

LUCÉLIA MENDES DOS SANTOS

**ENVOLVIMENTO DO ESTRIADO *VENTROLATERAL* NO
COMPORTAMENTO PREDATÓRIO EM RATOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Farmacologia, Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná.

Curitiba
2006

Esta dissertação foi realizada no
Setor de Ciências Biológicas do
Departamento de Farmacologia da
Universidade Federal do Paraná,
com o apoio financeiro do CNPq.

Obter o grau de Mestre foi um sonho que,
graças ao apoio de uma pessoa,
paulatinamente transformou-se
em desafio.
O desafio trouxe-me experiências, as quais eu
ainda não havia experimentado.
Ter uma pessoa com quem se possa contar no
decorrer de cada processo
evolutivo é mesmo uma dádiva de
Deus.
Estar casada com essa pessoa vai além de um
presente divino, trata-se de uma
verdadeira bênção.
Essa pessoa, claro, é o Paulinho. Sem o apoio
dele, provavelmente eu não teria
escrito esta obra.

Agradecimentos

Agradeço aos meus colegas de trabalho pelo apoio técnico no laboratório e pelo apoio emocional:

Evellyn, Marcelo (Marcelinho), Michele, Vinícius, Diego, Jeff, Marcelo Lima (Marcelão), Ângela, Yana, Inara, Patrícia, Fernanda, Lea, Adriana Serenik, Eliana Masuda, Ana, Jaqueline.

Agradeço aos funcionários do biotério, sempre tão atenciosos e prestativos comigo.

Agradeço aos funcionários do Departamento de Farmacologia, em especial: a Linda, a Nair e o Léo.

Agradeço às funcionárias Alessandra Lemes (Ale) e Izonete Cristina Guiloski (Cris), pela paciência e pelos serviços tão prestativos.

Agradeço à Professora Suzana pelas aulas de inglês e pela amizade.

Agradeço ao Emanuel, do CPPI (Centro de Produção e Pesquisa Imunológica), pelo fornecimento de material (as baratas) para a pesquisa.

Agradeço a todos os professores que estiveram envolvidos com o meu trabalho, sempre tão profissionais.

Agradeço ao Prof. Dr. Cláudio da Cunha pela orientação, não só na questão acadêmica, como também em questões pessoais. Ele é um exemplo de nobreza de caráter a ser seguido.

Agradecimentos Especiais

Agradeço o carinho, a amizade, a compreensão, principalmente nos momentos em que precisei de um ombro amigo, à Sílvia (do Laboratório Central), à Scheila e à Mariza.

Ao meu amigo-irmão, Eduardo Manuel Pereira, agradeço pela ajuda com o inglês, com a estatística, com questões técnicas no laboratório, pelo ombro amigo, pelo carinho com que ele e sua família, Manuel (o pai), Sandra (a mãe), Alexandre (o irmão) e Tia Célia (pessoa tão admirável), nos recebeu em Franca/SP, na época da FeSBE 2005, enfim, por ele ser meu amigo.

SUMÁRIO

	<u>RESUMO</u>	
	<u>1. Introdução</u>	
	<u>2. Revisão Bibliográfica</u>	
<u>2.1. Predação</u>		10
<u>2.1.1. Conceito</u>		10
<u>2.1.2. Histórico da neurobiologia da agressividade</u>		11
<u>2.1.3. Bases neurais do comportamento predatório</u>		12
<u>2.2. O sistema motor</u>		14
<u>2.2.1. Núcleos da base</u>		16
<u>2.2.1.1. Estriado</u>		17
<u>2.2.1.1.1. Estrutura anatômica</u>		17
<u>2.2.1.1.2. Conexões corticoestriatais</u>		18
<u>2.2.1.1.3. Neurônios estriatais</u>		19
<u>2.2.1.1.4. Outras conexões estriatais</u>		20
<u>2.2.1.1.5. Matrissomos e estriossomos</u>		21
<u>2.2.1.1.6. Função dos matrissomos</u>		22
<u>2.2.1.1.7. Via direta e via indireta da modulação estriatotalamocortical</u>		22
<u>2.3. Modulação das vias corticobasocorticais</u>		24
<u>2.4. Outros sistemas envolvidos no comportamento predatório</u>		26
	<u>3. Objetivo</u>	
	<u>4. Material e métodos</u>	
<u>4.1. Sujeitos</u>		30
<u>4.2. Cirurgia</u>		32
<u>4.3. Procedimento comportamental</u>		32
<u>4.4. Parâmetros analisados</u>		33
<u>4.5. Procedimento histológico</u>		34
<u>4.6. Análise estatística</u>		34
	<u>5. Resultados</u>	
<u>5.1. Dados quantitativos</u>		35
<u>5.2. Descrição qualitativa do comportamento predatório do rato sob o efeito da lidocaína</u>		40
	<u>6. Discussão</u>	
	<u>7. Conclusões</u>	
	<u>8. Referências</u>	

ÍNDICE DAS FIGURAS

Figura 1. Áreas do neocórtex.	15
Figura 2. O estriado de rato.....	18
Figura 3. Morfologia da arborização de neurônios corticoestriatais.....	19
Figura 4. Diagrama esquemático das conexões divergentes e convergentes que ocorrem entre o córtex cerebral e os núcleos da base.....	22
Figura 5. Via direta e via indireta.	24
Figura 6. Desenho esquemático representando os subtipos de receptores nicotínicos identificados em neurônios espinhosos médios do estriado.....	25
Figura 7. Diagrama esquemático das conexões envolvidas no circuito da caça predatória em ratos.	29
Figura 8. Caixa de observação do comportamento predatório.....	31
Figura 9. Gráfico do tempo gasto na predação.	35
Figura 10. Gráfico da latência para o ataque.....	36
Figura 11. Gráfico da latência para a primeira captura.....	37
Figura 12. Gráfico do número de capturas	38
Figura 13. Gráfico do número de aproximações sem captura	38
Figura 14. Gráfico do número de escapes.....	39
Figura 15. Gráfico do número de presas abatidas.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

- ATV (área tegmentar ventral)
- EPM (erro padrão da média)
- NST (núcleo subtalâmico)
- GPe (globo pálido externo)
- GPi (globo pálido interno)
- IP (intraperitonal)
- SNC (sistema nervoso central)
- SNC (porção compacta da substância negra)
- SNr (porção reticulada da substância negra)

RESUMO

Embora o comportamento predatório do rato seja inato, poucos estudos têm sido publicados no sentido de elucidar os circuitos neuronais que envolvem a caça predatória. O prof. Dr. Newton Canteras, da Universidade de São Paulo, publicou um trabalho no qual foram mapeadas as estruturas encefálicas que são ativadas durante a caça predatória em ratos. A partir daí, com o presente experimento, buscamos analisar o envolvimento da porção *ventrolateral* do estriado de rato no seu comportamento predatório. Para isso, procedemos à inativação dessa estrutura com a infusão de solução de lidocaína 4 %. 31 ratos Wistar machos foram distribuídos em três grupos: grupo controle, grupo salina e grupo lidocaína. O experimento foi realizado em duas sessões de atividade predatória, com intervalo de sete dias. Em cada sessão foram colocadas cinco baratas dentro da caixa em que se encontrava o rato. A infusão foi feita somente na segunda sessão. Durante 30 min o comportamento predatório foi filmado e gravado para análise posterior. Os seguintes parâmetros foram computados: tempo gasto para o consumo das baratas; latência para iniciar o ataque e para capturar a primeira presa; número de capturas; número de aproximações sem captura; número de escapes das presas; e número de presas abatidas. Todos os grupos gastaram o mesmo tempo para consumir as baratas. Porém, o grupo lidocaína apresentou aumento da latência para iniciar o ataque, bem como para capturar a 1ª presa, menor número de capturas (principalmente nos 5 min iniciais), maior número de aproximações sem captura, maior número de vezes que as baratas escaparam e menor número de presas abatidas. Foi constatado que a inativação do estriado *ventrolateral* com lidocaína provocou déficits na atividade predatória em ratos. Esses déficits estão relacionados à alteração motora (apraxia) observada nos comportamentos de ataque, captura, aproximação e manipulação da presa capturada. Devem ser realizados novos estudos com drogas que promovam inativação irreversível.

1. Introdução

O comportamento predatório envolve a ativação de vários sistemas neuronais localizados em distintas áreas do encéfalo (BEAR et al., 2002). Estímulos internos (fome, privação de comida) e externos (comida) motivam o animal a desenvolver seu comportamento apetitivo (ROBBINS; EVERITT, 1999). Na Etologia, o termo usado para designar esse tipo de comportamento é o “preparatório” (TINSLEY et al., 2000). Assim, o comportamento preparatório envolve respostas que facilitam e aumentam a ocorrência da atividade predatória (TINSLEY et al., 2000). Essas respostas incluem os movimentos voluntários (locomoção) e involuntários (salivação, secreção gástrica, aumento do peristaltismo do estômago), (ROBBINS; EVERITT, 1999) executados durante: a exploração do ambiente; a procura pela presa; a aproximação até ela; a sua captura; a sua mutilação (CURIO, 1976). A atividade predatória é, então, finalizada com o comportamento consumatório, ou seja, comer a presa (ingestão alimentar) (TINSLEY et al., 2000).

São poucos os estudos com o propósito de elucidar os circuitos que envolvem a caça predatória. Utilizando-se de técnicas de imunorreatividade, o Prof. Dr. Newton S. Canteras, do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, vem dirigindo pesquisas no sentido de mapear as estruturas envolvidas nesse tipo de comportamento. Uma das estruturas que estão presentes nesses estudos é o estriado (núcleos caudado e putâmen). A região *ventrolateral* do estriado de rato apresentou um aumento da expressão da proteína Fos, a qual relaciona-se com a atividade neuronal, enquanto o animal desempenhava a caça predatória (COMOLI et al., 2005). O estriado está diretamente envolvido com o controle dos movimentos do corpo (BEAR et al., 2002; WOODS; STRICKERS, 1999; KANDEL, 2003; LENT, 2001). É possível que o estriado esteja envolvido, também, com a organização de seqüências de movimentos estereotipados, como, por exemplo, o *grooming* (CROMWELL; BERRIDGE, 1996; ALDRIDGE et al., 2004). Nas ações que envolvem a caça predatória, tais como capturar, matar e ingerir, os ratos apresentaram uma seqüência estereotipada (COMOLI et al., 2005).

Em nosso trabalho, investigamos os efeitos da inativação reversível da região *ventrolateral* do estriado de ratos. A inativação foi feita com o uso de lidocaína 4 %. Através de cirurgia estereotáxica, foram implantadas duas cânulas-guia, que permitiram a infusão bilateral da solução de lidocaína. Logo após a infusão, foram colocadas cinco baratas na caixa em que se encontrava o rato. Um grupo de ratos recebeu, ao invés de lidocaína, solução salina (NaCl 0,9%), e outro grupo não recebeu nenhuma das soluções (grupo controle). Durante trinta minutos após a colocação das baratas na caixa, a atividade predatória foi filmada e gravada para posterior análise. Os seguintes parâmetros foram analisados e computados:

- 1) tempo gasto para o consumo das baratas;
- 2) latência para iniciar o ataque às baratas;
- 3) latência para efetuar a primeira captura;
- 4) número de capturas a cada intervalo de 5 min;
- 5) número de vezes que o rato se aproximou das baratas sem capturá-las;
- 6) número de vezes que as presas escaparam do rato;
- 7) número de presas abatidas.

Os resultados demonstraram que a inativação da porção *ventrolateral* do estriado provocou aumento dos tempos de latência (tanto no tempo para iniciar o ataque, quanto no tempo para efetuar a primeira captura). Outro efeito observado da lidocaína foi aos primeiros cinco minutos, quando os ratos com a inativação do estriado (*ventrolateral*) apresentaram dificuldade para capturar, estendendo o tempo de captura, além disso, eles se aproximaram mais vezes das baratas sem capturá-las. Normalmente, aos dez minutos, os ratos já capturaram e comeram praticamente todas as baratas, e aos quinze minutos, os ratos já capturaram e comeram todas as baratas. Sob efeito da lidocaína, aos quinze minutos, os ratos ainda deixavam as baratas escaparem. Com relação ao número de presas que eram abatidas, passados 20 min, os ratos que receberam lidocaína ainda estavam abatendo as presas, enquanto que os ratos que não receberam droga nenhuma, aos 10 min, já haviam abatido todas as presas. Essas diferenças estatisticamente significantes confirmam o envolvimento da região

ventrolateral do estriado, sugerindo que essa estrutura esteja implicada nas ações executadas durante o comportamento predatório.

2. Revisão Bibliográfica

2.1. Predação

2.1.1. Conceito

Do ponto de vista da Ecologia, a predação pode ser entendida como um fator usado para o entendimento dos hábitos dos animais, bem como de que maneira eles se estruturam para sobreviverem em seu habitat natural. Essa sobrevivência não implica necessariamente saciar a fome, uma vez que a predação pode estar relacionada a uma forma de competição dentro de um grupo (CURIO, 1976). A predação é um tipo de comportamento agressivo. Existem vários tipos de comportamento agressivo: agressão maternal; induzida pelo medo; entre machos; irritável; territorial; predatória (MAZAROLLE et al., 1999). O comportamento predatório, propriamente dito, envolve:

- um determinado tempo gasto na procura pela presa;
- o reconhecimento dessa presa, isto é, o animal sabe do que ele precisa para saciar sua fome;
- um gasto de energia para atacar sua presa, capturando-a;
- mais um esforço para matar a presa;
- e, finalmente, um gasto a mais de energia no consumo de sua caça (CURIO, 1976).

Todo o processo que envolve a caça predatória é inato nos animais (COMOLI et al., 2005), ou seja, mesmo ratos de laboratório que nunca entraram em contato com qualquer tipo de presa apresentarão o comportamento de caça, ainda que se encontrem em situações de estresse. Entre as várias classes de comportamentos estudados pela etologia e relacionados à predação, merecem destaque os comportamentos preparatório e consumatório (TINSLEY, et al., 2000). Eles dependem

dos estímulos ambientais, da motivação e da oportunidade do predador para consumir a(s) presa(s) (MAZAROLLE et al., 1999). O movimento executado pela presa irá eliciar no animal o seu comportamento preparatório, isto é, ele estará motivado por um estímulo (a presa) a ir em busca do alimento. Isso é observado, por exemplo, através de sua locomoção. O comportamento consumatório será elicitado pelo estímulo necessidade de comer, em função da fome que o animal sente no momento em que é apresentado à presa (MAZAROLLE et al., 1999). A relação estabelecida por ambos os comportamentos é a de seqüência: o preparatório antecede e aumenta o consumatório. Por outro lado, esses dois tipos não estão relacionados de forma dependente, isto é, o comportamento preparatório pode ser reduzido, ou até mesmo inibido, e o consumatório não sofrer alterações (TINSLEY, et al., 2000).

2.1.2. Histórico da neurobiologia da agressividade

Em 1820, houve as primeiras experiências com a remoção de estruturas cerebrais de cobaias. Essas foram feitas por Pierre Flourens, um fisiologista francês, numa tentativa de ratificar a idéia de que o comportamento estaria relacionado ao cérebro. Tal teoria tinha sido levantada por Franz Joseph Gall, um médico e neuroanatomista alemão, no final do século XVIII, que fazia observações em humanos (KANDEL, 2003). A primeira publicação sobre observações do comportamento agressivo em animais foi a de Charles Darwin, em 1872. Nessa obra, Darwin descreveu as manifestações comportamentais de animais partindo dos modelos criados por ele mesmo, os quais deram origem à etologia experimental. Pierre Flourens estava correto em sua teoria de que o comportamento, de um modo geral, relaciona-se ao sistema nervoso central (SNC). O neuroanatomista espanhol Santiago Ramón y Cajal, no início do século XX, foi quem primeiramente descreveu com riqueza de detalhes anatômicos as unidades de sinalização no encéfalo (os neurônios), estabelecendo a “doutrina neuronal”. Segundo essa doutrina, eventos físicos no ambiente provocam respostas do

nosso corpo, as quais são observadas por mudanças que afetam o nosso comportamento (SQUIRE; KANDEL, 2003).

Mais tarde, o estudo da agressividade em animais atingiu o ápice na década de 1920, com os experimentos em gatos. Walter R. Hess, da Universidade de Zurique, demonstrou que a estimulação elétrica em gatos, em determinadas estruturas do cérebro, produzia certos tipos de agressão (afetiva e predatória). Na agressão afetiva, o animal expressa um comportamento em que ele ameaça atacar, emitindo sons vocais, salivando, apresentando piloereção. Já na agressão predatória o animal deixa de apresentar esses gestos de agressividade e, diante da presa (um rato, por exemplo), parte diretamente para o ataque, de maneira silenciosa (BEAR, 2002).

2.1.3. Bases neurais do comportamento predatório

As unidades mais simples que compõem o sistema nervoso, os neurônios, estão distribuídas de maneira organizada para garantir o funcionamento de todo esse sistema. Sua organização funcional baseia-se na comunicação neuronal que compõe todo um conjunto de sistemas interconectados, alguns apresentando uma certa hierarquia.

A atividade predatória é controlada pelo sistema motor, o qual controla, também, outras atividades físicas de um modo geral. O sistema motor, por sua vez, irá determinar o comportamento expresso por um animal. O comportamento sofre a influência do meio no qual o animal se encontra. É através dos sistemas sensoriais que o encéfalo recebe as informações relativas às influências do meio, as quais são processadas e retornam ao sistema motor, de maneira que desse elicitam respostas reflexas. Quando as respostas do sistema motor são voluntárias, significa que o sistema que enviou informações para o motor foi o cognitivo. Toda essa rede neural - sistemas sensoriais, cognitivo e motor - está interconectada bidirecionalmente, e o controle do encéfalo sobre os movimentos que vão determinar o comportamento é feito por um quarto sistema, o sistema intrínseco (responsável por alterações cíclicas). Esse

funciona como um modulador, que aumenta ou diminui os níveis basais do organismo. Por fim, os sistemas sensoriais percebem o desempenho comportamental do sujeito no meio, num esquema *feedback*, e podem novamente exercer influência sobre os outros sistemas (SWANSON et al., 1999).

Sendo a resposta predatória um comportamento inato (COMOLI et al., 2005), ela se classifica como uma atividade tanto reflexa quanto voluntária. É reflexa na medida em que se apresenta como uma resposta estereotipada frente a um determinado estímulo (SWANSON et al., 1999), ou seja, um animal faminto, quando apresentado à sua presa, normalmente tende a desenvolver sempre as mesmas ações, tais como: aproximar-se da presa, capturá-la, matá-la, comê-la. E os movimentos envolvidos em cada ação também apresentarão uma mesma seqüência estereotipada. A esta disposição organizada de um padrão de seqüência de ações chama-se sintaxe de ação (*action syntax*). Um bom exemplo natural de cadeia sintática que compõe um movimento é o *grooming*, executado pelos ratos, conforme descrito no Quadro 1 (CROMWELL; BERRIDGE, 1996; ALDRIDGE et al., 2004).

QUADRO 1 - Organização em série da seqüência do *grooming*

FASE	AÇÕES	DESENHO
I	Uma série de cinco a nove passadas de patas dianteiras, pequenas e rápidas, ao redor do nariz e boca.	
II	Uma passada rápida, curta e repentina de pata(s) ao longo das vibrissas.	
III	Uma série repetitiva de três a dez passadas de patas dianteiras, grandes, simétricas e bilaterais, que se estendem por trás das orelhas e atinge a cabeça.	
IV	Inclinação lateral e ventral do dorso.	

Modificado de (CROMWELL; BERRIDGE, 1996).

2.2. O sistema motor

Para que um determinado movimento voluntário se realize, é necessário que os músculos que vão efetuar tal movimento recebam uma ordem diretamente dos motoneurônios. Esses são neurônios que compõem as vias descendentes. As vias descendentes iniciam-se no córtex motor (LENT, 2002). De forma resumida, o Quadro 2, logo a seguir, relaciona as estruturas encefálicas de onde partem as vias descendentes com as respectivas funções e regiões.

QUADRO 2 - ESTRUTURAS ENCEFÁLICAS ENVOLVIDAS NO MOVIMENTO VOLUNTÁRIO

ESTRUTURA	FUNÇÃO	REGIÃO
colículo superior	orientação sensório-motora	mesencéfalo
núcleo rubro	comando motor dos membros	mesencéfalo
formação reticular	mecanismos de postura	tronco encefálico
núcleos vestibulares	postura e equilíbrio	tronco encefálico

Modificado de LENT, 2002.

O controle de um movimento segue um esquema hierárquico dentro do SNC que comporta circuitos motores complexos. As estruturas encefálicas do cérebro e do cerebelo constituem o nível prosencefálico do sistema motor, seguido pelo tronco encefálico e pela medula espinhal (BEAR, 2002; KANDEL, 2003; LENT, 2001). O planejamento de um movimento tem início no neocórtex, com a chegada da informação sensorial que identificou um estímulo no meio ambiente. Dentre as áreas do neocórtex cerebral que aparecem na Figura 1, na próxima página, as áreas 4 e 6 de Brodmann constituem o córtex motor (BEAR, 2002).

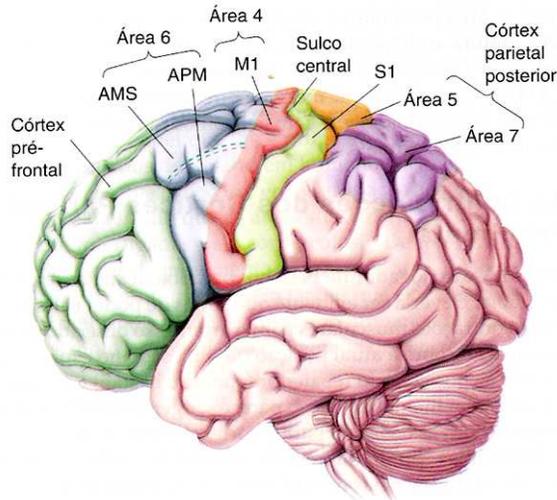


Figura 1. Áreas do neocórtex. A área 4 (nomenclatura de Brodmann) é também chamada de córtex motor primário (M1). A área 6 compreende duas áreas: área pré-motora (APM), localizada mais lateralmente a M1, e área motora suplementar (AMS), situada mais dorsalmente a M1. S1 é a área somestésica primária (não faz parte do sistema motor, apesar de se conectar com M1). As áreas 5 e 7 são associativas (BEAR, 2002).

O córtex motor primário (M1) localiza-se no giro pré-central do lobo frontal. Dele partem projeções axônicas que se dirigem para regiões subcorticais, formando as vias descendentes. M1 é responsável pela força muscular necessária na execução de um movimento que vai se iniciar, bem como pela variação dessa força, a velocidade do movimento, além de sua direção (LENT, 2001). Existe um mapa somatotópico de M1 que demonstra o comando de um determinado músculo por pequenas regiões de M1, ou seja, um único axônio córticoespinhal poderá inervar vários motoneurônios. E vários neurônios de M1, localizados em regiões distintas, mas próximas, podem se projetar para o mesmo motoneurônio da medula espinhal (LENT, 2001). As aferências que chegam ao M1 vêm das áreas pré-motora e motora suplementar; do córtex somatossensório primário; da área 5 do córtex parietal posterior; e de regiões subcorticais (KANDEL, 2003).

As áreas pré-motoras, pertencentes à área 6, ficam localizadas anteriormente ao giro pré-central. Também possuem eferentes para as regiões subcorticais (KANDEL, 2003). Uma das diferenças anatômicas entre a área motora suplementar e a área pré-motora é que aquela envia axônios para unidades motoras distais, e esta para unidades motoras proximais (BEAR, 2002). Essas áreas são responsáveis pelo planejamento dos

movimentos e apresentam diferenças em termos funcionais. Assim, a área motora suplementar está relacionada ao planejamento da seqüência aprendida de um movimento, enquanto que a área pré-motora é ativada quando houver a execução de um movimento que o animal fará pela primeira vez (LENT, 2001). Áreas pré-motoras laterais são ativadas quando o movimento relaciona-se à resposta a um determinado estímulo sensorial (KANDEL, 2003), por exemplo, quando um rato avista uma barata em movimento (estímulo visual), ele se aproxima dela para capturá-la (resposta comportamental). Quando um movimento é imaginado (execução mental), são ativados os mesmos neurônios das áreas pré-motoras e do córtex parietal posterior (Figura A) que se ativam durante a sua execução física (KANDEL, 2003).

Na face medial do córtex, logo acima do corpo caloso, no sulco do cíngulo, encontra-se a área motora cingulada. Ela se relaciona com o sistema límbico e, apesar de pouco estudada, acredita-se que seja ela a responsável por movimentos que expressam emoção. Por exemplo, os movimentos provocados por um sorriso seriam programados por essa área. No entanto, se o sorriso for apenas forçado, sem que haja emoção, a área responsável pelo seu planejamento é a área motora suplementar (LENT, 2001).

2.2.1. Núcleos da base

Depois do planejamento do movimento pelos córtices cerebrais, o movimento deve ter a sua execução controlada. Ao menos em parte, o controle motor é feito pelos núcleos da base. Não é raro encontrar a denominação “gânglios da base”, no entanto, essa nomenclatura não é correta, haja vista que gânglios se referem a uma aglomeração periférica de neurônios, enquanto que núcleos são aglomerações de corpos de neurônios no SNC (LENT, 2001). Os núcleos da base são um conjunto de núcleos subcorticais localizados no prosencéfalo, no mesencéfalo e no diencéfalo (MINK, 1999). São eles: o corpo estriado (também chamado de neo-estriado ou, simplesmente, estriado), que é formado pelos núcleos caudado e putâmen, (MENESES;

TEIVE, 1996; e ZHENG; WILSON, 2002). O globo pálido (externo e interno) é também considerado como parte do estriado por alguns autores (MENESES; TEIVE, 1996). Também se consideram funcionalmente pertencentes aos núcleos da base a substância negra (parte reticulada e parte compacta) e o núcleo subtalâmico (KANDEL, 2003). O núcleo acumbente, ou núcleo *accumbens*, tem uma função que não está exclusivamente relacionada ao movimento, mas envia projeções para o globo pálido e substância negra, e é por isso que alguns autores o consideram, anatomicamente, como parte integrante dos núcleos da base (MENESES; TEIVE, 1996; e GERFEN, 2004). LENT (2001) considera também a área tegmentar ventral anatomicamente pertencente aos núcleos da base, porém, funcionalmente não.

2.2.1.1. Estriado

2.2.1.1.1. Estrutura anatômica

Em humanos, o estriado não é proporcionalmente tão grande quando comparado ao estriado de ratos (ver Figura 2, na próxima página). Em termos embriológicos, o estriado origina-se a partir do telencéfalo e a etimologia do nome é latina: *striatum*, por causa da sua aparência cheia de estrias, quando observado ao microscópio (LENT, 2001). Essas estrias vêm dos axônios mielinizados da porção anterior da cápsula interna que, em humanos, atravessam o estriado de forma a separar o caudado do putâmen. Em roedores, caudado e putâmen representam uma estrutura única (MINK, 1999).

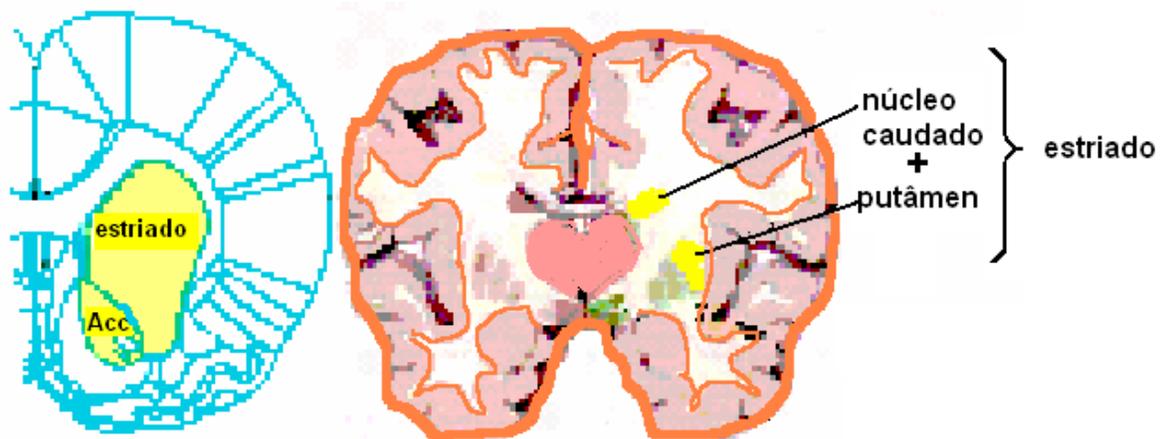


Figura 2. À esquerda, em amarelo, o estriado de rato. Aparece também o núcleo *accumbens* (Acc). À direita, o estriado num cérebro humano. Ambos desenhos representam um corte coronal do cérebro (GERFEN, 2004; LENT, 2002).

2.2.1.1.2. Conexões corticoestriatais

As aferências que chegam aos núcleos da base, vindos de várias áreas do córtex, o fazem primeiramente pelo estriado (LENT, 2001). O potencial de repouso da membrana dos neurônios estriatais é bastante baixo. Além disso, há muitas correntes de potássio que contribuem para o aumento da negatividade do neurônio estriatal em repouso. Juntos, esses dois fatores dificultam a despolarização dessas células. Assim, para que haja uma despolarização suficiente para aumentar a frequência de disparos de potenciais de ação nos neurônios do estriado, é necessário que vários neurônios corticais sejam ativados simultaneamente para gerar um potencial excitatório pós-sináptico (ZHENG; WILSON, 2002). Os neurônios piramidais corticoestriatais são glutamatérgicos e partem principalmente da camada 5 do córtex cerebral; alguns da camada 3 e pouquíssimos da camada 6 (GERFEN, 2004). A projeção córtico-estriatal inerva grandes regiões do neo-estriado e, em seu trabalho, ZHENG e WILSON (2002) afirmam que um único neurônio do estriado de rato faz contato com 380.000 axônios de neurônios corticais, perfazendo uma proporção de 6:1. Isso significa dizer que a distância entre um axônio e outro, do mesmo neurônio, pode atingir mais de um milímetro. Ainda, o axônio do neurônio corticoestriatal que passa no estriado possui

cerca de 40 botões sinápticos. Quanto à morfologia da sua arborização, os neurônios corticoestriatais podem ser de dois tipos, conforme pode ser visto na Figura 3, na próxima página:

a) aqueles que inervam o córtex cerebral conectando-se ao tracto piramidal. Esses neurônios projetam-se do córtex cerebral como se fossem o prolongamento de um neurônio do tracto piramidal. No estriado, a ramificação não é tão intensa, é mais restrita.

b) aqueles que inervam o córtex cerebral de forma ampla, projetando-se tanto para os lados (fazendo conexão entre áreas do próprio córtex cerebral) quanto para o estriado. Podem fazer conexão com o estriado ipsilateral ou com o contralateral. No estriado, se ramificam amplamente (GERFEN, 2004).

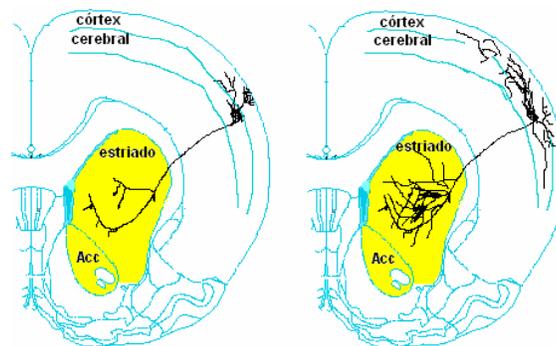


Figura 3. Morfologia da arborização de neurônios corticoestriatais. À esquerda, um neurônio projeta-se do córtex cerebral a partir de um neurônio do tracto piramidal. No estriado, sua ramificação é pequena. À direita, um outro tipo de ramificação corticoestriatal, mais ramificada, tanto no córtex cerebral quanto no estriado (GERFEN, 2004).

2.2.1.1.3. Neurônios estriatais

Cerca de 95% dos neurônios que constituem o estriado são do tipo espinhosos médios. Esses neurônios GABAérgicos projetam-se para o globo pálido e para a substância negra. Cerca de 1 a 2% constituem os interneurônios estriatais, que são do tipo não-espinhosos e fazem conexão com os espinhosos médios (MINK, 1999). Esses interneurônios diferem em seus tamanhos e em seus neurotransmissores:

a) há os interneurônios grandes, que são colinérgicos e cujo axônio é bastante extenso e fino, possuem receptores para a substância P e fazem contato sináptico com botões de axônios que contêm substância P no estriado;

b) há os de tamanho médio, que são os GABAérgicos, os quais também co-expressam neuropeptídios, como a somatostatina e o neuropeptídio Y, além de proteínas que se ligam ao cálcio (parvalbumina e calretinina¹). Esses interneurônios que contêm parvalbumina possuem um potencial de repouso hiperpolarizado, a duração do potencial de ação deles é menor e os seus disparos são repetitivos e repentinos, muito semelhantes aos neurônios de disparo rápido encontrados no córtex cerebral. Isso tudo faz com que eles possam transmitir instantaneamente um comando inibitório vindo do córtex cerebral para uma região bastante restrita do estriado. Eles se concentram mais na região dorsolateral do estriado do que na região ventral. E a região ventral do estriado possui maior concentração de interneurônios que contêm somatostatina. Curiosamente, os corpos desses interneurônios distribuem-se tanto no matrissoma quanto no estriossoma (termos que são bem explicados mais a diante), mas seus axônios espalham-se mais no matrissoma (GERFEN, 2004; MENESES; TEIVE, 1996).

Os neurônios que chegam ao estriado, vindos do córtex cerebral, têm seus corpos nas seguintes áreas: sensoriais²; pré-frontal; motoras; pré-motoras; e límbicas (GERFEN, 2004).

2.2.1.1.4. Outras conexões estriatais

Os neurônios que chegam ao estriado, vindos do tálamo (fibras tálamoestriatais), também são excitatórios. Eles se originam dos núcleos intralaminares e parafasciculares centro-medianos. Os neurotransmissores envolvidos são: substância P, colecistocinina, peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (MENESES; TEIVE, 1996).

¹ Interneurônios com calretinina são mais encontrados na região dorsomedial do estriado.

² Exceto córtex visual e auditivo primário (MINK, 1999).

Os neurônios que chegam ao estriado também vêm do globo pálido, são GABAérgicos; e da substância negra, são dopaminérgicos (esses são os principais e são discutidos com mais detalhes adiante). Interessante é o fato de que todos os neurônios que se projetam do globo pálido para a substância negra, apresentam um axônio colateral que se projeta para o estriado. Do núcleo subtalâmico também partem neurônios para o estriado (GARFEN, 2004).

2.2.1.1.5. Matrissomos e estriossomos

Existe no estriado uma organização neuronal baseada nos mecanismos funcionais. Essa organização permite destacar da matriz do estriado porções de neurônios conhecidas como estriossomos (*patch*, em inglês). Os neurônios do compartimento da matriz são chamados de matrissomos (MENESES; TEIVE, 1996; GERFEN, ano; KANDEL, 2003). No Quadro 3, logo a seguir, pode-se observar as diferenças entre os dois tipos de neurônios do estriado.

QUADRO 3 - DIFERENÇAS ENTRE ESTRIOSSOMOS E MATRISSOMOS

TIPO	F I B R A S		NEUROTRANSMISSORES ENVOLVIDOS
	ORIGEM	DESTINO	
estriossomos	<ul style="list-style-type: none"> · SNc (região ventral, A9) · SNr , (A9) · camadas corticais: <ul style="list-style-type: none"> IV (granular) V (porção profunda) VI 	<ul style="list-style-type: none"> SNc GPe 	<ul style="list-style-type: none"> Dopamina encefalina substância P dinorfina neurotensina
matrissomos	<ul style="list-style-type: none"> · núcleo talâmico interlaminar · núcleo rubro (A8) · SNc (região dorsal, A9) · área tegmentar ventral (A10) · camadas corticais: <ul style="list-style-type: none"> III V (porção superficial) 	<ul style="list-style-type: none"> SNr GPI GPe 	<ul style="list-style-type: none"> Dopamina GABA

FONTE: MENESES; TEIVE, 1996; GERFEN, 2004; KANDEL, 2003.

É possível que a organização estriossomal esteja envolvida com a regulação dos sistemas de retroalimentação que retornam ao estriado relacionados à dopamina, e talvez à serotonina. E a organização matrissomal, com os impulsos que saem dos núcleos da base (GERFEN, 2004).

2.2.1.1.6. Função dos matrissomos

O movimento ocorre quando grupos musculares recebem comandos programados pelo córtex (áreas motoras) e modulados pelos núcleos da base. Esses comandos incluem seqüências de movimentos. De que maneira isso ocorre, pode ser explicado através de evidências da existência de um mapa somatotópico no estriado. A organização somatotópica seria semelhante àquela do córtex motor primário e da área somatossensorial primária, com a seguinte diferença: no estriado, uma parte do corpo, como a mão, por exemplo, seria representada pelos matrissomos, formando um mosaico das projeções que divergem de diferentes áreas do neocórtex para o estriado. Assim, no estriado, várias áreas difusas representam a mão. No globo pálido, essas projeções divergentes irão convergir para serem, na seqüência, representadas de forma única novamente. Várias informações sobre as sensações que os estímulos externos provocam no organismo são, dessa maneira, associadas pelo estriado (ver Figura 4, logo abaixo) (GRAYBIEL, 1998).

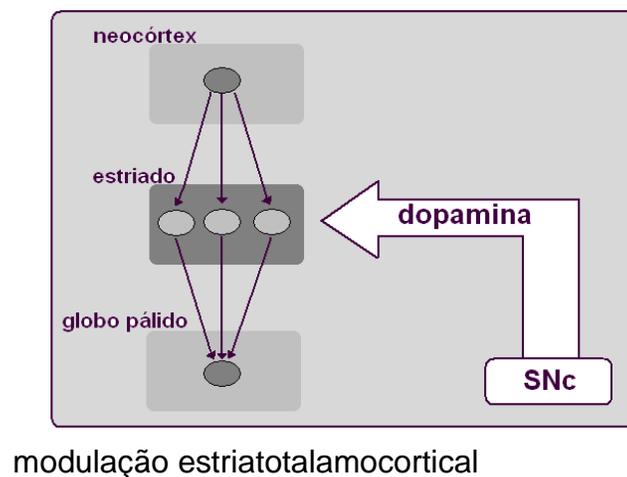


Figura 4. Diagrama esquemático das conexões divergentes e convergentes que ocorrem entre o córtex cerebral e os núcleos da base (GRAYBIEL, 1998).

2.2.1.1.7.
 via direta e via
 indireta da

V

Sendo o estriado a porta de entrada das informações do sistema motor, depois dele, essas informações seguem um caminho de volta ao córtex passando pelos núcleos intralaminares do tálamo. Esse caminho envolve duas vias, a direta e a indireta, as quais são diferentes em termos de função. A informação que sai do estriado segue para o globo pálido interno (GPi) e para a porção reticulada da substância negra (SNr) (ambos considerados núcleos de saída dos núcleos da base). Do GPi, a informação segue para os núcleos intralaminares do tálamo e da SNr para o culículo superior (controle dos movimentos oculares) (LENT, 2001). A via que sai do estriado e segue diretamente para o GPi e SNr constitui a via direta. Na via indireta temos: os neurônios estriatais fazem sinapse com os neurônios do globo pálido externo (GPe), cujos neurônios projetam-se para o núcleo subtalâmico, que, por sua vez, faz projeção para o GPi e SNr. (ver Figura 5, na próxima página). A transmissão do estriado para o GPi e para a SNr é GABAérgica. A transmissão desses últimos núcleos para o tálamo também é GABAérgica. Dessa forma, quando o estriado estimula o GPi e a SNr, haverá inibição da via que se projeta do GPi e da SNr para o tálamo, ou seja, há inibição da inibição, fazendo com que o tálamo seja estimulado para enviar impulsos excitatórios do tipo glutamatérgicos às regiões do córtex frontal. Isso facilita a ativação motora cortical, bem como processos cognitivos e motivacionais (GERFEN, 2004, MENESES; TEIVE, 1996; KANDEL, 2003).

Por outro lado, ativando-se a via indireta, os neurônios que conectam o estriado ao GPe, que são GABAérgicos, inibem essa estrutura. Com a inibição do GPe, os núcleos subtalâmicos não serão inibidos, uma vez que os núcleos subtalâmicos recebem impulsos GABAérgicos do GPe. Na seqüência, os núcleos subtalâmicos, que enviam projeções glutamatérgicas ao GPi e à SNr, irão estimular essas estruturas, as quais promoverão a inibição GABAérgica do tálamo. Isso impede a ativação motora cortical e também têm conseqüências sobre processos cognitivos e motivacionais (MENESES; TEIVE, 1996; ALEXANDER; De LONG; STRICK, 1986).

receptores, localizados nos interneurônios colinérgicos, e promove um aumento da liberação de acetilcolina. Os efeitos da acetilcolina irão depender de:

- a) receptores nicotínicos, encontrados nos interneurônios colinérgicos que fazem sinapse com neurônios GABA-encefalina (que se projetam do GPi e SNr para o tálamo) e também nos terminais dopaminérgicos, estimulam a liberação de neurotransmissores.
- b) receptores muscarínicos, inibem a liberação de glutamato por neurônios excitatórios (que se projetam do núcleo subtalâmico para o GPi e SNr), conseqüentemente, eles diminuem a inibição GABAérgica sobre o tálamo (MENESES; TEIVE, 1996; GERFEN, 2004).

Estudos com agonistas e antagonistas de receptores nicotínicos têm demonstrado indícios de subtipos de receptores nicotínicos no estriado de rato, como os que contêm subunidades α_3 e β_2 , associadas ou não, nos terminais dopaminérgicos do estriado de rato. No estriado de camundongos, foram identificadas as seguintes combinações de subunidades nicotínicas: $\alpha_4\beta_2$ (estão em maioria e localizam-se no corpo do neurônio dopaminérgico), $\alpha_6\beta_2$ (principalmente nos terminais dopaminérgicos) e $\alpha_4\alpha_6\beta_2$. Já no estriado de macacos, as subunidades encontradas foram α_6 , combinadas com β_2 , β_3 ou β_4 . Em humanos, é possível que os receptores nicotínicos do estriado não sejam exclusivamente $\alpha_4\beta_2$. E no estriado de ratos há indícios da existência de receptores nicotínicos contendo subunidades α_7 (ver Figura 6, logo abaixo) (SANTOS, 2004).

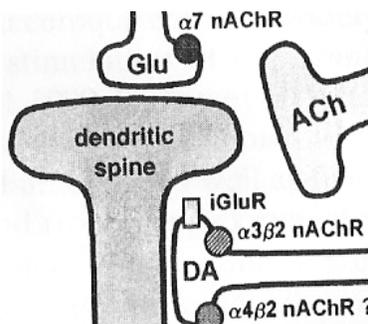


Figura 6. Desenho esquemático representando os subtipos de receptores nicotínicos identificados em neurônios espinhosos médios do estriado (KAISER; WONNACOTT, 2000).

E qual neurotransmissor controla a liberação da substância P? Como já foi visto, os neurônios contendo receptores D_1 também possuem substância P, e os que contêm

receptores D_2 possuem encefalina. É, portanto, a dopamina que modula a liberação de substância P e de encefalina pelos neurônios. Assim, quando há falta de dopamina no estriado, diminuem as expressões de mRNAs para a substância P, para a dinorfina e para os receptores D_1 nos neurônios da via direta. Enquanto que, na via indireta, aumentam as expressões de mRNAs para a encefalina e para os receptores D_2 (MENESES; TEIVE, 1996; GERFEN, 2004).

2.4. Outros sistemas envolvidos no comportamento predatório

Os circuitos neuronais que compõem a atividade predatória não estão ainda totalmente elucidados (COMOLI et al., 2005).

O que leva um animal a procurar por comida?

O ato de se alimentar, assim como o de beber, ou mesmo o ato sexual em si, constituem exemplos de comportamentos consumatórios. Antes de entrar em contato com a comida, há um tipo de comportamento que se manifesta na forma de respostas do animal frente ao estímulo (comida). Essas respostas podem ser, por exemplo, a simples movimentação (locomoção) com o objetivo de se aproximar da comida, ou envolver uma série complexa de seqüências, tais como, procurar a comida, caçar, capturar, mutilar. A essas respostas que precedem o comportamento consumatório, dá-se o nome de atos preparatórios ou, mais especificamente, comportamentos apetitivos (TINSLEY, et al., 2000; ROBBINS; EVERITT, 1999; LENT, 2001).

A comida (a presa) é o incentivo externo para o animal ir à caça e a fome (*drive*) é o incentivo interno. A fome é um estado que causa a motivação. Comer é um comportamento motivado (KANDEL, 2003). A comida e a fome afetam a motivação do animal através de sistemas neuronais diferentes para atingirem a homeostasia alimentar (LENT, 2001). A ingestão alimentar é regulada pelo hipotálamo, mais precisamente, por seus núcleos arqueado (porção tuberal) e paraventricular (porção anterior) e área hipotalâmica lateral (BEAR et al., 2002; WOODS; STRICKERS, 1999; KANDEL, 2003; LENT, 2001). Um hormônio bastante importante para o processo do

comportamento alimentar é a leptina (BEAR et al., 2002; WOODS; STRICKERS, 1999; KANDEL, 2003; LENT, 2001), descoberta recentemente (1994) por Jeffrey Friedman, na Universidade Rockefeller (BEAR et al., 2002). Essa proteína é um hormônio produzido pelo tecido adiposo. No núcleo arqueado do hipotálamo existem neurônios contendo receptores para a leptina. Quando a leptina é liberada na corrente sangüínea, o núcleo arqueado é estimulado (BEAR et al., 2002; WOODS; STRICKERS, 1999; KANDEL, 2003; LENT, 2001). As projeções aferentes do núcleo arqueado para a área hipotalâmica lateral recebem o nome de neurônios α MSH (alfa Hormônio Estimulador de Melanócitos) e CART (Transcrição Regulada por Anfetamina e Cocaína). Na área hipotalâmica lateral há os receptores MC4, os quais são ativados por α MSH. Isso acarreta inibição do comportamento alimentar. Por outro lado, a estimulação do comportamento alimentar é desencadeada pelas mesmas estruturas, porém, com a ação de diferentes peptídeos. Além dos neurônios α MSH e CART, o núcleo arqueado contém os neurônios NPY (Neuropeptídio Y) e AgRP (peptídeo relacionado ao gene da cutia; *agouti-related peptide*, em inglês), que são estimulantes do comportamento alimentar. O AgRP é um antagonista competitivo do α MSH no receptor MC4 (BEAR et al., 2002) .

O comportamento alimentar é influenciado, também, pelos sinais de saciedade, e como exemplos, temos:

- a distensão gástrica, através de axônios mecanossensoriais, o estômago envia para o nervo vago um sinal (estiramento da parede do estômago) que ativa o núcleo do trato solitário (na ponte). O núcleo do trato solitário envia projeções diretamente para o núcleo paraventricular e para a área hipotalâmica lateral (CARD, J.P.; SWANSON, L.W.; MOORE, R.Y., 1999);
- a colecistocinina, que atua de forma sinérgica com a distensão gástrica nos axônios sensitivos vagais;
- e a insulina, que age diretamente nos núcleos arqueado e ventrimedial do hipotálamo (BEAR et al., 2002).

O circuito amigdalor é um outro sistema de grande importância que está envolvido com a predação de insetos pelo rato (COMOLI et al., 2005). A maneira como isso ocorre é explicada pelas conexões do complexo amigdalóide.

Os núcleos que compõem a amígdala agrupam-se permitindo a divisão da estrutura em três partes: a) grupo basolateral, b) grupo central e c) grupo corticomedia (BEAR et al., 2002; LENT, 2001). Os núcleos basolaterais recebem aferências dos sistemas sensoriais do neocórtex (áreas associativas dos lobos occipital, temporal e parietal) e também do tálamo auditivo (núcleo geniculado medial e núcleo intralaminar posterior) (BEAR et al., 2002; KANDEL, 2003). As eferências do complexo amigdalóide seguem para essas estruturas também, além do hipocampo e tronco encefálico. As principais projeções que saem da amígdala para o hipotálamo são: a estria terminal e a via amigdalofugal ventral (BEAR et al., 2002; KANDEL, 2003).

A função do complexo amigdalóide está relacionada às emoções (sistema límbico), aqui incluídos os sentimentos de prazer, influenciando respostas relacionadas ao sistema nervoso vegetativo (SNV) e à cognição.

Do hipotálamo, saem feixes de fibras que se dirigem para o tronco encefálico, o feixe prosencefálico medial (atravessa a porção lateral do hipotálamo) e o fascículo longitudinal dorsal, eles estão envolvidos na orientação dos comportamentos motivados pelo hipotálamo, através das informações sensoriais que aí chegam. O comportamento alimentar, por exemplo, é orientado pelas conexões olfatórias, as quais mantêm comunicação com o feixe prosencefálico medial. Esse, por sua vez, projeta-se para a área tegmentar ventral (BEAR et al., 2002; LENT, 2001). A área tegmentar ventral é constituída por neurônios dopaminérgicos. Os axônios desses neurônios fazem a conexão entre o córtex frontal e regiões do sistema límbico e, por isso, são conhecidos como sistema dopaminérgico mesocorticolímbico (BEAR et al., 2002). Esse sistema medeia respostas do comportamento motivado (JIAO et al., 2003; WISE, 2004).

O comportamento de agressão predatória pode se manifestar após a estimulação do hipotálamo lateral ou de algumas regiões da área tegmentar ventral (ROBBINS; EVERITT, 1999).

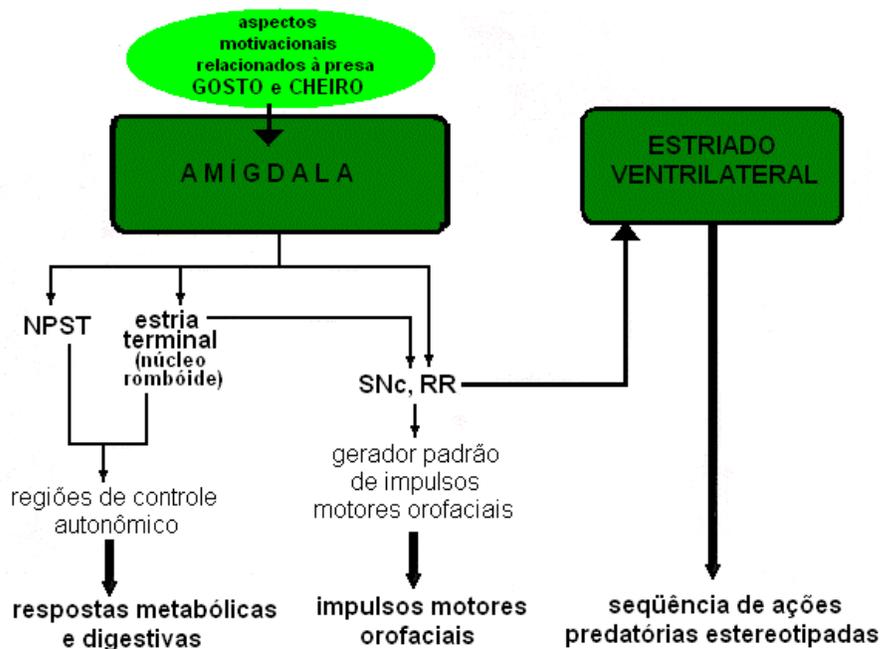


Figura 7. Diagrama esquemático das conexões envolvidas no circuito da caça predatória em ratos. As informações sobre a presa que chegam à amígdala vêm de áreas sensoriais do córtex cerebral. Os núcleos centrais da amígdala, juntamente com o núcleo rombóide da estria terminal e os núcleos parasubtalâmicos (modulação da função motora), enviam informações para as regiões do cérebro que estão envolvidas com as respostas autonômicas do comportamento alimentar (salivação, secreções gástricas, peristaltismo gástrico). O estriado *ventrolateral* (cuja função relaciona-se com o controle dos movimentos orofaciais e das patas dianteiras) recebe projeções dopaminérgicas da região que fica atrás do núcleo rubro³ (retro-rubral, RR) (COMOLI et al., 2005).

A Figura 7, acima, traz um diagrama esquemático proposto pela equipe do Prof. Dr. Newton Canteras, o qual facilita o entendimento da relação entre as informações sensoriais (gosto e cheiro da presa) e as ações que compõem o movimento durante a caça predatória.

Alguns estudos envolvendo o comportamento predatório de ratos utilizam presas artificiais como estímulo à caça predatória, uma bola metálica, por exemplo. Nesse caso, leva-se em consideração apenas a orientação do animal frente a um estímulo que se move e a sua aproximação da “presa” (TINSLEY et al., 2000). Esse modelo pode ser considerado confiável quando se testa um movimento simples dentro do comportamento preparatório (TINSLEY et al., 2000). Se o objetivo, entretanto, for tentar

elucidar os circuitos neuroniais que compõem a atividade predatória (COMOLI et al., 2005), há a necessidade de se trabalhar com estímulos mais satisfatórios. Assim, presas naturais, como insetos (a barata, por exemplo) despertam necessidades naturais (*drives*, em inglês) nos predadores. O cheiro e o gosto da barata são estímulos de suma importância para o estudo da caça predatória com ratos, pois estão relacionados à hedonia (BEAR et al., 2002; COMOLI et al., 2005).

3. Objetivo

O objetivo do presente trabalho consiste na verificação dos efeitos da inativação da região *ventrolateral* do estriado de rato durante o seu comportamento predatório.

4. Material e métodos

4.1. Sujeitos

No presente experimento foram utilizados trinta e cinco ratos Wistar, machos, pesando entre 290 e 310 g, procedentes do biotério do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, e 465 baratas do gênero *Picnocellus surinamensis* procedentes do Centro de Produção e Pesquisa Imunológica, em Piraquara, Paraná. Todos os sujeitos eram mantidos em ambiente sob controle de temperatura (22 ± 2 °C) e iluminação (ciclo claro/escuro de 12 h, luz às 7 h). As baratas eram alojadas em caixa plástica (60 X 25 X 25 cm), contendo ração e um algodão umedecido com água. Próxima às bordas das quatro paredes internas da caixa havia uma fina camada de vaselina em pasta. Isso servia para impedir que as baratas subissem acima deste

³ O núcleo rubro funciona como uma subestação que intermedeia as conexões do córtex motor com a medula espinhal. O tracto rubroespinhal está envolvido com os movimentos das mãos, dedos e braços de primatas (SCHIEBER, 1999).

ponto. Outrossim, para impedir a saída das baratas da caixa, a mesma era coberta com um pano de algodão preso por um elástico. Para levar as baratas às sessões de predação, o pano era retirado e cinco baratas de cada vez eram transportadas. O transporte era realizado num copo plástico transparente com tampa. Os ratos, antes das sessões de predação, ficavam em caixas iguais àquelas das baratas, porém de dois em dois. No meio de cada caixa, havia uma separação para que os ratos ficassem individualizados. Enquanto não estavam em experimento, água e ração eram dadas à vontade. Um dia antes da sessão de predação, os ratos eram mantidos em jejum, tendo água à vontade.

A caixa de observação do comportamento predatório (50 X 25 X 35 cm) foi feita com madeira (MDF) revestida de branco, por dentro e por fora. As paredes internas da caixa são revestidas, também, com espelho, facilitando, assim, a observação do comportamento do rato. Numa das paredes da caixa, há um orifício central ao qual se conecta um tubo em PVC, cujo comprimento é de 20 cm e o diâmetro é de 6 cm. Através desse tubo, as cinco baratas eram introduzidas na caixa. O teto da caixa possui pequenos orifícios para a entrada de ar. Uma das paredes, perpendicular à do orifício, é usada como porta para colocar o rato na caixa e, por ser de vidro transparente, permite a filmagem do experimento. Ver foto na Figura 8 logo a seguir.

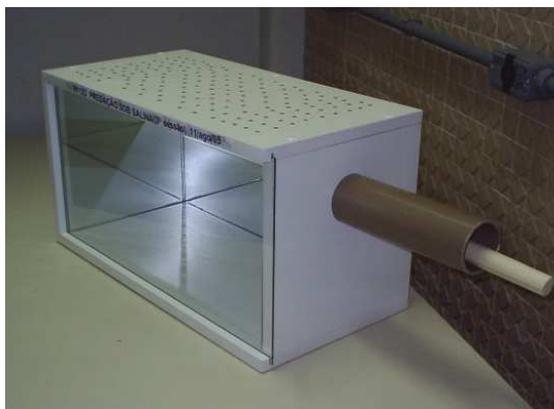


Figura 8. Caixa de observação do comportamento predatório.

4.2. Cirurgia

Depois de os ratos passarem pela primeira sessão de atividade predatória, aqueles pertencentes aos grupos salina e lidocaína sofreram o processo cirúrgico. A cirurgia consistiu na implantação de cânulas-guia no crânio do rato, para permitir o acesso de uma agulha à região *ventrolateral* do estriado. Os animais foram anestesiados com equitesin (3 ml/kg) via intraperitoneal (IP). Essa solução contém: hidrato de cloral 4,25%; tiopental 1%; sulfato de magnésio 2,13% e etanol 3.7% em água. Após tricotomia, o rato era colocado no aparelho estereotáxico. O escalpo do rato era, então, dissecado para a exposição do crânio. Partindo da linha interaural, foram utilizadas as seguintes coordenadas estereotáxicas: interaural = +0,83; dorsoventral = - 0,32; e laterolateral = +0,43; segundo PAXINOS & WATSON, 1986. Uma cânula-guia de 6,0 mm de comprimento e 0,7 mm de calibre foi implantada em cada hemisfério cerebral. Ambas cânulas-guia ficavam fixadas através de um capacete de acrílico. Na seqüência, o rato era colocado em sua caixa para se recuperar da cirurgia durante uma semana. No primeiro dia de recuperação, o rato recebia uma alimentação preparada com ração moída e água. Depois, passava a receber a ração sólida normalmente.

A implantação das cânulas-guia foi feita para permitir a infusão de solução salina 0,9 % ou de lidocaína 4 %, dissolvida em solução salina, com o auxílio de uma bomba de infusão. O tempo de infusão foi de 1 min e a velocidade 0,4 μ L /min.

4.3. Procedimento comportamental

O experimento consistiu de duas sessões de predação, as quais ocorreram sempre entre 7 e 12 h. Na primeira sessão, o rato era colocado na caixa para habituação de 1 h. Após esse período, cinco baratas eram colocadas na caixa e deixava-se filmando e gravando por 30 min. Se, dentro de 15 min, o rato consumisse todas as baratas, ele era selecionado para o experimento. Um rato ficava para o grupo

controle, n = 12; um para o grupo salina, n = 12; e outro para o grupo lidocaína, n = 11.

A cada dia, os ratos eram colocados individualmente na caixa. Os ratos selecionados para os grupos salina e lidocaína foram operados no mesmo dia dessa primeira sessão. Os ratos pertencentes ao grupo controle não sofreram cirurgia. Uma semana depois da primeira sessão, novamente os ratos eram colocados na caixa de observação para habituação de 1 h. Na seqüência, aqueles que tiveram as cânulas implantadas eram retirados da caixa de observação para que recebessem infusão de solução salina ou lidocaína. Para isso, foi utilizada uma agulha gengival, a qual foi dobrada, formando um “L”. O alcance da agulha no encéfalo era de 0,4 mm além da cânula-guia, atingindo, dessa forma, a porção *ventrolateral* do estriado. A infusão era bilateral. Assim que a bomba de infusão cessava, era aguardado 1 min para que as agulhas fossem removidas. E, tão logo isso ocorria, o rato era imediatamente devolvido à caixa de observação e as baratas, já em seguida, eram introduzidas. O comportamento predatório era, então, filmado e gravado por 30 min.

4.4. Parâmetros analisados

As gravações em fitas de vídeo cassete do comportamento predatório foram analisadas para a posterior computação dos dados. Os parâmetros observados foram:

- a) Tempo gasto para o consumo das baratas. Esse se refere ao tempo médio, em segundos, para que as cinco baratas tenham sido consumidas.
- b) Latência, em segundos, para o rato iniciar o ataque às baratas.
- c) Tempo para capturar a primeira presa, medido em segundos. O rato pode não conseguir capturar a barata numa primeira tentativa. Por isso, o tempo para capturar a primeira presa é diferente do tempo de latência.
- d) Número de aproximações sem captura. Em algumas vezes o rato se aproxima das baratas, mas não as captura.

- e) Tempo de seguimento das presas. Quando o rato se aproxima da barata e, no ato da captura, ela se afasta, pode acontecer de o rato passar a persegui-la, podendo capturá-la ou não.
- f) Número de vezes que a presa escapa. Pode ocorrer de o rato capturar a presa e ela escapar do predador.
- g) Número de presas abatidas. Esse parâmetro refere-se à quantidade de baratas que o rato conseguiu abater, mesmo que não as tenha consumido.

4.5. Procedimento histológico

Findo o experimento, procedeu-se ao processo de perfusão e dissecação do encéfalo. Primeiramente, os ratos receberam solução de tiopental (3 ml/kg), IP. Depois de os animais terem sido anestesiados, foi feita a perfusão intracardíaca, primeiramente, com 100 ml de solução salina 0,9 %. Em seguida, com 100 ml de formaldeído 10%. O encéfalo extraído foi acondicionado num pequeno pote contendo formaldeído 4%. Todos os dias, essa solução era substituída por outra de igual concentração, para que a fixação do tecido fosse otimizada. Após seis dias de trocas, passou-se a utilizar solução de sacarose 20% em formaldeído 4%, a fim de preparar o tecido encefálico para posterior análise histológica em micrótomo de congelamento. Os cérebros foram blocados, congelados e cortados. Depois, procedeu-se à coloração dos cortes em lâminas com tionina 0,25%.

4.6. Análise estatística

Apenas os dados dos animais nos quais a ponta da agulha de injeção atingiu o estriado *ventrolateral* foram considerados. Os números de dados válidos para cada grupo foram: controle = 12; salina = 9; lidocaína = 10.

A latência e o tempo para efetuar a primeira captura foram medidos em cada sessão. Os demais parâmetros foram computados a intervalos de 5 min em cada sessão. Os dados foram analisados por ANOVA de duas vias para medidas repetidas (sessões ou intervalos). As diferenças entre os grupos e entre as sessões (ou intervalos) foram analisadas por ANOVA de uma via, seguida de Newman-Keuls.

5. Resultados

5.1. Dados quantitativos

Nas primeiras sessões, todos os grupos demonstraram comportamento predatório eficiente assim que as baratas entraram na caixa de observação. Na Figura 9, é possível observar que todos os animais aumentaram a eficiência na predação, uma vez que, na segunda sessão, eles gastaram significativamente menos tempo ($F(1,28) = 26,86, p \leq 0,001$). Não houve diferença significativa para o fator tratamento ($F(2,28) = 1,55, p = 0,23$) e nem na interação entre os fatores tratamento e sessão ($F(2,28) = 1,69, p = 0,20$).

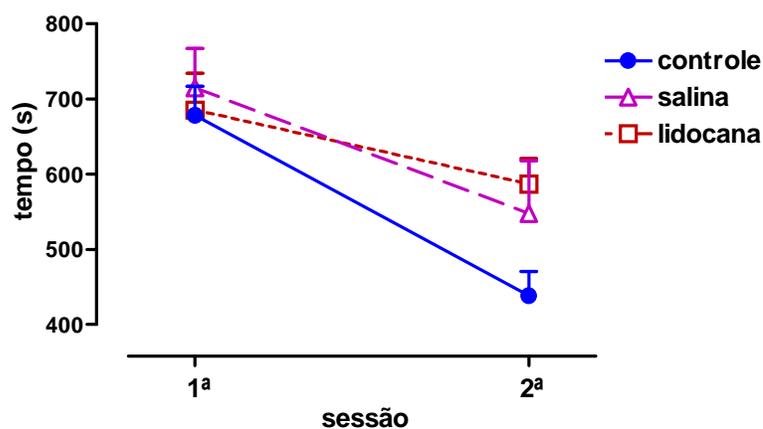


Figura 9. Efeito da infusão de lidocaína (4%) no estriado *ventrolateral* de ratos. O gráfico expressa as médias \pm EPM do tempo gasto para o consumo das cinco baratas em cada sessão.

Os resultados apresentados na Figura 10 mostram que a infusão de lidocaína na porção *ventrolateral* do estriado provocou um aumento significativo da média da latência para iniciar o ataque às baratas, em relação ao grupo controle e ao salina ($F(2,28) = 15,67$; $p \leq 0,001$). Houve diferenças significantes também entre as sessões ($F(1,28) = 12,56$; $p \leq 0,01$) e na interação entre grupos e sessões ($F(2,28) = 13,56$; $p \leq 0,001$). ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls.

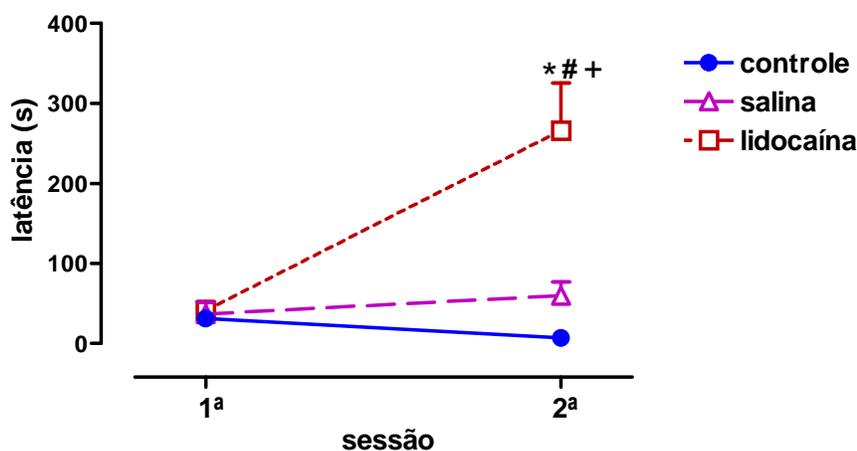


Figura 10. Efeito da infusão de lidocaína (4%) no estriado *ventrolateral* de ratos sobre a latência para iniciar o ataque às baratas. O gráfico expressa as médias \pm EPM. * $p \leq 0,001$, comparado ao grupo controle; # $p \leq 0,001$, comparado ao grupo salina; + $p \leq 0,001$, comparado ao mesmo grupo da 1ª sessão, (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls).

A Figura 11 mostra o efeito da lidocaína sobre o tempo de latência para capturar a primeira presa. Houve diferença significativa entre os grupos ($F(2,28) = 14,02$; $p \leq 0,001$), entre as sessões ($F(1,28) = 11,24$; $p \leq 0,01$), e na interação entre ambos os fatores ($F(2,28) = 11,90$; $p \leq 0,001$). ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls.

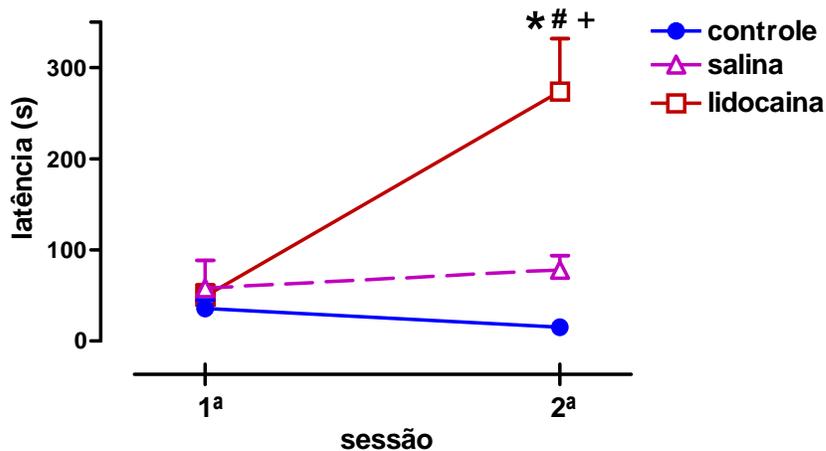


Figura 11. Efeito da infusão de lidocaína (4%) no estriado *ventrolateral* de ratos sobre a latência para a 1ª captura. O gráfico expressa as médias \pm EPM. * $p \leq 0,001$, comparado ao grupo controle; # $p \leq 0,001$, comparado ao grupo salina; + $p \leq 0,001$, comparado ao mesmo grupo da 1ª sessão, (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls).

Os animais que receberam lidocaína na sessão 2 fizeram um número maior de capturas após os 15 min. Isso é observado no gráfico da Figura 12. Houve uma diferença significativa entre os intervalos de observação ($F(11,308) = 41,70$; $p \leq 0,001$), bem como na interação entre os intervalos e os grupos ($F(22,308) = 3,56$; $p \leq 0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos ($F(2,28) = 2,84$; $p \leq 0,07$). ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls.

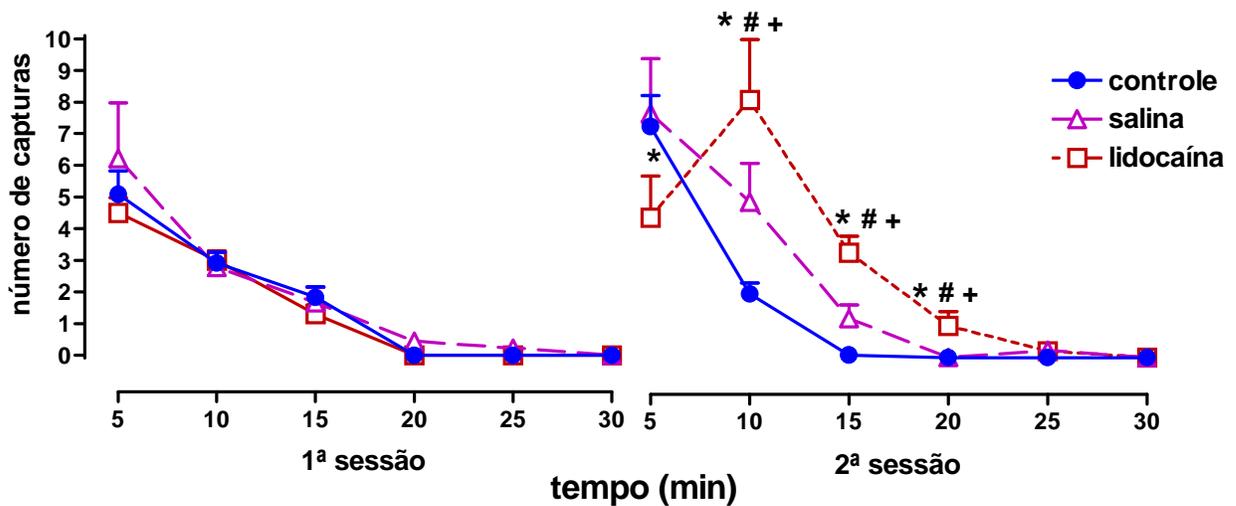


Figura 12. Efeito da infusão de lidocaína (4%) no estriado *ventrolateral* de ratos sobre o número de capturas. O gráfico expressa as médias \pm EPM. * $p \leq 0,001$, comparado ao grupo controle; # $p \leq 0,01$, comparado ao grupo salina; + $p \leq 0,001$, comparado ao mesmo grupo da 1ª sessão, (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls).

Os animais se aproximaram mais vezes das presas sem capturá-las logo após receber lidocaína, tal como pode ser observado na Figura 13. Houve diferença significativa entre: os grupos ($F(2,27) = 9,43$; $p \leq 0,001$), os intervalos de observação ($F(11,297) = 22,64$; $p \leq 0,001$), e na interação entre eles ($F(22,297) = 5,01$; $p \leq 0,001$). ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls.

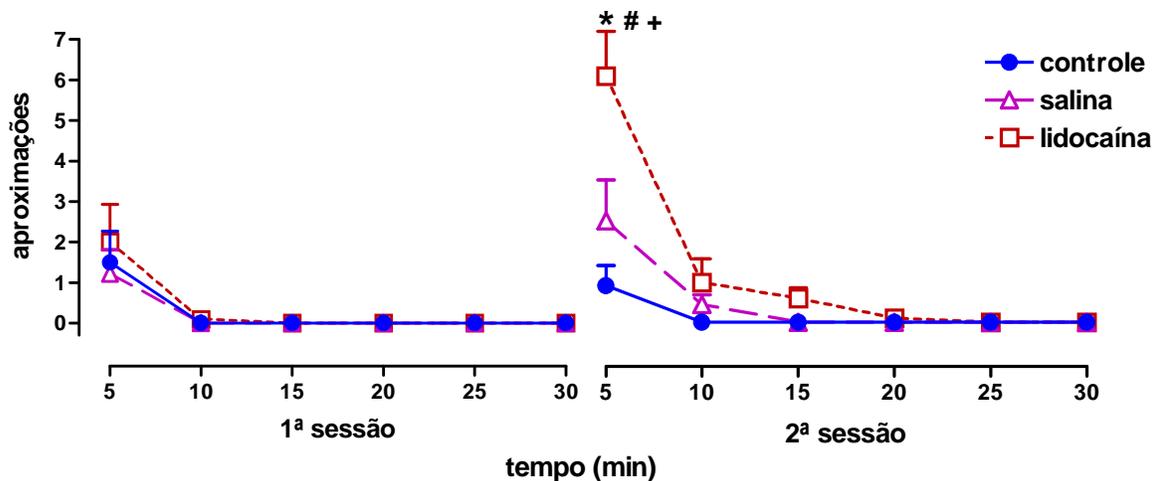


Figura 13. Efeito da infusão de lidocaína (4%) no estriado *ventrolateral* de ratos sobre o número de vezes que o rato se aproxima das presas sem capturá-las. O gráfico expressa as médias \pm EPM. * $p \leq 0,001$, comparado ao grupo controle; # $p \leq 0,01$, comparado ao grupo salina; + $p \leq 0,001$, comparado ao mesmo grupo da 1ª sessão, (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls).

A Figura 14 mostra o efeito da lidocaína sobre o número de vezes que as presas escapam dos ratos. A lidocaína provocou um aumento significativo ($F(2,28) = 5,46$; $p \leq 0,01$) dos escapes. Entre os intervalos de observação e na interação de ambos os fatores as diferenças também foram significantes: ($F(11,308) = 15,52$; $p \leq 0,001$) e ($F(22,308) = 2,58$; $p \leq 0,001$), respectivamente. ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls.

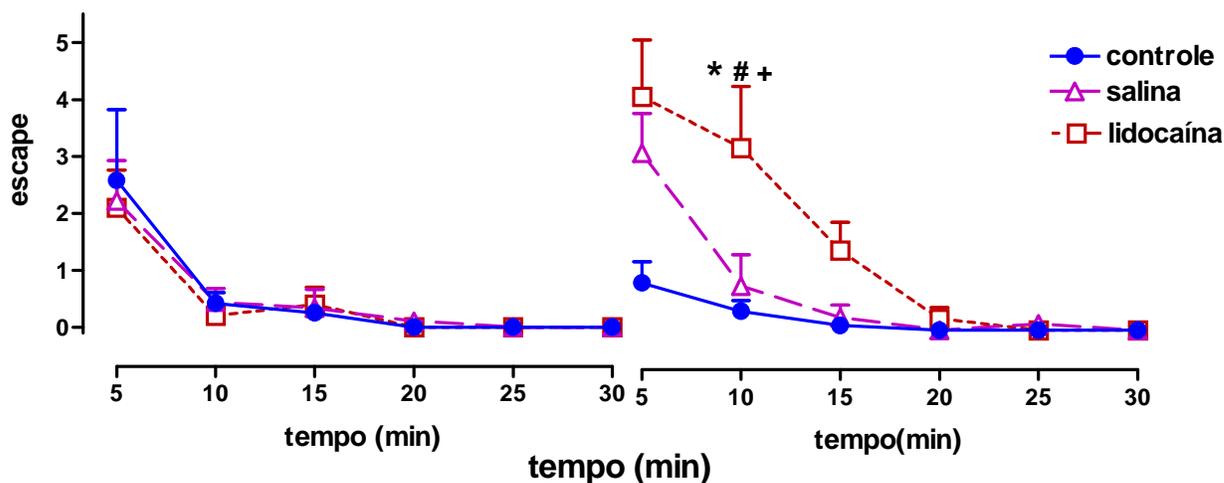


Figura 14. Efeito da infusão de lidocaína (4%) no estriado *ventrolateral* de ratos sobre o número de vezes que o rato deixa as baratas escaparem. O gráfico expressa as médias \pm EPM. * $p \leq 0,05$, comparado ao grupo controle; # $p \leq 0,05$, comparado ao grupo salina; + $p \leq 0,05$, comparado ao mesmo grupo da 1ª sessão, (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls).

A Figura 15, na próxima página, mostra o efeito da lidocaína sobre o número de presas abatidas pelos ratos. Houve diferença significativa ($F(2,28) = 0,64$; $p \leq 0,001$) entre os grupos; entre os intervalos de observação ($F(11,308) = 43,67$; $p \leq 0,001$) e na interação de ambos os fatores ($F(22,308) = 8,05$; $p \leq 0,001$). ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls.

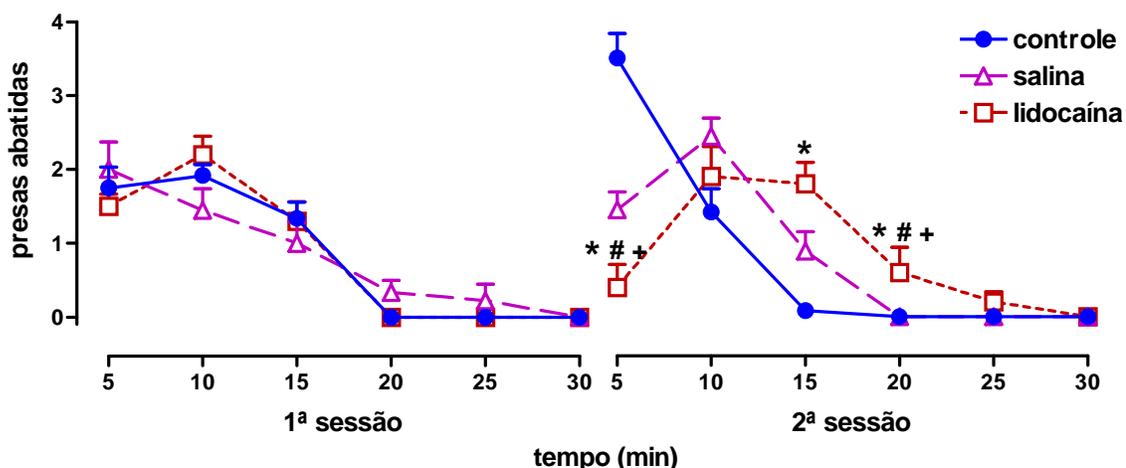


Figura 15. Efeito da infusão de lidocaína (4%) no estriado *ventrolateral* de ratos sobre o número de presas abatidas pelos ratos. O gráfico expressa as médias \pm EPM. * $p \leq 0,05$, comparado ao grupo controle; # $p \leq 0,05$, comparado ao grupo salina; + $p \leq 0,05$, comparado ao mesmo grupo da 1ª sessão, (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls).

5.2. Descrição qualitativa do comportamento predatório do rato sob o efeito da lidocaína

Sob o efeito da lidocaína, pode ocorrer, primeiramente, um entre estes três comportamentos:

- O animal permanece parado, olhando as baratas que entram na caixa. Quando elas se aproximam dele, ele nada faz de imediato, como se elas não existissem. Isso ocorre com muito pouca frequência.
- Assim que as baratas entram na caixa de observação, o rato se direciona até elas, cheira-as e fica estático por alguns segundos. Elas se afastam dele e ele novamente vai até elas, cheira-as, e fica parado, como se tivesse se esquecido de como é o procedimento de caça. Isso é o que mais ocorre.
- O animal vai até as baratas e, assim que elas entram na caixa, ele faz um movimento como se quisesse se projetar para cima da barata, para dar um bote, mas algo o impede, e ele permanece na ameaça. Isso também ocorre com muito pouca frequência.

Na seqüência, o rato agarra a presa mas ela escapa, dando a impressão de que o rato não sabe o que fazer com ela. Sem a lidocaína, o rato normalmente agarra firmemente a barata, geralmente com as patas dianteiras, e começa a devorá-las pela cabeça. Se ele pegar a barata e ela estiver com a sua parte traseira voltada para a boca do rato, ele a gira e começa a comê-la pela cabeça.

Muitas vezes, o rato sob efeito da lidocaína captura a barata com a boca e fica andando com ela presa na boca (por cerca de 2 s), sem colocar as patas nela. Depois pára, fica estático por mais uns dois segundos, como se estivesse analisando o que deve ser feito. Então, finalmente a devora usando as patas.

Sem o efeito da lidocaína, quando o rato está devorando uma barata, ou acabou de capturar uma, ele a larga assim que observa o movimento de outra que passa bem próximo dele. E, num movimento rápido e certo, ele faz outra captura. Esse tipo de comportamento não foi observado no rato que está sob o efeito da lidocaína.

Em suma, enumerando as ações observadas, tem-se:

a) na primeira sessão, quando o rato ainda não recebeu lidocaína e entra pela primeira vez em contato com as baratas, ele:

- 1º) se aproxima das presas;
- 2º) cheira-as;
- 3º) agarra-as;
- 4º) começa a comê-las pela cabeça.

Há duas partes do corpo das baratas que o rato não come, as asas e as pernas.

b) na segunda sessão, o rato que não recebeu lidocaína:

- 1º) enfia a cabeça no buraco da caixa, por onde as baratas são introduzidas;
- 2º) tenta agarrar uma barata antes mesmo de elas entrarem na caixa e, na maioria das vezes, é bem sucedido;

3º) começa a comê-las pela cabeça. A velocidade com que ele agora come é maior.

c) na segunda sessão, o rato que recebeu lidocaína:

- 1º) percebe que as baratas entraram na caixa (ele cheira o ar);

- 2º) cheira as baratas que se aproximam dele;
- 3º) tenta capturá-las com a boca;
- 4º) perambula pela caixa, ou fica estático, com a barata na boca;
- 5º) tenta segurar a barata com as patas;
- 6º) demora a ir atrás de outra;
- 7º) come as baratas com dificuldade.

6. Discussão

Em nosso experimento foram utilizadas as baratas *Picnocellus surinamensis* como presas porque são insetos adequados para a análise do comportamento predatório. Isso, no sentido de que essas baratas são de fácil manipulação para o experimentador (elas não pulam, não voam). Outrossim, são insetos inofensivos (dentro das condições em que são reproduzidas e criadas) e os ratos não têm medo delas. Além disso, as baratas contribuem com o seu grande valor hedônico, pois, mesmo havendo ração disponível, os ratos as capturam e as consomem (COMOLI et al., 2005).

Os ratos foram submetidos a jejum de 24 h para garantir a ocorrência da caça predatória, uma vez que a fome é um dos fatores motivacionais para eliciar o comportamento predatório dos animais (ROBBINS; EVERITT, 1999). O tempo médio total gasto pelos ratos durante a predação das baratas foi menor do que 30 min (10,14 ± 1,40 min).

Na primeira sessão, todos os ratos entraram em contato com as baratas pela primeira vez. Na segunda sessão, eles se demonstraram mais eficientes no ato de caçar e, por isso, demandaram menos tempo para consumi-las do que na primeira sessão (ver o gráfico na Figura 9, página 35).

O aumento significativo da latência para iniciar o ataque às baratas, observado no gráfico da Figura 10, na página 36, expressa o efeito da lidocaína na inativação da

porção *ventrolateral* do estriado. O bloqueio de canais de sódio causado pela lidocaína impediu a transmissão do impulso nervoso nessa região. Há alguns itens para se levar em consideração:

- a) a SNc e a ATV são estruturas que se localizam anatomicamente muito próximas, e os feixes de fibras dopaminérgicos que as compõem formam uma camada contínua, dificultando a definição exata dos limites entre ambos os feixes (WISE, 2004);
- b) a depleção de dopamina na porção *ventrolateral* do estriado prejudica a função motora, incluindo a manipulação de comida pelos ratos (SALAMONE, 1993);
- c) o circuito amigdalar, durante a caça predatória, está altamente ativado, enquanto que na ingestão normal de comida sua ativação é mais fraca (COMOLI et al., 2005);
- d) o estriado tem a função de promover a integração de informações que chegam das diversas áreas corticais, conforme proposto por GRAYBIEL (1998).
- e) o estriado *ventrolateral* (cuja função relaciona-se com o controle dos movimentos orofaciais e das patas dianteiras) recebe projeções dopaminérgicas da região localizada caudalmente ao núcleo rubro (retro-rubral, RR) (COMOLI et al., 2005).

Sob o efeito da lidocaína, os ratos iniciaram a captura, eles foram em busca do alimento, porém, apresentando dificuldade. Há indícios de que a dificuldade seja motora, pois, no gráfico da Figura 11, na página 37, nota-se que o rato demorou mais para capturar a primeira presa. Lembrar que o estriado faz conexões com o núcleo rubro, que está envolvido com o controle dos movimentos orofaciais e das patas dianteiras (COMOLI et al., 2005), e essa conexão foi bloqueada pela lidocaína.

O gráfico da Figura 13, na página 38, demonstra que o número de vezes que o rato se aproximou das presas e não as capturou foi muito maior no grupo lidocaína. O fato de o rato se aproximar da presa e não conseguir capturá-la pode significar dificuldade no processamento da informação, de ordem motora (já que se trata de inativação do estriado).

A lidocaína também afetou o comportamento de capturar a presa. Isso se observa no gráfico da Figura 12, na página 38, referente ao número de capturas. Dentro do primeiro intervalo de 5 min, o grupo lidocaína efetuou um número significativamente menor de capturas, depois aumentou nos próximos intervalos até os 20 min. Isso

porque, ao capturar as baratas, eles tiveram dificuldade para segurá-las. A partir dos 15 min, os ratos dos grupos salina e controle já haviam capturado todas as baratas, por isso, o número de capturas caiu para zero. Nesse momento, provavelmente a lidocaína já não estivesse mais fazendo efeito (TEHOVNIK; SOMMER, 1997), mas o atraso no início da sessão fez com que os ratos do grupo lidocaína ainda mantivessem o comportamento de captura. Agarrar a comida requer o comando da musculatura das patas dianteiras de uma maneira diferente daquele executado durante a aproximação dos ratos às presas. Algumas vezes o comando é direcionado para a musculatura orofacial (o rato captura a barata, primeiramente, com a boca). Ou seja, um novo movimento é iniciado, um novo controle de movimentos mais finos pelo estriado deve ocorrer.

A dificuldade para segurar as presas é confirmada no gráfico da Figura 14, na página 39. O ato de segurar a barata para comê-la foi prejudicado e é observado pelo número de vezes que a barata escapa do rato, depois que ele conseguiu agarrá-la. O número de escapes pelo grupo lidocaína é significativamente maior nos intervalos entre 10 e 15 min, conforme observa-se no gráfico da Figura 14, na página 39. Notar que, na primeira sessão, os animais praticamente não deixaram as presas escaparem e, o grupo controle, a partir dos 10 min (em ambas sessões) não deixou as presas escaparem porque já as havia consumido. Essa incapacidade de realizar o movimento (apraxia) está diretamente relacionada com o mau funcionamento do estriado (STEDMAN, 1979).

O número de presas abatidas é um parâmetro que nos serve como apoio para confirmar o efeito da lidocaína sobre os movimentos executados no comportamento de capturar as presas. Da mesma forma que ocorreu nas capturas, o gráfico da Figura 15, na página 40, apresenta um atraso na execução de movimentos. Na segunda sessão, até os 20 min, o grupo lidocaína continuou abatendo presas. Já na primeira sessão, no mesmo intervalo de 20 min, todos os ratos deixaram de abater presas, pois já haviam consumido todas elas.

Dentre os sete parâmetros medidos neste experimento, todos demonstraram uma alteração no comportamento predatório do rato. Com especial atenção, destacam-se três deles:

- a) latência para iniciar o ataque às baratas;
- b) número de vezes que o rato se aproximou das presas sem capturá-las;
- c) número de vezes que as presas escaparam do rato.

Houve aumentos significativos desses três parâmetros. Isso reforça nossa suspeita de que a porção *ventrolateral* do estriado está, de fato, envolvida com a atividade predatória do rato. A alteração motora (apraxia) deve estar implicada no processo. Faz-se necessário, no entanto, aprimorar o estudo com drogas que possibilitem uma inativação irreversível da estrutura em questão e, também, com drogas que apresentem ação seletiva nos receptores envolvidos no processo.

7. Conclusões

- Testar a inativação do estriado *ventrolateral* com a lidocaína foi importante para ratificarmos o tempo de atividade dessa droga.
- Pudemos detectar déficits na atividade predatória, conforme intencionávamos.
- A pesquisa deve continuar com o uso de drogas que promovam inativação irreversível e, também, com drogas mais seletivas.

8. Referências

1. ALDRIDGE, J.W; BERRIDGE, K.C.; ROSEN, A.R. Basal ganglia neural mechanisms of natural movement sequences. **J Physiol Pharmacol**, v. 82 (8 - 9), p. 732 - 739, Sep, 2004.
2. ALEXANDER, G.E.; De LONG, M.R.; STRICK, P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. **Annual Review of Neuroscience**. v. 9, p. 357 - 381, 1986.
3. BEAR, M.F. et al. **Neurociências**: desvendando o sistema nervoso. 2.ed. São Paulo: Artmed, 2002.
4. BLACKBURN, J.R. et al. Dopamine and preparatory behavior: II. A neurochemical analysis. **Behavioural Neuroscience**, v. 103, 1, p. 15 - 23, 1989.
5. CANALES, J.J.; GILMOUR, G.; IVERSEN, S.D. The role of nigral and thalamic output pathways in the expression of oral stereotypies induced by amphetamine injections into the striatum. **Brain Research**. v. 856, p. 176 - 183, 1999.
6. CARD, J.P.; SWANSON, L.W.; MOORE, R.Y. The hypothalamus: an overview of regulatory systems. In: ZIGMOND, M.J. et al. **Fundamental neuroscience**. San Diego: Academic Press, 1999. p. 1013 - 1026.
7. COMOLI, E.; RIBEIRO-BARBOSA, E.R.; NEGRÃO, N.; GOTO, M.; CANTERAS, N. S. Functional mapping of the prosencephalic systems involved in organizing predatory behavior in rats. **Neuroscience**, v. 130, p. 1055 - 67, Mar, 2005.
8. CROMWELL, H. C. & BERRIDGE, K. C. Implementation of Action Sequences by a neostriatal site: a lesion mapping study of grooming syntax. **J. Neurosc.**, v. 16, p. 3444-3458, May, 1996.
9. CURIO, E. **The ethology of predation**. New York: Springer-Verlag, 1976.
10. GRAYBIEL, A. The basal ganglia and chunking of action repertoires. **Neurobiol Learning Memory**, v. 70, p. 119 - 136, 1998.
11. GERFEN, C.R. Basal ganglia. In: PAXINOS, G. **The rat nervous system**. 3. ed. Elsevier, p. 455 - 508, 2004.

12. JIAO, X.; PARÉ, W.P.; TEJANI-BUTT, S. Strain differences in the distribution of dopamine transporter sites in rat brain. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**.v. 27, p. 913 - 919, Jun, 2003.
13. KAISER, S.; SOLIAKOV, L.; WONNACOTT, S. Presynaptic neuronal nicotinic receptors: pharmacology, heterogeneity, and cellular mechanisms. In _____. **Handbook of experimental pharmacology**. Berlin: Springer Verlag, 2000.
14. KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSELL, T.M. In _____. **Princípios da Neurociência**. Tradução: A. C. Guedes Pereira. 4. ed. São Paulo: Manole, 2003. Tradução de: Principles of Neural Science.
15. LENT, R. In _____. **Cem bilhões de neurônios**: conceitos fundamentais de neurociência. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001.
16. MAZAROLLE, W.; YOUNG, C.; AFFUSO, J. The effects of apomorphine on the conditioned predatory behavior of rats. In: Petersheim Academic Exposition, 1999. New Jersey.
17. MENESES, M.S.; TEIVE, H.A.G. Anatomofisiologia dos gânglios da base. In: _____. **Doença de Parkinson**: aspectos clínicos e cirúrgicos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
18. MINK, J.W. Basal Ganglia. In: ZIGMOND, M.J. et al. **Fundamental neuroscience**. San Diego: Academic Press, 1999. p. 951 - 971.
19. PAXINOS, G. & WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. 2.ed. San Diego: Academic Press, 1986.
20. ROBBINS, T.W.; EVERITT, B.J. Motivation and reward. In: ZIGMOND, M.J. et al. **Fundamental neuroscience**. San Diego: Academic Press, 1999. p. 1245 - 1260.
21. SALAMONE, J.D. The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. **Behavioural Brain Research**. v. 61, p. 117 - 133, Dec, 1993.
22. SANTOS, L.M. dos. **Levantamento bibliográfico sobre drogas que agem nos receptores nicotínicos na doença de Parkinson**. Curitiba, 2004. 34 f. Monografia (Especialização em Farmacologia) - Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.
23. SCHIEBER, M.H. Voluntary descending control. In: ZIGMOND, M.J. et al. **Fundamental neuroscience**. San Diego: Academic Press, 1999. p. 933.

24. SQUIRE, L.R.; KANDEL, E.R. In _____. **Memória: da mente às moléculas.** Tradução: Carla Dalmaz. Porto Alegre: Artmed, 2003. Tradução de: Memory: from mind to molecules.
25. STEDMAN. **Dicionário médico.** Tradução: Sérgio A. Teixeira. 23. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1979. Tradução de: Stedman medical dictionary.
26. SWANSON, L.W. et al. Organization of nervous systems. In: ZIGMOND, M.J. et al. **Fundamental neuroscience.** San Diego: Academic Press, 1999. p. 9 - 40.
27. TEHOVNIK, E.J.; SOMMER, M.A. Effective spread and timecourse of neural inactivation caused by lidocaine injection in monkey cerebral cortex. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 74, p. 17 - 26, Jan, 1997.
28. TINSLEY, M.R.; REBEC, G.V.; TIMBERLAKE, W. Facilitation of preparatory behavior in an artificial prey paradigm by D1-subfamily dopamine receptor activation. **Behavioural Brain Research**, v. 114, p. 23 - 30, Mar, 2000.
29. VOORN, P. et al. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. **Trends in Neuroscience**, v. 27, n. 8, p. 468 - 474, Aug, 2004.
30. WHITE, N.M. The role of stimulus ambiguity and movement in spatial navigation: a multiple memory systems analysis of location discrimination. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 82, 216 – 229, 2004.
31. WISE, R.A. Dopamine learning and motivation. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 5, p. 1 - 12, 2004.
32. WOODS, S.C.; STRICKER, E.M. Food intake and metabolism. In: ZIGMOND, M.J. et al. **Fundamental neuroscience.** San Diego: Academic Press, 1999. p. 1091 - 1109.
33. ZHENG, T.; WILSON, C.J. Corticostriatal combinatorics: the implications of corticostriatal axonal arborizations. **J Neurophysiol**, v. 87, p. 1007 - 1017, Feb, 2002.