [3,2 - b] pyridin - 5 - one dihydrochloride

CP-94,253 – (5 - propoxy - 3 - (1,2,3,6 - tetrahydro - 4 - pyridinyl) - 1H - pyrrolo [3,2 - b] pyridine)

CSF – Cerebrospinal fluid

GR-127,935 – (*N* - [4 - methoxy - 3 - (4,methyl - 1 - piperazinyl) phenyl] - 2 - methyl - 4' - (methyl - 1,2,4 - oxadiazol - 3 - yl) - [1,1 - biphenyl] - 4 - carboxamide)

PAG – Gray periaqueductal substance

PFA – Paraformaldehyde

S-15535 – (4 - (benzodioxan - 5- yl) 1 - (indan - 2 - yl) piperazine)

SB-224,289 – (2,3,6,7 - Tetra - hydro - 1' - methyl - 5 - [2' - methyl - 4' - [(5 - methyl - 1,2,4 - oxadiazole - 3 - yl) biphenyl - 4 - yl]] carbonyl) furo [2,3 - f] - indole - 3 - spiro- 4' - piperidine oxalate

SEM – Standard error of the mean

VO PFC – Ventral orbitofrontal cortex

WAY-100,635 – (*N* - [2 - [4 - (2 - methoxyphenyl) - 1 - piperazinyl] ethyl] - *N* - (2, pyridinyl) cyclohexanecarboxamide trihydrochloride

5-HIAA – Ácid 5 - hidroxindoleacetic

5-HT – Serotonin ou 5 – Hidroxitriptamine

8-OH-DPAT – 8 - hydroxy - 2 - (di-*n*-propylamino) tetralin hydrobromide

LISTA DE FIGURAS

DISSERTAÇÃO

Figura 1. Protocolo de provocação social	18
Figura 2. Subtipos de receptores serotoninérgicos (autoreceptores e heteroreceptores e sua possível localização neuronal	24

ARTIGO

Figure 1. The effects of social instigation on aggression in the resident male mice	55
Figure 2. A Photomicrograph showing the correct placement of guide cannula and injection at VO PFC region. B, C Schematic representation of successive coronal sections of the mouse brain showing the histological verification of injection placement in the ventral orbital frontal cortex	56
Figure. 3 Effects of 5-HT _{1A} receptor agonist and antagonist on instigation-heightened aggression.....	57
Figure 4. Effects of 5-HT _{1B} receptor agonist and antagonist on instigation-heightened aggression.....	58
Figure 5. Duration of motor activities (A rearing and B grooming) after 5-HT _{1A} and 5-HT _{1B} receptor agonist microinjections.....	59

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Table 1. Frequency of aggressive and duration of non-aggressive behaviors (in seconds) after microinjection of 5-HT _{1A} and 5-HT _{1B} receptor agonists (8-OH-DPAT and CP-93,129 respectively)	60
Table 2. Frequency of aggressive and duration of non-aggressive behaviors (in seconds) after microinjection of 5-HT _{1A} and 5-HT _{1B} receptor antagonists (WAY-100,635 and SB-224,289, respectively) into VO PFC, before microinjection of vehicle or 5-HT _{1A} and 5-HT _{1B} receptor agonists (8-OH-DPAT and CP-93,129, respectively)	60

RESUMO

A provocação social é um método utilizado em animais de laboratório para a indução de elevados níveis de agressividade, produzindo padrões comportamentais semelhantes ao de indivíduos violentos. Estudos prévios utilizando drogas que atuam seletivamente sobre os receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} demonstraram uma redução pronunciada no comportamento agressivo. Um dos mais importantes sítios de ação para esses agentes serotoninérgicos é o córtex pré-frontal, uma região cerebral particularmente relevante no controle inibitório da agressividade e da impulsividade. O objetivo do presente estudo foi verificar os possíveis efeitos anti-agressivos da microinjeção de 8-OH-DPAT e CP-93,129 (agonistas específicos dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, respectivamente) na região ventro orbital do córtex pré-frontal de camundongos machos provocados socialmente. Para confirmar a especificidade do receptor, antagonistas 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} (WAY-100,635 e SB-224,289, respectivamente) também foram microinjetados na mesma região cerebral. 8-OH-DPAT na dose de 1.0 µg reduziu significativamente a frequência de mordidas. A menor dose de CP-93,129 (0.1 µg) também diminuiu o número de mordidas e de ataques laterais. Tais efeitos anti-agressivos não foram acompanhados por alterações no restante do repertório comportamental. A participação específica desses receptores foi verificada pela reversão dos efeitos com a utilização de WAY-100,635 (10.0 µg) e SB-224,289 (1.0 µg). Nossos resultados confirmam o envolvimento da região VO CPF e dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} na modulação de altos níveis de agressividade, sem conseqüentes alterações em outras rotinas motoras.

PALAVRAS CHAVE

Agressão; Provocação social; Serotonina; Receptores 5-HT_{1A}; Receptores 5-HT_{1B}, Região ventro orbital do córtex pré-frontal.

ABSTRACT

Social instigation is used in rodents to induce high levels of aggression, a pattern of behavior similar to that of violent individuals. This procedure consists of a brief exposure to a provocative stimulus male, before direct confrontation with an intruder. Studies using 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonist receptors show a reduction in aggressive behavior. An important site of action for these drugs is the ventral orbito frontal cortex (VO PFC), an area of the brain which is particularly relevant in the inhibitory control of aggressiveness and impulsiveness. The objective of the present study was to assess the anti-aggressive effects of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonist receptors (8-OH-DPAT and CP-93,129) on the VO PFC of socially provoked male mice. To confirm the specificity of the receptor, 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} antagonist receptors (WAY-100,635 and SB-224,289) were microinjected into the same area, in order to reverse the agonist effects. 8-OH-DPAT at 1.0 µg dose reduced the frequency of attack bites. The lowest dose of CP-93,129 (0.1 µg) also decreased the number of attack bites and lateral threats. The anti-aggressive effects were not accompanied by impairment of non-aggressive activities. Specific participation of the 1A and 1B receptors was verified by reversal of anti-aggressive effects using selective antagonists WAY-100,635 (10.0 µg) and SB-224,289 (1.0 µg). In conclusion, the decrease in aggressiveness observed with microinjections of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists into the VO PFC of socially provoked mice, supports the hypothesis that activation of these receptors modulates high levels of aggression in a behaviorally specific manner.

KEYWORDS

Aggression; Social instigation; Serotonin; 5-HT_{1A} receptor; 5-HT_{1B} receptor; Prefrontal cortex

1 INTRODUÇÃO

Do ponto de vista biológico, a agressividade pode ser considerada como um comportamento adaptativo, quando empregada para uma função específica como, por exemplo: para assegurar o acesso à comida, garantir lugares seguros para a sobrevivência, proteger a prole ou em um contexto reprodutivo (TINBERGEN, 1951). Entretanto, a agressão em humanos é vista como um problema de saúde pública e para o sistema criminal, pois resulta em prejuízos e danos a outras pessoas, sendo esse problema bastante agravado pelo fato de que não existem opções adequadas de tratamento (VOLAVKA, 1995).

Dessa forma, o dilema das pesquisas envolvendo o comportamento agressivo baseia-se em dois objetivos opostos: evitar danos e lesões tanto quanto for possível e, ao mesmo tempo, estudar os fenômenos comportamentais que representam de forma válida a essência biológica do comportamento agressivo (MICZEK, 2001).

Sugere-se que existem pelo menos dois tipos de agressão: 1) a premeditada ou instrumental e 2) a agressão impulsiva ou reativa (BARRAT *et al.*, 1999; BLAIR, 2004). A agressão premeditada envolve um planejamento antes da ação e tem um propósito definido. Esse comportamento tipicamente produz um ganho para o agressor, como por exemplo: um aumento do “status” em uma hierarquia social (BERKOWITZ, 1993; BLAIR, 2004). Na agressão impulsiva, eventos ameaçadores, frustrações ou provocações geram o comportamento agressivo, produzindo também raiva e irritação (BLAIR, 2004,). Esse segundo tipo de agressão é iniciado sem qualquer objetivo ou recompensa (BLAIR, 2004).

A impulsividade é um conceito multidimensional que incorpora a falha na inibição da resposta, o processamento rápido da informação, busca de novidades e intolerância ao atraso de um reforço (BARRAT, 1985, 1994; HORN, 2003). Esse termo é usualmente empregado para descrever comportamentos mal-adaptados que se caracterizam por serem

arriscados, prematuramente concebidos, impróprios para a situação e que geralmente resultam em conseqüências desagradáveis (DARUNA e BARNES, 1993; EVENDEN, 1999). Em contrapartida, atitudes impulsivas que culminam em resultados positivos podem ser vistas como indicadores de atrevimento, rapidez, espontaneidade, e coragem (DARUNA e BARNES, 1993; EVENDEN, 1999).

Em geral, comportamento agressivo, tentativas de suicídio e violência são relacionados com um prejuízo no controle impulsivo (PLUTCHIK e VAN PRAAG, 1989, 1995; HORN, 2003).

Uma parte considerável do conhecimento atual sobre a etiologia, neurobiologia e, particularmente, farmacologia da agressividade e impulsividade em humanos é baseado em modelos experimentais de agressão em animais (DE BOER e KOOLHAAS, 2005).

Ratos e primatas são espécies que vivem socialmente e formam uma hierarquia social (BARNETT, 1975, 2005; DE ALMEIDA *et al.*, 2005). O comportamento agressivo nesses animais é freqüentemente observado durante a formação dessa dominância hierárquica, principalmente durante o período pré-puberdade (STEINIGER, 1950; BERNSTEIN e GORDON, 1974; DE ALMEIDA *et al.*, 2005). Além disso, as fêmeas também podem tornar-se agressivas especificamente no período pós-parto. A agressividade nas fêmeas lactantes tem como objetivo defender a prole e é similar a dos machos dominantes em colônias (MOS *et al.*, 1989; BLANCHARD e BLANCHARD, 1990; LUCION e DE ALMEIDA, 1996).

O comportamento agressivo de camundongos é usualmente conhecido como territorial. Esses animais demarcam, patrulham e guardam seu ambiente, iniciando confrontos na presença de um intruso (VON HOLST, 1969; CRAWLEY *et al.*, 1975; DE ALMEIDA *et al.*, 2005). Devido a esse fato, pesquisas experimentais realizadas com esses animais utilizam frequentemente um protocolo experimental baseado no confronto direto entre machos

residentes contra intrusos (MICZEK e O'DONNEL, 1978; CRAWLEY *et al.*, 1975; DE ALMEIDA *et al.*, 2005).

A análise das frequências, duração, latência e padrões temporais e sequenciais de todos os comportamentos e posturas observados nos diferentes tipos de animais fornece um quadro detalhado do comportamento agressivo ofensivo e defensivo (MICZEK e O'DONNEL, 1978; MICZEK *et al.*, 2004).

De acordo com OLIVIER e OORSCHOT (2005), devido ao grande interesse no desenvolvimento de drogas que atuam seletivamente sobre a agressividade, vários paradigmas comportamentais relativos à agressão foram criados. Níveis excessivos de comportamento agressivo em animais de laboratório são obtidos principalmente através de quatro modelos experimentais: 1) farmacológicos (aumento da agressão pelo álcool), 2) comportamentais (agressão induzida por frustração), 3) ambientais (instigação ou provocação social) ou 4) por seleção genética (DE BOER e KOOLHAAS, 2005).

Em relação à utilização do álcool, sabe-se que a administração em doses baixas a moderadas promovem um aumento significativo da agressividade, sendo esse efeito observado somente em alguns indivíduos (MICZEK *et al.*, 1992, 1998; MICZEK e DE ALMEIDA, 2001). Em camundongos, por exemplo, ocorre um aumento do comportamento agressivo em 20% dos animais após o tratamento com uma dose de 1.0 g/kg de etanol (VAN ERP e MICZEK, 1997; FISH, FACCIDOMO e MICZEK, 1999). Porém, quando administrado em altas doses, o álcool pode reduzir a agressão em muitas espécies animais devido aos seus efeitos sedativos (KRSIAK e BORGESOVA, 1973; SMOOTHY e BERRY, 1983; DE ALMEIDA *et al.*, 2005).

Uma frustração gerada pela descontinuidade de um reforço também é um método eficiente para motivar e aumentar o comportamento agressivo (DOLARD *et al.*, 1939; AMSEL e ROUSSEL, 1952; AZRIN *et al.*, 1966; THOMPSON e BLOOM, 1966; KELLY,

1974; DE ALMEIDA e MICZEK, 2002). Diferentes espécies de animais podem exibir surtos de agressividade após a extinção de uma recompensa programada, incluindo ratos, camundongos, pombos e macacos (THOMPSON e BLOOM, 1966; CHEREK e PICKENS, 1970; CAPRARA, 1982; EVENDEN e RYAN, 1996; DE ALMEIDA e MICZEK, 2002). Indivíduos diferem na maneira de aceitar a interrupção de um reforço esperado. Essa “tolerância relativa” determina as quantidades variáveis de agressão observadas após uma frustração (CHEREK e PICKENS, 1970; DE ALMEIDA e MICZEK, 2002).

Por fim, a provocação social também é um protocolo experimental utilizado em roedores para aumentar os níveis de agressividade. Para a realização desse modelo, machos são mantidos em pares com uma fêmea, dentro de uma caixa residência por um determinado período. Nessas condições, o macho torna-se o “territorial ou residente” (OLIVIER e OORSCHOT, 2005). Para a indução de níveis elevados de agressão é realizada uma exposição prévia do animal residente a um oponente “instigador”, que permanece protegido atrás de um anteparo. Depois disso, um intruso é colocado na caixa do animal residente, sem nenhuma proteção, permitindo o confronto direto entre eles (POTEGAL, 1991). Em geral, hamsters, camundongos e ratos iniciam os ataques com uma latência muito curta e com alta frequência quando são testados com um intruso em suas caixas ou em um ambiente não-familiar, depois de terem sido previamente provocados na presença de um instigador (POTEGAL, 1991; FISH *et al.*, 1999; DE ALMEIDA e MICZEK, 2002).

Níveis elevados de agressão são observados em relação ao “instigador” ou a outro oponente, presumivelmente devido ao “despertar da agressão” ou “prontidão do ataque” (DE ALMEIDA *et al.*, 2005). Além disso, a provocação social não interfere sobre outras atividades como a locomoção, comportamento sexual e alimentação (LAGERSPETZ e HAUTOJARVI, 1967; POTEGAL e TENBRINK, 1984; POTEGAL, 1991).

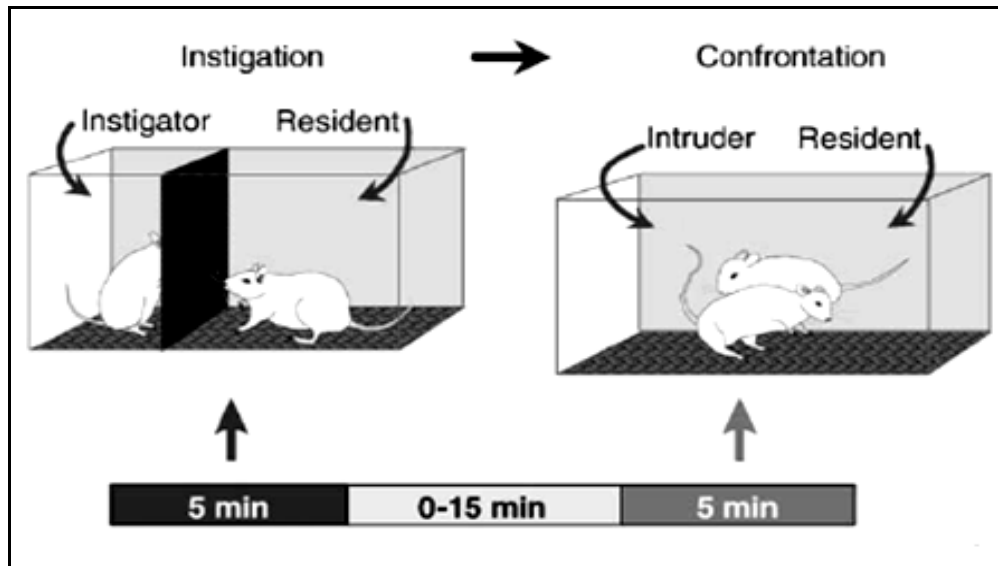


Figura 1. Protocolo da provocação social (DE ALMEIDA *et al.*, 2005).

A agressividade é um comportamento primitivo, mas altamente conservado, e é razoável esperar que os mecanismos moleculares relacionados com a agressão como neurotransmissores, hormônios, citocinas, enzimas, fatores de crescimento e moléculas sinalizadoras, sejam similares entre os vertebrados (NELSON e CHIAVEGATTO, 2001). Assim, aspectos específicos do comportamento agressivo de cada espécie poderiam resultar da inserção de moléculas novas em um circuito neural pré-existente (NELSON e CHIAVEGATTO, 2001).

Postula-se que o sistema responsável pela cognição social e pela modulação da agressão envolva o córtex pré-frontal, além de áreas da amígdala medial que enviam projeções através da estria terminal para o hipotálamo e dele para a porção dorsal da substância cinzenta periaquedutal (PAG) (BLAIR E CIPOLOTTI, 2000). Esse sistema é organizado de uma maneira hierárquica, sendo que a agressão evocada na amígdala é dependente da integridade funcional do hipotálamo medial e da PAG, enquanto a agressão evocada pela PAG não é dependente da integridade funcional da amígdala (GREGG e SIEGEL, 2001; BLAIR, 2004).

O circuito descrito é responsável pela resposta comportamental dos animais frente a uma ameaça (BLAIR, 2004). Baixos níveis de estimulação advindos de uma ameaça distante geram um comportamento de congelamento; níveis mais altos de intimidação fazem com que o animal tente escapar do ambiente; finalmente, níveis intensos de uma atitude ameaçadora, em um ambiente onde a fuga é impossível, levam o animal a exibir uma agressão reativa (BLANCHARD, BLANCHARD E TAKAHASHI, 1977).

Tanto a amígdala quanto o córtex pré-frontal desempenham diferentes papéis na modulação da circuitaria neural envolvida na agressão (BLAIR, 2004). A amígdala pode aumentar ou diminuir a responsividade do sistema sub-cortical relacionado com a agressividade, dependendo do ambiente social em que o animal está inserido; portanto, lesões na amígdala podem aumentar ou diminuir a probabilidade de uma agressão reativa (DAVIS, 2000; FUNAYAMA *et al.*, 2001; RAMAMURTHI, 1988; VAN ELST *et al.*, 2000; ZAGRODZKA *et al.*, 1998). Por outro lado, o controle pelo córtex pré-frontal ocorre em função de indícios sociais e emocionais, além do conhecimento de normas culturais e da posição hierárquica dos outros indivíduos (BLAIR, 2004).

Além do seu papel no controle do comportamento inibitório em geral, principalmente do comportamento agressivo e impulsivo (BLAIR, 2001; CARDINAL *et al.*, 2004; SEGUIN, 2004; SPINELLA, 2004; KHERAMIN *et al.*, 2005), o córtex pré-frontal também regula outras classes de comportamentos afetivos e motivacionais em roedores, primatas e humanos (MORGAN e LEDOUX, 1995; WALL e MESSIER, 2000; WALL *et al.*, 2003). Mais especificamente, estudos sugerem que as regiões medial e orbital do córtex pré-frontal estão mais relacionadas com a modulação da agressão, enquanto o córtex pré-frontal dorsolateral parece ter apenas um pequeno envolvimento (GRAFMAN *et al.*, 1996; BLAIR, 2004). Em contrapartida, a área infralímbica do córtex pré-frontal está associada com os

efeitos da ansiedade e com funções cognitivas, como a atenção e memória (WALL e MESSIER, 2002; DALLEY *et al.*, 2004).

Crianças e adultos com lesões no córtex pré-frontal medial e orbital demonstram pouco controle sobre suas emoções, apresentam um risco maior de expressar comportamentos agressivos e não se preocupam com as conseqüências de suas ações (GRAFMAN *et al.*, 1996; ANDERSON *et al.* 1999; DAVIDSON, 2000; BEST, WILLIANS E COCCARO, 2002). Além disso, várias condições psiquiátricas são relacionadas com um prejuízo geral do córtex pré-frontal, especialmente devido ao fato desses indivíduos serem incapazes de inibir atitudes agressivas e impulsivas. Assassinos mostram uma redução geral do metabolismo de glicose no córtex pré-frontal (RAINE *et al.*, 1994; BEST, WILLIANS E COCCARO, 2002). Pacientes com transtorno de personalidade que apresentam agressão impulsiva mostram uma redução de 11% no volume de substância cinzenta no córtex pré-frontal (RAINE, 2000; BEST, WILLIANS E COCCARO, 2002).

A agressão impulsiva pode estar relacionada com uma disfunção das projeções inibitórias do córtex pré-frontal, mais especificamente das regiões orbital e medial para a amígdala, que pode ser resultante de uma anormalidade neuroquímica envolvendo a serotonina (5-HT) (DAVIDSON, 2000; BEST, WILLIANS e COCCARO, 2002). Essa afirmação baseia-se no fato de que indivíduos exibindo um comportamento agressivo impulsivo possuem uma atividade serotoninérgica pré- e pós-sináptica reduzida (LINNOILA *et al.*, 1983; COCCARO *et al.*, 1989; VIRKKUMEN *et al.*, 1994), sendo geralmente tratados para a redução desses sintomas com fármacos que inibem a recaptação de 5-HT (COCCARO e KAVOUSSI, 1997; BEST, WILLIANS e COCCARO, 2002). Além disso, sabe-se que o córtex pré-frontal contém uma alta densidade de receptores serotoninérgicos, mais especificamente o 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, e é um dos locais de ação mais importantes para ação de drogas serotoninérgicas (BEST, WILLIANS e COCCARO, 2002).

Há mais de 40 anos postula-se que o sistema serotoninérgico é essencial no controle da agressividade (BOER e KOOLHAAS, 2005). O grande dogma na relação entre a serotonina e a agressão consiste na idéia de que baixos níveis desse neurotransmissor estariam associados com o aumento no comportamento agressivo (OLIVIER e OORSCHOT, 2005). Essa relação inversa é baseada principalmente em estudos anteriores, nos quais as concentrações de serotonina no encéfalo foram reduzidas por agentes neurotóxicos, como a *para*-clorofenilalanina (pCPA) ou 5,7-diidroxitriptamina (5,7-DHT). Além disso, mensurações da atividade serotoninérgica no líquido céfalo-raquidiano (LCR) de humanos baseadas nos níveis do principal metabólito da serotonina, o ácido 5-hidróxiindoleacético (5-HIAA), confirmaram esse conceito e, apesar de várias críticas a respeito dos parâmetros utilizados nesses estudos, essa medida foi por muitos anos à única que refletia (indiretamente) o estado funcional do sistema serotoninérgico (OLIVIER e OORSCHOT, 2005).

Estudos posteriores baseados nas diferenças entre indivíduos altamente agressivos e indivíduos pouco agressivos, mostraram uma correlação positiva entre o nível de agressão (alto ou baixo) e a concentração basal de 5-HT e 5-HIAA, contrariando uma possível relação inversa entre a propensão a ter um comportamento agressivo e déficits de serotonina (YODYINGYUAD *et al.*, 1985; VOLAVKA *et al.*, 1990; VAN DER VEGT *et al.*, 2003; DE ALMEIDA *et al.*, 2005).

Acredita-se também que exista uma forte influência do sistema serotoninérgico sobre a impulsividade, particularmente quando associada à agressão (EVENDEN, 1999; VAN ERP e MICZEK, 2000; FAIRBANKS *et al.*, 2001; DALLEY, 2002). Muitos estudos têm correlacionado tendências impulsivas com uma deficiência na função serotoninérgica e, semelhantemente, essa conclusão é baseada em medidas relativamente indiretas, como concentrações de 5-HIAA no LCR, atividade serotoninérgica plaquetária, e efeitos

comportamentais e neuroendócrinos relativamente seletivos para agentes serotonérgicos (DALLEY, 2002).

Antidepressivos como o inibidor não seletivo da monoaminoxidase (enzima que degrada a serotonina – Monoamina oxidase MAO), trancipromina e inibidores seletivos da recaptação de serotonina como a fluoxetina (COCCARO et al., 1990; CORNELIUS et al., 1991; MARKOVITZ, 1995; EVENDEN, 1999) e sertralina (KAVOUSSI et al., 1994; EVENDEN, 1999) são utilizados clinicamente no controle da agressividade e da impulsividade. O mecanismo de ação desses fármacos baseia-se na estabilização dos níveis de serotonina (EVENDEN, 1999).

O aminoácido essencial triptofano é o substrato para a produção da serotonina. A síntese desse neurotransmissor ocorre em duas etapas; primeiramente, o triptofano é convertido em 5-hidroxi-triptofano (5-HTP) pela enzima triptofano hidroxilase. Essa etapa é considerada o passo limitante para sua síntese, pois depende dos níveis de triptofano encontrados no fluido extracelular que banha os neurônios. Subseqüentemente, o 5-HTP é rapidamente descarboxilado pela enzima 5-HTP descarboxilase, produzindo-se então a serotonina (5-Hidroxitriptamina ou 5-HT). Após ser liberada na fenda sináptica, a serotonina é rapidamente removida pelo seu transportador específico (5-HTT), sendo transportada para uma vesícula sináptica ou degradada pela enzima monoamina oxidase (MAO) (BOULLOSA E LOPEZ-MATO, 1995; BEAR, CONNORS e PARADISO, 2002).

A serotonina ocupa um lugar de destaque entre os diferentes tipos de neurotransmissores por estar envolvida em numerosas funções fisiológicas, incluindo a ingestão alimentar, termorregulação, regulação do ciclo circadiano, locomoção, comportamento sexual, memória, vigília, nocicepção e migração neuronal (WILKINSON e DOURISH, 1991; PARENT *et al.*, 1981; STEINBUSCH, 1981; SARI, 2004). Além disso,

esse neurotransmissor também está relacionado com muitas doenças psiquiátricas como a depressão, ansiedade e agressividade (SLEIGHT *et al.*, 1991; SARI, 2004).

O sistema serotoninérgico contém um limitado, mas bem definido número de células (OLIVIER E OORSCHOT, 2005). Os corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos (soma) estão localizados principalmente na região do tronco cerebral, mais especificamente nos núcleos da Rafe, e se projetam para todas as regiões encefálicas (PARENT, DESCARRIES E BEAUDET, 1981; STEINBUSCH, 1981).

A multiplicidade de funções fisiológicas e comportamentais nas quais a serotonina está envolvida é ligada, em parte, a sua larga distribuição no sistema nervoso central (SNC) e pela sua diversidade de receptores (SARI, 2004). Mais de 14 subtipos de receptores serotoninérgicos têm sido determinados por técnicas moleculares e farmacológicas, sendo classificados em 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, (citado anteriormente), 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT₆, e 5-HT₇. Os receptores 5-HT fazem parte de duas famílias extensas - receptores acoplados à proteína G e canais iônicos dependentes de ligantes. Os receptores 5-HT_{1,2,4,5,6, e 7} são acoplados à proteína G e ativam as cascatas da adenilato ciclase e fosfatidinositol, enquanto os receptores 5-HT₃ são canais iônicos (SARI, 2004; OLIVIER e OORSCHOT, 2005).

Os receptores 5-HT_{1A} são chamados de auto-receptores somatodendríticos quando localizados pré-sinápticamente como, por exemplo, nos neurônios serotoninérgicos dos núcleos da Rafe (ZIFA e FILLION, 1992). Da mesma forma, os receptores 5-HT_{1B} também são considerados auto-receptores quando estão presentes no neurônio pré-sináptico, mas eles diferem dos receptores 5-HT_{1A} por serem encontrados no terminal axonal e não na região do corpo celular (ZIFA e FILLION, 1992; BOSCHERT *et al.*, 1994). Adicionalmente, tanto os receptores 5-HT_{1A} quanto os receptores 5-HT_{1B} são encontrados pós-sinápticamente, sendo considerados heteroreceptores devido ao fato de estarem presentes em terminais axonais de

neurônios não-serotonérgicos. Além disso, os receptores 5-HT_{1B} encontrados em ratos e camundongos são funcionalmente homólogos aos receptor 5-HT_{Dβ} encontrado em humanos, diferindo apenas por um único aminoácido (asparagina versus treonina) no sétimo domínio transmembrana do receptor (SCHLICKER, 1997; SARI, 2004). Os demais receptores serotonérgicos são encontrados pós-sinápticamente (BONAVENTURA *et al.*, 1998).

Acredita-se que a atividade de um neurônio serotonérgico é regulada pelos auto-receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, além dos transportadores de serotonina 5-HTT (PIÑEYRO e BLIER, 1999). Os auto-receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} quando ativados inibem o disparo do neurônio e, conseqüentemente, a liberação de serotonina. Além disso, a ativação de auto-receptores 5-HT_{1B} nos terminais sinápticos também contribui para a regulação do disparo celular, levando a uma inibição direta da liberação de serotonina. Os transportadores 5-HTT, encontrados nos terminais axonais, corpos celulares e dendritos são os responsáveis pela recaptação da serotonina liberada na fenda sináptica, um mecanismo muito importante para restaurar as condições neuronais de repouso, permitindo um novo disparo e evitando uma superestimulação dos receptores (OLIVIER E OORSCHOT, 2005).

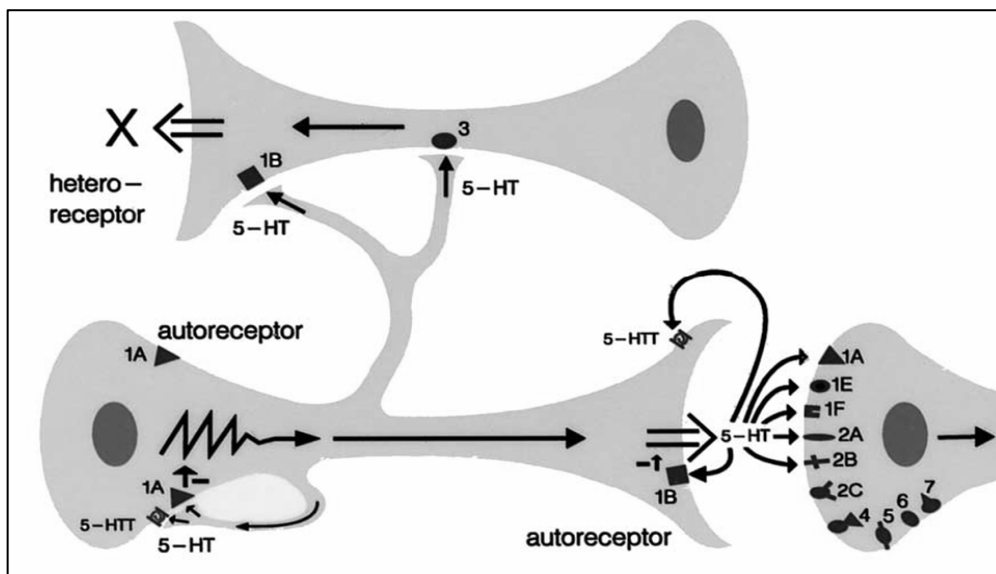


Figura 2. Subtipos de receptores serotonérgicos (autoreceptores e heteroreceptores) e sua possível localização neuronal (OLIVIER e OORSCHOT, 2005).

A interação desses processos modulatórios leva a um padrão de disparo finamente regulado dos neurônios serotoninérgicos. Todavia, é indispensável levar em consideração o fato de que outros sistemas (GABA-érgico, noradrenérgico, colinérgico, glutamatérgico, dopaminérgico e outros) também influenciam os neurônios serotoninérgicos e que é a interação de todos que determina os resultados funcionais (PIÑEYRO e BLIER, 1999; ADELL *et al.*, 2002; OLIVIER E OORSCHOT, 2005).

Estudos farmacológicos utilizando agonistas dos receptores 5-HT_{1A/1B} e antagonistas dos receptores e 5-HT_{2A/C} mostraram uma redução do comportamento agressivo em várias espécies animais, incluindo humanos (TOMPKINS *et al.*, 1980; BENTON *et al.*, 1983; FLANNELLY *et al.*, 1985; PARMIGIANI *et al.*, 1989; COCCARO, GABRIEL e SIEVER, 1990; NIKULINA, 1991; OLIVIER e MOS, 1992; SANCHEZ *et al.*, 1993; BELL e HOBSON, 1994; SANCHEZ e HYTTEL, 1994; OLIVIER *et al.*, 1995; SANCHEZ, ARNT e MOLTZEN, 1996; DE ALMEIDA e LUCION, 1997; JOPPA, ROWE e MEISEL, 1997; LOPEZ-MENDOZA, GUILAR-BRAVO e SWANSON, 1998; DE ALMEIDA *et al.*, 2001; OLIVIER, 2001; DE ALMEIDA e MICZEK, 2002; OLIVIER, 2004; KNYSHEVSKI *et al.*, 2005). Todavia, de maneira semelhante aos tratamentos farmacológicos utilizados atualmente na prática clínica, esses agonistas dos receptores 5-HT_{1A/1B} e antagonistas dos receptores e 5-HT_{2A/C} possuíam efeitos anti-agressivos em doses que induzem sedação, inatividade motora e comportamentos estereotipados (DE BOER e KOOLHAAS, 2005).

Pesquisas posteriores empregando análises etiológicas detalhadas revelaram que agonistas mais seletivos para os receptores 5-HT_{1A} (alnespirona, S-15535, 8-OH-DPAT; DE ALMEIDA e LUCION, 1997; DE BOER *et al.*, 1999, 2000), uma mistura de agonistas dos receptores 5-HT_{1A/1B} (eltoprazine; OLIVIER *et al.*, 1995) e vários agonistas específicos dos receptores 5-HT_{1B} (CP-93, 129, CP-94, 253, anpirtolina, TFMPP e zolmitriptan; BELL e HOBSON, 1994; DE ALMEIDA *et al.*, 2001; MICZEK *et al.*, 2004; VEIGA *et al.*, 2007)

promovem uma notável inibição do comportamento agressivo sem alterar o restante do repertório comportamental (DE BOER e KOOLHAAS, 2005). Em particular, agonistas dos receptores 5-HT_{1B} mostram efeitos mais seletivos sobre o comportamento agressivo de camundongos quando comparados àqueles que agem sobre os receptores 5-HT_{1A} (MICZEK *et al.*, 2004; OLIVIER, 2004). Camundongos *knock-out* para o gene que codifica o receptor 5-HT_{1B} confirmam que esses animais possuem níveis elevados de agressividade (BOUWKNECHT *et al.*, 2001), consumindo também mais álcool e cocaína (ROCHA *et al.*, 1998). Isto sugere que este receptor, além de estar envolvido no aumento do comportamento agressivo, também está relacionado com a impulsividade (LESCH e MERSCHDORF, 2000).

O problema da especificidade comportamental, isto é, reduzir o comportamento agressivo sem comprometer outros elementos não-agressivos, bem como, o mecanismo neurobiológico exato no qual os agentes farmacológicos atuam para reduzir o comportamento agressivo (localização e sítio específico do receptor) ainda são alvos de pesquisas (OLIVIER *et al.*, 1995; MICZEK *et al.*, 1998a,b; DE BOER *et al.*, 1999; DE BOER e KOOLHAAS, 2005).

2 HIPÓTESE

O estabelecimento de uma possível correlação entre os níveis de serotonina e a ativação de receptores serotoninérgicos específicos com uma redução da agressividade, requer o entendimento de mudanças locais em regiões cerebrais responsáveis pela modulação do comportamento agressivo. Além disso, agentes terapêuticos possivelmente eficazes no manejo da violência em humanos precisam ser avaliados mediante o emprego de paradigmas experimentais que provocam níveis excessivos de agressão em animais de experimentação. Desse modo, este trabalho pretende verificar se agonistas dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, quando microinjetados especificamente no córtex pré-frontal, promovem efeitos anti-agressivos em camundongos submetidos ao protocolo de provocação social (caracterizado por elevar o comportamento agressivo). Pretende-se também confirmar a especificidade dos receptores envolvidos na modulação da agressão com a microinjeção de antagonistas seletivos dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} na mesma região encefálica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar os efeitos da microinjeção de agonistas e antagonistas dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, especificamente na região ventro orbital do córtex pré-frontal, sobre o comportamento agressivo de camundongos machos submetidos ao protocolo de provocação social.

3.2 Objetivos específicos

- Estabelecer uma curva dose-efeito sobre o comportamento agressivo de camundongos provocados socialmente a partir da microinjeção de diferentes doses de 8-OH-DPAT e CP-93,129 (agonistas específicos dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, respectivamente) na região ventro orbital do córtex pré-frontal.
- Confirmar a especificidade dos receptores possivelmente envolvidos na modulação do comportamento agressivo através do pré-tratamento com WAY-100,635 e SB-224,289, antagonistas seletivos dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, respectivamente.
- Verificar alterações em outras atividades motoras com os tratamentos empregados.

4 MÉTODOS E RESULTADOS

4.1 Artigo - Lígia Aline Centenaro, Karin Vieira, Nicole Zimmemann, Klaus Alexander Miczek, Aldo Bolten Lucion, Rosa Maria Martins de Almeida. Social instigation and aggressive behavior in mice: role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the prefrontal cortex.

Psychopharmacology (submitted).

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Este estudo confirma o envolvimento dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} presentes na região ventro orbital do córtex pré-frontal sobre a modulação da agressividade. Efeitos anti-agressivos foram observados com a microinjeção de 8-OH-DPAT e CP-93,129 em camundongos apresentando níveis intensos de agressão devido à provocação social. Em especial, o tratamento com a menor dose de CP-93,129 reduziu de maneira significativa o comportamento agressivo desses animais, sugerindo uma maior especificidade dos receptores 5-HT_{1B} em comparação aos receptores 5-HT_{1A}. A participação seletiva desses receptores foi verificada pela reversão dos efeitos anti-agressivos com a utilização dos antagonistas WAY-100,635 e SB-224,289.

Demais atividades motoras não foram significativamente alteradas com nenhum dos tratamentos analisados, diferentemente do que observa-se na clínica com os agentes farmacológicos empregados atualmente para o manejo de formas violentas de agressividade.

A redução no comportamento agressivo com a utilização desses agonistas serotoninérgicos pode estar associada com um aumento nos níveis de serotonina na região ventro orbital do córtex pré-frontal devido à ativação de sítios pós-sinápticos. Assim, a hipótese original da deficiência de serotonina poderia ser relevante no que diz respeito às formas violentas de agressão. Todavia, estudos futuros com técnicas de microdiálise e microinjeção de drogas e/ou neurotoxinas em outras regiões encefálicas relacionadas com a agressão são necessários para elucidar o mecanismo de ação desses receptores e a sua localização precisa.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADELL, A.; CELADA, P.; ABELLAN, M.T.; ARTIGAS, F. Origin and functional role of extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. **Brain Res. Rev.** v. 39, p. 154-180, 2002.

AMSEL A.; ROUSSEL, J. Motivational properties of frustration. 1. Effect on a running response of the addition of frustration to the motivational complex. **J. Exp. Psychol.** v. 43, p. 363-368, 1952.

ANDERSON, S.W.; BECHARA, A.; DAMASIO, H.; TRANEL, D.; DAMASIO, A.R. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. **Nat. Neurosci.** v. 2, p. 1032-1037, 1999.

AZRIN, N.H.; HUTCHINSON, R.R.; HAKE, D.F. Extinction-induced aggression. **J. Exp. Anal. Behav.** v. 9, p. 191-204, 1966.

BARNETT, S.A. (2005) **Ecology**. In: WISHAW, I.Q., KOLB, B. (eds.) **The behavior of the laboratory rat. A handbook with tests**. Oxford: Oxford University Press.

BARRAT, E.S. (1985) **Impulsiveness defined within a systems model of personality**. In: SPEILBURGER, E.P.; BUTCHER, J.N. (eds.) **Advances in personality assessment**. Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates.

BARRAT, E.S. (1994) **Impulsiveness and aggression**. *In*: MONAHAN, J.; STEADMAN, H. (eds.) **Violence and mental disorder: Developments in risk assessment**. Chicago: University of Chicago Press.

BARRAT, E.S.; STANFOR, M.S.; DOWDY, L.; LIEBMAN, M.J.; KENT, T.A. Impulsive and premeditated aggression: A factor analysis of self-report acts. **Psychiatric Res.** v. 86, p. 163-173, 1999.

BEAR, M.F.; CONNORS, B.W. PARADISO, M.A. **Neurociências – Desvendando o sistema nervoso**. Porto Alegre: ArtMed, 2002.

BELL, R., HOBSON, H. 5-HT_{1A} receptor influences on rodent social and agonistic behavior: a review and empirical study. **Neurosci. Biobehav. Rev.** v. 18, p. 325–338, 1994.

BENTON, D.; BRAIN, P.; JONES, S.; COLEBROOK, E.; GRIMM, V. Behavioural examinations of the anti-aggressive drug fluprazine. **Behav. Brain Res.** 10, 325–338, 1983.

BERKOWITZ, L. **Aggression: Its causes, consequences, and control**. Philadelphia: Temple University Press, 1993.

BERNSTEIN, I.S., GORDON, T.P. The function of aggression in primate societies. **Am. Sci.** v. 62, p. 304–311, 1974.

BEST, M.; WILLIAMS, M.; COCCARO, E.F. Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. **Psychol.** v. 99, n. 12, p. 8448-8453, 2002.

BLAIR, R.J.R. Neuro-cognitive models of aggression, the antisocial personality disorders and Psychopathy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**. v. 71, p. 727-731, 2001.

BLAIR, R.J.R. The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. **Brain Cogn.** v. 55, p. 198-208, 2004.

BLAIR, R.J.R.; CIPOLOTTI, L. Impaired social response reversal: A case of “acquired sociopathy”. **Brain**. v. 123, p. 1122-1141, 2000.

BLANCHARD, R.J.; BLANCHARD, D.C.; TAKAHASHI, L.K. Attack and defensive behavior in the albino rat. **Anim. Behav.** v. 25, p. 197-224, 1977.

BLANCHARD, D.C.; BLANCHARD, R.J. Behavioral correlates of chronic dominance-subordination relationships of male rats in a seminatural situation. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. v. 14, p. 455-462, 1990.

BONAVENTURA, P.; VOORN, P.; LUYTEN, W.H.M.L.; JURZAK, M.; SCHOTTE, A.; LEYTEN, J.E. Detailed mapping of serotonin 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor messenger RNA and ligand binding sites in guinea pig brain and trigeminal ganglion: clues and function. **Neuroscience**. v. 58, p. 67-182, 1998.

BOSCHERT, U.; AMARA, D.A.; SEGU, L.; HEN, R. The mouse 5-hydroxytryptamine_{1B} receptors is localized predominantly on axon terminals. **Neuroscience**. v. 58, p. 167-182, 1994.

BOULLOSA, O.; LOPEZ-MATO, A.M. Recientes avances en la configuración de la neurotransmisión serotoninérgica. **Psiquiatr. biol.** v. 3, n. 3, p. 37-51, 1995.

BOUWKNECHT, J.A.; HIJZEN, T.H.; VAN DER G.J.; MAES, R.A.; HEN, R.; OLIVIER, B. Absence of 5-HT_{1B} receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT_{1B} knockout mice. **Biol. Psychiatry.** v. 49, p. 557-568, 2001.

CAPRARA, G.V. A comparison of the frustration aggression and emotional susceptibility hypotheses. **Aggress. Behav.** v. 8, p. 234-236, 1982.

CARDINAL, R.N.; WINSTANLEY, C.A.; ROBBINS, T.W.; EVERITT, B.J. Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** v. 1021, p. 33-50, 2004.

CHEREK, D.R.; PICKENS, R. Schedule-induced aggression as a function of fixed-ratio value. **J. Exp. Anal Behav.** v. 14, p. 309-311, 1970.

COCCARO, E.F.; ASTILL, J.L.; HERBERT, J.L.; SCHUT, A.G. Fluoxetine in the treatment of impulsive aggression in DSM-III-R personality disorder patients. **J. Clin. Psychopharmacol.** v. 10, p. 373-375, 1990.

COCCARO, E.F.; KAVOUSSI, R.J. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. **Arch Gen. Psychiatry.** v. 54, n. 12, p. 1081-1088, 1997.

COCCARO, E.F.; SIEVER, L.J.; KLAR, H.M.; MAURER G.; COCHRANE, K.; COOPER, T.B.; MOBS, R.C.; DAVIS, K.L. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. **Arch. Gen. Psychiatry**. v. 46, p. 587-599, 1989.

CORNELIUS, J.R.; SOLOFF, P.H.; PEREL, J.M.; ULRICH, R.F. A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderline patients. **J. Clin. Psychopharmacol.** v. 11, p. 116-120, 1991.

CRAWLEY, J.N., SCHLEIDT, W.M., CONTRERA, J.F. Does social environment decrease propensity to fight in male mice? **Behav. Biol.** v. 15, p. 73–83, 1975.

DALLEY, J.W.; CARDINAL, R.N.; ROBBINS, T.W. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. **Neurosci. Biobehav. Rev.** v. 28, p. 771–784, 2004.

DALLEY, J.W.; THEOBALD, D.E.; EAGLE, D.M.; PASSETTI, F.; ROBBINS, T.W. Deficits in impulse control associated with tonically-elevated serotonergic function in rat prefrontal cortex. **Neuropsychopharmacology**. v. 26, n. 6, p. 716-728, 2002.

DARUNA, J.H.; BARNES, P.A. (1993) **A neurodevelopmental view of impulsivity**. In: MCCOWN, W.G.; JOHNSON, J.L.; SHURE, M.B. (eds.) **The impulsive client: theory, research and treatment**. Washington D.C.: American Psychological Association.

DAVIDSON, R.J.; PUTNAM, K.M.; LARSON, C.L. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation - a possible prelude to violence. **Science**. v. 289, p. 591-594, 2000.

DAVIS, M. (2000) The role of the amygdala in conditioned and unconditioned fear and anxiety. *In*: AGGLETON, J.P. (ed.) *The amygdala: A functional analysis*. Oxford: Oxford University Press.

DE ALMEIDA, R.M.M; FERRARI, P.F.; PARMIGIANI, S.; MICZEK, K.A. Escalated aggressive behavior: Dopamine, serotonin and GABA. **Eur. J. Pharmacol.** v. 526, p. 51–64, 2005.

DE ALMEIDA, R.M.M.; LUCION, A.B. 8-OH-DPAT in the median raphe, dorsal periaqueductal gray and corticomедial amygdala nucleus decreases, but in the medial septal area it can increase maternal aggressive behavior in rats. **Psychopharmacology**. v. 134, p. 392-400, 1997.

DE ALMEIDA, R.M.M; MICZEK, K.A. Aggression escalated by social instigation or by discontinuation of reinforcement (“frustration”) in mice: inhibition by anpirtoline – a 5-HT_{1B} receptor agonist. **Neuropsychopharmacology**. v. 27, p. 171-181, 2002.

DE ALMEIDA, R.M.; NIKULINA, E.M.; FACCIDOMO, S.; FISH, E.W.; MICZEK, K.A. Zolmitriptan – a 5-HT_{1B/D} agonist, alcohol, and aggression in mice. **Psychopharmacology**. v. 57. p. 131-141, 2001.

DE BOER, S.F.; KOOLHAAS, J.M. 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors agonists and aggression: A pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. **Eur. J. Pharmacol.** v. 526, p. 125-139, 2005.

DE BOER, S.F.; LESOURD, M.; MOCAËR, E.; KOOLHAAS, J.M. Selective antiaggressive effects of alnespirone in resident–intruder test are mediated via 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors: a comparative pharmacological study with 8-hydroxy-2-dipropylaminotetralin, ipsapirone, buspirone, eltoprazine, and WAY-100635. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** v. 288, p. 1125–1133, 1999.

DOLLARD, J.; DOOB, L.; MILLER, N.; MOWRER, O.; SEARS, R. **Frustration and aggression**. New Haven: Yale University Press, 1939.

EVENDEN, J. Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. **J. Psychopharmacol.** v. 13, n. 2, p. 180-192, 1999.

EVENDEN, J.L.; RYAN, C.N. The pharmacology of impulsive behavior in rats: the effects of drugs on response choice with varying delays of reinforcement. **Psychopharmacology (Berl)**. v. 128, p. 161-170, 1996.

FAIRBANKS, L.A.; MELEGA, W.P.; JORGENSEN, M.J.; KAPLAN, J.R.; MCGUIRE, M.T. Social impulsivity inversely associated with CSF 5-HIAA and fluoxetine exposure in vervet monkeys. **Neuropsychopharmacology**. v. 24, p. 370-378, 2001.

FISH, E.W.; FACCIDOMO, S.; MICZEK, K.A. Aggression heightened by alcohol or social instigation in mice: reduction by the 5-HT_{1B} receptor agonist CP-94,253.

Psychopharmacology. v. 146, p. 391-399, 1999.

FLANNELLY, K.J.; MURAOKA, M.Y.; BLANCHARD, D.C.; BLANCHARD, R.J. Specific anti-aggressive effects of fluprazine hydrochloride. **Psychopharmacology**. v. 87, p. 86–89, 1985.

FUNAYAMA, E.S.; GRILLON, C.; DAVIS, M.; PHELPS, E.A. A double dissociation in the affective modulation of startle in humans: Effects of unilateral temporal lobectomy. **J. Cogn. Neurosci**. v. 13, p.721-729, 2001.

GRAFMAN, J.; SCHWAB, K.; WARDEN, D.; PRIDGEN, B.S.; BROWN, H.R. Frontal lobe injuries, violence and aggression: A report of the Vietnam head injury study. **Neurology**. v. 46, p. 1231-1238, 1996.

GREGG, T.R.; SIEGEL, A. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**. v. 25, p. 91–140, 2001.

HORN, N.R.; DOLAN, M.; ELLIOTT, R.; DEAKIN, J.F.W.; WOODRUFF, P.W.R. Response inhibition and impulsivity. **Neuropsychologia**. v. 41, p. 1959-1966, 2003.

JOPPA, M.A.; ROWE, R.K.; MEISEL, R.L. Effects of serotonin 1A or 1B receptor agonists on social aggression in male and female Syrian hamsters. **Pharmacol. Biochem. Behav.** v. 58, p. 349–353, 1997.

KAVOUSSI, R.J.; LIU, J.; COCCARO, E.F. An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression. **J. Clin. Psychiatry.** v. 55, p. 137-141, 1994.

KELLY, D.D. (1974) **The experimental imperative: laboratory analyses of aggressive behaviors.** In: FRAZIER, S.H. (ed.) **Aggression.** Baltimore: Research publications association for research in nervous and mental diseases. Willians and Wilkins.

KHERAMIN, S.; BODY, S.; HERRERA, F.M.; BRADSHAW, C.M.; SZABADI, E.; DEAKIN, J.F.; ANDERSON, I.M. The effect of orbital prefrontal cortex lesions on performance on a progressive ratio schedule: implications for models of inter-temporal choice. **Behav. Brain. Res.** v. 156, p. 145–152, 2005.

KNYSHEVSKI, I.; RICCI, L.A.; MCCANN, T.E.; MELLONI JR., R.H. Serotonin type-1A receptors modulate adolescent, cocaine-induced offensive aggression in hamsters. **Physiol. Behav.** v. 85, p. 167–176, 2005.

KRSIAK, M.; BORGESOVA, M. Effect of alcohol on behavior of pairs of rats. **Psychopharmacologic.** v. 32, p. 201-209, 1973.

KRUK, M.R. Ethology and pharmacology of hypothalamic aggression in the rat. **Neurosci. Biobehav. Rev.** v. 15, p. 527–538, 1991.

LAGERSPETZ, K.; HAUTOJARVI, S. The effect of prior aggressive or sexual arousal on subsequent aggressive or sexual reactions in male mice. **Scand. J. Psychol.** v. 8, p. 1-6, 1967.

LESH, K.P.; MERSCHDORF, U. Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. **Behav. Sci. Lae.** v. 18, p. 581-604, 2000.

LINNOILA, M.; VIRKKUNEN, M.; SCHEIMIN, M.; NUUTILA, A.; RIMON, R.; GOODWIN, F.K. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. **Life Sci.** v. 33, p. 2609-2614, 1983.

LOPEZ-MENDOZA, D.; GUILAR-BRAVO, H.; SWANSON, H.H. Combined effects of Gepirone and (+) WAY 100135 on territorial aggression in mice. **Pharmacol. Biochem. Behav.** v. 61, p. 1-8, 1998.

LUCION, A.B.; DE ALMEIDA, R.M.M. On the dual nature of maternal aggression in rats. **Aggress. Behav.** v. 22, p. 365-373, 1996.

MARKOVITZ, P. (1995) **Pharmacotherapy of impulsivity, aggression and related disorders.** In: HOLLANDER, E.; STEIN, D.J. (eds.) **Impulsivity and aggression.** John Wiley, Chichester, 1995.

MICZEK, K.A. (2001) **Research on animal aggression: emerging successes for understanding determinants of human violence.** In: CARROL M.E; OVERMIER, J.B.

(eds.) **Animal research and human health: advancing human welfare through behavioral science**. Washington, D.C.: American Psychological Association.

MICZEK, K.A.; BARROS, H.M.; SAKODA, L.; WEERTS, E.M. Alcohol and heightened aggression in individual mice. **Alcohol Clin. Exp. Res.** v. 22, p. 1698–1705, 1998a.

MICZEK, K.A.; DE ALMEIDA R.M.M. Oral drug self-administration in the home cage of mice: alcohol-heightened aggression and inhibition by the 5-HT_{1B} agonist anpirtoline. **Psychopharmacology**. v. 157, p. 421-429, 2001.

MICZEK, K.A.; FACCIDOMO, S.; DE ALMEIDA, R.M.M.; BANNAI, M.; FISH, E.W.; DEBOLD, J.F. Escalated aggressive behavior: new pharmacotherapeutic approaches and opportunities. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** v. 1036, p. 336-355, 2004.

MICZEK, K.A.; HUSSAIN, S.; FACCIDOMO, S. Alcohol-heightened aggression in mice: attenuation by 5-HT_{1A} receptor agonists. **Psychopharmacology**. v. 139, p. 160–168, 1998b.

MICZEK, K.A.; O'DONNELL, J.M. Intruder-evoked aggression in isolated and nonisolated mice: effects of psychomotor stimulants and L-dopa. **Psychopharmacology**. v. 57, p. 47-55, 1978.

MICZEK, K.A.; WEERTS, E.M.; TORNATZKY, W.; DEBOLD, J.F.; VATNE, T.M. Alcohol and “bursts” of aggressive behavior: ethological analysis of individual differences in rats. **Psychopharmacology**. v. 107, p. 551-563, 1992.

MORGAN, M.A., LEDOUX, J.E. Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. **Behav. Neurosci.** v. 109, p. 681–688, 1995.

MOS, J.; OLIVIER, B.; VAN OORSCHOT, R.; VAN AKEN, H.; ZETHOF, T. (1989). **Experimental and ethological aspects of maternal aggression in rats: five years of observations.** *In:* BLANCHARD, R.J.; BRAIN, P.F.; BLANCHARD, D.C. PARMIGIANI, S. (eds.) **Etho-experimental approaches to the study of behavior.** Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

NELSON, R.J.; CHIAVEGATTO, S. Molecular Basis of aggression. **Trends in Neurosci.** v. 24, n. 12, p. 713-719, 2001.

NIKULINA, E.M. The effect of the S IA-receptor agonist ipsapirone on behavior types in wild and domesticated rats. **Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im I.P. Pavlova.** v. 41, p. 1149–1153, 1991.

OLIVIER, B. Selective anti-aggressive properties of DU 27725: ethological analyses of intermale and territorial aggression in the male rat. **Pharmacol. Biochem. Behav.** v. 14, p. 61–77, 2001.

OLIVIER, B. Serotonin and aggression. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** v. 1036, p. 382–392, 2004.

OLIVIER, B.; MOS, J. Rodent models of aggressive behavior and serotonergic drugs. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.** v. 16, p. 847–870, 1992.

OLIVIER, B.; MOS, J.; OORSCHOT, R.V.; HEN, R. Serotonin receptors and animal models of aggressive behavior. **Pharmacopsychiatry**. v. 28, p. 80-90, 1995.

OLIVIER, B.; MOS, J.; VAN, O.R.; HEN, R. Serotonin receptors and animal models of aggressive behavior. **Pharmacopsychiatry**. v. 28 (Suppl 2), p. 80–90, 1995.

OLIVIER, B.; OORSCHOT, R.V. 5-HT_{1B} receptors and aggression: A review. **Eur. J. Pharmacol.** v. 526, p. 207–217, 2005.

PARENT, A.; DESCARRIES, L.; BEAUDET, A. Organization of ascending serotonin systems in the adult rat brain. A radioautographic study after intraventricular administration of [3H]5-hydroxytryptamine. **Neuroscience**. v. 6, p. 115-138, 1981.

PARMIGIANI, S.; RODGERS, R.J.; PALANZA, P.; MAINARDI, M.; BRAIN, P.F. The inhibitory effects of fluprazine on parental aggression in female mice are dependent upon intruder sex. **Physiol. Behav.** v. 46, p. 455–459, 1989.

PAXINOS, G.; FRANKLIN, K.B.J. **The mouse brain in stereotaxic coordinates**. Academic Press: New York, 1997.

PIÑEYRO, G.; BLIER, P. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. **Pharmacol. Rev.** v. 51, p. 533-591, 1999.

PLUTCHIK, R.; VAN PRAAG, H. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**. v. 13, p. 23-34, 1989.

PLUTCHIK, R.; VAN PRAAG, H.M. (1995) **The nature of impulsivity: Definitions, ontology, genetics and relations to aggression.** In: HOLLANDER, E.; STEIN, D. (eds.) **Impulsivity and aggression.** New-York: Wiley.

POTEGAL, M. Attack priming and satiation in female golden hamsters: tests of some alternatives to the aggression arousal interpretation. **Agress. Behav.** v. 17, p. 327-335, 1991.

POTEGAL, M.; TENBRINK, L. Behavior of attack-primed and attack-satiated female golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). **J. Comp. Psychol.** v. 98, p. 66-75, 1984.

RAINE, A.; BUCHSHAUM, M.S.; STANLEY, J.; LOTTENBERG, S.; ABEL, L.; STODDARD, J. Selective reductions in prefrontal glucose metabolism in murderers. **Biol. Psychiatry.** v. 36, p. 365-373, 1994.

RAINE, A.; LENCZ, T.; BIHRLE, S.; LACASSE, L.; COLLETI, P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity and antisocial personality disorder. **Arch. Gen. Psychiatry.** v. 57, p. 119-127, 2000.

RAMAMURTHI, B. Stereotactic operation in behavior disorders. Amygdalotomy and hypothalamotomy. **Acta Neurochir. Suppl.** v. 44, p. 152-157, 1988.

ROCHA, B.A.; SCEARCE-LEVIE, K.; LUCAS, J.J.; HIROI, N.; CASTANON, N.; CRABBE, J.C. NESTLER, E.J.; HEN, R. Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin_{1B} receptor. **Nature.** v. 393, p. 175-178, 1998.

SANCHEZ, C.; ARNT, J.; HYTTEL, J.; MOLTZEN, E.K. The role of serotonergic mechanisms in inhibition of isolation-induced aggression in male mice. **Psychopharmacology**. v. 110, p. 53–59, 1993.

SANCHEZ, C.; ARNT, J.; MOLTZEN, E.K. The antiaggressive potency of (–)-penbutolol involves both 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors and beta-adrenoceptors. **Eur. J. Pharmacol.** v. 297, p. 1–8, 1996.

SANCHEZ, C.; HYTTEL, J. Isolation-induced aggression in mice: effects of 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors and involvement of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors. **Eur. J. Pharmacol.** v. 264, p. 241–247, 1994.

SARI, Y. Serotonin_{1B} receptors: from protein to physiological function and behavior. **Neurosci. Biobehav. Rev.** v. 28, p. 565-582, 2004.

SCHLICKER, E.; FINK, K.; MOLDERINGS, G.J.; PRICE, G.W.; DUCKWORTH, M.; GASTER, L.; MIDDLEMISS, D.N.; ZENTNER, J.; LIKUNGU, J.; GOTHERT, M. Effects of selective h5-HT_{1B} (SB-216641) and h5-HT_{1D} (BRL-15572) receptor ligands on guinea-pig and human 5-HT auto- and heteroreceptors. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.** v. 356, p. 321-327, 1997.

SEGUIN, J.R. Neurocognitive elements of antisocial behavior: relevance of an orbitofrontal cortex account. **Brain Cogn.** v. 55, p. 185–197, 2004.

SLEIGHT, A.J.; PIERCE, P.A.; SCHIMIDT, C.R.; HEKMATPANAHI, C.R.; PEROUTKA, S.J. (1991) **The clinical utility of serotonin receptor active agents in neuropsychiatric disease.**

In: PEROUTKA, S. (ed.) **Serotonin receptor subtypes, basic and clinical aspects.** New York: Wiley.

SMOOTHY, R.; BERRY, M.S. Effects of ethanol on behavior of aggressive mice from two different strains: a comparison of simple and complex behavioral assessments. **Pharmacol. Biochem. Behav.** v. 19, p. 645-653, 1983.

SPINELLA, M. Neurobehavioral correlates of impulsivity: evidence of prefrontal involvement. **Int. J. Neurosci.** v. 114, p. 95–104, 2004.

STEINBUSCH, H.W. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. **Neuroscience.** v. 6, p. 557-618, 1981.

STEINIGER, F. Beitrag zur Soziologie und sonstigen Biologie der Wanderratte. **Z. Tierpsychol.** v. 7, p. 356–379, 1950.

THOMPSON, T.; BLOOM, W. Aggressive behavior and extinction-induced response-rate increase. **Psychon. Sci.** v. 5, p. 335-336, 1966.

TINBERGEN, N. **The Study of Instinct.** Oxford: Oxford University Press, 1951.

TOMPKINS, E.C.; CLEMENTO, A.J.; TAYLOR, D.P.; PERHACH, J.L. **Res. Commun. Psychol. Psych. Behav.** v. 5, p. 337–352, 1980.

VAN DER VEGT, B.J.; LIEUWES, N.; CREMERS, T.I.; DE BOER, S.F.; KOOLHAAS, J.M. Cerebrospinal fluid monoamine and metabolic concentrations and aggression in rats. **Horm. Behav.** v. 44, p. 199–208, 2003.

VAN DER VEGT, B.J.; LIEUWES, N.; VAN DE WALL, E.H.; KATO, K.; MOYA-ALBIOL, L.; MARTINEZ-SANCHIS, S.; DE BOER, S.F.; KOOLHAAS, J.M. Activation of serotonergic neurotransmission during the performance of aggressive behavior in rats. **Behav. Neurosci.** v. 117, p. 667-674, 2003.

VAN ELST, L.T.; WOERMANN, F.G.; LEMIEUX, L.; THOMPSON, P.J.; TRIMBLE, M.R. Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: A quantitative MRI study of the amygdala. **Brain.** v. 123, p. 234-243, 2000.

VAN ERP, A.M.M.; MICZEK, K.A. Increased aggression after ethanol self-administration in male resident mice. **Psychopharmacology.** v. 131, p. 287-295, 1997.

VAN ERP, A.M.M.; MICZEK, K.A. Aggressive behavior, increased accumbal dopamine, and decrease cortical serotonin in rats. **J. Neurosci.** v. 20, p. 9320-9325, 2000.

VEIGA, C.P.; MICZEK, K.A.; LUCION, A.B.; DE ALMEIDA, R.M.M. Effect of 5-HT_{1B} receptor agonists injected into the prefrontal cortex on maternal aggression in rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.** v. 40, p. 825-830, 2007.

VIRKKUNEN, M.; KALLIO, E.; RAWLINGS, R.; TOKOLA, R.; POLAND, R.E.; GUIDOTTI, A.; NEMEROFF, C.; BISSETTE, G.; KALOGERAS, K.; KARONEN, S.L.;

LINNOILA, M. Personality profiles and state aggressiveness in Finnish alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. **Arch. Gen. Psychiatry**. v. 51, p. 20-27, 1994.

VOLAVKA, J. **Neurobiology of Violence**. Washington: American Psychiatric Press, 1995.

VOLAVKA, J.; CROWNER, M.; BRIZER, D.; CONVIT, A.; VAN PRAAG, H.; SUCKOW, R.F. Tryptophan treatment of aggressive psychiatric inpatients. **Biol. Psychiatry**. v. 28, p. 728–732, 1990.

VON HOLST, D. Sozialer Stress bei Tupias (*Tupaia belangeri*). **Z. Vgl. Physiol**. v. 63, p. 51–58, 1969.

WALL, P.M.; BLANCHARD, R.J.; YANG, M.; BLANCHARD, D.C. Infralimbic D2 receptor influences on anxiety-like behavior and active memory/attention in CD-1 mice. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**. v. 27, p. 395–410, 2003.

WALL, P.M., MESSIER, C. Concurrent modulation of anxiety and memory. **Behav. Brain Res.** v. 109, p. 229–241, 2000.

WALL, P.M., MESSIER, C. Infralimbic kappa opioid and muscarinic M1 receptor interactions in the concurrent modulation of anxiety and memory. **Psychopharmacology**. v. 160, p. 233–244, 2002.

WILKINSON, L.O.; DOURISH, C.T. (1991) **Serotonin and animal behavior**. *In*: PEROUTKA, S. (ed.) **Serotonin receptor subtypes, basic and clinical aspects**. New York: Wiley.

YODYNGYUAD, U.; DE LA RIVA, C.; ABBOTT, D.H.; HERBERT, J.; KEVERNE, E.B. Relationship between dominance hierarchy, cerebrospinal fluid levels of amine transmitter metabolites (5-hydroxyindole acetic acid and homovanillic acid) and plasma cortisol in monkeys. **Neuroscience**. v. 16, p. 851–858, 1985.

ZAGRODZKA, J.; HEDBERG, C.E.; MANN, G.L.; MORRISON, A.R. Contrasting expression of aggressive behavior released by lesions of the central nucleus of the amygdala during wakefulness and rapid eye movement sleep without atonia in cats. **Behav. Neurosci.** v. 112, p. 589-602, 1998.

ZIFA, E.; FILLION, G. 5-hydroxytryptamine receptors. **Pharmacol. Rev.** v. 44, p. 401-458, 1992.

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](#)