

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

Efeitos do midazolam e de drogas dopaminérgicas no teste de esquiva ativa de duas vias e no teste de *switch-off* à luz

Juliana Dias Melo Carvalho

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

RIBEIRÃO PRETO – SP

-2008-

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

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

Efeitos do midazolam e de drogas dopaminérgicas no teste de esquiva ativa de duas vias e no teste de *switch-off* à luz

Juliana Dias Melo Carvalho

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

Orientador: Prof. Dr. Marcus Lira Brandão

RIBEIRÃO PRETO – SP

-2008-

*Aos meus pais e à minha avó,
que sempre acreditaram em mim.*

AGRADECIMENTOS

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

À Banca Examinadora, pela disponibilidade e atenção.

A todos os amigos do laboratório, pelo auxílio sempre presente e pelo companheirismo.

À Amanda, pela disponibilidade e pelo auxílio indispensável para o desenvolvimento deste trabalho.

À Milene, pela paciência e ajuda crucial na etapa final deste trabalho.

À Júlia, pelo apoio e auxílio sempre que necessário.

À Sueli, por sempre ter estado ao meu lado.

Aos meus pais, que sempre me deram todo apoio, força, coragem e principalmente muito amor e compreensão em todos os momentos da minha vida.

À minha avó Judith, sempre pronta a me estender a mão em qualquer momento.

Ao meu namorado Denis, pela força, coragem e pelo auxílio incondicional em todas as etapas deste longo processo.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

RESUMO

Vários mecanismos neuroquímicos estão implicados na modulação do medo e da ansiedade. Destaque deve ser dado àqueles mediados por GABA-benzodiazepínicos, como atestam estudos no campo da farmacologia por meio da utilização de agonistas e antagonistas desses receptores em vários modelos animais de medo e ansiedade. Contudo, não há evidências consistentes que mostrem a ação de drogas benzodiazepínicas nos testes de esQUIVA ativa de duas vias ou *switch-off* à luz, considerados modelos animais de medo condicionado e incondicionado, respectivamente. Além disso, o envolvimento de mecanismos dopaminérgicos no medo e ansiedade ainda não está inteiramente esclarecido. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do agonista benzodiazepínico midazolam, do agonista dopaminérgico não específico apomorfina, do antagonista de receptores dopaminérgicos D1 SCH 23390 e do antagonista de receptores dopaminérgicos D2 sulpirida, administrados intraperitonealmente, no teste de esQUIVA ativa de duas vias, no qual a luz (estímulo condicionado-EC) é pareada com o choque (estímulo incondicionado-EI). Essas drogas, com exceção do SCH 23390, também foram avaliadas no teste de *switch-off* à luz, onde somente a luz é apresentada (EI). No teste de esQUIVA ativa de duas vias, o midazolam não produziu efeito significativo sobre as frequências totais das respostas de esQUIVA e fuga. Por outro lado, a apomorfina promoveu um aumento nas respostas de esQUIVA enquanto a sulpirida e o SCH 23390 diminuíram estas respostas, sem afetar a fuga. No teste de *switch-off* à luz, nenhuma das drogas utilizadas promoveu qualquer efeito. Assim, enquanto o teste de esQUIVA ativa de duas vias, dentro de nossas condições experimentais, não é sensível a drogas benzodiazepínicas, a ativação de receptores D1 e D2 parece estar envolvida na aquisição de respostas de esQUIVA. Por outro lado, o teste de *switch-off* à luz não é sensível à ação dessas drogas.

ABSTRACT

Several neurochemistry mechanisms are involved in the modulation of fear and anxiety. Relevancy must be given to those mediated by GABA-benzodiazepines as showed by the studies in the behavioral pharmacology field, using these receptors agonists and antagonists in several animal models of fear and anxiety. However, there are no consistent evidences about the effects of benzodiazepine drugs in the two-way active avoidance and light *switch-off* tests, animal models of conditioned and unconditioned fear, respectively. Furthermore, the involvement of dopaminergic mechanisms in fear and anxiety is still unclear. In this way, the aim of this work was to evaluate the effects of systemic administration of the benzodiazepinic agonist midazolam, the nonspecific dopaminergic agonist apomorfine, the D₁ receptor antagonist SCH 23390 and the D₂ receptor antagonist sulpiride in the two-way active avoidance test, in which light (conditioned stimulus-CS) are paired to footshocks (unconditioned stimulus-US). These drugs, except for the SCH 23390, were also evaluated in the light *switch-off* test, in which only light are presented (EI). In the two-way active avoidance test, midazolam did not alter the avoidance or escape responses. On the other hand, apomorfine increased the avoidance responses while sulpiride and SCH 23390 reduced these responses, but did not affect the escape responses. In the light *switch-off* test none of these drugs had effect. Thus, while the two-way active avoidance test, in our experimental conditions, is not sensitive to benzodiazepine drugs, the activation of D₁ and D₂ receptors seems to be involved in the acquisition of avoidance responses. On the other hand, the light *switch-off* test is not sensitive to the effects of any of these drugs.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	09
1.1. SISTEMA GABA/Benzodiazepínico.....	11
1.2. SISTEMA DOPAMINÉRGICO.....	13
1.3. RESPOSTAS DE ESQUIVA ATIVA E DE SWITCH-OFF À LUZ....	15
2. OBJETIVOS.....	18
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	19
3.1. ANIMAIS.....	19
3.2. EQUIPAMENTO.....	19
3.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	21
3.4. DROGAS.....	22
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
4. RESULTADOS.....	23
4.1. EXPERIMENTO I: Teste de esquiva ativa de duas vias.....	23
4.2. EXPERIMENTO II: Teste de <i>switch-off</i> à luz.....	39
5. DISCUSSÃO.....	44
6. CONCLUSÕES.....	54
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O estudo da neurobiologia do medo e da ansiedade tem início com os trabalhos de Darwin na segunda metade do século XIX, que propõem que o estudo do comportamento de outros animais seria o caminho para a compreensão das emoções no homem, sugerindo o caráter evolutivo do comportamento emocional (BRANDÃO et al., 2003a). Em obra publicada em 1872, *The Expression of Emotion in Man and in Animal*, Darwin demonstrou o valor adaptativo dos processos comportamentais e psicológicos associados ao medo e à ansiedade, tendo essas duas emoções raízes nas reações de defesa dos animais verificadas em resposta a perigos comumente encontrados no meio ambiente (GRAEFF; BRANDÃO, 1996a).

A natureza das respostas defensivas em animais expostos a situações ameaçadoras depende da intensidade e da distância do estímulo aversivo, os quais podem ser classificados como potenciais, distais ou proximais (BRANDÃO et al., 2003a). Quando um animal é confrontado com uma ameaça real à sua integridade física ou à própria sobrevivência, ele apresenta um conjunto de respostas comportamentais e neurovegetativas que caracterizam a reação de medo. Já em circunstâncias onde o perigo é apenas potencial, ou quando os sinais aversivos de advertência não são conscientemente percebidos, tem-se a ansiedade (GRAEFF; BRANDÃO, 1996a).

Segundo GRAY e MCNAUGHTON (2000), existe uma clara distinção entre o medo e a ansiedade do ponto de vista funcional, comportamental e farmacológico. Dessa forma, o medo teria a função de mover o animal para longe da situação ameaçadora, com comportamentos de fuga. Drogas ansiolíticas não têm efeito em modelos animais de medo, situação análoga à verificada na clínica. Entretanto, em uma situação onde existe o conflito entre aproximar-se e evitar a fonte de perigo a emoção predominante seria a ansiedade. Isto

envolve inibição de comportamentos ativos e aumento de comportamentos de avaliação de risco. Todas as manifestações do estado ansioso são sensíveis às drogas ansiolíticas.

Em humanos, a ansiedade considerada normal é, em termos evolutivos, adaptativa, sendo vivenciada por todas as pessoas em determinadas situações. Entretanto, quando se torna excessiva é debilitante e pode ocasionar vários distúrbios. Estima-se que pelo menos 25% da população foi acometida por algum distúrbio de ansiedade em algum momento de sua vida. Esta condição é distinta do medo comum e é acompanhada de grande sofrimento emocional. A resposta a estímulos corriqueiros torna-se exagerada, irracional e intempestiva, passando a prejudicar as atividades normais de uma pessoa (ANAGNOSTARAS et al., 1999). Pode-se fazer uma distinção entre “ansiedade estado” e “ansiedade traço”. A ansiedade estado é freqüentemente associada a um evento estressante específico e termina quando o estímulo cessa (LISTER, 1990). A ansiedade traço é uma característica do indivíduo, faz parte de sua personalidade e não é variável de acordo com o momento (SPIELBERG; KRASNER, 1988). A ansiedade, portanto, é um estado subjetivo de intenso desconforto emocional, com alterações no humor e nas funções cognitivas, sendo geralmente acompanhada por alterações autonômicas e comportamentais tais como palpitações, sudorese e hipervigilância (NUTT, 1990).

Podemos enumerar três razões principais para se investigar as bases neurais do medo em animais de laboratório. A primeira refere-se ao fato de que o estudo das respostas comportamentais de medo serve como modelo para compreender de que modo as emoções influenciam o comportamento. Em segundo lugar, experiências aversivas são rapidamente aprendidas e lembradas por muito tempo e, desse modo, o condicionamento aversivo tornou-se um excelente modelo para tentar desvendar os mecanismos subjacentes à memória e aprendizagem. Em terceiro lugar, a investigação das bases neuroanatômicas e neuroquímicas

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

1.1. SISTEMA GABA/Benzodiazepínico

Dentre os vários neurotransmissores com importante participação nos distúrbios de ansiedade, tem destaque o aminoácido γ -aminobutírico (GABA) (ABADIE et al., 1999), que é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. Devido ao seu papel na neurotransmissão inibitória, o GABA tem importante função em vários processos fisiológicos (BUZSÁKI; CHROBAK, 1995) e está presente em 30-50 % das terminações nervosas (ROBERTS; FRANKEL, 1974). O decréscimo na neurotransmissão GABAérgica está implicado na etiologia de vários distúrbios neurológicos, como ansiedade, epilepsia e abuso de drogas (COSTA et al., 1975; KOOB; BLOOM, 1988), dor, depressão e a doença de Huntington (CLÉMENT, 1996). Sabe-se que o GABA está envolvido no mecanismo de ação dos benzodiazepínicos, os quais agem intensificando esta neurotransmissão (ROGERS et al., 1994). Os benzodiazepínicos foram introduzidos na prática médica no início dos anos 60 e exercem seu papel via receptores específicos, que fazem parte do complexo receptor GABA_A-benzodiazepínico (SQUIRES; BRAESTRUP, 1977). Ensaio clínicos bem controlados, assim como larga experiência clínica, revelaram que tais compostos são eficazes principalmente no transtorno de ansiedade generalizada (DSM-IV, 1994), possuindo pouca toxicidade e menor capacidade de produzirem dependência do que os barbitúricos (GRAEFF; BRANDÃO, 1996a).

Vários estudos com modelos animais de ansiedade mostraram que os ansiolíticos benzodiazepínicos atenuam as respostas de medo causadas por situações estressantes. Alguns trabalhos evidenciaram que o diazepam reduziu a resposta de congelamento de ratos

submetidos ao modelo de medo condicionado contextual (FANSELOW; HELMSTETTER, 1988; CONTI et al., 1990). Foi constatado por DAVIS (1986) que o sobressalto potencializado pelo medo também é atenuado pela administração de diazepam. Outro estudo utilizando midazolam no teste de punição condicionada mostrou uma redução do efeito punitivo do estímulo condicionado aversivo, indicando uma ação antiaversiva desta droga (KILLCROSS et al., 1997).

Os efeitos antiaversivos dos benzodiazepínicos observados em testes de medo condicionado também foram demonstrados em testes de medo incondicionado. Treit et al. (1993) mostraram que a administração de diazepam aumentou o número de entradas no braço aberto do labirinto em cruz elevado. Corroborando estes resultados, foi evidenciado que o alprazolam (KULKARNI; SHARMA, 1993; PRUNELL et al., 1994) e o clordiazepóxido (HALLER; HALÁSZ, 2000) promoveram uma marcante redução nas respostas de medo neste mesmo modelo. Além disso, segundo CHAOULOFF et al. (1997), tanto o diazepam quanto o clordiazepóxido promoveram um aumento do número de entradas e tempo de permanência no compartimento claro, no teste de claro/escuro. Estudos com microinjeções de drogas que estimulam diretamente os receptores GABA_A na substância cinzenta periaquedutal dorsal também mostraram efeitos antiaversivos no teste de esquiva ativa (AUDI; GRAEFF, 1987; BRANDÃO et al., 1982). Em contraposição, foram observados comportamentos de congelamento seguido de fuga depois da aplicação, em determinadas estruturas do sistema nervoso, de drogas antagonistas dos receptores GABA_A, ou ainda, de drogas que inibem a síntese endógena do GABA, como bloqueadores da descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) (BRANDÃO et al., 1982; SCHMITT et al., 1986).

1.2. SISTEMA DOPAMINÉRGICO

A dopamina é um neurotransmissor da família das catecolaminas e é sintetizada no sistema nervoso central em neurônios encontrados no mesencéfalo, diencéfalo e telencéfalo. A distribuição da dopamina no sistema nervoso central de mamíferos restringe-se a quatro vias ascendentes. A via nigroestriatal origina-se na substância negra e segue até os núcleos caudado e putame (estriado dorsal) e tem sido classicamente associada com o controle de movimentos voluntários. A via túbero-infundibular vai do núcleo arqueado até a eminência média do hipotálamo. A via mesocortical projeta-se do tegmento ventral do mesencéfalo a áreas corticais como o córtex pré-frontal, parte anterior do giro do cíngulo e córtex temporal medial. A via mesolímbica origina-se também na parte ventral do tegmento mesencefálico e termina em núcleos subcorticais pertencentes ao sistema límbico, tais como o núcleo *accumbens* (estriado ventral), o septo lateral, a amígdala e o tubérculo olfatório (GRAEFF; BRANDÃO, 1996b). Alterações na liberação de dopamina nestas duas últimas vias podem estar associadas a diferentes condições fisiológicas e patológicas como alerta, estresse e distúrbios neuropsiquiátricos (D'ANGIO et al., 1988; DUNN, 1988; IMPERATO et al., 1990; PALERMO-NETO, 1997; PUGLISI-ALEGRA et al., 1991; REINHARD et al., 1982).

Os receptores dopaminérgicos encontrados no sistema nervoso de mamíferos dividem-se em duas subfamílias: D₁ e D₂ (CALLIER et al., 2003). Na subfamília D₁ encontram-se os receptores D₁ e D₅, que estão ligados a uma proteína G estimulatória (G_s) através da qual ativam a enzima adenilil ciclase. Esses receptores possuem maior afinidade por antagonistas do que por agonistas dopaminérgicos (GRAEFF; BRANDÃO, 1996b). Na subfamília D₂ encontram-se os receptores D₂, D₃ e D₄, que através de uma proteína inibitória (G_i) inibem a atividade da adenilil ciclase. Esses receptores possuem alta afinidade tanto por agonistas quanto por antagonistas dopaminérgicos (GRAEFF; BRANDÃO, 1996b).

Embora a participação do GABA, serotonina, neuropeptídeos, noradrenalina, dentre outros, tenha sido amplamente demonstrada na modulação do medo e da ansiedade (BRANDÃO et al., 1994, 1999, 2003b; MILLAN, 2003), pouca atenção tem sido dispensada aos mecanismos dopaminérgicos na elaboração e produção de estados aversivos. Algumas evidências sugerem que determinadas condições ameaçadoras provocam alterações na neurotransmissão dopaminérgica (BIGGIO et al., 1990; ESPEJO, 1997; FEENSTRA et al., 1995). Embora o circuito neural exato da transmissão dopaminérgica envolvido em estados aversivos permaneça pouco esclarecido, estudos farmacológicos e neuroquímicos sugerem o envolvimento de neurônios dopaminérgicos pré-frontais (BROERSEN et al., 1995; ESPEJO, 1997; ESPEJO; MIÑANO, 1999; MORROW et al., 1999). Em apoio a isto, muitos trabalhos têm mostrado que as projeções dopaminérgicas corticais são ativadas por uma grande variedade de estímulos aversivos, tanto agudos como crônicos (ABERCROMBIE et al., 1989; BEAUFOUR et al., 2001; BIGGIO et al., 1990; CUADRA et al., 1999; DEUTCH; ROTH, 1990; FADDA et al., 1978; FEENSTRA et al., 1995; GOLDSTEIN et al., 1996; FEENSTRA; BOTTERBLOM, 1996; SPECIALE et al., 1986; THIERRY et al., 1976). Dando suporte a esta hipótese, vários laboratórios têm demonstrado que o sistema dopaminérgico mesocortical pré-frontal, que é ativado pelo medo condicionado e incondicionado, parece estar sob influência do GABA, uma vez que benzodiazepínicos como o diazepam bloqueiam a sua ativação, inibindo a liberação de dopamina (FEENSTRA et al., 1995; IDA et al., 1989; WEDZONY et al., 1996). Além disso, alguns estudos sugerem que estímulos ambientais ameaçadores provocam um aumento da neurotransmissão dopaminérgica na amígdala, o qual também é atenuado por diazepam (COCO et al., 1992).

Estudos comportamentais visando esclarecer o envolvimento da dopamina no medo e ansiedade têm relatado efeitos antiaversivos, pró-aversivos ou ausência de efeitos com o uso de agonistas e antagonistas dopaminérgicos em diferentes modelos animais de ansiedade

(CAVAZZUTI et al., 1999; DAVIS et al., 1993; GARCIA et al., 2005; GREBA; KOKKINIDIS, 2000; GREBA et al., 2001; INOUE et al., 2000; PICH; SAMANIN, 1986; REIS et al., 2004; RODGERS et al., 1994; SIMON, 1993). Sugere-se que estes resultados conflitantes possam estar relacionados com a natureza do estímulo aversivo usualmente empregado nos diferentes modelos animais de ansiedade.

Procedimentos de esquiva-fuga têm sido tradicionalmente utilizados para analisar a especificidade dos efeitos de drogas no comportamento de esquiva comparado ao comportamento de fuga (RODRIGUEZ, 1992). Muitos estudos mostraram que os neurolépticos inibem as respostas de esquiva condicionada em doses que não prejudicam as respostas de fuga (ARNT, 1982; BALDESSARINI, 1996; DAVIDSON; WEIDLEY, 1976; MORPURGO, 1965; REIS et al., 2004; WADENBERG; HICKS, 1999). Uma vez que os neurolépticos bloqueiam a neurotransmissão dopaminérgica, sugere-se que mecanismos dopaminérgicos estejam envolvidos no comportamento de esquiva.

1.3. RESPOSTAS DE ESQUIVA ATIVA E DE *SWITCH-OFF* À LUZ

O princípio básico do comportamento condicionado no paradigma de esquiva ativa de duas vias baseia-se no treinamento do animal para emitir uma resposta específica sob a apresentação de um estímulo condicionado (EC), o qual é tipicamente um sinal auditivo ou visual. Este estímulo é sempre pareado a um estímulo incondicionado (EI), usualmente um choque nas patas, o qual representa um reforçador negativo. Em alguns procedimentos o EI segue-se ao EC, enquanto que em outros o EI é contingente ao EC. Quando a resposta ao EC não é emitida no tempo estipulado, o EI é então aplicado. Quando a resposta ao EC é emitida, tanto o EC quanto o EI são finalizados (WADENBERG et al., 1999).

Três variáveis dependentes são avaliadas no paradigma de esquiva ativa de duas vias: esquiva, fuga e não-respostas. Os cruzamentos entre as tentativas também são analisados e servem como um índice da atividade locomotora geral.

A caixa de esquiva ativa de duas vias é dividida em dois compartimentos iguais, com as grades do assoalho eletrificadas, separadas por uma porta em forma de guilhotina ou por uma barreira transponível. A passagem do animal para o outro lado da caixa durante a apresentação do EC e antes da aplicação do EI (choque) é caracterizada como uma resposta de esquiva. Quando esta passagem ocorre na presença do EI o comportamento é caracterizado como fuga. Se o animal não emite nenhuma destas respostas dentro de um intervalo de tempo previamente estipulado, o EC e EI são finalizados. Isto é considerado uma não-resposta.

O teste de esquiva ativa de duas vias geralmente consiste de uma fase de aquisição e uma fase de teste usualmente denominada desempenho (retenção) que geralmente é idêntica à fase de aquisição. A maioria dos trabalhos com o teste de esquiva ativa de duas vias utiliza as duas fases para avaliar os efeitos de drogas. No presente trabalho, utilizamos somente a fase de aquisição como um modelo animal de ansiedade, uma vez que na fase de aquisição das respostas de esquiva há um elemento de medo condicionado Pavloviano (REIS et al., 2004).

O teste de *switch-off* à luz foi recentemente desenvolvido neste laboratório e tem sido utilizado para avaliar os efeitos de drogas sobre o medo incondicionado. Neste teste, o choque não é aplicado e o estímulo aversivo incondicionado passa a ser a luz, diferentemente do teste de esquiva ativa de duas vias. Quando a passagem do animal de um compartimento a outro da caixa ocorre durante a apresentação da luz, esta é desligada e o comportamento é caracterizado como fuga à luz (resposta de *switch-off* à luz). Sabe-se que a fuga de áreas iluminadas é considerada uma resposta inata que possui uma base evolutiva, ou seja, roedores são noturnos e mais vulneráveis à luz (BOURIN; HASCOET, 2003; CRAWLEY; GOODWIN, 1980).

Como descrito anteriormente, a participação de mecanismos GABA-benzodiazepínicos na reação de defesa frente a condições ameaçadoras é bastante clara. Contudo, não há evidências consistentes que mostrem a ação de drogas benzodiazepínicas no teste de esquiva ativa de duas vias e no teste de *switch-off* à luz, considerados modelos animais de medo condicionado e incondicionado, respectivamente. Além disso, o envolvimento de mecanismos dopaminérgicos no medo e ansiedade ainda não está inteiramente esclarecido. Por isso, neste trabalho utilizamos o midazolam e drogas dopaminérgicas no teste de esquiva ativa de duas vias e no teste de *switch-off* à luz.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Avaliar os efeitos do agonista benzodiazapínico midazolam, do agonista dopaminérgico não específico apomorfina, do antagonista de receptores D2 sulpirida e do antagonista de receptores D1 SCH 23390 no teste de esquiva ativa de duas vias (Experimento I).
- Avaliar os efeitos do agonista benzodiazapínico midazolam, do agonista dopaminérgico não específico apomorfina e do antagonista de receptores D2 sulpirida no teste de *switch-off* à luz (Experimento II).

MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. ANIMAIS

Foram utilizados ratos Wistar machos, pesando entre 220-290 g, provenientes do biotério central da Universidade de São Paulo, campus de Ribeirão Preto. Os animais foram agrupados (4 por caixa) em gaiolas de polipropileno (38 x 31 x 17 cm) forradas com maravalha, com livre acesso à água e comida durante todo o experimento. Os animais foram mantidos em um biotério com temperatura controlada de 23 ± 1 °C e com um programa de iluminação artificial com ciclo de claro e escuro (12h x 12h), com início do período claro às 7:00 hs. O transporte destes animais até a sala experimental foi feito individualmente em caixa de polipropileno medindo 19 x 30 x 13 cm.

3.2. EQUIPAMENTO

A caixa experimental consiste de uma caixa vai-e-vem, também denominada de shuttle-box (Insight – Brasil), medindo 57 x 35 x 31 cm, confeccionada em acrílico preto e cristal de 5 mm, com painel traseiro confeccionado em polipropileno. É dividida em dois compartimentos iguais por uma barreira de acrílico de 3 cm de altura, a qual permite a passagem do animal de um lado a outro da caixa. A parede do fundo da caixa é dotada de sensores de luz infravermelha para detectar a posição do animal em cada momento. A caixa possui um assoalho de grades de aço inoxidável eletrificadas. Uma lâmpada branca de 30 W encontra-se disposta na parede do fundo de cada compartimento da caixa. O choque nas patas é liberado por meio de um sistema de choque no modo “scrambler”, com intensidade de 0,6 mA. A caixa experimental situa-se dentro de uma caixa de isolamento acústico confeccionada

em madeira, forrada com fórmica e placas de isolamento acústico interno. Esta última possui um ventilador de 110 V para exaustão e circulação de ar interno e porta frontal com janela de vidro para visualização do interior, com opção de fechamento. Todo o equipamento situa-se próximo a um exaustor que produz um ruído de fundo constante. O comportamento dos animais foi observado pelo experimentador em uma sala adjacente e registrado por meio de uma câmera de vídeo (Everfocus, USA), posicionada na parede superior da caixa de isolamento acústico. Um programa de computador conectado à caixa experimental controlava a apresentação e distribuição dos estímulos durante a sessão e coletava os dados em um relatório, no qual constava as respostas dos animais.



Figura 1. Fotografia da caixa experimental: Shuttle-box

3.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Teste de esquiva ativa de duas vias: Os animais foram expostos a 5 min de habituação à caixa experimental e em seguida foram submetidos a apenas uma sessão de condicionamento/teste. Cada sessão consistiu de 40 tentativas divididas em 4 blocos de 10 com pareamentos de luz (estímulo condicionado) e choque nas patas (estímulo incondicionado). Em cada tentativa foram apresentados 20 s de luz, sendo o choque apresentado nos últimos 10 s de luz. O intervalo entre as tentativas foi aleatório com faixa de variação de 10 a 50 s, com média de 30 s. Quando a passagem do animal de um compartimento a outro da caixa ocorria durante a apresentação da luz o animal não recebia o choque e o comportamento era caracterizado como esquiva. Quando a mudança ocorria durante a apresentação do choque, o mesmo era interrompido e o comportamento era caracterizado como fuga. No entanto, quando o animal não emitia nenhum destes comportamentos, a apresentação da luz e do choque terminava ao final dos 20 s. Isto era caracterizado como uma não-resposta. O número total de cruzamentos durante os 5 min de habituação e entre as tentativas de cada sessão também foram registrados.

Teste de “switch-off” à luz: Os animais foram expostos a 5 min de habituação à caixa experimental e em seguida foram submetidos a apenas uma sessão de condicionamento/teste. Cada sessão consistiu de 40 tentativas divididas em 4 blocos de 10, com um intervalo aleatório entre 10 e 50 s, onde cada animal foi submetido a 20 s de luz, sem a aplicação do choque. Neste teste, a luz foi utilizada como estímulo incondicionado. Quando a passagem do animal de um compartimento a outro da caixa ocorria durante a apresentação da luz, esta era desligada e o comportamento era caracterizado como fuga à luz (resposta de *switch-off* à luz).

3.4. DROGAS

No teste de esQUIVA ativa de duas vias foram utilizados o agonista benzodiazepínico maleato de midazolam (Sigma, USA) nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg, o agonista dopaminérgico não específico apomorfina (Sigma, USA) nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg, o antagonista de receptores D1 SCH 23390 (Sigma, USA) nas doses de 0,025 e 0,05 mg/kg e o antagonista de receptores dopaminérgicos D2 sulpirida (Sigma, USA) nas doses de 10 e 20 mg/Kg. As três primeiras drogas foram dissolvidas em salina fisiológica (NaCl, 0,9%) e a última em salina e Tween a 2%. Para os grupos controle foram utilizadas salina ou salina + Tween a 2%, respectivamente. As injeções de midazolam e sulpirida ocorreram 15 minutos antes do início das sessões. A apomorfina foi administrada 5 min antes das sessões e o SCH 23390, 35 min. No teste de *switch-off* à luz foram utilizadas as mesmas drogas, com exceção do SCH 23390. Foi utilizada também a dose de 40 mg/Kg de sulpirida. Todas as doses das drogas foram administradas em volume constante de 1ml/Kg.

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados estão expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Para as freqüências totais dos comportamentos e para o número de não-respostas o teste estatístico empregado foi a análise de variância (ANOVA) de uma via. As respostas de esQUIVA e fuga foram também analisadas nos 4 blocos de 10 tentativas quando houve efeito dos tratamentos sobre a freqüência total destas respostas. Os dados em blocos foram submetidos à análise de variância de duas vias com medidas repetidas, sendo um dos fatores os tratamentos e o outro fator os 4 blocos de 10 tentativas. No caso de significância estatística foi aplicado o teste de Newman-Keuls. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. EXPERIMENTO I: *Efeitos do midazolam, apomorfina, sulpirida e SCH 23390 no teste de esquiva ativa de duas vias*

A Figura 2 mostra a frequência total das respostas de esquiva e fuga dos grupos tratados com salina e midazolam 0,5 e 1,0 mg/Kg. A ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre os grupos para esquiva ($F_{2,32}=2,03$; $p>0,05$) ou fuga ($F_{2,32}=1,59$; $p>0,05$). Embora os três grupos tenham apresentado um pequeno número de não-respostas, a ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre eles ($F_{2,32}=1,35$; $p>0,05$).

A Figura 3 mostra o número de cruzamentos durante a fase de habituação (A) e a frequência total da atividade locomotora avaliada entre as tentativas (B) dos grupos tratados com salina e midazolam 0,5 e 1,0 mg/Kg. A ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre os grupos para a locomoção na fase de habituação ($F_{2,32}=2,39$; $p>0,05$) ou entre as tentativas ($F_{2,32}=0,54$ $p>0,05$).

A Figura 4A mostra a frequência total das respostas de esquiva dos grupos tratados com salina e apomorfina nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg. A ANOVA de uma via revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{2,24}=7,50$; $p<0,05$). A análise post-hoc evidenciou que a apomorfina nas duas doses utilizadas promoveu um aumento na frequência das respostas de esquiva em relação ao grupo controle. A Figura 4B mostra a frequência total das respostas de fuga dos grupos tratados. A ANOVA de uma via revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{2,24}=6,65$; $p<0,05$). A análise post-hoc mostrou uma diminuição das respostas de fuga nos grupos tratados com as duas doses de apomorfina em relação ao grupo controle. Embora o grupo controle tenha apresentado um pequeno número

de não-respostas e os grupos tratados com apomorfina não tenham apresentado este comportamento, a ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{2,24}= 2,50$; $p>0,05$).

A Figura 5A mostra o número de cruzamentos durante a fase de habituação dos grupos tratados com salina e apomorfina nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg. A ANOVA de uma via revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{2,24}=5,25$; $p<0,05$). A análise post-hoc revelou que a apomorfina na dose de 1,0 mg/Kg promoveu uma diminuição no número de cruzamentos durante a fase de habituação em relação ao grupo controle. A Figura 5B mostra a frequência total da atividade locomotora avaliada entre as tentativas. A ANOVA de uma via revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{2,24}=9,66$; $p<0,05$). A análise post-hoc evidenciou um aumento da atividade locomotora nos grupos tratados com as duas doses de apomorfina em relação ao grupo controle.

A Figura 6A mostra a frequência média das respostas de esquiva dos grupos tratados com salina e apomorfina nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg ao longo da sessão. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeitos significativos dos tratamentos ($F_{2,24}=7,50$; $p<0,05$). A frequência das respostas de esquiva diferiu significativamente entre os blocos de 10 tentativas ($F_{3,72}=30,30$; $p<0,05$). A análise post-hoc mostrou que os três grupos apresentaram um aumento das respostas de esquiva ao longo da sessão. Observou-se também que a dose de 1,0 mg/Kg de apomorfina promoveu um maior aumento das respostas de esquiva em relação ao grupo controle nos blocos 2 e 3. Estes efeitos da apomorfina desapareceram no bloco 4, provavelmente devido à curta duração de sua ação farmacológica. Houve interação entre tratamentos e blocos ($F_{6,72}=4,41$; $p<0,05$). A Figura 6B mostra as respostas de fuga ao longo da sessão. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeitos significativos dos tratamentos ($F_{2,24}=6,65$; $p<0,05$). A frequência das respostas de fuga foi significativamente diferente entre os blocos de 10 tentativas ($F_{3,72}=28,50$; $p<0,05$).

A análise post-hoc evidenciou uma diminuição na frequência das respostas de fuga ao longo da sessão nos três grupos. Também se observou que a dose de 1,0 mg/Kg de apomorfina promoveu uma maior diminuição deste comportamento em relação ao grupo controle nos blocos 2 e 3. Houve interação entre tratamentos e blocos ($F_{6,72}=4,37$; $p<0,05$).

A Figura 7A mostra a frequência total das respostas de esquiva dos grupos tratados com salina + Tween - 2 % e sulpirida nas doses de 10 e 20 mg/Kg. A ANOVA de uma via revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{2,33}=5,47$; $p<0,05$). A análise post-hoc mostrou que a sulpirida na dose de 20 mg/Kg promoveu uma diminuição nas respostas de esquiva em relação ao grupo controle e em relação ao grupo tratado com a dose de 10 mg/Kg. A Figura 7B mostra a frequência total das respostas de fuga dos grupos tratados. A ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{2,33}=2,44$; $p>0,05$). Embora os três grupos tenham apresentado um pequeno número de não-respostas, a ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre eles ($F_{2,33}=1,05$; $p>0,05$).

A Figura 8 mostra o número de cruzamentos durante a fase de habituação (A) e a frequência total da atividade locomotora avaliada entre as tentativas (B) dos grupos tratados com salina + Tween - 2 % e sulpirida nas doses de 10 e 20 mg/Kg. A ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre os grupos para a locomoção durante a fase de habituação ($F_{2,33}=2,71$; $p>0,05$) ou entre as tentativas ($F_{2,33}=0,91$; $p>0,05$).

A Figura 9A mostra a frequência média das respostas de esquiva dos grupos tratados com salina + Tween - 2 % e sulpirida nas doses de 10 e 20 mg/Kg ao longo da sessão. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeitos significativos dos tratamentos ($F_{2,33}=5,47$; $p<0,05$). A frequência das respostas de esquiva diferiu significativamente entre os blocos de 10 tentativas ($F_{3,99}=9,27$; $p<0,05$). A análise post-hoc mostrou que os animais do grupo controle apresentaram um aumento das respostas de esquiva no bloco 4. A mesma análise mostrou ainda que a sulpirida na dose de 20 mg/Kg inibiu o aumento das respostas de

esquiva ao longo dos blocos, com um decréscimo significativo no bloco 4 em relação ao grupo controle. Houve interação entre tratamentos e blocos ($F_{6,99}=3,90$; $p<0,05$). A Figura 9B mostra as respostas de fuga ao longo da sessão. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não revelou efeitos significativos dos tratamentos ($F_{2,33}=2,44$; $p>0,05$). Entretanto, a frequência das respostas de fuga foi significativamente diferente entre os blocos de 10 tentativas ($F_{3,99}=9,54$; $p<0,05$). A análise post-hoc mostrou que houve uma diminuição na frequência deste comportamento no grupo controle e no grupo tratado com a dose de 10 mg/Kg de sulpirida no bloco 4. Houve interação entre tratamentos e blocos ($F_{6,99}=3,19$; $p<0,05$).

A Figura 10A mostra a frequência total das respostas de esquiva dos grupos tratados com salina e SCH 23390 nas doses de 0,025 e 0,05 mg/Kg. A ANOVA de uma via revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{2,28}=15,38$; $p<0,05$). A análise post-hoc evidenciou que o SCH 23390 na dose de 0,05 mg/Kg promoveu um decréscimo na frequência das respostas de esquiva em relação ao grupo controle e em relação à dose de 0,025 mg/Kg. A Figura 10B mostra a frequência total das respostas de fuga dos grupos tratados. A ANOVA de uma via revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{2,28}=21,55$; $p<0,05$). A análise post-hoc mostrou um aumento das respostas de fuga no grupo tratado com a dose de 0,05 mg/Kg de SCH 23390 em relação ao grupo controle e em relação à dose de 0,025 mg/Kg. Embora os três grupos tenham apresentado um pequeno número de não-respostas, a ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{2,28}=0,60$; $p>0,05$).

A Figura 11 mostra o número de cruzamentos durante a fase de habituação (A) e a frequência total da atividade locomotora avaliada entre as tentativas (B) dos grupos tratados com salina e SCH 23390 nas doses de 0,025 e 0,05 mg/Kg. A ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre os grupos para a locomoção durante a fase de habituação ($F_{2,28}=0,92$; $p>0,05$) ou entre as tentativas ($F_{2,28}=0,35$; $p>0,05$).

A Figura 12A mostra a frequência média das respostas de esquiva dos grupos tratados com salina e SCH 23390 nas doses de 0,025 e 0,05 mg/Kg ao longo da sessão. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeitos significativos dos tratamentos ($F_{2,28}=15,38$; $p<0,05$). A frequência das respostas de esquiva diferiu significativamente entre os blocos de 10 tentativas ($F_{3,84}=18,47$; $p<0,05$). A análise post-hoc mostrou que houve um aumento na frequência deste comportamento no grupo controle nos blocos 3 e 4 e no grupo tratado com a dose de 0,025 mg/Kg de SCH 23390 no bloco 4. A mesma análise mostrou ainda que o SCH 23390 na dose de 0,05 mg/Kg inibiu o aumento das respostas de esquiva ao longo dos blocos, com um decréscimo significativo nos blocos 3 e 4 em relação ao grupo controle. Houve interação entre tratamentos e blocos ($F_{6,84}=5,30$; $p<0,05$). A Figura 12B mostra as respostas de fuga ao longo da sessão. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeitos significativos dos tratamentos ($F_{2,28}=21,55$; $p<0,05$). A frequência das respostas de fuga foi significativamente diferente entre os blocos de 10 tentativas ($F_{3,84}=13,94$; $p<0,05$). A análise post-hoc mostrou que houve uma diminuição na frequência deste comportamento no grupo controle nos blocos 3 e 4 e no grupo tratado com a dose de 0,025 mg/Kg de SCH 23390 no bloco 4. A mesma análise evidenciou ainda que a dose de 0,05 mg/Kg promoveu um aumento das respostas de fuga em relação ao grupo controle nos blocos 3 e 4. Houve interação entre tratamentos e blocos ($F_{6,84}=4,20$; $p<0,05$).

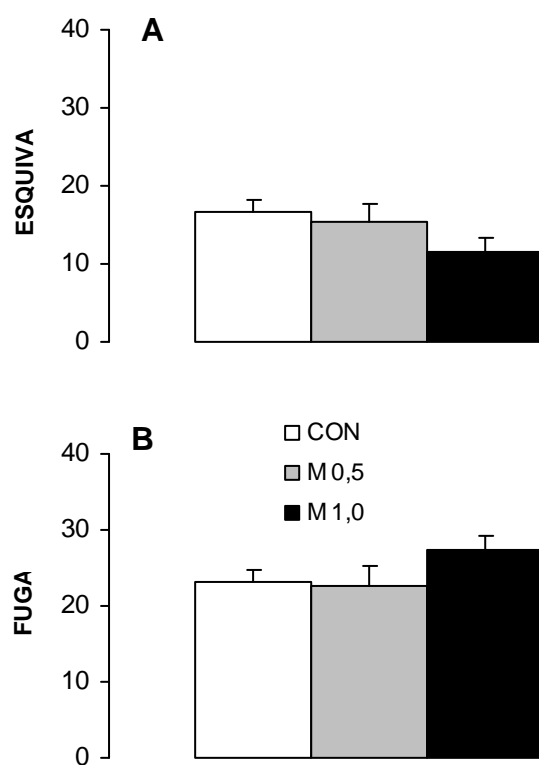


Figura 2: Efeitos das administrações i.p. de salina (CON) e midazolam nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg sobre a frequência total das respostas de esquiva (A) e fuga (B) no teste de esquiva ativa de duas vias. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, com pareamento de luz/choque nas patas. Os dados estão apresentados como média + EPM. M=grupo tratado com midazolam. N=12 para CON, N=11 para o grupo tratado com M 0,5 mg/Kg e N=12 para o grupo tratado com M 1,0 mg/Kg.

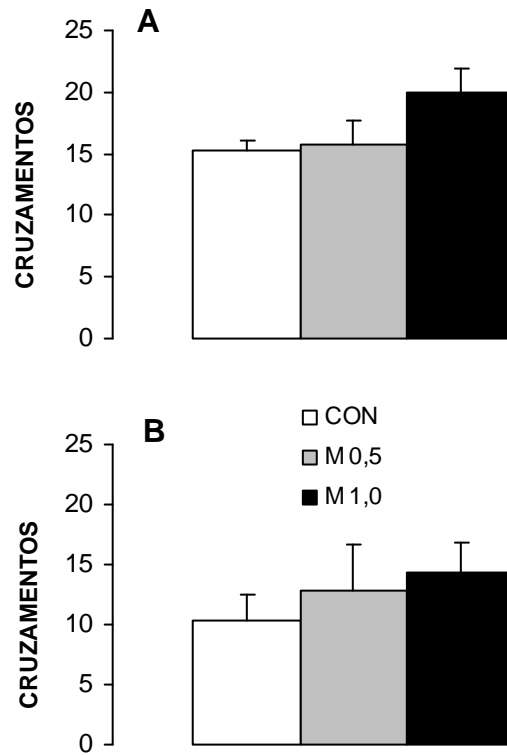


Figura 3: Efeitos das administrações i.p. de salina (CON) e midazolam nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg sobre o número total de cruzamentos durante os 5 min de habituação (**A**) e nos intervalos entre as tentativas (**B**) durante as sessões do teste de esquiava ativa de duas vias. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, com pareamento de luz/choque nas patas. Os dados estão apresentados como média + EPM. M=grupo tratado com midazolam. N=12 para CON, N=11 para o grupo tratado com M 0,5 mg/Kg e N=12 para o grupo tratado com M 1,0 mg/Kg.

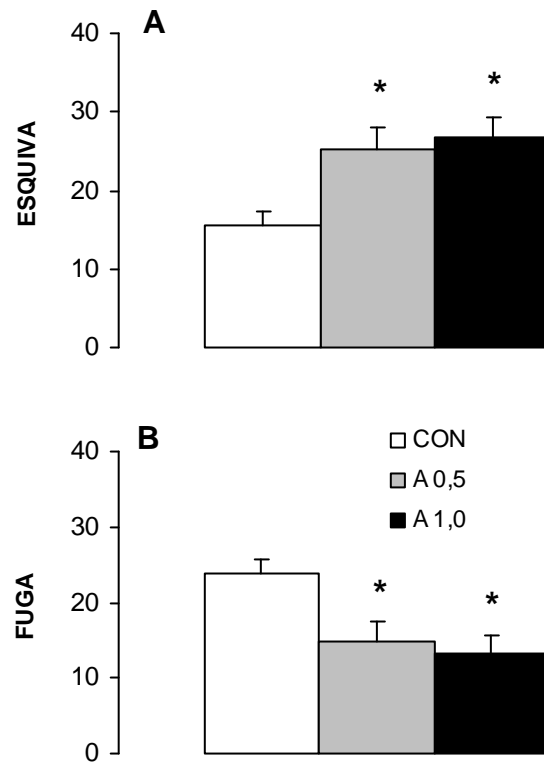


Figura 4: Efeitos das administrações i.p. de salina (CON) e apomorfina nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg sobre a frequência total das respostas de esquiva (**A**) e fuga (**B**) no teste de esquiva ativa de duas vias. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, com pareamento de luz/choque nas patas. Os dados estão apresentados como média + EPM. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (teste Newman-Keuls). A=grupo tratado com apomorfina. N=12 para CON, N=8 para o grupo tratado com A 0,5 mg/Kg e N=7 para o grupo tratado com A 1,0 mg/Kg.

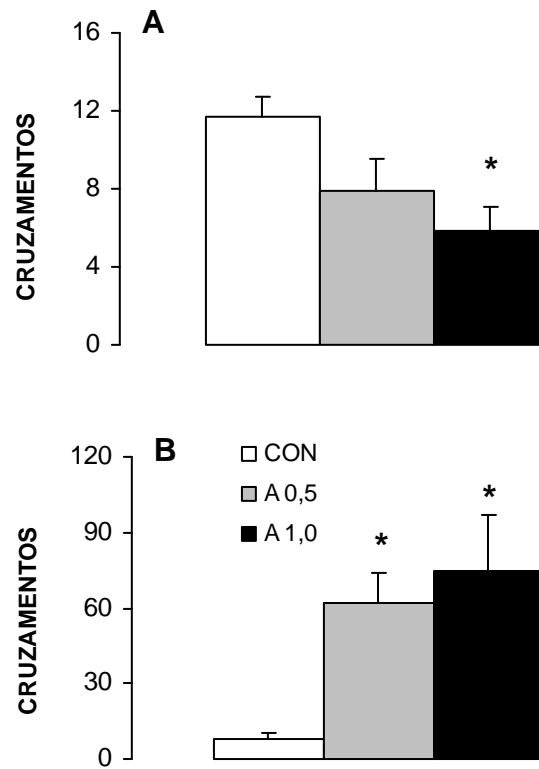


Figura 5: Efeitos das administrações i.p. de salina (CON) e apomorfina nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg sobre o número total de cruzamentos durante os 5 min de habituação (**A**) e nos intervalos entre as tentativas (**B**) durante as sessões do teste de esquiwa ativa de duas vias. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, com pareamento de luz/choque nas patas. Os dados estão apresentados como média + EPM. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle (teste Newman-Keuls). A=grupo tratado com apomorfina. N=12 para CON, N=8 para o grupo tratado com A 0,5 mg/Kg e N=7 para o grupo tratado com A 1,0 mg/Kg.

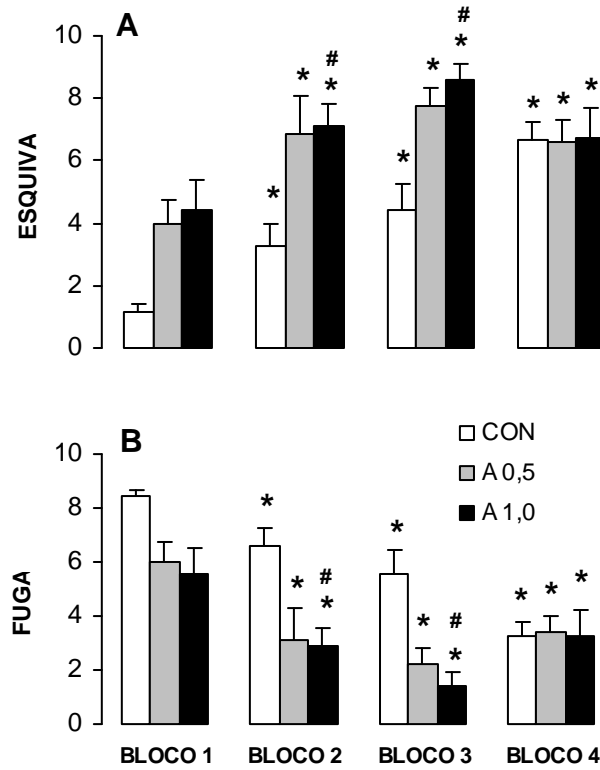


Figura 6: Efeitos das administrações i.p. de salina (CON) e apomorfina nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg sobre a freqüência média das respostas de esquiva (A) e fuga (B) no teste de esquiva ativa de duas vias. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, divididas em 4 blocos de 10 (Bloco 1, Bloco 2, Bloco 3, Bloco 4), com pareamento de luz/choque nas patas. Os dados estão apresentados como média + EPM. * $p < 0,05$ em relação ao primeiro bloco do mesmo tratamento e # em relação ao grupo controle do mesmo bloco (teste Newman-Keuls). A=grupo tratado com apomorfina. N=12 para CON, N=8 para o grupo tratado com A 0,5 mg/Kg e N=7 para o grupo tratado com A 1,0 mg/Kg.

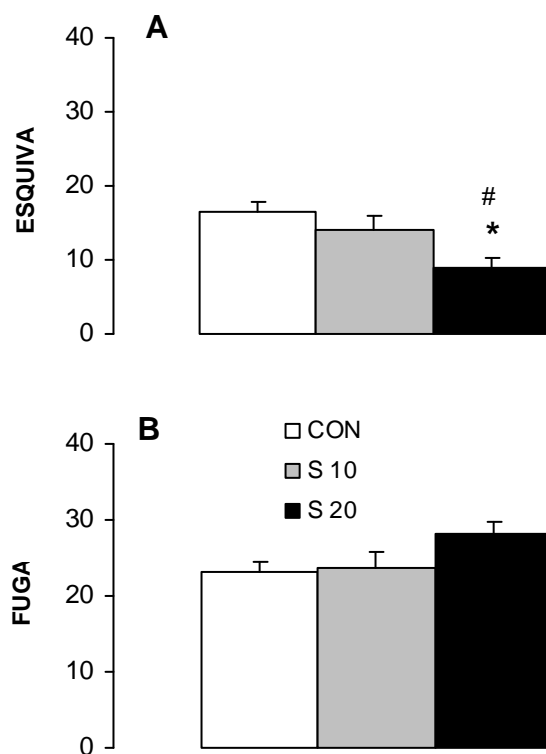


Figura 7: Efeitos das administrações i.p. de salina + Tween - 2 % (CON) e sulpirida nas doses de 10 e 20 mg/Kg sobre a frequência total das respostas de esquiva (**A**) e fuga (**B**) no teste de esquiva ativa de duas vias. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, com pareamento de luz/choque nas patas. Os dados estão apresentados como média + EPM. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle e # em relação à dose de 10 mg/Kg de sulpirida (teste Newman-Keuls). S=grupo tratado com sulpirida. N=12 para todos grupos.

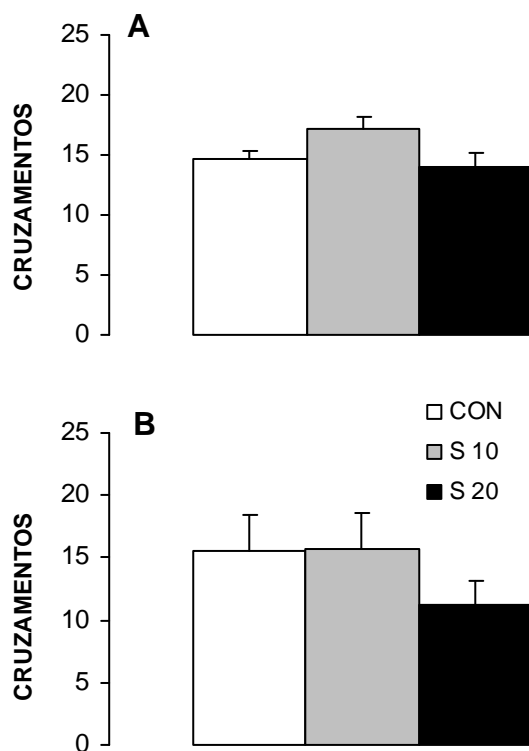


Figura 8: Efeitos das administrações i.p. de salina + Tween - 2 % (CON) e sulpirida nas doses de 10 e 20 mg/Kg, sobre o número total de cruzamentos durante os 5 min de habituação (**A**) e nos intervalos entre as tentativas (**B**) durante as sessões do teste de esquiwa ativa de duas vias. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, com pareamento de luz/choque nas patas. Os dados estão apresentados como média + EPM. S=grupo tratado com sulpirida. N=12 para todos os grupos.

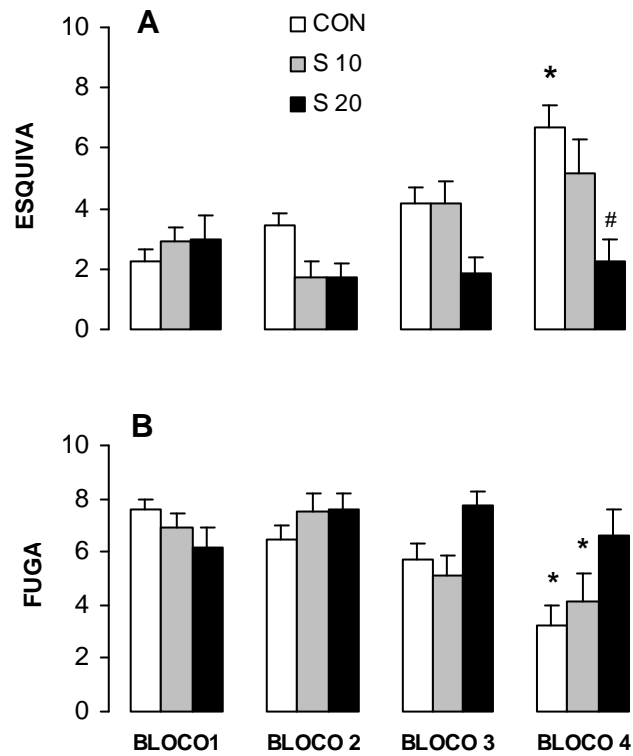


Figura 9: Efeitos das administrações i.p. de salina + Tween - 2% (CON) e sulpirida nas doses de 10 e 20 mg/Kg sobre a frequência média das respostas de esquiva (**A**) e fuga (**B**) no teste de esquiva ativa de duas vias. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, divididas em 4 blocos de 10 (Bloco 1, Bloco 2, Bloco 3, Bloco 4), com pareamento de luz/choque nas patas. Os dados estão apresentados como média + EPM. * $p < 0,05$ em relação ao primeiro bloco do mesmo tratamento e # em relação ao grupo controle do mesmo bloco (teste Newman-Keuls). S=grupo tratado com sulpirida. N=12 para todos os grupos.

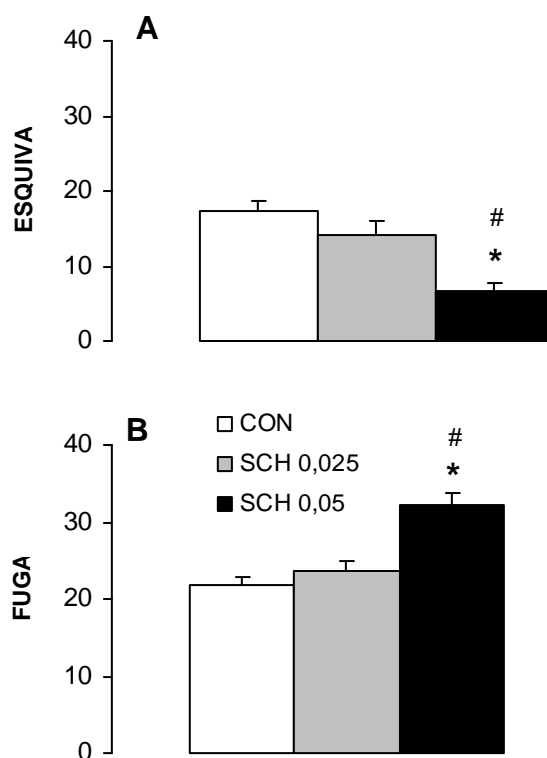


Figura 10: Efeitos das administrações i.p. de salina (CON) e SCH 23390 nas doses de 0,025 e 0,05 mg/Kg sobre a frequência total das respostas de esquiva (A) e fuga (B) no teste de esquiva ativa de duas vias. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, com pareamento de luz/choque nas patas. Os dados estão apresentados como média + EPM. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle e # em relação à dose de 0,025 mg/Kg de SCH 23390 (teste Newman-Keuls). SCH=grupo tratado com SCH 23390. N=13 para CON, N=9 para os grupos tratados.

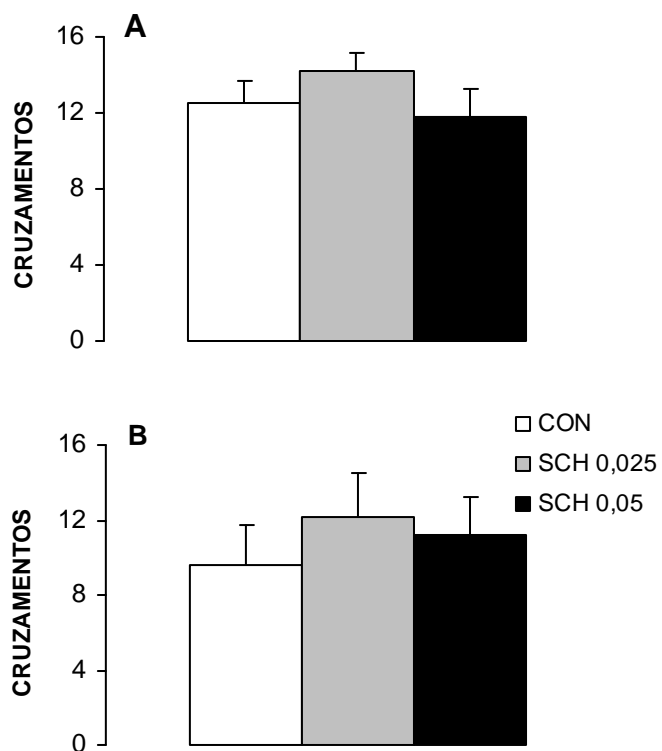


Figura 11: Efeitos das administrações i.p. de salina (CON) e SCH 23390 nas doses de 0,025 e 0,05 mg/Kg sobre o número total de cruzamentos durante os 5 min de habituação (**A**) e nos intervalos entre as tentativas (**B**) durante as sessões do teste de esquivas ativa de duas vias. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, com pareamento de luz/choque nas patas. Os dados estão apresentados como média + EPM. SCH=grupo tratado com SCH 23390. N=13 para CON, N=9 para os grupos tratados.

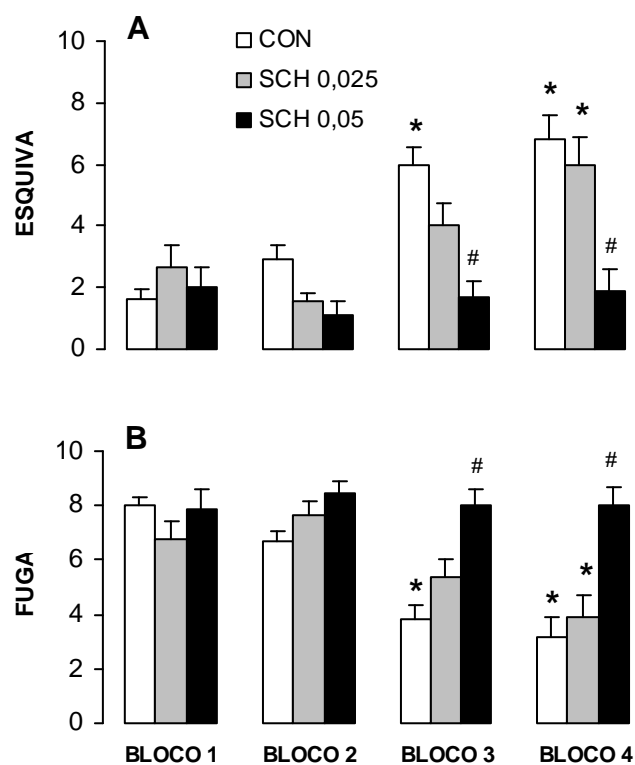


Figura 12: Efeitos das administrações i.p. de salina (CON) e SCH 23390 nas doses de 0,025 e 0,05 mg/Kg sobre a frequência média das respostas de esquiva (**A**) e fuga (**B**) no teste de esquiva ativa de duas vias. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, divididas em 4 blocos de 10 (Bloco 1, Bloco 2, Bloco 3, Bloco 4), com pareamento de luz/choque nas patas. Os dados estão apresentados como média + EPM. * $p < 0,05$ em relação ao primeiro bloco do mesmo tratamento e # em relação ao grupo controle do mesmo bloco (teste Newman-Keuls). SCH=grupo tratado com SCH 23390. N=13 para CON, N=9 para os grupos tratados.

4.2. EXPERIMENTO II: *Efeitos do midazolam, apomorfina e sulpirida no teste de “switch-off” à luz*

A Figura 13 mostra a frequência total das respostas de *switch-off* à luz dos grupos tratados com salina e midazolam 0,5 e 1,0 mg/Kg. A ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{2,31}=2,84$; $p>0,05$).

A Figura 14 mostra o número de cruzamentos durante a fase de habituação (A) e a frequência total da atividade locomotora avaliada entre as tentativas (B) dos grupos tratados com salina e midazolam 0,5 e 1,0 mg/Kg. A ANOVA de uma via também não revelou diferenças significativas entre os grupos para a locomoção na fase de habituação ($F_{2,31}=0,03$; $p>0,05$) ou entre as tentativas ($F_{2,31}=0,14$; $p>0,05$).

A Figura 15 mostra a frequência total das respostas de *switch-off* à luz dos grupos tratados com salina e apomorfina nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg. A ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{2,28}=3,07$; $p>0,05$).

A Figura 16 mostra o número de cruzamentos durante a fase de habituação (A) e a frequência total da atividade locomotora avaliada entre as tentativas (B) dos grupos tratados com salina e apomorfina nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg. A ANOVA de uma via também não revelou diferenças significativas entre os grupos para a locomoção na fase de habituação ($F_{2,28}=0,70$; $p>0,05$) ou entre as tentativas ($F_{2,28}=2,84$; $p>0,05$).

A Figura 17 mostra a frequência total das respostas de *switch-off* à luz dos grupos tratados com salina + Tween - 2 % e sulpirida nas doses de 10 e 20 mg/Kg e 40 mg/Kg. A ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas entre os grupos ($F_{3,48}=2,34$; $p>0,05$).

A Figura 18 mostra o número de cruzamentos durante a fase de habituação (A) e a frequência total da atividade locomotora avaliada entre as tentativas (B) dos grupos tratados

com salina + Tween - 2 % e sulpirida nas doses de 10 e 20 mg/Kg e 40 mg/Kg. A ANOVA de uma via também não revelou diferenças significativas entre os grupos para a locomoção na fase de habituação ($F_{3,48}=1,15$; $p>0,05$) ou entre as tentativas ($F_{3,48}=0,96$; $p>0,05$).

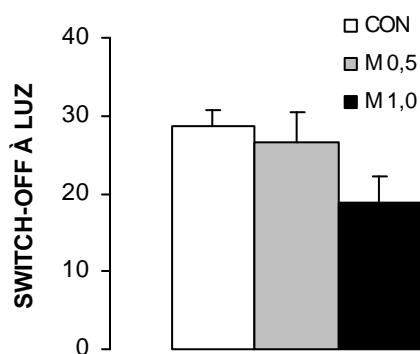


Figura 13: Efeitos das administrações i.p. de salina (CON) e midazolam nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg, sobre o número total de respostas de *switch-off* à luz durante as sessões do teste de *switch-off* à luz. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, tendo a luz como estímulo incondicionado. Os dados estão o apresentados como média + EPM. M=grupo tratado com midazolam. N=12 para CON, N=10 para o grupo tratado com M 0,5 mg/Kg, N=12 para para o grupo tratado com M 1,0 mg/Kg.

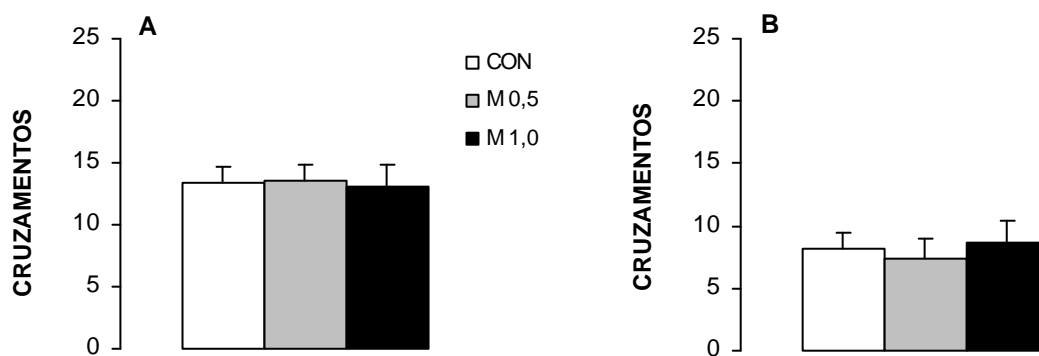


Figura 14: Efeitos das administrações i.p. de salina (CON) e midazolam nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg, sobre o número total de cruzamentos durante os 5 min de habituação (A) e nos intervalos entre as tentativas (B) durante as sessões do teste de *switch-off* à luz. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, tendo a luz como estímulo incondicionado. Os dados estão apresentados como média + EPM. M=grupo tratado com midazolam. N=12 para CON, N=10 para o grupo tratado com M 0,5 mg/Kg, N=12 para o grupo tratado com M 1,0 mg/Kg.

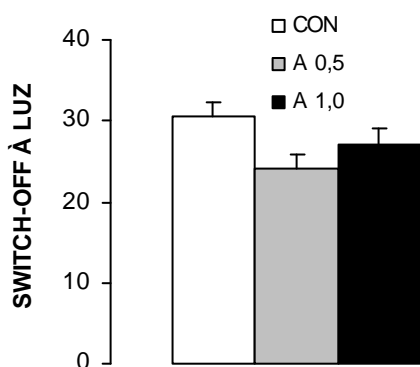


Figura 15: Efeitos das administrações i.p. de salina (CON) e apomorfina nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg, sobre o número total de respostas de *switch-off* à luz durante as sessões do teste de *switch-off* à luz. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, tendo a luz como estímulo incondicionado. Os dados estão apresentados como média + EPM. A=grupo tratado com apomorfina. N=15 para CON, N=8 para os grupos tratados com apomorfina.

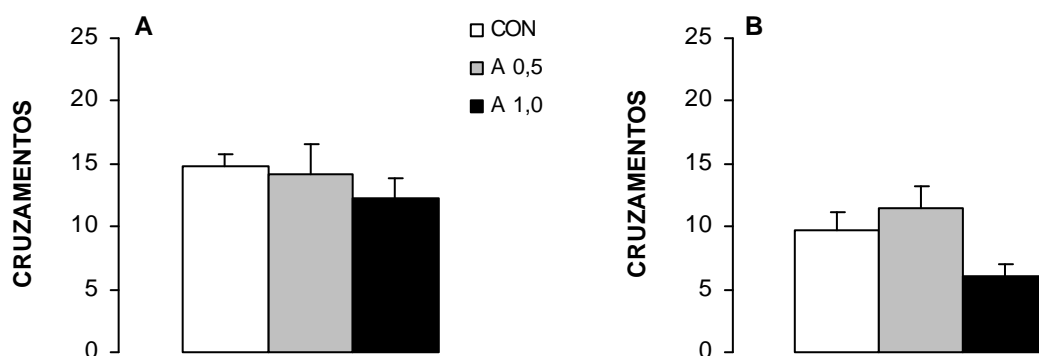


Figura 16: Efeitos das administrações i.p. de salina (CON) e apomorfina nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg, sobre o número total de cruzamentos durante os 5 min de habituação (A) e nos intervalos entre as tentativas (B) durante as sessões do teste de *switch-off* à luz. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, tendo a luz como estímulo incondicionado. Os dados estão apresentados como média + EPM. A=grupo tratado com apomorfina. N=15 para CON, N=8 para os grupos tratados com apomorfina.

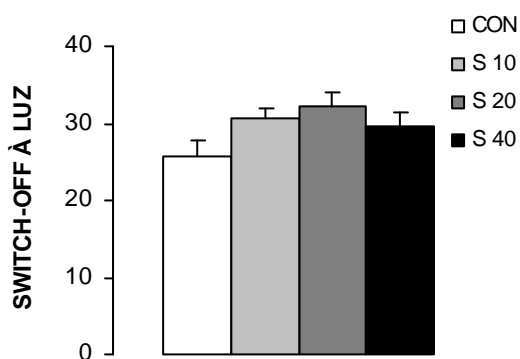


Figura 17: Efeitos das administrações i.p. de salina + Tween – 2 % (CON) e sulpirida nas doses de 10, 20 mg/Kg e 40 mg/Kg, sobre o número total de respostas de *switch-off* à luz durante as sessões do teste de *switch-off* à luz. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, tendo a luz como estímulo incondicionado. Os dados estão apresentados como média + EPM. S=grupo tratado com sulpirida. N=16 para CON, N=11 para o grupo tratado com sulpirida 10 mg/Kg, N=12 para o grupo tratado com sulpirida 20 mg/Kg, N=13 para o grupo tratado com sulpirida 40 mg/Kg.

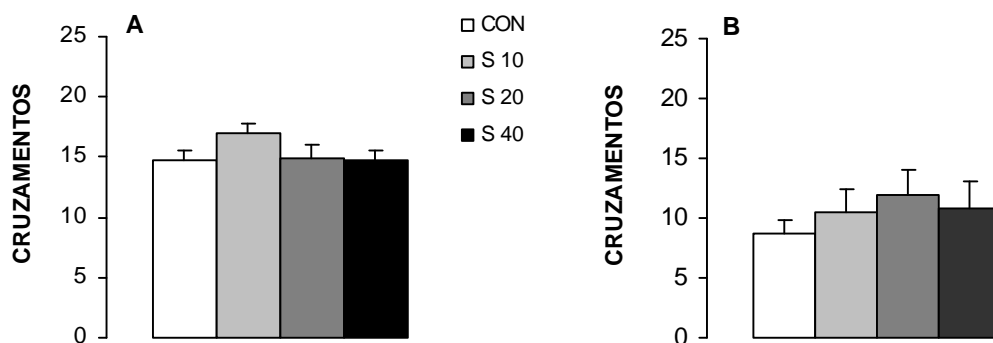


Figura 18: Efeitos das administrações i.p. de salina + Tween - 2 % (CON) e sulpirida nas doses de 10, 20 mg/Kg e 40 mg/Kg, sobre o número total de cruzamentos durante os 5 min de habituação (A) e nos intervalos entre as tentativas (B) durante as sessões do teste *switch-off* à luz. Cada sessão consistiu de 40 tentativas, tendo a luz como estímulo incondicionado. Os dados estão apresentados como média + EPM. S=grupo tratado com sulpirida. N=16 para CON, N=11 para o grupo tratado com sulpirida 10 mg/Kg, N=12 para o grupo tratado com sulpirida 20 mg/Kg, N=13 para o grupo tratado com sulpirida 40 mg/Kg.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O presente trabalho mostrou, no experimento I, que os animais dos grupos controle aprenderam a se esquivar do estímulo incondicionado aversivo, o choque nas patas, ao passarem de um compartimento a outro da caixa experimental durante a apresentação da luz (estímulo condicionado). Pudemos observar, ao longo das 40 tentativas, que houve um aumento na frequência do comportamento de esquiva dos animais controle, estabelecendo-se, assim, uma curva de aprendizagem.

O comportamento de esquiva deveu-se à aprendizagem associativa luz/choque nas patas que determinou um crescente aumento nas respostas de mudanças de lado da caixa na presença da luz. Concomitantemente ao que acontece na esquiva (figuras 6A, 9A, 12A), a frequência do comportamento de fuga apresenta-se alta no início da sessão e declina ao longo do tempo (figuras 6B, 9B e 12B).

Segundo DRAGAN et al. (2004), estudos com benzodiazepínicos utilizando o modelo de esquiva ativa de duas vias são escassos. Além disso, como já salientado por IZQUIERDO e CAVALHEIRO (1976), os resultados obtidos com benzodiazepínicos no procedimento de esquiva ativa mostraram-se bastante contraditórios, o que poderia estar relacionado com as diferenças existentes nas várias condições experimentais utilizadas. Assim, benzodiazepínicos como diazepam, alprazolam e adinazolam facilitaram as respostas iniciais de esquiva ativa em experimentos constituídos de apenas uma sessão (ESCORIHUELA et al., 1993; FERNANDEZ-TERUEL et al., 1991), enquanto diazepam administrado em regime de 5 dias promoveu uma diminuição na frequência das respostas de esquiva (ÇELIK et al., 1999). Porém, diazepam e clordiazepóxido melhoraram o desempenho na aprendizagem de ratos machos (OKA et al., 1980). Em apoio a estes dados, Li et al. (2004) mostraram que a dose de 10 mg/Kg de clordiazepóxido causou um aumento nas respostas de esquiva. No entanto, foi

evidenciado que a administração de clordiazepóxido nas doses de 20 e 30 mg/Kg promoveu uma diminuição deste comportamento (SANGER, 1985). Em oposição a esses resultados, durante as primeiras tentativas deste teste, a administração de midazolam na dose de 2,0 mg/Kg promoveu um aumento nas respostas de esquiva, enquanto que as doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg não produziram efeito (MIROSLAV et al., 2005). Em estudos com o teste de esquiva ativa de uma via, o diazepam na dose de 1,0 mg/Kg melhorou a aprendizagem de fêmeas, mas promoveu uma diminuição no desempenho de machos (PODHORNA et al., 2002). Segundo DAVIDSON e WEIDLEY (1976) e RODRIGUEZ (1992) benzodiazepínicos promoveram uma diminuição nas respostas de esquiva no procedimento de pressão à barra. Ainda, outros estudos mostraram diminuição da resposta de esquiva ativa com doses altas de benzodiazepínicos (BARBEE, 1993; LISTER, 1985; THIÉBOT, 1985).

Dessa forma, os resultados obtidos neste trabalho constituem-se evidências adicionais a pouca sensibilidade do teste de esquiva ativa de duas vias à ação ansiolítica de benzodiazepínicos. O midazolam nas doses de 0,5 e 1,0 mg/Kg não alterou as frequências totais das respostas de esquiva, fuga e número de não-respostas. Além disso, podemos descartar qualquer efeito sobre a atividade locomotora dos animais, uma vez que não houve alteração no número total de cruzamentos nos intervalos entre as tentativas e nem durante os 5 minutos de habituação. Estes resultados sugerem que o modelo experimental utilizado, dentro das condições aqui presentes, não é sensível a drogas benzodiazepínicas.

Por outro lado, em relação às drogas dopaminérgicas, os resultados obtidos estão de acordo com o fato de que agonistas dopaminérgicos aumentam as respostas de esquiva ativa (BARRET et al., 1972; REIS et al., 2004; REMINGTON; ANISMAN, 1974; SANSONE et al., 2000; WADENBERG; HICKS, 1999; WHITE, 1995), enquanto que antagonistas dopaminérgicos promovem uma diminuição deste comportamento sem afetar a fuga (ARNT,

1982; BALDESSARINI, 1996; DAVIDSON; WEIDLEY, 1976; MORPURGO, 1965; REIS et al., 2004; WADENBERG; HICKS, 1999).

A associação de alterações na transmissão dopaminérgica e situações ameaçadoras tem sido demonstrada em vários estudos (BIGGIO et al., 1990; ESPEJO, 1997; FEENSTRA et al., 1995). Estudos anteriores mostraram que agonistas dopaminérgicos promovem a geração de estados aversivos. Segundo SIMON (1993), tanto a anfetamina quanto o SK&F 38393, um agonista de receptores D₁, causaram um aumento na latência para a entrada no compartimento claro de um teste escuro/claro (modificado do teste claro/escuro), o que é indicativo de um efeito pró-aversivo. Além disso, KILCROSS et al. (1997) mostraram, em um teste de punição condicionada, que o tratamento sistêmico com o agonista dopaminérgico indireto anfetamina produziu um aumento dose-dependente no efeito punitivo do estímulo condicionado aversivo, o que sugere um efeito pró-aversivo. Estudos com o teste de conflito evidenciaram que a infusão de apomorfina no córtex pré-frontal medial de ratos produziu uma redução nas respostas de pressão à barra, também indicando um efeito pró-aversivo (BROERSEN et al., 1995). Ainda, estudo deste laboratório utilizando o teste de esquiva ativa de duas vias com a estimulação do cóliculo inferior como EI mostrou que a apomorfina produziu um aumento dose-dependente na frequência das respostas de esquiva e uma diminuição da latência destas respostas (TRONCOSO et al., 2003). Trabalhos anteriores com o mesmo teste utilizando choque nas patas como EI evidenciou que a administração de anfetamina causou um aumento nas respostas de esquiva (REMINGTON; ANISMAN, 1974; SANSONE et al., 2000).

De acordo com BALDESSARINI (1996) os mecanismos dopaminérgicos estariam envolvidos com a mediação de comportamentos de esquiva condicionada, mas não com as respostas de fuga no teste de esquiva ativa de duas vias, provavelmente devido a um aumento na sensibilidade ao estímulo condicionado, o qual adquire as propriedades aversivas do choque. Em apoio a isto, o experimento I mostra que a apomorfina nas duas doses utilizadas

aumentou a aversão ao estímulo condicionado-luz, promovendo, como consequência, um aumento nas respostas de esquiva ao choque nas patas. Sabe-se que quanto maior o número de não-respostas, maior é o comprometimento do comportamento de fuga. Desse modo, podemos observar, através da ausência de não-respostas, que a apomorfina não afetou a capacidade do animal para fugir do choque.

Alguns relatos da literatura mostram que agonistas dopaminérgicos como a anfetamina e a apomorfina não alteraram a atividade locomotora de camundongos e ratos (GARCIA et al., 2005; SANSONE et al., 2000). Por outro lado, outros estudos indicaram que a apomorfina causou um aumento na atividade locomotora de ratos submetidos ao teste de esquiva ativa de duas vias (REIS et al., 2004). No presente estudo, observou-se que as duas doses de apomorfina promoveram um aumento do número total de cruzamentos medido entre as tentativas. Sugere-se que este aumento, provavelmente, seja uma consequência da ativação da via nigroestriatal, a qual está intimamente relacionada com o controle de movimentos voluntários (COYLE et al., 1973). Dessa forma, poderíamos pensar que o aumento na frequência das respostas de esquiva seria uma mera consequência do incremento da atividade locomotora dos animais. Porém, alguns estudos mostraram que a atividade dopaminérgica da via nigroestriatal é extremamente necessária para que o comportamento de esquiva ocorra de forma eficiente (MOGENSON et al., 1980). Assim, podemos sugerir que a facilitação das respostas de esquiva pela apomorfina seria de fato uma consequência do aumento da aversão ao estímulo condicionado luz. Por outro lado, nota-se que a dose de 1,0 mg/Kg promoveu uma diminuição no número de cruzamentos durante os 5 min de habituação. Isto pode estar relacionado com o maior estado de alerta do animal provocado provavelmente pela ativação do sistema dopaminérgico mesocortical pré-frontal (D'ANGIO et al., 1988).

Vários estudos têm mostrado que a depleção seletiva de dopamina no Sistema Nervoso Central ou o bloqueio da neurotransmissão dopaminérgica promovem um déficit nas respostas

de esquiva (COOPER et al., 1973; FIBIGER et al., 1975). De acordo com esses dados, observamos, ainda no experimento I, que a sulpirida, antagonista de receptores D₂, na dose de 20 mg/Kg promoveu uma diminuição na frequência das respostas de esquiva em relação ao grupo controle e em relação à dose de 10 mg/Kg. Podemos observar também que o SCH 23390, antagonista de receptores D₁, na dose de 0,05 mg/Kg também reduziu a frequência das respostas de esquiva. Podemos constatar ainda que tanto a sulpirida quanto o SCH 23390 não afetaram o comportamento de fuga, o que é confirmado pela observação de que estas drogas não produziram aumento no número de não-respostas. Segundo SERVAN-SCHREIBER e BLACKBURN (1995), o bloqueio da neurotransmissão dopaminérgica altera as respostas dos animais aos estímulos aversivos em função da natureza dos mesmos. Respostas a alguns estímulos parecem ser completamente preservadas enquanto respostas a outros estímulos são extremamente prejudicadas. Assim, os neurolépticos podem bloquear completamente as respostas de esquiva do animal a um sinal de aviso (estímulo condicionado) sem produzir qualquer impacto visível sobre a fuga de um estímulo aversivo incondicionado, no caso o choque. Desse modo, os resultados obtidos no experimento I corroboram vários estudos da literatura que mostram que os neurolépticos bloqueiam a aquisição das respostas de esquiva ativa sem afetar as respostas de fuga (ARNT, 1982; BALDESSARINI, 1996; DAVIDSON; WEIDLEY, 1976; MORPURGO, 1965; REIS et al., 2004; WADENBERG; HICKS, 1999).

O envolvimento de receptores dopaminérgicos D₂ na aquisição de respostas de esquiva ativa tem sido amplamente descrito na literatura. A administração de remoxipride, sulpirida e raclopride em ratos e camundongos, respectivamente, mostrou que o bloqueio de receptores D₂ prejudica a aquisição desse comportamento (AGUILAR et al., 2000, 2004; OGREN; ARCHER, 1994). Ainda, estudo deste laboratório também mostrou que a sulpirida na dose de 20 mg/Kg promoveu uma diminuição na frequência de esquiva no teste de esquiva ativa de duas vias (REIS et al., 2004). Assim, os resultados obtidos com o antagonista de receptores D₂

sulpirida dão suporte a estes dados, fortalecendo a idéia de que o bloqueio destes receptores está envolvido na redução do comportamento de esquiva.

A participação de receptores D_1 na aquisição de respostas de esquiva ativa não tem sido muito estudado e os poucos trabalhos existentes são controversos. Segundo AGUILAR et al. (2000), a administração em camundongos de 0,05 mg/Kg de SCH 23390 durante três dias consecutivos no teste de esquiva ativa de duas vias não promoveu alterações na aquisição deste comportamento. Em vista disso, estes autores descartam a possibilidade do envolvimento de receptores D_1 na aquisição de respostas de esquiva. Os resultados obtidos no presente trabalho não corroboram estes dados, porém estão de acordo com um estudo deste laboratório, o qual mostrou que o SCH 23390 na dose de 0,05 mg/Kg promoveu uma redução na freqüência das respostas de esquiva (REIS et al., 2004). Sendo assim, acreditamos que os diferentes resultados obtidos para o SCH 23390 na aquisição das respostas de esquiva sejam devidos a diferenças nos procedimentos experimentais e/ou nas espécies utilizadas. Sugerimos então, que o prejuízo das respostas de esquiva no teste de esquiva ativa de duas vias está associado ao bloqueio de receptores D_1 .

Alguns autores sugerem que a diminuição nas respostas de esquiva ativa de ratos tratados com neurolépticos estaria mais relacionada com um prejuízo na iniciação voluntária desta resposta do que com um déficit na aprendizagem associativa EC-EI (ANISMAN et al., 1982; BENINGER et al., 1980; LENARD; BEER, 1975). Este prejuízo na iniciação voluntária da resposta estaria associado a uma disfunção motora extrapiramidal e, sabe-se que tais efeitos motores refletem um déficit na atividade da via nigroestriatal. Todavia, muitas evidências sugerem que existe um envolvimento primário da via mesocorticolímbica nas respostas de esquiva em detrimento da via nigroestriatal. Em apoio a isto, observou-se que a aplicação local de sulpirida no núcleo *accumbens* produziu uma completa supressão das respostas de esquiva, enquanto que a aplicação desta mesma droga no neostriado dorsal não produziu este efeito

(WADENBERG et al. 1990). Ainda, relatos na literatura evidenciam que a administração de clozapina, que é considerada um neuroléptico atípico, promove uma diminuição nas respostas de esquiva, mas não induz catalepsia em ratos (MURPHY; FELDON, 2000; OGREN; ARCHER, 1994; WADENBERG; HICKS, 1999) e nem efeitos extrapiramidais em humanos (WADENBERG; HICKS, 1999).

Os resultados obtidos no experimento I estão de acordo com estes dados, uma vez que o SCH 23390 e a sulpirida não causaram prejuízo na atividade locomotora dos animais, como podemos observar através dos cruzamentos durante a fase de habituação e entre as tentativas. Estes dados estão de acordo com REIS et al. (2004), que também não observaram alterações na locomoção com a administração destas mesmas drogas. Em relação ao SCH 23390, alguns estudos mostraram que esta droga pode diminuir a atividade locomotora de ratos e camundongos (AGUILAR et al., 2000; GESSA et al., 1985). Porém, este efeito mostrou-se ausente em outros trabalhos (IORIO et al., 1983). Em relação a sulpirida, podemos associar esta ausência de efeitos no comportamento motor ao perfil atípico desta droga, uma vez que só há prejuízo na atividade locomotora quando sua aplicação é feita em doses muito elevadas (SIMÓN et al., 2000). Corroborando nossos resultados, estudo deste laboratório mostrou que animais tratados com SCH 23390 ou sulpirida não apresentaram alterações na atividade locomotora avaliada com o teste do campo aberto (DE OLIVEIRA et al., 2006). Dessa forma, sugerimos que a hipótese do prejuízo na iniciação motora voluntária não seria a melhor explicação para o déficit na frequência do comportamento de esquiva.

Uma outra explicação para a redução das respostas de esquiva causada pelo antagonismo de receptores D_1 e D_2 seria um prejuízo na aprendizagem associativa EC/EI. Tem sido amplamente descrito na literatura que antagonistas de receptores dopaminérgicos tanto D_1 quanto D_2 bloqueiam a aquisição do medo condicionado (GREBA; KOKKINIDIS, 2000; GREBA et al., 2001; INOUE et al., 1996, 2000). No entanto, os estudos com o teste de esquiva

ativa mostram que quando os animais são tratados com neurolépticos antes da sessão de aquisição (onde apresentam uma redução nas respostas de esquiva) e veículo antes da sessão teste, usualmente denominada desempenho, observa-se um aumento das respostas de esquiva nesta última fase, sugerindo que a associação entre o EC e o EI não deixou de ocorrer (AGUILAR et al., 2000, 2004; ANISMAN et al., 1982). Dessa forma, está descartada a possibilidade de que o déficit nas respostas de esquiva causada pelo SCH 23390 e sulpirida no presente trabalho esteja associado a um prejuízo na associação EC-EI.

Algumas evidências indicam que antagonistas de receptores dopaminérgicos apresentam um perfil pró-aversivo em alguns testes (TIMOTHY et al., 1999). Por outro lado, alguns autores sugerem que o bloqueio destes receptores pode provocar efeitos antiaversivos. RODGERS et al. (1994) observaram que a administração de sulpirida em camundongos testados no labirinto em cruz elevado provocou um claro efeito antiaversivo. Além disso, KILLCROSS et al. (1997) mostraram, em um teste de punição condicionada, que o tratamento sistêmico com cis-flupentixol, um antagonista de receptores D₁/D₂, reduziu o efeito punitivo do estímulo aversivo condicionado, indicativo de um efeito antiaversivo. Ainda, foi observado em estudos com o teste de conflito que a infusão desta mesma droga no córtex pré-frontal medial de ratos produziu um aumento nas respostas de pressão à barra, também indicando um efeito antiaversivo (BROERSEN et al., 1995). Em apoio a estes efeitos antiaversivos, observou-se que a administração sistêmica de SCH 23390 promoveu uma diminuição da latência para a entrada no compartimento claro de um teste escuro/claro (SIMON et al., 1993). Estas contradições observadas podem estar relacionadas com a natureza do estímulo aversivo usualmente empregado nos diferentes modelos animais de ansiedade e com a diferença nos procedimentos experimentais.

Algumas evidências sugerem que o medo condicionado provoca uma ativação de vias dopaminérgicas provenientes da área tegmental ventral (VTA) que se projetam para a amígdala

e também para o núcleo *accumbens* (INGLIS; MOGHADDAM, 1999; KALIVAS; DUFFY, 1995). Em adição a isso, tem sido amplamente descrito na literatura que as projeções dopaminérgicas corticais são ativadas por uma grande variedade de estímulos aversivos (BEAUFOUR et al., 2001; BIGGIO et al., 1990; CUADRA et al., 1999; FADDA et al., 1978; FEENSTRA et al., 1995; THIERRY et al., 1976).

De acordo com BALDESSARINI (1996), quando o animal está sob influência de drogas neurolépticas ele tende a ignorar os sinais de aviso, no caso o estímulo condicionado luz. No entanto, a resposta de fuga ao estímulo incondicionado, no caso o choque, não é afetada (SERVAN-SCHREIBER; BLACKBURN, 1995). Isto pode sugerir que o bloqueio de receptores dopaminérgicos talvez possa atenuar a aversão causada pela luz, a qual adquire as propriedades aversivas do estímulo incondicionado (choque).

Sendo assim, os resultados obtidos no experimento I sugerem que a redução na frequência das respostas de esquivas possa ser uma consequência da atenuação da aversão causada pelo estímulo condicionado luz. Isto é sustentado pelos resultados obtidos com a apomorfina, que sugere que ativação de receptores D_1 e D_2 está implicada no aumento da aversão a situações ameaçadoras.

No experimento II, observamos que o midazolam, a apomorfina e a sulpirida não produziram quaisquer efeitos sobre os comportamentos analisados. Em um estudo anterior, a dose de 1,0 mg/Kg de apomorfina promoveu uma diminuição das respostas de *switch-off* à luz, enquanto que a dose de 40 mg/Kg de sulpirida causou um aumento dessas respostas (REIS et al., 2004). Diferenças metodológicas podem estar subjacentes a estes efeitos aparentemente contraditórios.

Trabalhos utilizando antagonistas de receptores D_2 em modelos animais de medo incondicionado têm relatado efeitos antiaversivos, pró-aversivos ou ausência de efeitos. RODGERS et al. (1994) mostraram, em um estudo com o labirinto em cruz elevado, que a

sulpirida promoveu um aumento no número de entradas e tempo de permanência no braço aberto. Em contraposição a estes resultados, TIMOTHY et al. (1999) mostraram um efeito pró-aversivo do raclopride no teste escuro/claro. Foi observada também uma ausência de efeitos da sulpirida no labirinto em cruz elevado (GARCIA et al., 2005). Em razão disso, devemos sempre estar atentos a diferenças metodológicas como causa primária de resultados conflitantes obtidos nos modelos animais de ansiedade utilizados atualmente. Por exemplo, no trabalho de REIS et al. (2004) a luz era desligada por relês elétricos situados nas extremidades dos dois compartimentos da caixa. Estes relês eram acionados pelo peso dos animais quando eles mudavam de compartimento. O ruído do relê fechando o circuito elétrico pode ter funcionado como estímulo aversivo condicionado, influenciando as respostas incondicionadas de *switch-off* dos animais. De fato, a frequência destas respostas dos animais controle era menor no estudo anterior do que no presente trabalho, o que de certa maneira também favoreceu o aumento das respostas de *switch-off* naquele estudo promovido pela sulpirida.

Em razão dos resultados obtidos neste estudo, sugerimos que o teste de esquiva ativa de duas vias não é um modelo adequado para detectar os efeitos ansiolíticos de drogas benzodiazepínicas. Por outro lado, é possível que este teste, embora não possa ser considerado como um modelo animal clássico de ansiedade, possa ser útil como um modelo específico para determinados tipos de ansiedade, como por exemplo, a ansiedade que acompanha certos estados esquizofrênicos. Em relação ao teste de *switch-off* à luz, observamos que, embora ele não seja adequado para detectar efeitos de drogas benzodiazepínicas e dopaminérgicas, é possível que ele seja sensível a drogas que interfiram com outros neurotransmissores envolvidos na modulação do medo incondicionado.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- O teste de esquiva ativa de duas vias não é um teste sensível a drogas benzodiazepínicas.
- Mecanismos dopaminérgicos regulam, através de receptores D1 e D2, a resposta de esquiva à luz utilizada como EC no teste de esquiva ativa de duas vias, mas não estão envolvidos nas respostas de fuga ao estímulo incondicionado deste teste.
- O teste de *swicht-off* à luz não é sensível aos efeitos de drogas benzodiazepínicas ou dopaminérgicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABADIE, P.; BOULENGER, J.P.; BENALI, K.; BARRÉ, L.; ZARIFIAN, E.; BARON, J.C. Relationships between trait and state anxiety and the central benzodiazepine receptor: a PET study. **European Journal of Neuroscience**, v. 11, p. 1470-1478, 1999.
- ABERCROMBIE, E.D.; KEEFE, K.A.; DI FRISCHIA, D.F.; ZIGMOND, M.J. Differential effects of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus *accumbens* and medial frontal cortex. **Journal of Neurochemistry**, v. 52, p. 1655-1658, 1989.
- AGUILAR, M.A.; MARI-SANMILLÁN, M.I.; MORANT-DEUSA, J.J.; MIÑARRO, J. Different inhibition of conditioned avoidance response by clozapine and DA D₁ and D₂ antagonists in male mice. **Behavioral Neuroscience**, v. 114, p. 389-400, 2000.
- AGUILAR, M.A.; MIÑARRO, J.; SIMÓN, V.M. Morphine potentiates the impairing effects of neuroleptics on two-way active conditioned avoidance response in male mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 28, p. 225-237, 2004.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a ed. (DSM-IV). Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
- ANAGNOSTARAS, S.G.; CRASKE, M.G.; FANSELOW, M.S. Anxiety: at the intersection of genes and experience. **Nature Neuroscience**, v. 2, p. 780-782, 1999.
- ANISMAN, H.; IRWIN, J.; ZUCHARKO, R.M.; TOMBAUGH, T.N. Effects of dopamine receptor blockade on avoidance performance: assessment of effects on cue-shock and response-outcome associations. **Behavioral and Neural Biology**, v. 36, p. 280-290, 1982.
- ARNT, J. Pharmacological specificity of conditioned avoidance response inhibition in rats: inhibition by neuroleptics and correlation to dopamine receptor blockade. **Acta of Pharmacology and Toxicology**, v. 51, p. 321-329, 1982.

- AUDI, E.A.; GRAEFF, F.G. GABA_A receptors in the midbrain central gray mediate the antiaversive action of GABA. **European Journal of Pharmacology**, v. 135, p. 225-229, 1987.
- BALDESSARINI, R.J. Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders. In: **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. New York: McGraw-Hill, 1996. p. 399-430.
- BARBEE, J.G. Memory, benzodiazepines and anxiety: Integration of theoretical and clinical perspectives. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 54, (10 suppl), p. 86-101, 1993.
- BARRET, R.J.; LEITH, N.J.; RAY, O.S. Permanent facilitation of avoidance behavior by d-amphetamine and scopolamine. **Psychopharmacologia**, v. 25, p. 321-331, 1972.
- BEAUFOR, C.C.; LE BIHAN, C.; HAMON, M.; THIEBOT, M. Extracellular dopamine in the rat prefrontal cortex during reward-, punishment- and novelty-associated behavior. Effects of diazepam. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 69, p. 133-142, 2001.
- BENINGER, R.J.; MASON, S.T.; PHILLIPS, A.G.; FIBIGER, H.C. The use of conditioned suppression to evaluate the nature of neuroleptic-induced avoidance deficits. **Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics**, v. 213, p. 623-627, 1980.
- BIGGIO, G.; CONCAS, A.; CORDA, M.G.; GIORGI, O.; SANNA, E.; SERRA, E. GABAergic and dopaminergic transmission in the rat cerebral cortex: effect of stress, anxiolytic and anxiogenic drugs. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 48, p. 121-142, 1990.
- BOURIN, M.; HASCOET, M. The mouse light/dark box test. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, p. 55-65, 2003.

- BRANDÃO, M.L.; DE AGUIAR, J.C.; GRAEFF, F.G. GABA mediation of the antiaversive action of minor tranquilizers. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 16, p. 397-402, 1982.
- BRANDÃO, M.L.; CARDOSO, S.H.; MELO, L.L.; MOTTA, V.; COIMBRA, N.C. The neural substrate of defensive behavior in the midbrain tectum. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 18, p. 339-346, 1994.
- BRANDÃO, M.L.; ANSELONI, V.Z.; PANDÓSSIO, J.E.; DE ARAÚJO, J.E.; CASTILHO, V.M. Neurochemical mechanisms of the defense behavior in the dorsal midbrain. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 23, p. 863-875, 1999.
- BRANDÃO, M.L.; VIANNA, D.M.; MASSON, S.; SANTOS J. Organização Neural de diferentes tipos de medo e suas implicações na ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, p. 36-41, 2003a.
- BRANDÃO, M.L.; TRONCOSO, A.C.; DE SOUZA SILVA, M.A.; HUSTON J.P. The relevance of neuronal substrate in the midbrain tectum to anxiety and stress: empirical and conceptual considerations. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, p. 225-233, 2003b.
- BROERSEN, L.M.; HEINSBROEK, R.P.; DE BRUIN, J.P.; LAANE JB, JOOSTEN RN, OLIVIER B. Local pharmacological manipulations of prefrontal dopamine affect conflict behavior in rats. **Behavioral Pharmacology**, v. 6, p. 395-404, 1995.
- BUZSÁKI, G.; CHROBAK, J.J. Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: a role for interneural networks. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 5, p. 504-510, 1995.
- CALLIER, S.; SNAPYAN. M.; CROM, S.; PROU, D.; VICENT, J.; VERNIER, P. Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. **Biology of the Cell**, v. 95, p. 489-502, 2003.

- CAVAZZUTI, E.; BERTOLINI, A.; VERGONI, A.V.; ARLETTI, R.; POGGIOLI, R.; FORGIONE, A.; BENELLI, A. Sulpiride, at low, non-neuroleptic dose, prevents conditioned fear stress induced freezing behavior in rats. **Psychopharmacology (Berlin)**, v. 143, p. 20-23, 1999.
- ÇELIK, T.; DENIS, G.; UZBAY, I.T.; PALAOGLU, O.; AYHAN, I.H. The effects of flumazenil on two-way active avoidance and locomotor activity in diazepam-treated rats. **European Neuropsychopharmacology**, v. 9, p. 45-50, 1999.
- CHAOULOFF, F.; DURAND, M.; MORMÈD, P. Anxiety-and activity-related effects of diazepam and chlordiazepoxide in the rat light/dark and dark/light tests. **Behavioural Brain Research**, v. 85, p. 27-35, 1997.
- CLÉMENT, Y. Structural and pharmacological aspects of GABA_A receptor: Involvement in behavioral pathogenesis. **Journal of Physiology (Paris)**, v. 90, p. 1-13, 1996.
- COCO, M.L.; KUHN, C.M.; ELY, T.D.; KILTS, C.D. Selective activation of mesoamygdaloid dopamine neurons by conditioned stress: attenuation by diazepam. **Brain Research**, v. 590, p. 39-47, 1992.
- CONTI, L.H.; MACIVER, C.R.; FERKANY, J.W.; ABREU, M.E. Foot-shock-induced freezing behavior in rats as a model for assessing anxiolytics. **Psychopharmacology**, v. 102, p. 492-497, 1990.
- COOPER, B.R.; BREESE, G.R.; GRANT, L.D.; HOWARD, J.L. Effects of 6-hydroxidopamine treatments on active avoidance responding: Evidence for involvement of brain dopamine. **Journal of Experimental and Therapeutics**, v. 185, p. 358-370, 1973.
- COSTA, E; GUIDOTTI, A; MAO C.C.S. **Mechanisms of action of benzodiazepines**. New York: Raven Press, 1975. p. 113-130.
- COYLE Jr, J.T.; WENDER, P.; LIPSKY, A. Avoidance conditioning in different strains of rats: neurochemical correlates. **Psychopharmacologia**, v. 31, p. 25-34, 1973.

- CRAWLEY, J.N.; GOODWIN, F.K. Preliminary report of a simple animal behaviour for the anxiolytic effects of benzodiazepines. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 13, p. 167-170, 1980.
- CUADRA, G.; ZURITA, A.; LACERRA, C.; MOLINA, V. Chronic stress sensitizes frontal cortex dopamine release in response to a subsequent novel stressor: reversal by naloxone. **Brain Research Bulletin**, v. 48, p. 303-308, 1999.
- D'ANGIO, M., SERRANO, A., DRISCOLL, P., SCATTON, B. Stressful environmental stimuli increase extracellular DOPAC levels in the prefrontal cortex of hypoemotional (Roman high-avoidance) but not hyperemotional (Roman low-avoidance) rats. An in vivo voltammetric study. **Brain Research**, v. 451, p. 237-247, 1988.
- DAVIDSON, A.B.; WEIDLEY, E. Differential effects of neuroleptic and other psychotropic agents on acquisition of avoidance in rats. **Life Sciences**, v. 18, p. 1279-1284, 1976.
- DAVIS, M. Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm. **Behavioral Neuroscience**, v. 100, p. 814-824, 1986.
- DAVIS, M.; FALLS, W.A.; CAMPEAU, S.; KIM, M. Fear-potentiated startle: A neural and pharmacological analysis. **Behavioural Brain Research**, v. 58, p. 175-198, 1993.
- DE OLIVEIRA, A.R.; REIMER, A.E.; BRANDÃO, M.L. Dopamine D2 receptor mechanisms in the expression of conditioned fear. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 84, p. 102-111, 2006.
- DEUTCH, A.Y.; ROTH, R.H. The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system. **Progress in Brain Research**, v. 85, p. 367-403, 1990.
- DRAGAN, I.O.; MIROSLAV, M.S.; DRAGINJA, A.S.; NENAD, D.U.; DUBRAVKO, R.B. The influence of midazolam on active avoidance retrieval and acquisition rate in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 77, p. 77-83, 2004.

DUNN, A.J. Stress-related activation of cerebral dopaminergic system. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 537, p. 188-205, 1988.

ESCORIHUELA, R.M.; FERNANDEZ-TERUEL, A.; ZAPATA, A.; NÚÑEZ, J.F.; TOBEÑA, A. Flumazenil prevents the anxiolytic effects of diazepam, alprazolam and adinazolam on the early acquisition of two-way active avoidance. **Pharmacological Research**, v. 28, p. 53-58, 1993.

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

ESPEJO, E.F.; MIÑANO, F.J. Prefrontal cortical dopamine depletion induces antidepressants-like effects in rats and alters the profiles of desipramine during Porsolt's test. **Neuroscience**, v. 88, p. 609-615, 1999.

FADDA, F.; ARGIOLAS, A.; MELIS, M.R.; TISSARI, A.H.; ONALI, P.L.; GESSA, G.L. Stress-induced increase in 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) levels in the cerebral cortex and in nucleus *accumbens*: reversal by diazepam. **Life Sciences**, v. 23, p. 2219-2224, 1978.

FEENSTRA, M.G.P.; BOTTERBLOM, M.H.A.; VAN UUM J.F.M. Novelty-induced increase in dopamine release in the rat prefrontal cortex in vivo: inhibition by diazepam. **Neuroscience Letters**, v. 189, p. 81-90, 1995.

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

FANSELOW, M.S.; HELMSTETTER, F.J. Conditional analgesia defensive freezing, and benzodiazepines. **Behavioral Neuroscience**, v. 102, p. 233-243, 1988.

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

FERNANDEZ-TERUEL, A.; ESCORIHUELA, R.M.; NÚÑEZ, J.F.; ZAPATA, A.; BOIX, F.; SALAZAR, W.; TOBEÑA, A. The early acquisition of two-way (Shuttle-Box) avoidance as an Anxiety-Mediate Behavior: Psychopharmacological Validation. **Brain Research Bulletin**, v. 26, p. 173-176, 1991.

FIBIGER, H.C.; ZIS, A.P.; PHILLIPS, A.G. Haloperidol-induced disruption of conditioned avoidance responding: attenuation by prior training or by anticholinergic drugs. **European Journal of Pharmacology**, v. 30, p. 309-314, 1975.

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

GESSA, G.L.; PORCEDDU, M.L.; COLLU, M.; MERUI, M.; MERUI, G.; SERRA, M.; ONGINI, E.; BIGGIO, G. Sedation and sleep induced by high doses of apomorphine after blockade of D₁ receptors by SCH 23390. **European Journal of Pharmacology**, v. 109, p. 269-274, 1985.

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

GRAEFF, F.G.; BRANDÃO, M.L. **Neurobiologia das doenças mentais**. São Paulo: Editora Lemos, 1996a. p.109-144.

GRAEFF, F.G.; BRANDÃO, M.L. **Neurobiologia das doenças mentais**. São Paulo: Editora Lemos, 1996b. p. 51-77.

GRAY, J.A.; MCNAUGHTON, N. **The Neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system**. Oxford: Oxford University Press, 2000. p. 204-232.

- GREBA, Q.; KOKKINIDIS, L. Peripheral and intramygdalar administration of the dopamine D₁ receptor antagonist SCH 23390 blocks fear-potentiated startle but not shock reactivity or the shock sensitization of acoustic startle. **Behavioral Neuroscience**, v. 114, p. 262-272, 2000.
- GREBA, Q.; GIFKINS, A.; KOKKINIDIS, L. Inhibition of amygdaloid dopamine D₂ receptors impairs emotional learning measured with fear-potentiated startle. **Brain Research**, v. 899, p. 218-226, 2001.
- HALLER, J.; HALÁSZ, J. Effects of two acute stressors on the anxiolytic efficacy of chlordiazepoxide. **Psychopharmacology (Berlin)**, v. 151, p. 1-6, 2000.
- IDA, Y.; TSUDA, A.; SUEYOSHI, K.; SHIRAO, I.; TANAKA, M. Blockade by diazepam of conditioned fear-induced activation of rat mesoprefrontal dopamine neurons. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 33, p. 477-479, 1989.
- IMPERATO, A.; PUGLISI-ALLEGRA, S.; ZOCCHI, A.; SCROCCO, M.G.; CASOLINI, P.; ANGELUCCI, L. Stress activation of limbic and cortical dopamine release is prevented by ICS 205-930 but not diazepam. **European Journal of Pharmacology**, v. 182, p. 211-214, 1990.
- INGLIS, F.M.; MOGHADDAM, B. Dopaminergic innervation of the amygdala is highly responsive to stress. **Journal of Neurochemistry**, v. 72, p. 1088-1094, 1999.
- INOUE, T.; TSUCHYA, K.; KOYAMA, T. Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on freezing behavior induced by conditioned fear. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 55, p. 195-201, 1996.
- INOUE, T.; TAKESHI, I.; MAKI, Y.; MURAKI, I.; KOYAMA, T. Effect of the dopamine D_{1/5} antagonist SCH 23390 on the acquisition of conditioned fear. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 66, p. 573-578, 2000.

- IORIO, L.C.; BARNETT, A.; LEITZ, F.H.; HOUSER, V.P.; KORDUBA, C.A.; SCH 23390, a potential benzazepine antipsychotic with unique interactions on dopaminergic systems. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 226, p. 462-468, 1983.
- IZQUIERDO, I.; CAVALHEIRO, E.A. Three main factors in rat shuttle behavior: their pharmacology and sequential entry in operation during a two-way avoidance session. **Psychopharmacology**, v. 49, p. 145-157, 1976.
- KALIVAS, P.W.; DUFFY, P. Selective activation of dopamine transmission in the shell of the nucleus *accumbens* by stress. **Brain Research**, v. 675, p. 325-328, 1995.
- KILLCROSS, A.S.; EVERITT, B.J.; ROBBINS, T.W. Symmetrical effects of amphetamine and alpha-flupenthixol on conditioned punishment and conditioned reinforcement: contrasts with midazolam. **Psychopharmacology (Berlin)**, v. 129, p. 141-152, 1997.
- KOOB, G.F.; BLOOM, F.E. Cellular and molecular of drug dependence. **Science**, v. 242, p. 715-723, 1988.
- KULKARNI, S.K.; SHARMA, K. Alprazolam modifies animal behavior on elevated plus-maze. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 31, p. 908-911, 1993.
- LENARD, L.G.; BERNARD, B. 6-Hydroxydopamine and Avoidance: Possible Role of Response Suppression. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 3, p. 873-878, 1975.
- LI, M.; PARKES, J.; FLETCHER, J.P.; KAPUR, S. Evaluation of the motor initiation hypothesis of APD-induced conditioned avoidance decreases. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 78, p. 811-819, 2004.
- LISTER, R.G. The amnesic action of benzodiazepines in man. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 9, p. 87-94, 1985.
- LISTER, R.G. Ethologically based animal models of anxiety disorders. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 46, p. 321-340, 1990.

- MILLAN, M.J. The neurobiology and control of anxious status. **Progress in Neurobiology**, v. 70, p. 83-244, 2003.
- MIROSLAV, M.S.; DRAGAN, I.O.; NENAD, D.U.; JAMES MC, P. V. V. S. SARMA, DUBRAVKO RB. Bidirectional effects of benzodiazepine binding site ligands on active avoidance acquisition and retention: differential antagonism by flumazenil and β -CCt. **Psychopharmacology**, v. 180, p. 455-465, 2005.
- MOGENSEN, G.J.; JONES, D.L.; YIN, C.Y. From motivation to action: functional interface between the limbic and the motor system. **Progress in Neurobiology**, v. 14, p. 69-97, 1980.
- MORPURGO, C. Drug-induced modifications of discriminated avoidance behavior in rats. **Psychopharmacologia**, v. 8, p. 91-99, 1965.
- MORROW, B.A.; ELSWORTH, J.D.; RASMUSSEN, A.M.; ROTH, R.H. The role of mesofrontal dopamine neurons in the acquisition and expression of conditioned fear in the rat. **Neuroscience**, v. 92, p. 553-564, 1999.
- MURPHY, C.A.; FELDON, J. Low-dose clozapine pretreatment partially prevents haloperidol- induced deficits in conditioned active avoidance. **Behavioral Pharmacology**, v. 11, p. 307-316, 2000.
- NUTT, D.J. The pharmacology of human anxiety. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 47, p. 233-266, 1990.
- OGREN, S.O.; ARCHER, T. Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on two-way active avoidance. Relationship to DA receptor blocking profile. **Psychopharmacology (Berlin)**, v. 114, p. 383-391, 1994.
- OKA, M.; YAMADA, K.; YOSHIDA, K.; SHIMIZU, M. Avoidance enhancement and discriminative response control by anxiolytics with drugs acting on the GABA system. **Japanese Journal of Pharmacology**, v. 30, p. 325-336, 1980.

- PALERMO-NETO, J. Dopaminergic systems-dopamine receptors. **The Psychiatric Clinics of North America**, v. 20, p. 99-103, 1997.
- PICH, E.M.; SAMANIN, R. Disinhibitory effects of buspirone and low doses of sulpiride and haloperidol in two experimental anxiety models in rats: possible role of dopamine. **Psychopharmacology (Berlin)**, v. 89, p. 125-130, 1986.
- PRUNELL, M.; ESCORIHUELA, R.M.; FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; NÚÑEZ, J.F.; TOBEÑA, A. Anxiolytic profile of alprazolam and ethanol in the elevated plus-maze test and early acquisition of shuttle box avoidance. **Pharmacological Research**, v. 29, p. 37-46, 1994.
- PODHORNA, J.; MCCABE, S.; BROWN, R.E. Male and female C57BL/6 mice respond differently to diazepam challenge in avoidance learning tasks. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 72, p. 13-21, 2002.
- PUGLISI-ALEGRA, S.; IMPERATO, A; ANGELUCCI, L.; CABIB, S. Acute stress induces time-dependent responses in dopamine mesolimbic system. **Brain Research**, v. 554, p. 217-222, 1991.
- REINHARD, J.F.; BANNON, M.J.; ROTH, R.H. Acceleration by stress of dopamine synthesis and metabolism in prefrontal cortex: Antagonism by diazepam. **Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology**, v. 318, p. 374-377, 1982.
- REIS F.L.V.; MASSON, S.; OLIVEIRA, A.R.; BRANDÃO, M.L. Dopaminergic mechanisms in the conditioned fear as assessed by the two-way avoidance and light *switch-off* tests. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 79, p. 359-65, 2004.
- REMINGTON, G.; ANISMAN, H. Disruptive effects of epinephrine on active avoidance behavior: alteration by scopolamine and d-amphetamine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 2, p. 427-430, 1974.

- ROBERTS, E.; FRANKEL, D. γ -Aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid. **Journal of Biological Chemistry**, v. 187, p. 55-63, 1974.
- ROGERS, C.J.; TWYMAN, R.E.; MAC DONALD, R.L. Benzodiazepine and β -carboline regulation of single GABA_A receptor channels of mouse spinal neurones in culture. **Journal of Physiology**, v. 475, p. 69-82, 1994.
- RODRIGUEZ, R. Effects of various psychotropic drugs on the performance of avoidance and escape behavior in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 43, p. 1155-1159, 1992.
- RODGERS, R.J.; NIKULINA, E.M.; COLE, J.C. Dopamine D₁ and D₂ receptor ligands modulate the behavior of mice in the elevated plus-maze. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 49, p. 985-995, 1994.
- SANGER, D.J. The effects of clozapine on shuttle-box avoidance responding in rats: comparisons with haloperidol and chlordiazepoxide. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 23, p. 231-236, 1985.
- SANSONE, M.; BATTAGLIA, M.; PAVONE, F. Shuttle-box avoidance learning in mice: Improvement by Glucose combined with stimulant drugs. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 73, p. 94-100, 2000.
- SERVAN-SCHREIBER, D.; BLACKBURN, R.G. Neuroleptic effects on acquisition and performance of learned behaviors: A Reinterpretation. **Life Sciences**, v. 56, p. 2239-2245, 1995.
- SCHMITT, P.; CARRIVE, P.; DI SCALA, G.; JENCK, F.; BRANDÃO, M.L.; BAGRI, A. A neuropharmacological study of the periventricular neural substrate involved in flight. **Behavioural Brain Research**, v. 22, p. 181-190, 1986.
- SIMON, P.; PANISSAUD, C.; COSTENTIN, J. Anxiogenic-like effects induced by stimulation of dopamine receptors. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 45, p. 685-690, 1993.

- SIMÓN, V.M.; PARRA, A.; MIÑARRO, J.; ARENAS, M.C.; VINADERS-CAEROLS, C.; AGUILAR, M.A. Predicting how equipotent doses of chlorpromazine, haloperidol, sulpiride, raclopride and clozapine reduce locomotor activity in mice. **European Neuropsychopharmacology**, v. 10, p. 159-164, 2000.
- SPECIALE, S.G.; MILLAR, J.D.; MCMILLEN, B.A.; GERMAN, D.C. Activation of specific central dopamine pathways: locomotion and footshock. **Brain Research Bulletin**, v. 16, p. 33-38, 1986.
- SPIELBERG, C.D.; KRASNER, S.S. The assessment of State and Trait anxiety. In: Handbook of Anxiety. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B, 1988. p. 31-51.
- SQUIRES, R.F.; BRAESTRUP, C. Benzodiazepine receptors in rat brain. **Nature**, v. 266, p. 732-734, 1977.
- THIÉBOT, M.H. Some evidence for amnesic-like effects of benzodiazepines in animals. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 9, p. 95-100, 1985.
- THIERRY, A.M.; TASSIN, J.P.; BLANC, G.; GLOWINSKI, J. Selective activation of the mesocortical DA system by stress. **Nature (London)**, v. 263, p. 242-244, 1976.
- TIMOTHY, C.; COSTALL, B.; SMYTH, J. Effects of SCH 23390 and raclopride on anxiety-like behavior in rats tested in the black-white box. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 62, p. 323-327, 1999.
- TREIT, D.; MENARD, J.; ROYAN, C. Anxiogenic stimuli in the elevated plus maze. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 44, p. 463-469, 1993.
- TRONCOSO, A.C.; MASSON, S.; BORELLI, K.G.; BRANDÃO, M.L. Apomorphine enhances conditioned responses induced by aversive stimulation of the inferior colliculus. **Neuropsychopharmacology**, v. 31, p. 391-398, 2003.

WADENBERG, M.L.G.; ERICSON, E.; MAGNUSSON, O.; AHLENIUS, S. Supression of conditioned avoidance behavior by the local application of (-) sulpiride into the ventral, but not the dorsal, striatum of the rat. **Biological Psychiatry**, v. 28, p. 297-307, 1990.

WADENBERG, M.L.G.; HICKS, P.B. The conditioned avoidance response test re-evalueted, is it a sensitive test for the detection of potentially atypical antipsychotics? **Neuroscience Biobehavioral Reviews**, v. 23, p. 851-862, 1999.

WEDZONY, K.; MACKOWIAK, M.; FIJAL, K.; GOLEMBIOWSKA, K.; Evidence that conditioned stress enhances outflow of dopamine in rat prefrontal cortex: a search for the influence of diazepam and 5-HT1A agonists. **Synapse**, v. 24, p. 240-247, 1996.

WHITE, I.M.; CHRISTENSEN, J.R.; FLORY, G.S.; MILLER, D.W.; REBEC, G.V.; Amphetamine, cocaine and dizocilpine enhance performance on a lever-release, conditioned avoidance response task in rats. **Psychopharmacology**, v. 118, p. 324-331, 1995.

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](#)